

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 140

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention : DES Oncologie option radiothérapie

PAR

Loo Maxime
02/01/1990 à Toulouse

Relation dose-effet dans le traitement des métastases cérébrales par radiothérapie
en conditions stéréotaxiques

Président de thèse : Professeur Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal

Directeur de thèse : Docteur Jean-Baptiste Clavier



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- (1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- (1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11)** M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
 DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

 BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
 DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047	S/nb (1) (8) Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04 Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRPô CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie PO196	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie -Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01 Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle) Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	---	--------------------------

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie -virologie 45.01 Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	Histologie, Embryologie et Cytogénétique 42.02 (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
HERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)* BERTHEL Marc (Gériatrie)
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)* BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales) MULLER André (Thérapeutique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03 BRECHENMACHER
 Claude (Cardiologie) / 01.07.99 BRETTESS Jean-Philippe
 (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10 BROGARD Jean-Marie
 (Médecine interne) / 01.09.02 BUCHHEIT Fernand
 (Neurochirurgie) / 01.10.99 BURGHARD Guy (Pneumologie) /
 01.10.86
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) /
 01.09.15 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95 CINQUALBRE
 Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12 CLAVERT Jean-
 Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16 COLLARD Maurice
 (Neurologie) / 01.09.00
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire)
 /01.09.11 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17 DOFFOEL
 Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02 FISCHBACH
 Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016 FLAMENT Jacques
 (Ophtalmologie) / 01.09.2009
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03 GUT
 Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
 KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87
 KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
 KIRN André (Virologie) / 01.09.99
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07

KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) /
 01.10.98 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique)
 /01.09.2011 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10 LUTZ
 Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03 MAITRE
 Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14 MANTZ
 Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011 MOSSARD
 Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009 OUDET Pierre
 (Biologie cellulaire) / 01.09.13 PASQUALI Jean-Louis
 (Immunologie clinique) / 01.09.15 PATRIS Michel
 (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98 RITTER
 Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02 ROEGEL
 Emile (Pneumologie) / 01.04.90 RUMPLER Yves (Biol.
 développement) / 01.09.10 SANDNER Guy
 (Physiologie) / 01.09.14 SAUVAGE Paul (Chirurgie
 infantile) / 01.09.04 SCHAFF Georges (Physiologie) /
 01.10.95 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) /
 01.09.01 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne)
 / 01.08.11 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87 SICK
 Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06

STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) /
 01.09.16 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
 WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie)
 - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI
 LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême 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 à 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 les crimes.

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 resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

*Ainsi donc,
il y a encore des temples debout, Une*

étoile

a bien encore de la lumière.

Rien,

rien n'est perdu.

Ho-

sanna.

Paul Celan

A ceux qui m'aiment,

A ceux que j'aime.

Remerciements

Aux Professeur Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal, Professeur Anne Laprie, Docteur Jean-Baptiste Clavier, Docteur Jonathan Khalifa, Docteur Pierre Graff-Cailleaud, Docteur Yvan Pin, Docteur Alicia Thierry, Docteur Audrey Keller.

Table des matières

Article 1 : Relation dose-effet dans le traitement des métastases cérébrales par radiothérapie en conditions stéréotaxiques : état de l'art et revue de la littérature	19
1. INTRODUCTION	19
2. RADIOBIOLOGIE DES HAUTES DOSES	20
2.1 <i>Modèle linéaire quadratique</i>	20
2.2 <i>Dose biologique effective</i>	22
2.3 <i>Nouvelle radiobiologie ?</i>	23
3. TECHNIQUE DE TRAITEMENT	29
3.1 <i>Machines de traitement</i>	29
3.2 <i>Facteurs physiques</i>	32
3.3 <i>Volume cible et prescription</i>	33
4. RESULTATS CLINIQUES : EFFICACITE ET TOLERANCE	35
4.1 <i>Relation dose-efficacité</i>	36
4.2 <i>Fraction unique ou multiples ?</i>	41
4.3 <i>Volume tumoral et efficacité</i>	46
4.4 <i>Relation dose-toxicité</i>	50
5. CONCLUSION.....	55
6. BIBLIOGRAPHIE.....	56
Article 2: Single-fraction radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy in patients with brain metastases: a comparative study	75
1. INTRODUCTION	76
2. MATERIALS AND METHODS	77
2.1 <i>Patient selection</i>	77
2.2 <i>Stereotactic radiation therapy technique</i>	77
2.3 <i>Follow-up</i>	79
2.4 <i>Statistical analysis</i>	79
3. RESULTS	80
3.1 <i>Patients and lesions characteristics</i>	80
3.2 <i>Local control</i>	82
3.3 <i>Distant brain progression-free and overall survivals</i>	84
3.4 <i>Radionecrosis</i>	87
4. DISCUSSION.....	88
5. CONCLUSION.....	93
6. BIBLIOGRAPHY.....	94
Conclusion générale.....	102

Article 1 : Relation dose-effet dans le traitement des métastases cérébrales par radiothérapie en conditions stéréotaxiques : état de l'art et revue de la littérature.

M. Loo^a, J-B. Clavier^a.

^aService de radiothérapie, Centre Paul Strauss, Strasbourg

1. Introduction :

Les métastases cérébrales sont une des complications les plus fréquentes des patients atteints de cancer et apparaissent chez 20 à 40% d'entre eux(1). Un des traitements de choix est la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (*SRT*), introduite en 1951 par le neurochirurgien Lars Leksell. Il s'agit d'une irradiation d'un petit volume à forte dose avec une précision millimétrique et épargne des tissus sains environnants dits organes à risques (OAR). On parle de radiochirurgie en cas de traitement délivré en dose unique, de radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée ou normofractionnées (1,8 à 2Gy par fraction).. Elle aurait une efficacité comparable à la chirurgie bien qu'aucun essai randomisé n'existe (2–4). L'irradiation de l'encéphale in toto (EIT) est le traitement historique des métastases cérébrales. Il peut entraîner des complications neurocognitives.

L'association de la SRT à l'EIT permet un meilleur contrôle local (environ 80% de contrôle local à 1 an *versus* 71-75%) et régional intracérébral (environ 78% de contrôle à 1 an *versus* 60%) mais sans différence en termes de survie globale (5,6). Le meilleur contrôle local observé peut être attribué à l'augmentation de la dose totale délivrée. Cependant, l'association peut conduire à un déclin neurocognitif plus important(7), qui est d'autant plus à redouter que la survie des patients s'améliore avec les nouvelles thérapeutiques systémiques (thérapies ciblées, immunothérapie).

La *SRT* seule a une efficacité élevée avec plus de 75% de contrôle local à 1 an dans les séries les plus récentes(8–10) et une toxicité faible.

L'accessibilité à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques s'est considérablement améliorée ces dernières années. On assiste à un développement majeur de cette technique, avec des avancées importantes dans la précision, la reproductibilité ou le confort du patient avec notamment des traitements possibles sans cadre invasif, et des temps de séances réduits. Bien que le récent rapport de l'ICRU 91(11) ait recensé l'ensemble des connaissances acquises afin d'homogénéiser les pratiques, elles restent très variables et difficilement comparables, notamment en ce qui concerne l'administration de la dose et les schémas d'irradiation utilisés. La radiochirurgie, modalité historique décrite dans l'essai du RTOG 90-05(12) était le standard de traitement. Les avancées techniques ont permis l'apparition de la *SRT* hypofractionnée. Sur le plan radiobiologique, le fractionnement permet une augmentation de la dose biologique effective tout en épargnant les tissus sains. En cas de tumeur volumineuse ou à proximité d'organes sensibles, le traitement fractionné aurait une efficacité supérieure et une toxicité plus faible par rapport à une fraction unique. A l'heure actuelle, la dose et le fractionnement idéal reste inconnu et peu de données existent. Il est également possible que ces hautes doses par fraction soient à l'origine de nouveaux concepts radiobiologiques(13). Le but de cet article est de présenter l'état actuel des connaissances radiobiologiques et techniques de l'irradiation en conditions stéréotaxiques et d'explorer la relation dose-effet dans le traitement des métastases cérébrales.

2. Radiobiologie des hautes doses :

2.1. Modèle linéaire quadratique :

La relation entre la dose d'irradiation et la survie cellulaire est exprimée par le modèle linéaire quadratique, classiquement démontré pour des doses par fraction jusqu'à environ 6 Gy(14). Ce

modèle, éprouvé par des données *in vitro* et *in vivo*, représente la fraction de cellules survivantes après une dose donnée d'irradiation. Initialement, le logarithme de la fraction des cellules survivantes (S) est proportionnel à la dose (D , en Gy) de manière linéaire avec un degré de pente $-\alpha$ telle que $S = \exp(-\alpha D)$. Lorsque la dose augmente, la fraction de cellules survivantes S diminue plus rapidement et devient dépendante de la dose D et de la dose au carré D^2 telle que $S = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$. La réponse d'un tissu à l'irradiation est caractérisée par le rapport α/β , exprimé en Gy, qu'il soit du tissu sain ou malin peu prolifératif, par exemple 2 Gy pour du tissu sain cérébral, ou du tissu malin plus prolifératif, généralement égal à 10 Gy environ. A ce rapport s'ajoute l'influence du microenvironnement (par exemple vasculaire) et la capacité des cellules à se réparer. Tout cela constitue les « 5 R » de la radiobiologie : réparation, redistribution, réoxygénation, repopulation, radiosensibilité intrinsèque(15). Dans le but de diminuer la toxicité aux tissus sains, le concept de multiples petites doses par fraction quotidienne (aux alentours de 2 Gy) plutôt qu'une seule haute dose en fraction unique est le standard de traitement. Ce schéma classique est depuis longtemps éprouvé par des données cliniques et pré-cliniques(14). La connaissance des effets de plus hautes doses par fraction reste moins documentée.

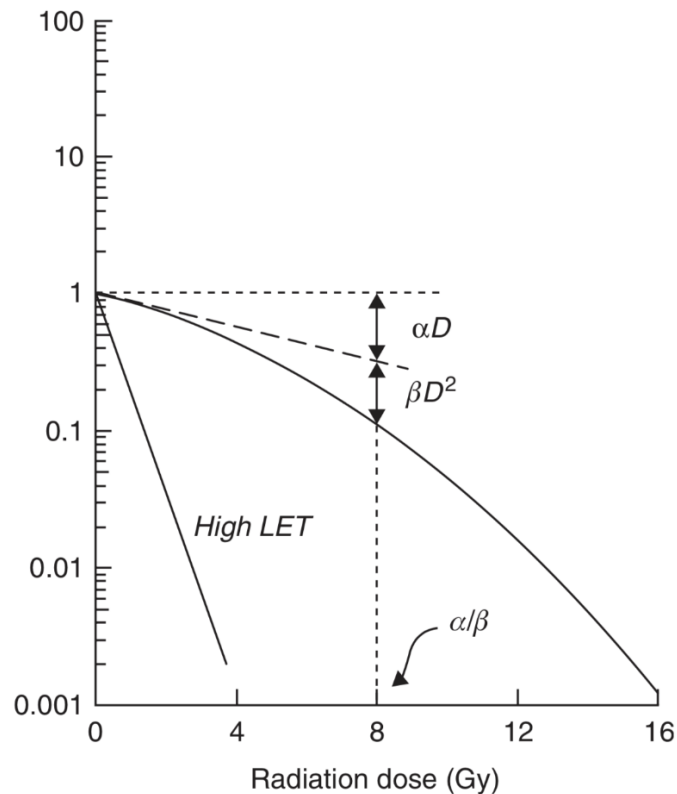


Figure 1 : Modèle linéaire quadratique, d'après Joiner et Kogel(14)

2.2. Dose biologique effective :

Grâce au modèle linéaire quadratique, on peut calculer la dose biologique effective (BED) (en Gy) pour un ratio α/β donné (radiosensibilité), telle que $BED_{\alpha/\beta} = D[1 + d/(\alpha/\beta)]$, où D , en Gy, est la dose totale et d , en Gy, est la dose par fraction. La BED permet de comparer différents schémas d'administration de dose entre eux, pour des tissus à renouvellement lent (effets dits « tardifs ») ou rapide (effets dits « aigus »). Elle permet d'évaluer l'efficacité attendue d'une irradiation et par extension sa tolérance.

Par exemple, si l'on calcule le BED_2 et le BED_{10} , pour un α/β de 2 et 10 Gy respectivement, dans le cas d'une tumeur maligne très proliférative au milieu d'un tissu sain comme le cerveau, pour une irradiation donnée en une unique fraction de 14 Gy, on a : $BED_2 = 112$ Gy et BED_{10}

= 33,6 Gy. Si l'on donne 35 Gy en 7 fractions de 5 Gy, on a : $BED_2 = 122,5$ Gy et $BED_{10} = 52,5$ Gy. Soit une augmentation de la dose biologique effective de 9% pour le tissu sain et de 56% pour la tumeur. On voit déjà ici l'intérêt d'exploiter ce différentiel en administrant de hautes doses en plusieurs fractions plutôt qu'une.

2.3. Nouvelle radiobiologie ?

Actuellement, il existe un intense débat pour savoir si le modèle linéaire quadratique, et par conséquent la formule de la BED , est valable pour des doses par fraction au-delà de 6-10 Gy(13,16–20). Les uns pensent que le modèle linéaire quadratique et les classiques « 5 R » suffisent pour expliquer l'efficacité clinique des hautes doses par fraction, au moins jusqu'à 10 Gy par fraction et même raisonnablement jusqu'à 18 Gy, et que l'explication principale de l'efficacité accrue des hautes doses par fraction est l'augmentation de la BED (18,20), aussi permise par l'amélioration de l'imagerie de repositionnement et des techniques de traitements, qui permettent de délivrer une plus forte dose dans la tumeur avec un moindre volume de tissus sains irradiés. D'autres pensent que des facteurs nouveaux s'ajoutent, tels que des dommages endothéliaux cellulaires, vasculaires, des cellules souches ou des effets immunologiques(13,16,19,21–23) et que cela constitue de fait une nouvelle radiobiologie.

En effet, *Fuks et Kolesnick*(21) ont suggéré que les hautes doses par fractions entraînent de profonds dommages vasculaires en activant une apoptose endothéliale rapide (*via* l'acide sphingomyélinase) et induisent une hypoxie et une acidification du milieu, tous deux empêchant la réoxygénation. Mais ces résultats apparaissent bien plus modestes chez d'autres auteurs(24,25) ce qui pousse à la prudence quant aux conclusions sur le rôle des cellules endothéliales. Les dommages vasculaires de l'irradiation pourraient entraîner une plus grande

efficacité en lésant les capillaires nourriciers de la tumeur(22) mais pourraient tout aussi bien rendre la tumeur plus résistante en la rendant plus hypoxique et en sélectionnant des clones spécifiques. La première hypothèse, défendue par *Song et al.*, pourrait invalider le modèle *LQ* qui ne prend pas en compte ce genre de dommages. Toutefois, peu de données existent pour confirmer cette idée et certaines études *in vitro* la contredisent(26,27), notamment celle de *Barendsen et al.*, qui, contrairement à *Song et al.*, ne retrouvait pas de réduction supplémentaire possiblement secondaire à des dommages vasculaires des clones tumoraux dans les jours suivant l'irradiation à haute dose.

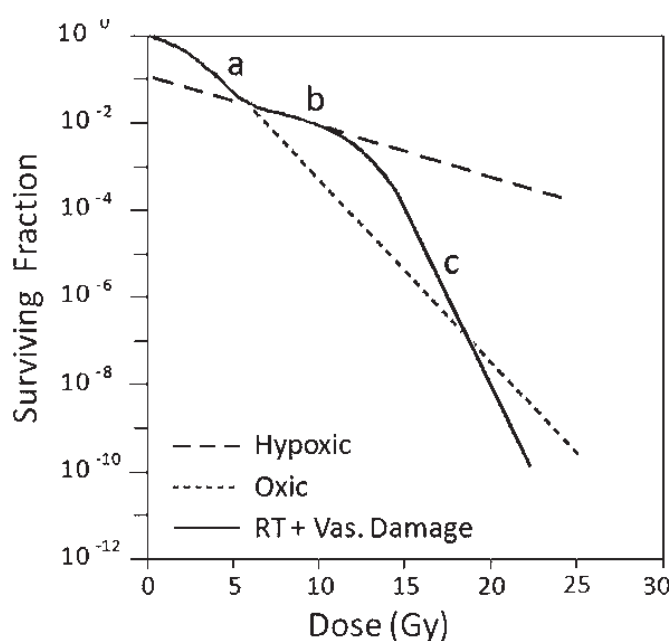


Figure 2 : Courbe hypothétique représentant la mortalité cellulaire secondaire aux dommages vasculaires selon la dose par fraction, d'après Song et al.(28)

La réponse aux doses entre 0 et 5 Gy est principalement due aux cellules normo-oxiques (a), entre 5 et 12 Gy par les cellules hypoxiques (b). Au-delà de 12 Gy, la mortalité cellulaire indirecte due aux dommages vasculaires s'ajoute (c).

L'autre hypothèse importante est le rôle de la stimulation immunitaire après irradiation et notamment dans le cadre de la *SRT* car son effet pourrait être plus élevée, en tout cas potentiellement différent. Peu décrit, l'effet dit « abscopal »(29,30) suscite beaucoup d'intérêt, surtout depuis le développement de l'immunothérapie comme traitement systémique associé, bien que toutes les tumeurs malignes ne soient pas immunogènes. Cependant, il semble délicat de transposer les résultats *in vitro in vivo* (qui donnent parfois des résultats opposés) et de nombreuses inconnues demeurent sur les schémas d'administration de la dose, notamment en terme de fractionnement, comme l'ont bien montré *Demaria et al.*(31,32) mais aussi *Lee et al.*(33) dans des études pré-cliniques.

L'hypoxie tumorale, qui est connue unanimement pour avoir un impact négatif sur l'efficacité de l'irradiation(34–36), semble jouer un rôle majeur dans la réponse observée après irradiation à hautes doses. Son corollaire radiobiologique est la réoxygénation inter-fraction. En effet, les études pré-cliniques(37,38) montrent une supériorité des traitements fractionnés sur un dose unique pour une même *BED* (qui est dépendant du modèle *LQ*) car ils permettent une réoxygénation de la tumeur et donc une radiosensibilité plus élevée. Cette caractéristique pourrait être à l'origine d'une moins bonne efficacité pour les traitements en fraction unique. De plus, les hautes doses entraînent un blocage du cycle cellulaire et une mort interphasique plus importantes que les doses conventionnelles. La repopulation est négligeable du fait d'un étalement court mais l'administration très rapide de la dose pourrait empêcher le développement de clones de cellules très prolifératives.

Tableau 1 : Avantages et inconvénients radiobiologiques de la SRT selon les 5 "R" par rapport à un schéma normofractionné classique, d'après A.Vaughan et S.D.Rao(39)

Paramètre	Inconvénient	Avantage
Réparation	Limite le nombre de cycles de dommage et réparation qui sépare la réponse tumorale de la toxicité du tissu sain	La précision de l'irradiation réduit la dose aux tissus sains et le besoin de fractionnement
Réoxygénation	Le traitement en peu de cycles réduit potentiellement la réoxygénation inter-fraction et ainsi augmente la radiorésistance	Aucun, mais l'administration de la dose en peu de cycles est potentiellement plus efficace que la dose unique
Repopulation	Aucun	Réduit beaucoup ou élimine la repopulation tumorale durant le traitement court, notamment pour les cellules souches tumorales radiorésistantes (clones)
Redistribution	Le nombre de fractions réduites affecte la distribution du cycle cellulaire des cellules viables restantes. Bien que la redistribution pourrait favoriser le fractionnement qui donne une plus grande probabilité d'irradier des cellules dans leur cycle le plus vulnérable, sa signification clinique reste inconnue	<i>Cf inconvénient</i>
Radiosensibilité	Aucun	Réduit la variabilité de la radiosensibilité tumorale observée dans « l'épaule » de la courbe de survie des cellules. Les hautes doses >10 Gy peuvent endommager les cellules endothéliales

Pour pallier à la difficulté d'extrapolation de la survie des lignées cellulaires du modèle linéaire quadratique aux hautes doses par fractions, qui tendrait à sous-estimer la mort cellulaire, plusieurs auteurs ont proposé des modèles alternatifs tels que : linéaire quadratique modifié, linéaire quadratique linéaire(17,40), linéaire quadratique cubique(14), courbe de survie universelle(41), linéaire quadratique généralisé(42). *Fowler et al.*(43) font toutefois remarquer qu'augmenter simplement le rapport α/β ajuste la courbe et a un rationnel biologique plus évident. A l'heure actuelle toutefois, aucune preuve *in vitro*(18,44–46) et *in vivo*(47) ne permet de considérer ces modèles comme meilleurs que le *LQ* classique. En particulier, *Mehta et al.* n'ont pas trouvé de différences cliniques entre le modèle *LQ* classique et la courbe de survie universelle (*USC*). De la même manière, *Brenner et al.*(18) pensent que le modèle *LQ* prend en compte aussi les autres mécanismes de mort cellulaire (apoptose, mutations létales) en plus de la classique mauvaise réparation des paires chromosomiques. Les auteurs soulignent qu'il n'existe pas d'arguments qui montrent que les processus de réparation soient saturés à hautes doses, au contraire ; premièrement, la courbe des réponses de tissus sains à l'irradiation correspond au modèle *LQ* jusqu'à des doses de 20 Gy(44), et deuxièmement, le taux et l'importance des lésions double-brins de l'ADN est similaire après une dose de 1 Gy et après 80 Gy(48). En ce qui concerne les données cliniques, les mêmes auteurs(20) ont montré une relation homogène entre la probabilité de contrôle tumoral et la *BED* d'après le modèle *LQ*, sans besoin de facteurs supplémentaires pour expliquer cette relation. En outre, un avantage était constaté dans les schémas multifractionnés dans le traitement des lésions cérébrales.

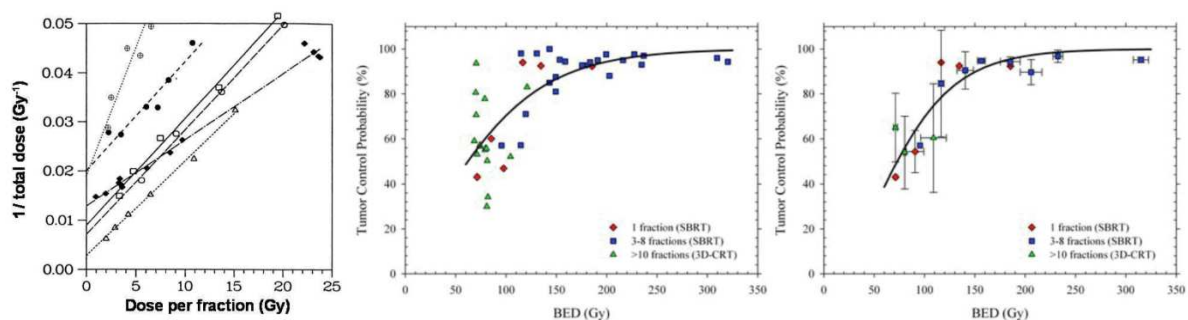


Figure 3 : Arguments pour la validité du modèle LQ dans la SRT.

A gauche, courbes iso effets de la réponse de tissus sains de murins. Le modèle LQ prédit les lignes droites passant par les points des données. Carré, rond, triangle vides : effets tardifs de la moelle spinale chez le rat. Losange plein : réactions aiguës de la peau chez la souris. Rond plein et rond-croix : effets aiguës et tardifs de la muqueuse intestinale murine. D'après Brenner et al.(18)

A droite, probabilité de contrôle tumoral (TCP) moyen en fonction de la BED (Gy_{10}) pour des carcinomes non à petites cellules pulmonaires stade I traités par fraction unique, 3-8 fractions ou en conformationnelle 3D classique, pondérée par le nombre de patients. Une BED donnée donne un TCP donné, quel que soit le mode d'administration de la dose. La ligne pleine est modélisée par le LQ et correspond aux données. D'après Brown et al.(49)

En résumé, Brown et al.(19) expose les possibles raisons de l'efficacité des hautes doses par fractions :

- Le modèle linéaire quadratique peut ne pas prédire correctement la mort cellulaire à haute dose. Le modèle peut la surestimer, et, de fait, surestimer les dommages aux tissus sains qui peuvent avoir un plus petit rapport α/β . Ceci autorise l'utilisation de plus hautes doses que prédites par le modèle en pratique courante.

- Il y a des effets non prédits par la radiobiologie classique comme un renforcement de l'immunité anti-tumorale et des dégâts collatéraux vasculaires.
- Les tumeurs pourraient n'être pas aussi hypoxiques qu'attendu, et donc elles ne bénéficieraient pas de l'effet de réoxygénation entre les doses dans un schéma multifractionné classique.
- Les avancées dans l'imagerie de contrôle, de repérage et de l'administration de la dose permettent de diminuer le volume de tissu sain irradié.

3. Technique de traitement :

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques administre de hautes doses en une ou quelques fractions avec un fort gradient de dose à l'intérieur de la cible. Elle nécessite donc une marge d'erreur technique minimale. Généralement, on appelle radiochirurgie (stereotactic radiosurgery, *SRS*) l'utilisation d'une dose unique dite « ablative » et radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (hypofractionated stereotactic radiotherapy, *HFSRT*) lorsque l'on administre la dose totale en quelques fractions, classiquement de 3 à 7 fractions.

3.1. Machines de traitement :

Actuellement, une grande variété de systèmes permet l'utilisation de cette technique. Les principaux sont :

- Systèmes à base de Cobalt (^{60}Co) : GammaKnife dont la version la plus récente est le modèle Perfexion (Elekta, Stockholm) qui possède 192 sources de Cobalt réparties sur

8 secteurs avec trois dimensions de collimateurs (4, 8 et 16 mm) dont le principe est la superposition de multiples isocentres de traitement dans la cible.

- Accélérateur linéaire robotique : CyberKnife (Accuray, Sunnyvale), photons de 6 MV avec bras robotique. Son imagerie stéréoscopique planaire de repositionnement permet le traitement par des faisceaux non coplanaires et non isocentriques sur une cible mobile ou non.
- Accélérateur linéaire dédié avec gantry (LINAC) : par exemple Novalis Tx (Brainlab, Munich), Novalis TrueBeam STX (Varian, Palo Alto), VersaHD (Elekta, Stockholm) avec des particularités propres, globalement des faisceaux de photons de haute intensité, collimateur multi-lames intégré, imagerie précise de repositionnement (ExacTrac, Brainlab), table à 6 degrés de liberté, etc.

La précision de ces systèmes et de l'immobilisation du patient est d'importance cruciale afin de réduire au minimum les erreurs intra-fraction, ou inter-fractions le cas échéant. Historiquement, le cadre dit de Leksell est un cadre invasif fixé dans la boîte crânienne avant la séance de radiochirurgie par GammaKnife (Elekta, Stockholm). Une boîte de référence faisant office de fiduciel est placée sur ce cadre pour le repositionnement. La précision est inférieure à 0,5 mm(50). Cette technique est invasive et inconfortable, avec des risques de saignements, infectieux et ne peut s'envisager raisonnablement que pour une fraction unique en terme de confort du patient. Depuis quelques années, de nombreux systèmes non-invasifs d'immobilisation(51–54) ont fait leur apparition comme les masques thermoplastiques dédiés, qui, associés à une imagerie de repositionnement précise(55) ont le même degré de précision qu'un cadre invasif(56–58) ainsi que la même efficacité(23,24), *cf infra*. De ce fait, ils permettent plus facilement de traiter en plusieurs fractions, avec des accélérateurs linéaires dédiés et un confort accru.



Figure 4 : A gauche, masque thermoformé pour traitement SRT sur LINAC. A droite, schéma de traitement par GammaKnife. D'après Mayo Foundation for Medical Education and Research.

Les propriétés dosimétriques de ces différentes machines varient de manière minime, et pourrait théoriquement avoir une influence sur l'efficacité et la tolérance de l'irradiation. Plusieurs études comparatives publiées retrouvent des résultats contradictoires. *Sio et al.(60)* ont montré que des plans de traitement de métastases cérébrales établis par GammaKnife ou CyberKnife étaient globalement comparables pour la couverture de la cible et la dose minimale de couverture mais que le CyberKnife avait des plans plus homogènes, un meilleur indice de conformité et un volume d'irradiation du tissu sain cérébral (V_{10}) supérieur, alors que *Wowra et al.(61)* ont montré de meilleurs plans avec le CyberKnife et une V_{12} inférieure, avec des résultats cliniques similaires (critères secondaires, cf *infra*). *Ma et al.(62)* ont rapporté une moindre irradiation du tissu sain avec le GammaKnife qu'avec le CyberKnife ou le Novalis avec une V_{12} discrètement plus faible (3,5 cc vs 5 cc environ pour 3 cibles données). *Treuer et al.(63)* ont comparé des plans de traitement par CyberKnife versus LINAC en SRS sur 23 lésions cibles et ont rapporté une minime meilleure couverture, conformité et dose minimale moyenne avec le CyberKnife mais avec une même V_{10} . Il faut noter qu'un traitement par GammaKnife

prend plus de temps, ce d'autant plus qu'il y a de cibles, que sur un *LINAC*(64). L'inhomogénéité de la dose est associée à une potentielle meilleure efficacité par une surimpression de la dose dans la cible dans des zones hypoxiques, ce qui confèrerait, par exemple, un avantage pour les tumeurs dites radiorésistantes. La série de *Lucia et al.*(65) a montré qu'une même dose délivrée par une même machine de traitement *LINAC* de manière homogène ou non modifiait le contrôle local en faveur de l'inhomogénéité (*cf infra*). Enfin, il faut savoir que d'un TPS (Treatment Planning System) à l'autre, l'utilisation d'un autre algorithme de calcul de dose peut faire varier la dose de plus de 15%(66).

3.2. Facteurs physiques :

L'effet de l'irradiation dépend de la dose (*cf supra*), mais des facteurs physiques peuvent influencer la réponse biologique : la durée de l'administration de la dose, le délai entre deux fractions, l'étalement total de la période de traitement.

L'augmentation de la durée d'administration de l'irradiation pendant une même fraction réduit l'efficacité car elle permet la réparation pendant la fraction d'évènements cellulaires sub-létaux(67). Cet allongement est à craindre sur GammaKnife lorsque les sources de cobalt sont en fin de vie, au contraire, le mode FFF (filter flattening free) disponible sur certains *LINAC* permet une augmentation du débit de dose et une réduction de la durée de la séance. L'augmentation de la durée entre les fractions ou de l'étalement total réduit aussi l'efficacité en autorisant la repopulation, mais une durée suffisante (24h) entre deux fractions permet une réoxygénation du tissu et augmente l'efficacité.

Une des caractéristiques physiques de l'irradiation de petits champs est, du fait d'une large pénombre, l'inhomogénéité du faisceau et de la dose délivrée avec un fort gradient de dose entre l'isocentre et la périphérie. Cette caractéristique est à l'origine d'une probable meilleure

efficacité thérapeutique(65) et cet effet supplémentaire est potentiellement sous-estimé par le modèle linéaire quadratique(14).

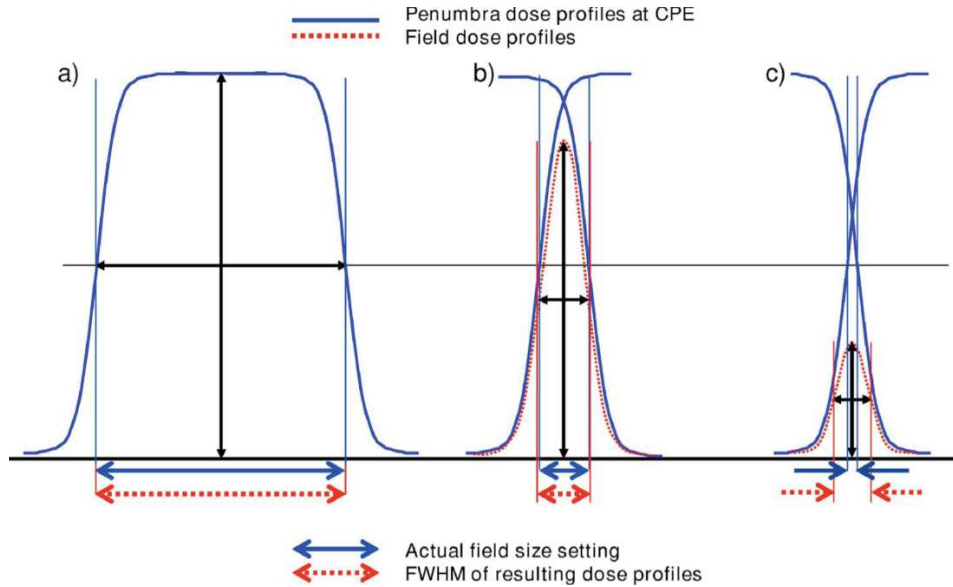


Figure 5 : Profil de dose des petits champs d'irradiation et effets de la pénombre
 a) taille du champ de même grandeur que la distance de diffusion des particules chargées à l'équilibre (CPE) avec peu d'erreur du champ irradié correspondant, b) et c) : à mesure de la diminution de taille du champ, augmentation majeure et graduelle de la pénombre. D'après Das et al.(68)

3.3. Volume cible et prescription :

La définition des volumes d'irradiation en conditions stéréotaxiques intracrânienne nécessite la réalisation d'une fusion recalage d'une TDM et d'une IRM de repérage avec des coupes fines (au minimum 2 mm pour une force de champ d'au moins 1,5 T), des séquences pondérées en T1 injecté, non injecté et T2 FLAIR(69). Le délai entre l'imagerie de repérage et le début de traitement doit être le plus court possible pour ne pas sous-évaluer le volume tumoral. Le

volume cible macroscopique (*GTV*) est défini par le rehaussement du produit de contraste sur la TDM (si injectée) et l'IRM. Le volume cible clinique (*CTV*) est défini par l'adjonction d'une marge de 0 ou 1 mm au *GTV* car l'envahissement microscopique du tissu sain d'une lésion secondaire cérébrale n'excède pas le millimètre(70), sauf dans les carcinomes à petites cellules. Le volume cible planifié (*PTV*) dépend de la technique de traitement utilisée, généralement $GTV=CTV=PTV$ pour une radiochirurgie avec une fixation invasive (par exemple GammaKnife). La taille de la marge du *PTV* dépend des techniques de traitement et d'immobilisation utilisées, elle varie globalement de 0 à 3 mm selon les équipes. Il n'existe actuellement aucun consensus pour la définition des marges du *PTV* en raison de la grande variabilité des techniques. Deux méthodes sont possibles pour accroître la dose périphérique : soit l'on augmente directement la dose prescrite sur l'isodose de référence, soit l'on augmente la marge du *PTV*. Dans une étude(71), l'ajout d'une marge de 2 mm versus 0 mm au *GTV* pour définir le *PTV* chez des patients traités par *LINAC-SRS* augmente les complications sans augmenter le contrôle local. Dans une autre étude(72), l'adjonction de 1 mm de marge au *GTV* pour définir le *PTV* augmente le contrôle local sans augmenter les complications. *Kirkpatrick et al.*(73) ont montré dans une étude randomisée qu'une marge de 3 mm ajoutée au *GTV* pour constituer le *PTV* était associé à un plus fort taux de radionécrose comparativement à une marge de 1 ou 2 mm, pour un contrôle local similaire, chez des patients traités en *SRS* sur un *LINAC* avec masque thermoformé.

L'irradiation de petits champs conduit, du fait de l'inhomogénéité de la dose (cf supra), à une manière de prescrire différente de celle des faisceaux larges traditionnels. La prescription se fait sur l'isodose d'enveloppe, aussi appelée isodose de prescription. En effet, la bordure du volume cible doit recevoir une dose minimale qui est l'isodose de prescription. Cette dernière dépend de la technique utilisée. Généralement, on utilise l'isodose 50% (par rapport à la dose maximale) avec un GammaKnife et l'isodose entre 60 et 80% pour les autres machines de

traitement, en fait là où se trouve le plus fort gradient. L'isodose de prescription doit au moins couvrir 95% du *PTV* et l'index de conformité de Paddick ne doit pas être inférieur à 0,5-0,6(74).

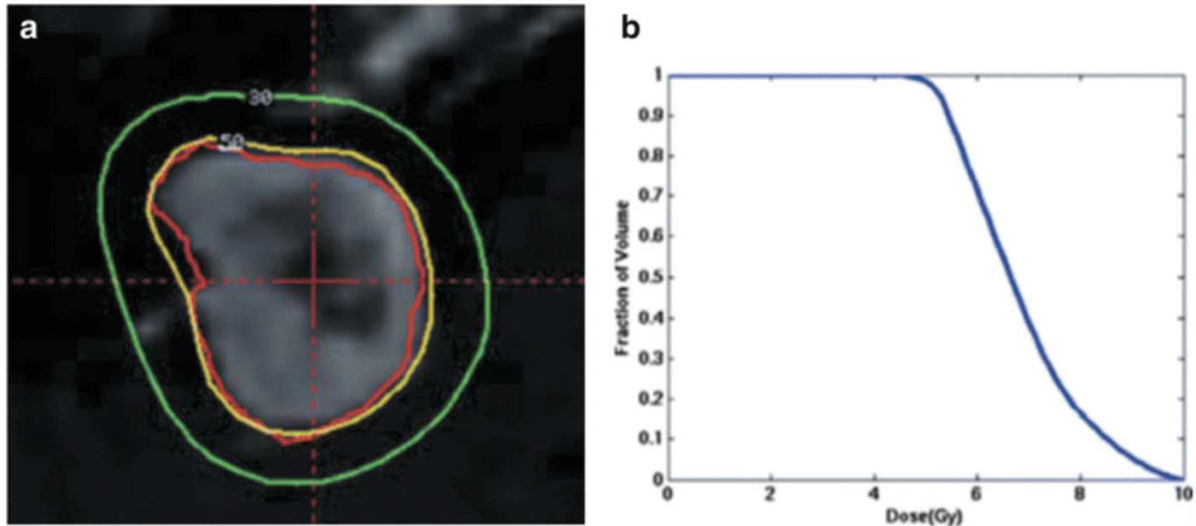


Figure 6 : Exemple d'un plan de traitement de métastase cérébrale réalisé par GammaKnife. a) *PTV* en rouge, isodose 50% en jaune, isodose 30% en vert. b) histogramme dose-volume correspondant. D'après Elekta, Stockholm, Suède.

4. Résultats cliniques : efficacité et tolérance

La radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique en fraction unique est la technique traditionnelle de traitement des métastases cérébrales, utilisée seule ou en association avec l'irradiation de l'encéphale en totalité. Elle présente plusieurs inconvénients : cadre crânien invasif de fixation, pas de réoxygénation des cellules inter-fractions, toxicité plus élevée lorsque le volume cible augmente avec un ratio thérapeutique limité (*cf supra*). Le développement récent des techniques d'imagerie de repérage précises et d'immobilisation non-invasives(75,76) permet le traitement en plusieurs fractions avec une couverture de la cible, une épargne des tissus sains et une haute précision tout à fait similaire et autorise le traitement de plus gros

volumes tumoraux ou proche de zones sensibles. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'essais prospectifs évaluant l'irradiation stéréotaxique hypofractionnée (*HFSRT*) des métastases cérébrales comparatifs à la radiochirurgie (*SRS*).

4.1. Relation dose-efficacité :

L'essai du RTOG 90-05(12) a donné les principaux schémas d'irradiation utilisés aujourd'hui dans le cadre d'une radiochirurgie, bien que la relation entre la dose et le contrôle local n'a pas été rapporté. Le but de cette étude prospective était d'établir la dose maximum tolérée lors d'une irradiation en une fraction unique de métastases cérébrales et de tumeurs cérébrales primitives en rechute chez des patients irradiés précédemment. Cette étude d'escalade de dose a établi les schémas de 24 Gy, 18 Gy, and 15 Gy pour des tumeurs inférieure ou égale à 20 mm, 21-30 mm, et 31-40 mm, respectivement. L'utilisation de plus faibles doses pour de plus gros volumes afin d'épargner le volume du tissu sain irradié entraîne nécessairement un moins bon contrôle local, mais l'augmentation de la dose entraîne une plus forte occurrence de radionécrose. En outre, cette étude notait une plus forte propension à la rechute locale chez les patients traités par *LINAC* versus *GammaKnife* (risque relatif *RR* de 2,84, $p=0,018$). Une autre étude(77) rétrospective de 100 patients avec 219 lésions traitées par radiochirurgie a montré un meilleur contrôle local pour une dose administrée égale ou supérieure à 18 Gy avec 93 et 90% de contrôle local à 6 et 12 mois respectivement, comparativement à celles traitées avec une dose inférieure ($p=0,0001$).

Wiggenraad et al.(78) ont réalisé en 2011 la première revue systématique s'intéressant à la relation dose-effet dans l'irradiation en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales. Ils ont sélectionné 11 études(10,79–88) de 1990 à 2009, toutes sauf une (essai prospectif de phase II) de nature rétrospective. Le nombre de patients variait de 20 à 202 selon les études, toutes

histologies confondues pour un nombre de métastases allant de 20 à 375. Sept études utilisaient un schéma en une fraction unique dont 3 utilisaient le GammaKnife, les 8 autres, un accélérateur linéaire. Quatre études utilisaient le schéma de doses du RTOG 90-05 mais avec des isodoses variables de prescription, allant de 50 à 100%. Les autres schémas étaient : 1*25 Gy sur la 50%, 18 Gy sur la 80%, 5*7 Gy sur la 90%, 5*6 Gy sur la 100%, 3*10 Gy sur la 50%, 3*13 Gy ou 3*14 Gy sur la 90%. La marge du *GTV* au *PTV* variait de 0 à 3 mm. Cinq études présentaient des patients irradiés par encéphale in toto (taux allant de 8% à 76%), mais dans 9 études le taux variait seulement de 0 à 15%. Le diamètre tumoral n'excédait pas 5 cm et pour la plupart des études était < ou = à 4 cm.

Le contrôle local à 6 et 12 mois pour les études en une fraction unique variait de 82 à 100% et de 37 à 93%, respectivement. Le contrôle local à 6 et 12 mois pour les études en plusieurs fractions variait de 89 à 100% et 70 et 89%, respectivement. Le contrôle local à 6 mois était supérieur à 80% pour toutes sauf une série. Pour les séries en une fraction, le contrôle local à douze mois était supérieur à 80% avec des doses au-dessus de 20 Gy et supérieur à 60% pour des doses supérieures à 18 Gy. La survie globale à 12 mois variait de 27 à 61%.

Pour comparer les différents schémas de doses, les auteurs ont calculé la *BED* selon la formule ajustée aux hautes doses du modèle linéaire quadratique cubique (*LQC*)(14) en prenant une valeur d' α/β de 12 Gy. Ils ont trouvé que pour avoir un contrôle local à 12 mois de 70% ou plus, un BED_{12} d'au moins 40 Gy était nécessaire, ce qui équivaut à une fraction unique de 20 Gy ou 3 fractions de 8,5 Gy. Les facteurs comme le volume de la tumeur, l'isodose de prescription, les marges du *GTV-PTV* et l'histologie tumorale n'ont pas pu être analysés dans cette étude. Toutefois, les auteurs ne peuvent exclure que le meilleur contrôle local observé dans les séries hypofractionnées n'est pas seulement dû à une plus forte *BED*, mais également à des marges *GTV-PTV* plus élevées que dans les séries de fraction unique, généralement égal à 0 mm.

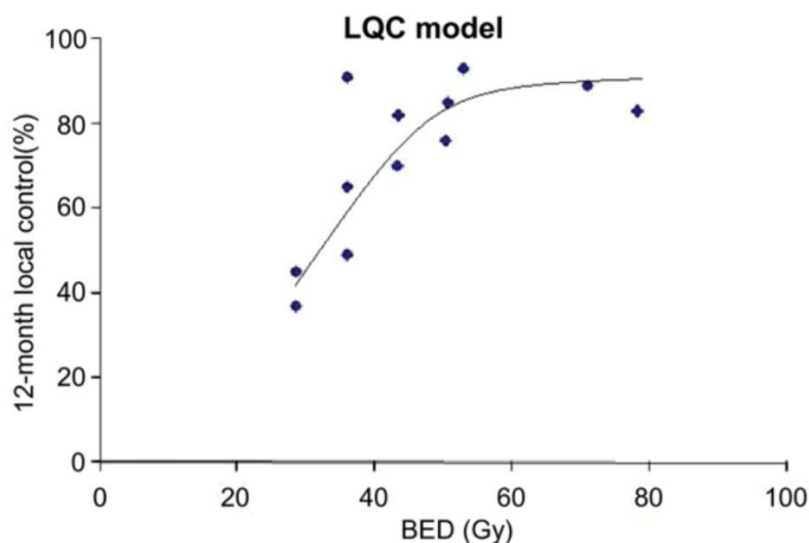


Figure 7 : Relation entre la BED_{12} et le contrôle local à 12 mois de métastases cérébrales traitées en SRT, d'après Wiggenraad et al.(78)

Dans une revue systématique de la littérature de métastases cérébrales traitées par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, *Rodrigues et al.*(89), ont rapporté un contrôle local à 6 mois allant de 67 à 97%, à 1 an de 59 à 91% et à 2 ans de 45 à 83%, pour des BED_{10} s'étalant entre 24 et 100,8 Gy dans les séries excluant un traitement par encéphale in toto(10,85,88,90–109). Toutes séries confondues, incluant celles avec traitement par encéphale in toto, une corrélation directe a été observé entre la BED_{10} et le contrôle local, avec un score de Pearson égal à 0,57 pour le contrôle local à 6 mois et à 0,62 pour le contrôle local à 12 mois. Au total, 36 études rétrospectives ont été incluses dont 23 excluant le traitement par encéphale in toto. Pour ces dernières, la survie globale à 6 mois était de 57 à 91%, à 1 an de 28 à 90%, et à 2 ans de 45 à 83%.

Une revue systématique plus récente(110) retenant 10 articles(83,85,88,90,91,97,111–114) avec 720 métastases cérébrales traitées par *HFSRT* a montré que la probabilité de contrôle

tumoral (*tumor control probability TCP*) augmente avec la BED_{10} avec un hazard ratio (*HR*) égal à 0,77 pour chaque 10 Gy₁₀ avec $p=0,009$. Le contrôle local à 1 et 2 ans, était de 84 et 73% respectivement, pour des lésions traitées avec une BED_{10} d'au moins 57,6 Gy. Pour celles traitées avec des BED inférieures à 57,6 Gy, le contrôle local à 1 et 2 ans était de 72 et 60%. Les doses de prescription s'étaient de 18 à 42 Gy en 3 à 12 fractions ce qui correspond à des BED_{10} de 29 à 100 Gy. La BED a été calculée en utilisant le modèle linéaire quadratique classique. Tous les traitements ont été réalisés sur LINAC avec des isodoses de prescription allant de 70 à 100%. Une approche intéressante rapporté par *Matsuyama et al.(115)* consiste à prescrire en BED quel que soit le fractionnement utilisé ou la taille tumorale. Ces auteurs ont délivré une dose biologique effective d'environ 80 Gy ($\alpha/\beta = 10$) en *HFSRT* pour quasiment l'ensemble des 573 lésions secondaires cérébrales d'origine bronchique de 299 patients. Ils ont rapporté un contrôle local à 6 et 12 mois de 96,3 et 94,5%, respectivement.

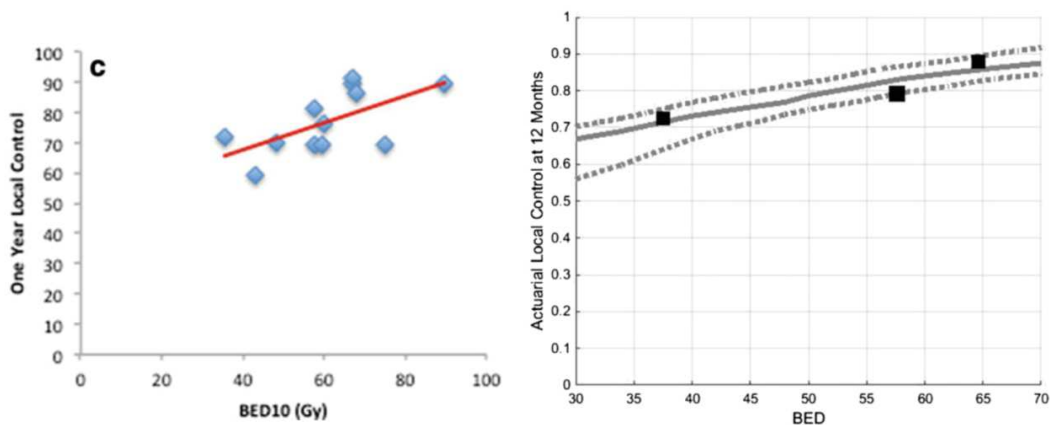


Figure 8 : Relation entre le contrôle local à 1 an de métastases cérébrales traitées en SRT et la BED_{10} . A gauche, selon *Rodrigues et al.(89)* A droite, selon *Baliga et al.(110)*

Bien que l'étude du RTOG 90-05 montrait une plus forte propension à la rechute locale chez les patients traités par *LINAC* versus GammaKnife (risque relatif *RR* de 2,84, $p=0,018$) et que les propriétés dosimétriques des machines sont quelque peu différentes (*cf supra*), le type de machine utilisé pour le traitement ne semble pas avoir d'influence sur l'efficacité. Les taux de contrôle local de séries publiées de *SRS* sur *LINAC* ou GammaKnife, sont similaires(78). Dans l'essai de phase III du RTOG 95-08(5), les auteurs ne retrouvaient pas non plus de différences, ni dans un autre essai(116) qui a analysé un boost en *SRS* en différentes modalités après encéphale *in toto*. Un essai récent randomisé de phase III(117) a comparé une irradiation *SRS* en *GK* et *LINAC* chez 168 patients pour 292 métastases cérébrales. Les prescriptions étaient de 20-24 Gy sur la 50% pour le *GK* et de 24 Gy sur l'isodose d'enveloppe du *PTV* pour le *LINAC*. Le critère principal était l'incidence de radionécrose. Le taux de radionécrose était comparable avec 11 et 12 événements dans chaque groupe respectivement. Le taux de contrôle local à 1 an était de 98,8% et 96,2% pour le groupe *SRS* et *LINAC* ($p=0,96$). *Nath et al.*(118) ont également souligné que les taux de contrôle local et de survie globale étaient similaires lorsque l'on examinait les séries de *SRS* avec cadre invasif (que ce soit sur un *LINAC* ou un GammaKnife) et les séries avec contention non invasive. C'est la même chose pour les tumeurs bénignes(59,119). D'autres auteurs(61,120) ont également rapporté la même efficacité (critère secondaire) chez des patients traités par GammaKnife ou CyberKnife, lors de leurs études dosimétriques. Récemment, une étude de *Lucia et al.*(65) a rapporté une meilleure efficacité avec des doses administrées de façon inhomogène (même isodose d'enveloppe et dose à l'isocentre variable) avec un contrôle local à 1 an de 93% *versus* 78% pour la même dose homogène sur *LINAC*, ($p=0,005$).

En outre, il faut considérer que d'autres facteurs autres que la dose peuvent avoir une influence sur la réponse à l'irradiation comme l'histologie(9,121,122) avec des cellules tumorales plus

ou moins radiorésistantes (mélanome) ou les traitements systémiques(123,124) (thérapies ciblées ou immunothérapie).

4.2. Fraction unique ou multiples ?

Bien que la radiothérapie en conditions stéréotaxiques cérébrale fractionnée présente des avantages théoriques et pratiques (*cf supra*), il n'existe à l'heure actuelle pas d'essais prospectifs comparant celle-ci avec la radiochirurgie. Il existe également peu d'études rétrospectives comparatives. Parmi elles, *Kim et al.(97)* ont rapporté une survie sans rechute locale à 6 mois de 81% versus 97% pour le groupe de patients traités par *SRS* versus *HFSRT*, et à 1 an, 71 versus 69% $p=0,31$, respectivement. La BED_{10} pour le schéma en 1*20 Gy est égale à 60 Gy et égale à 57,6 Gy pour le schéma à 6*6 Gy, 36 Gy en dose totale. De fait, les auteurs attendaient une efficacité similaire en admettant que le modèle linéaire quadratique classique était suffisant pour calculer la dose biologique effective. Pour les effets tardifs, avec un $\alpha/\beta = 3$, la $BED_3 = 153$ Gy et 108 Gy, respectivement. 58 patients ont été traités par *SRS* versus 40 par *HFSRT*, tous sur un *LINAC* avec une marge isotropique de 1 mm pour le *PTV*, des doses médianes de 20 Gy (15-22 Gy) pour la radiochirurgie, 36 Gy (30-42 Gy) en 6 fractions pour l'irradiation fractionnée, et des isodoses de prescription similaires (90 et 91 %, respectivement). Il est à noter que 40% des patients du groupe *HFSRT* ont eu un traitement par encéphale in toto contre 21% pour le groupe *SRS*. Les volumes des *PTV* étaient plus important dans le groupe *HFSRT* versus *SRS* avec un volume médian de 5,00 mL contre 2,21, respectivement. La médiane de survie était de 6 mois pour le groupe *SRS* versus 8 mois pour le groupe *HFSRT* ($p=0,89$). *Fokas et al.(125)* ont comparé 3 schémas de doses : *SRS* selon les doses du RTOG 90-05(12), *HFSRT* 7*5 Gy et 10*4 Gy. Ils ont rapporté une survie sans rechute locale à 6 mois et à 1 an de 84 et 73%, 87 et 75%, 81 et 71%, respectivement pour chaque groupe ($p=0,191$). 260 patients avec 1 à 3 métastases ont été traités au total sur un *LINAC* avec

une marge isotropique ajouté au *GTV* de 2 mm pour le groupe *SRS*, 3 mm pour les groupes *HFSRT*, les isodoses de prescription n'étaient pas précisées. Les données de l'imagerie étaient exploitables pour 107 patients du groupe *SRS*, 54 pour 7*5 Gy et 53 pour 10*4 Gy, soit un total de 214 patients. Le volume médian du *PTV* était de 1,87 cm³ (0,03-11,17 cm³) pour le groupe *SRS*, 2,04 cm³ (1,17-18,71 cm³) pour le groupe 7*5 Gy et 5,93 cm³ pour le groupe 10*4 Gy (2,7-23,16 cm³). Les *BED* calculées étaient de 60 Gy₁₀ et 153 Gy₃, 52,5 Gy₁₀ et 93,3 Gy₃, 56 Gy₁₀ et 92 Gy₃, respectivement pour les trois groupes. Il a ainsi été observé dans cette étude une efficacité comparable avec une toxicité moindre. La survie médiane globale était de 8 mois pour la *SRS*, de 7 mois pour le groupe 7*5 Gy et de 10 mois pour le groupe 10*4 Gy, ($p=0,575$).

Ishihara et al.(9) ont comparé 53 patients avec 214 lésions secondaires cérébrales, 138 pour le groupe *SRS* et 76 pour le groupe *HFSRT*. Ils ont rapporté un contrôle local à 1 an de 83,6% pour le groupe *HFSRT*, pas de données sur l'ensemble du groupe *SRS*. Pour les volumes de *PTV* supérieurs à 4 cm³, le contrôle local à 1 an était de 46,2% versus 80,6% pour les *BED*₁₀ < 51 Gy versus les *BED*₁₀ supérieures ou égales à 51 Gy ($p=0,024$). Aucune différence de contrôle local n'a été retrouvé entre les deux groupes (*HFSRT* vs *SRS*) pour les volumes des *PTV* inférieur à 4 cm³ (94,4% versus 99,2% $p=0,195$). Les doses de traitement étaient de 15 à 25 Gy en une fraction pour la *SRS* avec 20 Gy de dose marginale en médiane, de 35 Gy en 5 fractions en médiane en dose totale avec une dose médiane marginale de 28 Gy pour la *HFSRT* (22,5–33 Gy/3 fractions pour 10 lésions, 30–41,5 Gy/5 fractions pour 60 lésions, 39–43,55 Gy/13 fractions pour 6 lésions) avec un *LINAC*, des isodoses de prescription allant de 80 à 90% et des marges isotropiques ajoutées au *GTV* pour définir le *PTV* allant de 1 à 2 mm pour la *HFSRT* et 1 mm pour la *SRS*. Le volume médian du *PTV* était de 6,2 cm³ (0,1-29,5 cm³) pour la *HFSRT* et de 0,7 cm³ (0,1-8,3 cm³) pour la *SRS*. La médiane de survie pour tous les patients était de 8 mois avec une survie globale à 1 an de 44,8%. *Minniti et al.*(8) ont comparé 289 patients ayant 343 métastases, 151 ont reçu un traitement par *SRS*, 138 par *HFSRT*. Les

diamètres des lésions étaient tous supérieurs à 2 cm. Le contrôle local à 6 et 12 mois était, respectivement pour le groupe *SRS versus HFSRT*, de 94 vs 97 % et 77 vs 90% ($p=0,01$). La différence de contrôle local à 1 an en faveur du traitement par *HFSRT* persistait après la réalisation d'un score de propension sur 208 patients (91 vs 76%, $p=0,01$) en appariant par l'âge, le sexe, l'histologie, la taille tumorale, et les volumes irradiés. Les doses utilisées dans le groupe *SRS* étaient 18 Gy pour les lésions entre 2 et 3 cm et 15–16 Gy pour les lésions supérieures à 3 cm ; celle utilisée dans le groupe *HFSRT* était 9 Gy en 3 fractions, ce qui donne une $BED_{12} = 40$ Gy, équivalent à une fraction unique d'environ 22 Gy. La prescription s'est effectuée sur les isodoses 80 à 90 %. Tous les patients ont été traités sur un *LINAC* avec une marge isotropique ajoutée au *GTV* de 2 mm pour définir le *PTV* pour environ la moitié des patients, l'autre moitié une marge réduite de 1 mm a été utilisé. Le volume des *PTV* médians était de 12,2 cm³ (4,4-32) pour la *SRS* et de 17,9 cm³ (5,6-54) pour la *HFSRT*. La survie globale à 1 an ne différait pas significativement dans les deux groupes (*SRS*, 53% (95% IC 36%-70%) et *HFSRT* 41% (95% IC 34%-49%)). *Feuvret et al.*(114) ont comparé 36 patients atteints de lésions secondaires cérébrales volumineuses (supérieure à 3 cm), 24 par *SRS* (14 Gy sur la 70%) et 12 en *HFSRT* (3 fractions de 7,7 Gy quotidiens sur l'isodose 70%) et, avec un volume médian du *GTV* de 15,69 cm³ (diamètre 3,8 cm), et 29,4 cm³ (diamètre équivalent de 4,5 cm), respectivement. Ils ont rapporté un contrôle local à 12 et 24 mois de 100 % et 64 % pour le groupe *HFSRT versus* 58 et 48 % pour le groupe *SRS* ($p=0,06$). Toutefois, bien que tous les patients ont été traités sur *LINAC*, les marges ajoutées au *GTV* pour constituer le *PTV* étaient de 1 mm pour la *SRS* et de 2 mm pour la *HFSRT*. A cela s'ajoute une *BED* inférieure pour le schéma *SRS*, avec une $BED_{10} = 33,6$ Gy *versus* 41 Gy pour la *HFSRT*. De plus, *Shuryak et al.*(20) ont rapporté, dans un article qui montrait la validité du modèle *LQ* dans la modélisation de la probabilité du contrôle tumoral, que les schémas multifractionnés semblaient plus efficace que la dose unique dans les irradiations des métastases cérébrales (937 patients). Dans une

récente méta-analyse(126) de 15 études qui a évalué les schémas *SRS versus HFSRT* chez des patients avec 1157 grandes métastases cérébrales (> 2 cm de diamètre) en place, aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes avec un contrôle local à 1 an de 76,7% pour la *SRS versus* 83,1% pour la *HFSRT* ($p=0,38$). Il n'y avait pas de différences non plus entre les groupes de volume entre 2 et 3 cm *versus* > 3 cm ($p=0,14$).

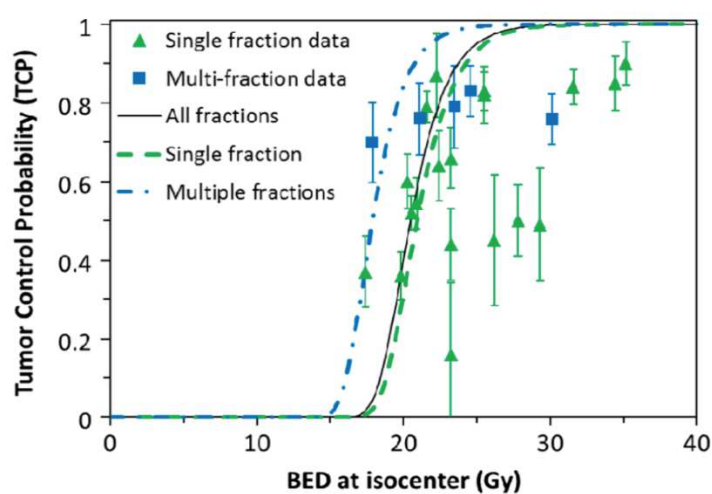


Figure 9 : TCP en fonction de la BED de métastases cérébrales traitées en SRT selon le fractionnement et modèle LQ, d'après Shuryak et al.(20)

Tableau 2 : Etudes rétrospectives comparatives SRS (lignes grises) versus HFSRT (lignes blanches), contrôle local et BED₁₀

Auteurs	N. patients	N. métastases	Volume médian du PTV	Doses Isodoses prescription	/ Marge GTV-PTV (mm)	Machine de traitement	BED ₁₀ (Gy)	CL à 6 mois (%)	CL à 12 mois (%)
<i>Kim et al. (2011)</i>	58	81	2,21 cc (0,03-24,34)	20 Gy (15-22) / 90%	1	LINAC	60	81	71
	40	49	5,00 cc (0,14-37,80)	36 Gy en 6 fr. / (30-42) / 91%	1		57,6	97	69
<i>Fokas et al. (2012)</i>	107	NA	1,87 cc (0,03-11,17)	Selon schéma du RTOG 90-05 / NA	2	LINAC	60	84	73
	54		2,04 cc (1,17-18,71)	35 Gy en 7 fr. / NA	3		52,5	87	75
	53		5,93 cc (2,7-23,16)	40 Gy en 10 fr. / NA	3		56	81	71
<i>Feuvret et al. (2014)</i>	24	24	18,31 cc (6,31-39,21)	14 Gy / 70%	1	LINAC	33,6	68	58
	12	12	32,61 cc (19,10-65,56)	23,1 Gy en 3 fr. / 70%	2		41	100	100

Ishihara	53	au	138	0,7	cc	20 Gy (15-25) /	1	LINAC	60	NA	NA(b)
et al.			total	(0,1-8,3)		80-90%					
(2016)											
	53	au	76	6,2	cc	28 Gy (19,2-39)	1-2		43,7(a)	NA	83,6
			total	(0,1-29,5)		en 3-13 fr. / 80-90%					
Minniti	151		179	12,2	cc	18 Gy ou 15-16	1-2	LINAC	50,4 ou	94	77
et al.				(4,4-32)		Gy / 80-90%			37,5-		
(2016)									41,6		
	138		164	17,9	cc	27 Gy en 3 fr. /	1-2		51,3	97	90
				(5,6-54)		80-90%					

CL = contrôle local, NA = non donné, (a) calcul de la BED à partir de la dose marginale médiane pour 5 fractions, (b) résultats disponibles uniquement pour le sous-groupe de volumes < à 4 cc, quel que soit le schéma d'irradiation.

4.3. Volume tumoral et efficacité :

Le rôle du volume tumoral dans l'efficacité de l'irradiation cérébrale stéréotaxique est difficile à interpréter. En effet, le moins bon contrôle local avec des lésions de plus grande taille est la plupart du temps lié à l'utilisation d'une plus faible dose effective biologique, notamment pour les traitements par fraction unique. Le fractionnement permettrait donc une plus grande efficacité grâce à l'augmentation de la BED. Dans l'essai du RTOG 90-05, l'analyse multivariée ne mettait pas en évidence de lien entre volume tumoral, diamètre des lésions et contrôle local. Le volume tumoral ne ressortait pas non plus comme facteur pronostique en analyse multivariée chez *Shiau et al.*(77) alors que la dose reçue en était un. *Vogelbaum et al.*(84), en utilisant les schémas de doses du RTOG 90-05 ont montré que le contrôle local était moins bon dans les tumeurs de plus grande taille avec un contrôle local à 6 mois de 92, 87 et 71% pour des diamètres tumoraux médians de 1, 2,4 et 3,3 cm ; mais les doses utilisées étaient moins

importantes avec l'accroissement de la taille selon le schéma du RTOG 90-05 (15, 18 et 24 Gy). Le contrôle local à 1 an était superposable : 45, 49, 85%, respectivement. *Chao et al.*(86) rapportèrent des taux de contrôle locaux à 6 et 12 mois inférieurs pour des lésions entre 2 et 4 cm par rapport à des lésions de 0 à 2 cm (83 et 62% vs 97 et 92%, respectivement, $p < 0,0001$) mais les *BED* étaient plus faibles pour les lésions plus volumineuses (BED_{12} entre 28,6-36 Gy versus 45,9-50,7 Gy) et les auteurs ont trouvé que les métastases recevant une dose supérieure à 22 Gy étaient mieux contrôlées à 1 an que celles recevant une dose inférieure (92 vs 72%, $p = 0,0013$). Des résultats similaires sont constatés chez *Molenaar et al.*(87), le contrôle s'améliorant avec l'augmentation de la dose, elle-même corrélée inversement à la taille lésionnelle. En outre, l'analyse multivariée montrait que seules les doses plus faibles diminuaient le contrôle local comparativement aux plus élevées ($p = 0,007$), et non le volume lésionnel. Dans la série de *Kwon et al.*(111), souvent citée, associant principalement encéphale *in toto* et *HFSRT*, le volume ne ressort qu'en analyse univariée et les lésions moins volumineuses recevaient également plus de dose par rapport aux grandes, de même que chez *Schomas et al.*(127) et *Minniti et al.*(113). Le volume tumoral ne ressortait pas non plus de manière indépendante dans de plus anciennes séries de *SRS*(2,128). Si l'on considère les séries où seules les lésions volumineuses ont été traitées, on constate que les taux de contrôle locaux sont globalement similaires entre les études par rapport aux lésions traitées de volumes plus faibles : la série de *Higuchi et al.*(10) présentait un volume lésionnel moyen de 17,6 cm³ (10,8–35,5 cm³, entre 3 et 4,5 cm de diamètre) avec un contrôle local à 12 mois de 76%, comparable à des séries traitant de bien plus faibles volumes (aux alentours de 6-7cm³) en *HFSRT*(83,91,101). Toutefois, leur schéma de traitement était peu commun avec 30 Gy en 3 fractions de 10 Gy prescrit sur la marginale avec un intervalle de 2 semaines entre les fractions. On observe la même chose dans les séries de *Feuvret et al.*(114), avec un contrôle local à 12 mois de 100% pour les 12 patients traités en *HFSRT* avec un volume médian de 29,4 cm³ (diamètre équivalent

de 4,5 cm) et de 58% pour les 24 patients traités en *SRS* avec un volume médian de 15,69 cm³ (diamètre 3,8 cm) ; de *Jiang et al.(129)*, avec un contrôle local à 12 mois de 94,2% pour un diamètre médian de 4,1 cm (36 cc); et de *Wegner et al.(130)* avec un contrôle local à 1 an de 63% pour un volume médian de 15,6 cm³. Ces séries n'ont pas mis en évidence d'influence du volume sur le contrôle local. Parmi les études rétrospectives comparatives, aucune(8,97,114,125) sauf une(9) (*cf infra*) n'a trouvé d'effet du volume, et même une efficacité identique voire meilleure pour certaines d'entre elles avec des lésions plus volumineuses, à confronter au *BED (cf supra)*.

Toutefois, certaines études ont montré avec plus ou moins de force un effet du volume sur l'efficacité. Parmi elles, l'étude de *Murai et al.(131)* a montré que chez des patients avec des tumeurs supérieures à 2,5 cm de diamètre, le contrôle local à 6 et 12 mois était de 95 et 93 % pour les volumes < 8 cm³, 86 et 76% pour entre 8 et 15 cm³, 80 et 67% pour entre 15 et 33 cm³, et 54 et 46% pour > 33 cm³, $p=0,007$. Les 61 métastases ont été traitées en *HFSRT* par CyberKnife de manière relativement homogène avec trois niveaux de doses : 1) 18-22 Gy en 3 fractions ou 21-25 Gy en 5 fractions, 2) 22-27 Gy en 3 fractions ou 27-31 Gy en 5 fractions et 3) 27-30 Gy en 3 et 31-35 Gy en 5 fractions ; 3 fractions pour les lésions entre 2,5 et 4 cm et 5 fractions pour les > 4 cm, avec la même marge isotropique de 2 mm ajoutée au *GTV*. *Matsuyama et al.(115)* ont rapporté que le diamètre tumoral était un facteur prédictif péjoratif de contrôle local en analyse multivariée ($p=0,001$) chez 334 patients pour 497 lésions analysées (8,6 mm de diamètre médian (2,8-47,4)) traitées en *HFSRT* à la dose biologique effective d'environ 80 Gy ($\alpha/\beta = 10$) quel que soit la taille et selon un fractionnement variable. *Chang et al.(80)* ont montré que des lésions secondaires cérébrales de moins d'1 cm traitées par *LINAC-SRS* avaient un moins bon contrôle local à 1 et 2 ans versus celles de plus d'1 cm (0,5

cm³) ; 86 and 78% versus 56 et 24%, respectivement ($p= 0,0016$). La dose marginale était de 20 Gy minimum dans la majorité des 153 métastases traitées, volume médian de 0,67 cm³ (0,06-4,58 cm³). *Lucia et al.(65)* ont rapporté un meilleur contrôle local chez 134 patients avec 208 lésions pour celles inférieures à 2,04 cc *versus* supérieures ($p<0,0001$, HR=6,77) et traitées à la même dose, ce qui renforcerait l'idée que les lésions volumineuses doivent être traitées avec une dose plus élevée. *Becker et al.(121)* ont montré que la taille de métastases inférieure ou égale *versus* supérieure à 12 mm était un facteur de meilleur contrôle local ($p=0,00205$) chez 55 patients ayant 72 lésions sur *LINAC-SRS* avec des doses s'étalant de 8 à 20 Gy (médiane 15 Gy), aucun détail n'est donné sur le choix de la dose qui ne ressortait pas comme facteur pronostique. Une étude monocentrique rétrospective(132) comportant 48 patients pour 77 métastases traités de manière homogène par *LINAC-SRS* à la dose de 20 Gy sur l'isodose 80% avec une marge *GTV-PTV* égale à 1 mm a trouvé qu'un $GTV < 2$ cm³ était un facteur de meilleur contrôle local ($p=0,037$). *Aoyama et al.(91)* ont rapporté que le volume tumoral inférieur ou supérieur à 3 cc était significativement lié en analyse multivariée au contrôle local à 1 an avec un taux de 96% *versus* 59%, respectivement ($p=0,0023$). Les doses marginales supérieures ou inférieures à 32 Gy, qui ressortaient en analyse univariée, n'étaient plus significative en multivariée. Cependant, elles variaient de 18 à 36 Gy pour une médiane de 32 Gy et les auteurs mentionnaient une augmentation de 10 à 20% de la dose envisagée pour les tumeurs inférieures à 1 cc, sans présenter les détails. Le volume médian était de 3,3 cc (1,8 cm de diamètre environ) allant de 0,006 à 48,3 cc. Pour *Varlotto et al.(133)*, le contrôle local à 1 an était de 95,2% *versus* 83,3% pour les tumeurs inférieures ou supérieures à 2 cc respectivement, $p=0,0029$. Toutefois, les doses en *SRS* étaient non présentées en détail et associées à un encéphale *in toto*. De plus, elles s'étalaient largement, allant de 12 à 25 Gy (médiane 16 Gy) sur la marginale, et ne ressortaient pas significatives en analyse multivariée. Une étude(134), qui évaluait la réduction du volume tumoral à 2 mois post-*SRS*, a montré

qu'une réduction du volume supérieure à 50% était associée en analyse multivariée à un volume tumoral inférieur à 16 cm³ *versus* supérieur à 16 cm³, $p=0,066$ (les auteurs considérant qu'un $p<0,1$ était significatif). Aucun taux de contrôle local ni de schéma de doses n'ont été évalué. De la même manière, certaines séries montraient que le volume était un facteur péjoratif indépendant mais les schémas de doses administrées, qui variaient largement et généralement inversement corrélés au volume, n'étaient pas présentés(118,135–137). L'étude rétrospective comparative de *Ishihara et al.*(9) montrait effectivement que le volume du *PTV* ressortait en analyse multivariée comme facteur pronostique, avec un contrôle local à 1 an de 94,4% *versus* 77,5% pour les *PTV* inférieurs ou supérieurs à 4 cm³ ($p=0,038$), respectivement, mais les tumeurs de plus petite taille était plutôt traitées en *SRS*, qui a une *BED* plus élevée et aucun détails sur ce point n'étaient présentés. En outre, le contrôle local était identique pour les *PTV* < 4 cm³ entre le groupe *SRS versus HFSRT* (*cf supra*) mais l'analyse du sous-groupe des *PTV* > 4 cm³ n'a pas été réalisée. Au total, 5 séries (sur 35) étaient globalement homogènes dans leur traitement et ont permis de mettre en évidence le rôle péjoratif du volume. Ce qu'on pourrait surtout conclure, c'est qu'une dose plus élevée est probablement nécessaire lorsque le volume augmente.

4.4. Relation dose-toxicité :

La radionécrose est la principale complication de l'irradiation en conditions stéréotaxiques cérébrale et pose des difficultés diagnostiques. Globalement, les taux varient de 0 à 12% des patients selon les séries(78) mais peut atteindre 24%(138). La série du RTOG 90-05 rapportait un taux de 11% de radionécrose à 2 ans. Avec la dose en elle-même, le volume du tissu irradié à une dose donnée est lié à une plus grande toxicité. On comprend alors que l'hypofractionnement plutôt qu'une dose unique autorise le traitement de lésions de plus

important volume en diminuant la toxicité potentielle par, selon le modèle linéaire quadratique, la diminution de la *BED* avec un coefficient α/β faible ; effet radiobiologique dit « tardif » des tissus sains à renouvellement lent (*cf supra*).

Les premières séries à mettre en évidence le rôle du volume du tissu sain irradié dans la radionécrose ont été des études portant sur des tumeurs intracérébrales bénignes traitées par radiochirurgie(139–143). *Blonigen et al.(144)* ont été parmi les premiers à montrer l'identification des volumes recevant 10 et 12 Gy (V_{10} et V_{12}) comme facteurs prédictifs de radionécroses chez des patients atteints de métastases cérébrales traités par *LINAC-SRS*. Dans leur série de 63 patients pour 173 lésions, la $V_8, V_{10}, V_{12}, V_{14}, V_{16}$ et la V_{18} étaient significativement des facteurs prédictifs de radionécrose en analyse multivariée pour la radionécrose symptomatique et asymptomatique (sauf la V_{16} et V_{18} pour cette dernière), $p < 0,0001$. Plus leur volume augmentait, plus le risque était grand, avec un accroissement linéaire. Les auteurs concluaient qu'un hypofractionnement serait à envisager si la V_{10} était supérieure à $10,5 \text{ cm}^3$ ou la $V_{12} > 8 \text{ cm}^3$, c'est-à-dire si l'on dépasse le risque d'environ 20% d'occurrence d'une radionécrose. *Minniti et al.(138)* ont montré également que la V_{10} et la V_{12} étaient prédictive de radionécrose dans une série de 206 patients avec 310 lésions ($p=0,0001$) traitées par *LINAC-SRS*. Les doses d'irradiation étaient de 20 Gy sur la marginale pour les lésions inférieures à 2 cm de diamètre ($4,3 \text{ cm}^3$), de 18 Gy pour celles allant de 4,3 à $14,1 \text{ cm}^3$ et de 15-16 Gy au-delà. Pour une $V_{10} > 12,6 \text{ cm}^3$ et une $V_{12} > 10,9 \text{ cm}^3$, le risque de radionécrose était de 47%. Les auteurs proposaient l'utilisation d'un hypofractionnement pour une $V_{12} > 8,5 \text{ cm}^3$, ce qui correspondait à un risque de radionécrose de 10%. Plus récemment, les mêmes auteurs(8) ont montré de nouveau que la V_{12} était la variable la plus significative de radionécrose dans le groupe de traitement *SRS* avec une incidence de 13% pour une $V_{12} < 13,2$ cc et 28% pour une $V_{12} > 13,2$ cc ($p=0,02$). Pour les traitements hypofractionnés, peu de

données sont disponibles du fait de l'hétérogénéité des schémas de doses administrés. Dans l'étude précédente de *Minniti et al.*, qui était rétrospective comparative avec un schéma trifractionné (3*9 Gy sur la marginale), ils ont rapporté que la V_{18} était le facteur pronostic le plus significatif de radionécrose avec une incidence de 5% pour une $V_{18} < 30,2$ cc et de 14% pour une $V_{18} > 30,2$ cc ($p=0,04$). Ces résultats étaient similaires à une autre série qu'ils avaient rapporté(113), identifiant la V_{18} et la V_{21} comme facteurs pronostiques indépendants ($p=0,03$). Le risque de radionécrose à 1 an était de 14% pour $V_{21} \geq 20,9$ cc et $V_{18} \geq 26,2$ cc et 4% pour $V_{21} < 20,9$ cc et $V_{18} < 26,2$ cc, respectivement. *Inoue et al.(145)* ont rapporté la V_{14} comme facteur prédictif de radionécrose en utilisant un schéma en 27 Gy en 3 fractions sur la marginale avec un traitement par CyberKnife.

Si l'on considère les études rétrospectives comparatives *HFSRT versus SRS*, on constate que les taux de radionécrose ou de complications sont plus faibles dans les groupes *HFSRT* pour une efficacité similaire ou supérieure et ce malgré des volumes d'irradiation plus importants pour toutes les séries (*cf supra*). *Kim et al.(97)*, bien qu'ils rapportaient une seule radionécrose dans le groupe *SRS* (aucune dans le groupe *HFSRT*), ont constaté également une meilleure tolérance à l'irradiation dans le groupe *HFSRT* avec plus de toxicités dans le groupe *SRS*, 17% *versus* 5% ($p=0,05$). Les toxicités étaient des céphalées, crise d'épilepsie, hémiparésie, spasme facial, baisse de l'acuité visuelle, vertiges ; dont la moitié de grade II ou III selon le *CTCAE*. La BED_3 était de 153 Gy *versus* 108 Gy pour la *SRS* et la *HFSRT*, respectivement. *Fokas et al.(125)*, qui ont comparé 3 schémas de doses, 1 en *SRS* et 2 en *HFSRT*, ont montré que les toxicités aiguës et chroniques étaient plus fréquentes et plus importantes dans le groupe *SRS* comparativement aux deux autres avec des toxicités grade I à III, de 14 vs 6 vs 2% ($p=0,01$) pour le groupe *SRS* et les deux *HFSRT*, respectivement. Les BED_3 étaient de 153 Gy, 93,3 Gy et 92 Gy, respectivement. *Ishihara et al.(9)*, ont montré une tendance à plus de radionécrose

dans le groupe *SRS versus HFSRT*, avec 26 évènements, 5 pour le groupe *HFSRT* et 21 pour le groupe *SRS* ($p=0,064$). Les BED_3 n'étaient pas données et ne peuvent pas être calculées à cause d'un manque de détails et de traitements hétérogènes dans le groupe *HFSRT*. *Minniti et al.*(8) ont montré que le taux de radionécrose à 1 an était significativement plus élevé dans le groupe *SRS* que dans le groupe *HFSRT*, 18 *versus* 9 % ($p=0,01$). Ce résultat persistait après la réalisation d'un score de propension ($p=0,005$). Et pour les lésions ≥ 3 cm, 33% *versus* 14% de radionécrose à 1 an (*SRS vs HFSRT*, $p=0,01$). Les V_{10} , V_{12} , V_{18} et V_{21} étaient des facteurs pronostiques de radionécrose selon les schémas (*cf supra*). Les BED_3 étaient de 108 Gy pour le schéma *HFSRT*, 126 Gy pour le schéma *SRS* 18 Gy, et 101,3 Gy pour la *SRS* 16 Gy. *Feuvret et al.*(114) n'ont pas montré de différence de toxicités entre les deux groupes étudiés (7 évènements (28%) *vs* 3 évènements (25%), *SRS vs HFSRT*). Aucune radionécrose n'est apparue. Les BED_3 calculés étaient égal à 79,3 Gy pour la *SRS* et 82,4 Gy pour la *HFSRT*. Ces résultats sont similaires aux taux de radionécrose observés dans d'autres séries rétrospectives de *HFSRT*, oscillant entre 0 et 15%(10,83,88,91,113,146). Dans la méta-analyse de *Lehrer et al.*(126), il y avait plus de radionécrose dans les groupes *SRS* avec une incidence de 18,2% *versus* 7,1% pour le groupe *HFSRT* ($p=0,02$).

D'autres facteurs impliqués dans l'apparition d'une radionécrose ont été décrit, que ce soit lié au patient (sexe, irradiation antérieure, localisation, chimiothérapie(140,147–149)) ou à l'administration du traitement (homogénéité, indice de conformité (142,150)), mais globalement, les toxicités, en particulier la radionécrose, ne sont pas liés à la machine de traitement utilisée(60,61,117,120) bien que leurs propriétés dosimétriques puissent être différentes. Selon les études, le volume d'irradiation du tissu sain peut varier ou non mais généralement de manière minimale(62,63)(*cf supra*). Une étude(150) a montré que l'index de conformité était lié à plus de complications de grade II ou supérieur ($p=0,001$).

Tableau 3 : études rétrospectives comparatives SRS (lignes grises) versus HFSRT (lignes blanches), radionécrose, toxicités et BED_3

Auteurs	N. patients	N. métastases	Volume médian du PTV	Doses / Isodoses prescrites	Marge GTV-PTV (mm)	Machine de traitement	BED_3 (Gy)	Radionécrose (n) / Toxicités (%) (a)
<i>Kim et al. (2011)</i>	58	81	2,21 cc (0,03-24,34)	20 Gy (15-22) / 90%	1	LINAC	153	1 / 17%
	40	49	5,00 cc (0,14-37,80)	36 Gy en 6 fr.. (30-42) / 91%	1		108	0 / 5%
<i>Fokas et al. (2012)</i>	107	NA	1,87 cc (0,03-11,17)	Selon schéma du RTOG 90-05 / NA	2	LINAC	153	4 / 14%
	54	NA	2,04 cc (1,17-18,71)	35 Gy en 7 fr. / NA	3		93,3	1 / 6%
	53		5,93 cc (2,7-23,16)	40 Gy en 10 fr. / NA	3		92	0 / 2%
<i>Feuvert et al. (2014)</i>	24	24	18,31 cc (6,31-39,21)	14 Gy / 70%	1	LINAC	79,3	0 / 28%
	12	12	32,61 cc (19,10-65,56)	23,1 Gy en 3 fr. / 70%	2		82,4	0 / 25%

Ishihara et al. (2016)	53 au total	138	0,7 cc (0,1-8,3)	20 Gy (15-25) / 80-90%	1	LINAC	153,3	21 / 0% (≥ grade II)
	53 au total	76	6,2 cc (0,1-29,5)	28 Gy (19,2-39) en 3-13 fr. / 80-90%	1-2		80,3(b)	5 / 0% (≥ grade II)
Minniti et al. (2016)	151	179	12,2 cc (4,4-32)	18 Gy ou 16 Gy / 80-90%	1-2	LINAC	126 ou 90-101,3	31 / NA
	138	164	17,9 cc (5,6-54)	27 Gy en 3 fr. / 80-90%	1-2		108	11 / NA

NA = non donné, (a) grade I à III selon CTCAE, (b) calcul de la BED à partir de la dose marginale médiane pour 5 fractions.

5. Conclusion :

La radiothérapie stéréotaxique cérébrale est un traitement de choix pour les patients atteints de métastases cérébrales peu ou asymptomatiques et en nombre limité. Les progrès techniques considérables de ces dernières années rendent possible une utilisation plus large, confortable et sécurisante de cette modalité d'irradiation, à la fois pour le praticien et pour les patients. De nombreuses questions sont apparues dans ce domaine où l'on administre de hautes doses en peu de fractions dans des petits champs. Bien que remis en cause, à l'heure actuelle, l'efficacité remarquable de ce type de traitement reste bien expliquée par le concept du modèle linéaire quadratique classique et de la dose biologique effective, sur des données *in vitro* et *in vivo*. Il est également possible que de nouveaux effets radiobiologiques, ou en quantité différente, par rapport aux doses et fractionnements classiques, soient en jeu, comme les dommages

vasculaires ou le renforcement de l'immunité antitumorale. Les effets de l'association de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale et des traitements systémiques comme les thérapies ciblées ou l'immunothérapie restent peu décrits. Aucune machine de traitement n'a fait la preuve de son efficacité supérieure ou d'une meilleure tolérance. Des arguments théoriques (radiobiologiques), et des données *in vitro* et *in vivo*, apparaissent en faveur d'un fractionnement discret plutôt qu'un traitement en dose unique en termes d'efficacité et de tolérance ce qui renforce également la validité du concept de la *BED*. Le volume tumoral est un facteur pronostique contradictoire en termes d'efficacité selon les études, on peut supposer néanmoins qu'un plus fort volume nécessite d'augmenter la dose effective. Le volume de tissu sain irradié est un facteur pronostique clair de radionécrose. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'essais prospectifs comparant la radiochirurgie à une irradiation en conditions stéréotaxiques multifractionnée. Les schémas d'administration de la dose restent définis de manière empirique et de fortes variabilités de prescription apparaissent selon les centres de radiothérapie.

6. Bibliographie :

1. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-Oncol.* févr 2017;19(2):162-74.
2. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 1996;35(1):27-35.
3. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn J-C, Steiger H-J, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol.* mai

2008;87(3):299-307.

4. Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, Schmid-Elsaesser R, Wowra B, Steiger HJ, et al. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg.* juill 1999;91(1):35-43.
5. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *The Lancet.* mai 2004;363(9422):1665-72.
6. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 janv 2011;29(2):134-41.
7. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* nov 2009;10(11):1037-44.
8. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F, et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3×9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol.* juill 2016;95(4):1142-8.
9. Ishihara T, Yamada K, Harada A, Isogai K, Tonosaki Y, Demizu Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases from lung cancer: Evaluation of indications and predictors of local control. *Strahlenther Onkol.* juin 2016;192(6):386-93.
10. Higuchi Y, Serizawa T, Nagano O, Matsuda S, Ono J, Sato M, et al. Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2009;74(5):1543-8.

11. ICRU Report 91. *J Int Comm Radiat Units Meas.* 1 déc 2014;14(2):1-160.
12. 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.
13. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol.* oct 2008;18(4):240-3.
14. Joiner M, Kogel A van der, éditeurs. *Basic clinical radiobiology.* 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. 375 p.
15. Steel GG, McMillan TJ, Peacock JH. The 5Rs of Radiobiology. *Int J Radiat Biol.* 1 janv 1989;56(6):1045-8.
16. Hanin LG, Zaider M. Cell-survival probability at large doses: an alternative to the linear-quadratic model. *Phys Med Biol.* 21 août 2010;55(16):4687-702.
17. Guerrero M, Li XA. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy. *Phys Med Biol.* 21 oct 2004;49(20):4825-35.
18. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol.* oct 2008;18(4):234-9.
19. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT: Are More than the 5 R's Involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2014;88(2):254-62.
20. Shuryak I, Carlson DJ, Brown JM, Brenner DJ. High-dose and fractionation effects in stereotactic radiation therapy: Analysis of tumor control data from 2965 patients. *Radiother Oncol.* juin 2015;115(3):327-34.
21. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell.* août 2005;8(2):89-91.

22. Song CW, Lee Y-J, Griffin RJ, Park I, Koonce NA, Hui S, et al. Indirect Tumor Cell Death After High-Dose Hypofractionated Irradiation: Implications for Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Radiation Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2015;93(1):166-72.
23. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*. 16 mai 2003;300(5622):1155-9.
24. Moding EJ, Castle KD, Perez BA, Oh P, Min HD, Norris H, et al. Tumor cells, but not endothelial cells, mediate eradication of primary sarcomas by stereotactic body radiation therapy. *Sci Transl Med*. 11 mars 2015;7(278):278ra34.
25. Kioi M, Vogel H, Schultz G, Hoffman RM, Harsh GR, Brown JM. Inhibition of vasculogenesis, but not angiogenesis, prevents the recurrence of glioblastoma after irradiation in mice. *J Clin Invest*. mars 2010;120(3):694-705.
26. Clement JJ, Tanaka N, Song CW. Tumor reoxygenation and postirradiation vascular changes. *Radiology*. juin 1978;127(3):799-803.
27. Barendsen GW, Broerse JJ. Experimental radiotherapy of a rat rhabdomyosarcoma with 15 MeV neutrons and 300 kV x-rays. I. Effects of single exposures. *Eur J Cancer*. sept 1969;5(4):373-91.
28. Song CW, Cho LC, Yuan J, Dusenbery KE, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of Stereotactic Body Radiation Therapy/Stereotactic Radiosurgery and the Linear-Quadratic Model. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 1 sept 2013;87(1):18-9.
29. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*. 8 mars 2012;366(10):925-31.
30. Hiniker SM, Chen DS, Knox SJ. Abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J*

Med. 24 2012;366(21):2035; author reply 2035-2036.

31. Demaria S, Formenti SC. Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation. *Front Oncol.* 2012;2:153.

32. Demaria S, Golden EB, Formenti SC. Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy. *JAMA Oncol.* déc 2015;1(9):1325-32.

33. Lee Y, Auh SL, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Meng Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8⁺ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood.* 16 juill 2009;114(3):589-95.

34. Brizel DM, Dodge RK, Clough RW, Dewhirst MW. Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* nov 1999;53(2):113-7.

35. Nordsmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* oct 1996;41(1):31-9.

36. Kallman RF, Dorie MJ. Tumor oxygenation and reoxygenation during radiation therapy: their importance in predicting tumor response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* avr 1986;12(4):681-5.

37. Fowler JF, Sheldon PW, Denekamp J, Field SB. Optimum fractionation of the C3H mouse mammary carcinoma using X-rays, the hypoxic-cell radiosensitizer Ro-07-0582, or fast neutrons. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 juill 1976;1(7):579-92.

38. Carlson DJ, Keall PJ, Loo BW, Chen ZJ, Brown JM. Hypofractionation results in reduced tumor cell kill compared to conventional fractionation for tumors with regions of hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2011;79(4):1188-95.

39. Vaughan ATM, Rao S. Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy. *Handb Evid-Based Stereotact Radiosurgery Stereotact Body Radiother.* 1 janv

2015;11-9.

40. Guerrero M, Carlone M. Mechanistic formulation of a lineal-quadratic-linear (LQL) model: split-dose experiments and exponentially decaying sources. *Med Phys*. août 2010;37(8):4173-81.
41. Park C, Papiez L, Zhang S, Story M, Timmerman RD. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2008;70(3):847-52.
42. Wang JZ, Huang Z, Lo SS, Yuh WTC, Mayr NA. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy. *Sci Transl Med*. 7 juill 2010;2(39):39ra48.
43. Fowler JF. Linear Quadratics Is Alive and Well: In Regard to Park et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:847–852). *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 1 nov 2008;72(3):957.
44. van der Kogel AJ. Chronic effects of neutrons and charged particles on spinal cord, lung, and rectum. *Radiat Res Suppl*. 1985;8:S208-216.
45. Douglas BG, Fowler JF. The effect of multiple small doses of x rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation. *Radiat Res*. mai 1976;66(2):401-26.
46. Peck JW, Gibbs FA. Mechanical assay of consequential and primary late radiation effects in murine small intestine: alpha/beta analysis. *Radiat Res*. mai 1994;138(2):272-81.
47. Mehta N, King CR, Agazaryan N, Steinberg M, Hua A, Lee P. Stereotactic body radiation therapy and 3-dimensional conformal radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: A pooled analysis of biological equivalent dose and local control. *Pract Radiat Oncol*. déc 2012;2(4):288-95.
48. Rothkamm K, Krüger I, Thompson LH, Löbrich M. Pathways of DNA double-strand break repair during the mammalian cell cycle. *Mol Cell Biol*. août 2003;23(16):5706-15.
49. Brown JM, Brenner DJ, Carlson DJ. Dose escalation, not « new biology, » can account

for the efficacy of stereotactic body radiation therapy with non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2013;85(5):1159-60.

50. Lindquist null. Gamma Knife Radiosurgery. *Semin Radiat Oncol.* juill 1995;5(3):197-202.

51. Guckenberger M, Roesch J, Baier K, Sweeney RA, Flentje M. Dosimetric consequences of translational and rotational errors in frame-less image-guided radiosurgery. *Radiat Oncol Lond Engl.* 24 avr 2012;7:63.

52. Minniti G, Valeriani M, Clarke E, D'Arienzo M, Ciotti M, Montagnoli R, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for skull base tumors: analysis of treatment accuracy using a stereotactic mask fixation system. *Radiat Oncol.* 13 janv 2010;5(1):1.

53. Minniti G, Scaringi C, Clarke E, Valeriani M, Osti M, Enrici RM. Frameless linac-based stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: analysis of patient repositioning using a mask fixation system and clinical outcomes. *Radiat Oncol Lond Engl.* 16 nov 2011;6:158.

54. Theelen A, Martens J, Bosmans G, Houben R, Jager JJ, Rutten I, et al. Relocatable fixation systems in intracranial stereotactic radiotherapy. Accuracy of serial CT scans and patient acceptance in a randomized design. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* janv 2012;188(1):84-90.

55. Gevaert T, Verellen D, Tournel K, Linthout N, Bral S, Engels B, et al. Setup accuracy of the Novalis ExacTrac 6DOF system for frameless radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2012;82(5):1627-35.

56. Ramakrishna N, Rosca F, Friesen S, Tezcanli E, Zygmanszki P, Hacker F. A clinical comparison of patient setup and intra-fraction motion using frame-based radiosurgery versus a frameless image-guided radiosurgery system for intracranial lesions. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2010;95(1):109-15.

57. Chang SD, Main W, Martin DP, Gibbs IC, Heilbrun MP. An analysis of the accuracy

of the CyberKnife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system. *Neurosurgery*. janv 2003;52(1):140-6; discussion 146-147.

58. Yu C, Main W, Taylor D, Kuduvalli G, Apuzzo MLJ, Adler JR. An anthropomorphic phantom study of the accuracy of Cyberknife spinal radiosurgery. *Neurosurgery*. nov 2004;55(5):1138-49.

59. Gamma Knife Surgery Compared with Linac-Based Radiosurgery Systems in the Treatment of Intracranial Lesions or Tumours and Functional Neurosurgery: A Review of the Precision, Accuracy, Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 [cité 14 mars 2019]. (CADTH Rapid Response Reports). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK268757/>

60. Sio TT, Jang S, Lee S-W, Curran B, Pyakuryal AP, Sternick ES. Comparing gamma knife and cyberknife in patients with brain metastases. *J Appl Clin Med Phys*. 6 janv 2014;15(1):4095.

61. Wowra B, Muacevic A, Tonn J-C. Quality of radiosurgery for single brain metastases with respect to treatment technology: a matched-pair analysis. *J Neurooncol*. août 2009;94(1):69-77.

62. Ma L, Nichol A, Hossain S, Wang B, Petti P, Vellani R, et al. Variable dose interplay effects across radiosurgical apparatus in treating multiple brain metastases. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2014;9(6):1079-86.

63. Treuer H, Hoevels M, Luyken K, Visser-Vandewalle V, Wirths J, Kocher M, et al. Intracranial stereotactic radiosurgery with an adapted linear accelerator vs. robotic radiosurgery: Comparison of dosimetric treatment plan quality. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft A1*. juin 2015;191(6):470-6.

64. Thomas EM, Popple RA, Wu X, Clark GM, Markert JM, Guthrie BL, et al. Comparison

of plan quality and delivery time between volumetric arc therapy (RapidArc) and Gamma Knife radiosurgery for multiple cranial metastases. *Neurosurgery*. oct 2014;75(4):409-17; discussion 417-418.

65. Lucia F, Key S, Dissaux G, Goasduff G, Lucia A-S, Ollivier L, et al. Inhomogeneous tumor dose distribution provides better local control than homogeneous distribution in stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. janv 2019;130:132-8.

66. Chang JY, Bezjak A, Mornex F, IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early stage non-small-cell lung cancer: what we have learned. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. avr 2015;10(4):577-85.

67. Fowler JF, Welsh JS, Howard SP. Loss of biological effect in prolonged fraction delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 2004;59(1):242-9.

68. Das IJ, Ding GX, Ahnesjö A. Small fields: Nonequilibrium radiation dosimetry. *Med Phys*. 2008;35(1):206-15.

69. Anzalone N, Essig M, Lee S-K, Dörfler A, Ganslandt O, Combs SE, et al. Optimizing contrast-enhanced magnetic resonance imaging characterization of brain metastases: relevance to stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. mai 2013;72(5):691-701.

70. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx MJM, Debougnoux-Huppertz RMTL, et al. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2006;66(1):187-94.

71. Nataf F, Schlienger M, Liu Z, Foulquier JN, Grès B, Orthuon A, et al. Radiosurgery with or without A 2-mm margin for 93 single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2008;70(3):766-72.

72. Noël G, Simon JM, Valery CA, Cornu P, Boisserie G, Hasboun D, et al. Radiosurgery

for brain metastasis: impact of CTV on local control. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juill 2003;68(1):15-21.

73. Kirkpatrick JP, Wang Z, Sampson JH, McSherry F, Herndon JE, Allen KJ, et al. Defining the optimal planning target volume in image-guided stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2015;91(1):100-8.

74. Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note. *J Neurosurg*. déc 2000;93 Suppl 3:219-22.

75. Ahmad SS, Duke S, Jena R, Williams MV, Burnet NG. Advances in radiotherapy. *BMJ*. 4 déc 2012;345:e7765.

76. Sahgal A. Technological advances in brain and spine radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat*. févr 2012;11(1):1-2.

77. Shiau CY, Sneed PK, Shu HK, Lamborn KR, McDermott MW, Chang S, et al. Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 janv 1997;37(2):375-83.

78. Wiggeraad R, Kanter AV, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, Struikmans H. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol*. mars 2011;98(3):292-7.

79. Matsuo T, Shibata S, Yasunaga A, Iwanaga M, Mori K, Shimizu T, et al. Dose optimization and indication of Linac radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 1999;45(4):931-9.

80. Chang EL, Hassenbusch SJ, Shiu AS, Lang FF, Allen PK, Sawaya R, et al. The role of tumor size in the radiosurgical management of patients with ambiguous brain metastases. *Neurosurgery*. août 2003;53(2):272-80; discussion 280-281.

81. 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.

82. Lutterbach J, Cyron D, Henne K, Ostertag CB. Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases. *Neurosurgery*. mai 2003;52(5):1066-73; discussion 1073-1074.

83. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, Sauer R, Grabenbauer G. Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. oct 2006;81(1):18-24.

84. Vogelbaum MA, Angelov L, Lee S-Y, 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.

85. Narayana A, Chang J, Yenice K, Chan K, Lymberis S, Brennan C, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy in patients with one or two brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2007;85(2-3):82-7.

86. Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, Angelov L, Weil RJ, Neyman G, et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer*. 15 oct 2008;113(8):2198-204.

87. Molenaar R, Wiggendaad R, Verbeek-de Kanter A, Walchenbach R, Vecht C. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *Br J Neurosurg*. avr 2009;23(2):170-8.

88. Saitoh J -i., Saito Y, Kazumoto T, Kudo S, Ichikawa A, Hayase N, et al. Therapeutic Effect of Linac-based Stereotactic Radiotherapy with a Micro-multileaf Collimator for the Treatment of Patients with Brain Metastases from Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1 févr 2010;40(2):119-24.

89. Rodrigues G, Warner A, Bauman G, Senan S, Lagerwaard F. Systematic review of fractionated brain metastases radiotherapy. *J Radiat Oncol*. mars 2014;3(1):29-41.

90. Aoki M, Abe Y, Hatayama Y, Kondo H, Basaki K. Clinical outcome of hypofractionated conventional conformation radiotherapy for patients with single and no more than three metastatic brain tumors, with noninvasive fixation of the skull without whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2006;64(2):414-8.
91. Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2003;56(3):793-800.
92. Davey P, Schwartz ML, Scora D, Gardner S, O'Brien PF. Fractionated (split dose) radiosurgery in patients with recurrent brain metastases: implications for survival. *Br J Neurosurg.* oct 2007;21(5):491-5.
93. De Salles AA, Hariz M, Bajada CL, Goetsch S, Bergenheim T, Selch M, et al. Comparison between radiosurgery and stereotactic fractionated radiation for the treatment of brain metastases. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1993;58:115-8.
94. Fahrig A, Ganslandt O, Lambrecht U, Grabenbauer G, Kleinert G, Sauer R, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases--results from three different dose concepts. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* nov 2007;183(11):625-30.
95. Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2000;48(5):1389-93.
96. Jyothirmayi R, Saran FH, Jalali R, Perks J, Warrington AP, Traish D, et al. Stereotactic radiotherapy for solitary brain metastases. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2001;13(3):228-34.
97. Kim Y-J, Cho KH, Kim J-Y, Lim YK, Min HS, Lee SH, et al. Single-Dose Versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol.* oct

2011;81(2):483-9.

98. Kwon K-Y, Kong D-S, Lee J-I, Nam D-H, Park K, Kim JH. Outcome of repeated radiosurgery for recurrent metastatic brain tumors. *Clin Neurol Neurosurg.* févr 2007;109(2):132-7.

99. Laing RW, Warrington AP, Hines F, Graham JD, Brada M. Fractionated stereotactic external beam radiotherapy in the management of brain metastases. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1993;29A(10):1387-91.

100. Lederman G, Wronski M, Fine M. Fractionated radiosurgery for brain metastases in 43 patients with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2001;65(2):145-54.

101. Lindvall P, Bergström P, Löfroth P-O, Tommy Bergenheim A. A comparison between surgical resection in combination with WBRT or hypofractionated stereotactic irradiation in the treatment of solitary brain metastases. *Acta Neurochir (Wien).* sept 2009;151(9):1053-9.

102. Lindvall P, Bergström P, Löfroth P-O, Henriksson R, Bergenheim AT. Hypofractionated conformal stereotactic radiotherapy alone or in combination with whole-brain radiotherapy in patients with cerebral metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2005;61(5):1460-6.

103. Marchetti M, Milanesi I, Falcone C, De Santis M, Fumagalli L, Brait L, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for oligometastases in the brain: a single-institution experience. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* juin 2011;32(3):393-9.

104. Mariya Y, Sekizawa G, Matsuoka Y, Seki H, Sugawara T, Sasaki Y. Repeat stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases from non-small cell lung cancer. *Tohoku J Exp Med.* 2011;223(2):125-31.

105. Nakayama H, Tokuyue K, Komatsu Y, Ishikawa H, Shiotani S, Nakada Y, et al. Stereotactic radiotherapy for patients who initially presented with brain metastases from non-small cell carcinoma. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2004;43(8):736-9.

106. Shirato H, Takamura A, Tomita M, Suzuki K, Nishioka T, Isu T, et al. Stereotactic irradiation without whole-brain irradiation for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 janv 1997;37(2):385-91.
107. Tokuyue K, Akine Y, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Nakayama H, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of small intracranial malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 1998;42(5):989-94.
108. Tomita N, Kodaira T, Tachibana H, Nakamura T, Nakahara R, Inokuchi H, et al. Helical tomotherapy for brain metastases: dosimetric evaluation of treatment plans and early clinical results. *Technol Cancer Res Treat.* déc 2008;7(6):417-24.
109. Vargo JA, Plants BA, Mihailidis DN, Mallah J, Plants M, Welch CA, et al. Early clinical outcomes for 3 radiation techniques for brain metastases: focal versus whole-brain. *Pract Radiat Oncol.* déc 2011;1(4):261-70.
110. 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.
111. Kwon AK, Dibiasi SJ, Wang B, Hughes SL, Milcarek B, Zhu Y. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of brain metastases. *Cancer.* 15 févr 2009;115(4):890-8.
112. Rajakesari S, Arvold ND, Jimenez RB, Christianson LW, Horvath MC, Claus EB, et al. Local control after fractionated stereotactic radiation therapy for brain metastases. *J Neurooncol.* nov 2014;120(2):339-46.
113. 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.
114. Feuvret L, Vinchon S, Martin V, Lamproglou I, Halley A, Calugaru V, et al. Stereotactic

radiotherapy for large solitary brain metastases. *Cancer/Radiothérapie*. mars 2014;18(2):97-106.

115. Matsuyama T, Kogo K, Oya N. Clinical outcomes of biological effective dose-based fractionated stereotactic radiation therapy for metastatic brain tumors from non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2013;85(4):984-90.

116. Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, Buatti JM, Sneed PK, Suh JH, et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2001;51(2):426-34.

117. Navarria P, Clerici E, Carta G, Attuati L, Picozzi P, Franzese C, et al. Randomized Phase III Trial Comparing Gamma Knife and Linac Based (EDGE) Approaches for Brain Metastases Radiosurgery: Results from the Gadget Trial. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 1 nov 2018;102(3):S143-4.

118. Nath SK, Lawson JD, Wang J-Z, Simpson DR, Newman CB, Alksne JF, et al. Optically-guided frameless linac-based radiosurgery for brain metastases: clinical experience. *J Neurooncol*. mars 2010;97(1):67-72.

119. Guss ZD, Batra S, Limb CJ, Li G, Sughrue ME, Redmond K, et al. Radiosurgery of glomus jugulare tumors: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2011;81(4):e497-502.

120. Cho YH, Lee JM, Lee D, Park JH, Yoon K, Kim SO, et al. Experiences on two different stereotactic radiosurgery modalities of Gamma Knife and Cyberknife in treating brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(11):2003-9; discussion 2009.

121. Becker G, Jeremic B, Engel C, Buchgeister M, Paulsen F, Duffner F, et al. Radiosurgery for brain metastases: the Tuebingen experience. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. févr 2002;62(2):233-7.

122. Kaul D, Angelidis A, Budach V, Ghadjjar P, Kufeld M, Badakhshi H. Prognostic indices in stereotactic radiotherapy of brain metastases of non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol*. 26 nov 2015;10(1):244.
123. Dempke WCM, Edvardsen K, Lu S, Reinmuth N, Reck M, Inoue A. Brain Metastases in NSCLC - are TKIs Changing the Treatment Strategy? *Anticancer Res*. nov 2015;35(11):5797-806.
124. Johung KL, Yeh N, Desai NB, Williams TM, Lautenschlaeger T, Arvold ND, et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2016;34(2):123-9.
125. Fokas E, Henzel M, Surber G, Kleinert G, Hamm K, Engenhart-Cabillic R. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases. *J Neurooncol*. août 2012;109(1):91-8.
126. 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.
127. Schomas DA, Roeske JC, MacDonald RL, Sweeney PJ, Mehta N, Mundt AJ. Predictors of tumor control in patients treated with linac-based stereotactic radiosurgery for metastatic disease to the brain. *Am J Clin Oncol*. avr 2005;28(2):180-7.
128. Alexander E, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst*. 4 janv 1995;87(1):34-40.
129. Jiang X, Xiao J, Zhang Y, Xu Y, Li X, Chen X, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases larger than three centimeters. *Radiat Oncol Lond Engl*. 19 mars 2012;7:36.

130. Wegner RE, Leeman JE, Kabolizadeh P, Rwigema J-C, Mintz AH, Burton SA, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for large brain metastases. *Am J Clin Oncol.* avr 2015;38(2):135-9.
131. 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.* mars 2014;26(3):151-8.
132. Bilger A, Frenzel F, Oehlke O, Wiehle R, Milanovic D, Prokic V, et al. Local control and overall survival after frameless radiosurgery: A single center experience. *Clin Transl Radiat Oncol.* 6 nov 2017;7:55-61.
133. 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.
134. Yang H, Kano H, Lunsford LD, Niranjana A, Flickinger JC, Kondziolka D. What factors predict the response of larger brain metastases to radiosurgery? *Neurosurgery.* mars 2011;68(3):682-90; discussion 690.
135. Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, Higgins PD, Bohlen M, Clark HB. Patient selection criteria for the treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* oct 1998;40(1):73-86.
136. Herfarth KK, Izwekova O, Thilmann C, Pirzkall A, Delorme S, Hofmann U, et al. Linac-based radiosurgery of cerebral melanoma metastases. Analysis of 122 metastases treated in 64 patients. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* juin 2003;179(6):366-71.
137. Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB, Flickinger JC, Niranjana A, Agarwala S, et al. Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases. *Neurosurgery.* mars 2007;60(3):471-81; discussion 481-482.

138. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol Lond Engl*. 15 mai 2011;6:48.
139. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Kassam A, Phuong LK, Liscak R, et al. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Arteriovenous Malformation Radiosurgery Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2000;46(5):1143-8.
140. 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.
141. Voges J, Treuer H, Sturm V, Büchner C, Lehrke R, Kocher M, et al. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 1996;36(5):1055-63.
142. Nedzi LA, Kooy H, Alexander E, Gelman RS, Loeffler JS. Variables associated with the development of complications from radiosurgery of intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. août 1991;21(3):591-9.
143. Levegrün S, Hof H, Essig M, Schlegel W, Debus J. Radiation-induced changes of brain tissue after radiosurgery in patients with arteriovenous malformations: correlation with dose distribution parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2004;59(3):796-808.
144. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2010;77(4):996-1001.
145. Inoue HK, Seto K, Nozaki A, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J, et al. Three-fraction CyberKnife radiotherapy for brain metastases in critical areas: referring to the risk evaluating radiation necrosis and the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalence of 14 Gy (V14). *J Radiat Res (Tokyo)*. juill 2013;54(4):727-35.

146. Manning MA, Cardinale RM, Benedict SH, Kavanagh BD, Zwicker RD, Amir C, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy as an alternative to radiosurgery for the treatment of patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2000;47(3):603-8.
147. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2006;65(2):499-508.
148. Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, Petti PL, Lamborn KR, Larson DA, et al. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2001;51(5):1313-9.
149. Ohtakara K, Hayashi S, Nakayama N, Ohe N, Yano H, Iwama T, et al. Significance of target location relative to the depth from the brain surface and high-dose irradiated volume in the development of brain radionecrosis after micromultileaf collimator-based stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol.* mai 2012;108(1):201-9.
150. Valéry CA, Cornu P, Noël G, Duyme M, Boisserie G, Sakka LJ, et al. Predictive factors of radiation necrosis after radiosurgery for cerebral metastases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003;81(1-4):115-9.

Article 2: Single-fraction radiosurgery *versus* fractionated stereotactic radiotherapy in patients with brain metastases: a comparative study

M. Loo^a, Y. Pin^a, A. Thierry^b, J-B. Clavier^a.

^a Radiotherapy Department, Centre Paul Strauss, 67065 Strasbourg Cedex

^b Public Health Department, Centre Paul Strauss, 67065 Strasbourg Cedex

Abstract:

Purpose: To compare the local control and brain radionecrosis in patients with brain metastasis primarily treated by single-fraction radiosurgery (SRS) or hypofractionated stereotactic radiotherapy (HFSRT). Prognosis factors were assessed.

Methods and Materials: Between January 2012 and December 2017, 179 patients with only 1-3 brain metastases (total: 287) primarily treated by SRS (14 Gy) or HFSRT (23.1 Gy in 3 fractions of 7.7 Gy, every other day) were retrospectively analyzed in a single French university center. Follow-up imaging data were available in 152 patients with 246 lesions. The corresponding Biological Effective Dose (BED) were 33.6 Gy and 40.9 Gy respectively for SRS and HFSRT group, assuming an α/β of 10 Gy. Local control (LC) and risk of radionecrosis (RN) were calculated by the Kaplan-Meier method from the time of irradiation to the date of death or censored at the day of last follow-up.

Results: The actuarial local control rates at 6 and 12 months were 94% and 88.1% in SRS group, and 87.6% and 78.4%, in HFSRT group ($p=0.06$), respectively. Only the total volume of edema was associated with worse LC ($p=0.01$, HR: 1.02, 95% CI [1.004-1.03]) in multivariate

analysis. Brain radionecrosis occurred in nine patients and ten lesions. 1 in SRS group and 9 occurred in HFSRT group. Median time to necrosis was 5.5 months (range 1-9). Only the volume of GTV was associated with RN ($p=0.02$, HR: 1.09, 95% CI [1.01-1.18]) in multivariate analysis.

Conclusion: Multi-fraction SRT dose of 23.31 Gy in 3 fractions has similar efficacy than single-fraction SRT dose of 14 Gy in patients with brain metastases despite the fact that GTV and PTV volumes were very lower in the SRS group. A slightly more occurrence of radionecrosis appeared in HFSRT group.

1. Introduction:

Brain metastases occur in about 20-40% of patients with cancer(1). Stereotactic radiotherapy (SRT) is one of the main treatment of brain metastases with an efficacy similar to surgery(2–4). SRT can be associated with whole brain radiotherapy (WBRT), this combination have a better regional control but similar overall survival and worse neurocognitive outcomes(5–7). The advancements in systemic therapies like tyrosine kinase inhibitors or immunotherapy increased patient survival and SRT can be repeated over time. Multi-fractions (or hypofractionated) stereotactic radiotherapy (HFSRT) is an alternative to the historical single-fraction stereotactic radiosurgery (SRS), particularly in large brain metastases or near critical structures. HFSRT has similar (even better) efficacy and tolerance outcomes(8–16). Prospective trials data are lacking and there is a paucity of data comparing single-fraction to multi-fraction schemas(17–21). There are a wide range of dose prescription and specification among these series, in particular for the margins of GTV-PTV between SRS and HFSRT. Moreover, recent data are suggesting that multi-fractions SRT is more effective and safe than a

single-fraction, probably due to a theoretical radiobiological advantage and a higher biologically effective dose (BED) delivered (20,22,23). Dose-effect relation was demonstrated in term of efficacy in several studies(24–26). Thus, it is possible that not only large but all brain lesions could benefit of multi-fractions SRT as suggested by some authors(27). BED based HFSRT could be a promising approach. We can also hypothesize that dose is a more important factor to consider in term of efficacy than tumor volume. In addition, these data contribute to the intense debate about the validity of linear-quadratic (LQ) model and the BED formula to predict the biological effect of the high fraction doses(28–33).

In the present study, we retrospectively compared the efficacy and safety of SRS *versus* HFSRT in patients with brain metastases. Dose-effect relation will be discussed.

2. Materials and methods:

2.1. Patient selection

Between January 2012 and December 2017, 179 patients aged > 18 years with only 1-3 brain metastases (total: 287) that were primarily treated with either HFSRT or SRS were retrospectively evaluated. Data were reviewed from a single French university center. Patients with previous brain biopsy, surgery or brain radiotherapy were excluded. Follow-up imaging data were available in 152 patients with 246 lesions.

At our institution, the criteria usually but not systematically used to treat lesions with HFSRT rather than SRS were brain metastases greater than 1 cm in diameter or close to critical areas such as optic chiasm, brainstem.

2.2. Stereotactic radiation therapy technique

Patients were immobilized with a thermoplastic head mask fixation system (Brainlab, Munich, Germany). They all performed a computed tomography (CT) scan and magnetic resonance imaging (MRI) with gadolinium contrast one week before irradiation. This MRI included T1, FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), thin-slice (1 mm) MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) with gadolinium contrast sequences. Stereotactic planning CT and MRI were imported to iPlan RT Image (Brainlab) for registration, fusion and contouring.

The Gross Tumor Volume (GTV) was delineated using post-contrast gadolinium-enhanced MPRAGE sequences fused with planning CT scan. The Clinical Tumor Volume (CTV) was a zero-margin-expansion of the GTV. A 2-mm margin volumetric expansion was added to CTV to generate the Planning Tumor Volume (PTV). The volume of absolute edema surrounding each metastasis was measured by the semi-automatic delineation tool MetaBrain(34), developed by our team. This semi-automatic delineation software is based on a thresholded segmentation of FLAIR sequences after identification of metastasis using the gross tumor volumes (GTVs) delineated.

For patients who received SRS, dose was 14 Gy in a single-fraction, prescribed to the 70% isodose line. For patients who received HFSRT, dose was 23.1 Gy in 3 fractions of 7.7 Gy, day 1-3-5, prescribed to the 70% isodose line. Some patients with 2-3 brain metastases were treated by both radiation regimens in the same time. Quality criteria were analyzed according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

All patients were given oral prednisolone medication the day of treatment and maintained this intake during one week. For patients who received a single-fraction SRS, an intravenous bolus of prednisolone was given the day of radiation therapy.

Treatments were delivered with dynamic conformal arcs with a Novalis (Brainlab) or Novalis Tx (Varian Medical System) linear accelerator with 6-MV photon energy. CT imaging and the ExacTrac system (Brainlab) were used for setup verification.

Biological Effective Dose (BED) was calculated using the linear-quadratic model. The BED of SRS in single fraction was 33.6 Gy and 40.9 Gy for HFSRT in three fractions, assuming an α/β of 10 Gy for brain metastases.

2.3. Follow-up

Clinical examination and MRI were performed to all the patients at about 2 months after treatment and then every 3-4 months intervals. The response of brain metastases was evaluated as Complete Response (CR), Partial Response (PR), Stable Disease (SD), Progressive Disease (PD). Radionecrosis (RN) was assessed by MRI imaging, Fluorodesoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography (PET)-CT, MR spectroscopy or biopsy, combined or not, depending on clinical situation.

2.4. Statistical analysis

Local control (LC), distant brain control, overall survival (OS) and risk of radionecrosis were calculated by the Kaplan-Meier method from the time of irradiation to the date of death or censored at the day of last follow-up. The patients who received both treatments were excluded of distant brain progression-free or overall survival rates analyses. The log-rank test was used for univariate analysis. Prognostic factors that were found significant ($p \leq 0.2$) were included in the multivariate analysis using a Cox proportional hazards regression model. Chi-squared and Mann-Whitney tests were used to examine the covariate differences between groups. The analyzes were realized with R software 3.6.1.

3. Results:

3.1. Patients and lesions characteristics

A total of 152 patients with 246 brain metastases were analyzed. Patients and metastases characteristics are shown in Table 1 and 2. Fifty patients received SRS, eighty-four patients received HFSRT and eighteen patients received both. One hundred five cerebral lesions were treated by SRS and one hundred forty-one by HFSRT. There were no statistically differences between groups in terms of age, sex, Karnofsky performance status (KPS), histology, extracranial metastases, number of metastases, concurrent chemotherapy, recursive partitioning analysis (RPA) class or diagnosis-specific graded prognostic assessment score (DS-GPA). However, lesions treated by SRS were significantly smaller than those treated by HFSRT, with a median GTV volume of 0.21 cm³ (range 0.03-7.2) and 2.36 cm³ (range 0.04-32.5), respectively ($p < 0.0001$) which represent median lesion diameter of 0.74 cm (range 0.39-2.4) and 1.65 cm (range 0.42-3.96), respectively for each group. Median PTV volume was 0.76 cm³ (range 0.27-11.4) and 4.51 cm³ (range 0.29-43.4) for SRS and HFSRT group, respectively ($p < 0.0001$). At the time of analysis (August 2018), 72 patients (47%) were alive.

Table 4: Patients characteristics

CHARACTERISTIC	SRS N = 50 (33%)	HFSRT N = 84 (55%)	SRS + HFSRT N = 18 (12%)	<i>p</i>
Age (y)				0.9
Median	62	65	60	
Range	43-81	17-87	45-86	
Sex (F/M)	24/26	37/47	8/10	0.9
KPS				0.4
Median	90	90	90	
50-70	9 (18)	19 (23)	1 (6)	
80-100	41 (82)	65 (77)	17 (94)	
Histology				0.05
NSCLC adenocarcinoma	29 (58)	29 (35)	13 (72)	
NSCLC SCC	2 (4)	12 (14)	2 (11)	
Breast carcinoma	4 (8)	8 (9.5)	2 (11)	
Melanoma	3 (6)	10 (12)	1 (6)	
Urogenital	4 (8)	8 (9.5)	0 (0)	
Gastrointestinal	3 (6)	5 (6)	0 (0)	
Other	5 (10)	12 (14)	0 (0)	
Extracranial metastases				0.2
Yes	34 (68)	52 (62)	8 (44)	
No	16 (32)	32 (38)	10 (56)	
Number of metastases				0.7
1	28 (56)	57 (68)	0 (0)	
2-3	22 (44)	27 (32)	18 (100)	
Total volume of edema (cm ³)				<0.0001
Median	0.3	9.4	5.1	
Range	0-94	0-115	0-70	
RPA class				0.07
Class I	7 (14)	10 (12)	6 (33)	
Class II	39 (78)	72 (86)	12 (67)	
Class III	4 (8)	2 (2)	0 (0)	
DS-GPA score				0.09
≤1.0	7 (14)	7 (8)	3 (17)	
1.5-2.5	34 (68)	61 (73)	12 (66)	
≥3	9 (18)	16 (19)	3 (17)	
Concurrent chemotherapy				0.7
Yes	22 (44)	32 (38)	7 (39)	
No	28 (56)	52 (62)	11 (61)	
Concurrent TKI (in the month)				0.04
Yes	6 (14)	7 (8)	8 (44)	
No	44 (86)	77 (92)	10 (56)	
Concurrent immunotherapy (in the 3 months)				<0.0001
Yes	4 (8)	9 (11)	1 (6)	
No	46 (92)	75 (89)	17 (94)	

KPS = Karnofsky performans status, *NSCLC* = non small cell lung carcinoma, *SCC* = squamous cell carcinoma, *RPA* = recursive partitioning analysis, *DS-GPA* = diagnosis-specific graded prognostic assessment score, *TKI* = tyrosine kinase inhibitors.

Table 5: Metastases characteristics

Characteristic	SRS N = 105	HFSRT N = 141	<i>P</i>
GTV (cm ³) median range	0.21 0.03-7.2	2.36 0.04-32.5	<0.0001
PTV (cm ³) median range	0.76 0.27-11.4	4.51 0.29-43.4	<0.0001

3.2. Local control

With a median follow-up of 10 months (range 1-67), 10 lesions recurred locally in SRS group and 23 in HFSRT group. The crude local control rates were 90.5% and 83.7%, respectively ($p=0.18$). The actuarial local control rates at 6 and 12 months were 94% and 88.1% in SRS group, and 87.6% and 78.4%, in HFSRT group ($p=0.06$), respectively (*cf* Figure 1). The median times to progression were 3.9 (range 1.3-10.9) and 4.7 (range 0.6-22.6) months in SRS and HFSRT groups, respectively. Complete, partial and stable response occurred in 35, 35 and 24 lesions in SRS group and in 11, 67 and 30 lesions in HFSRT group, respectively. The salvage local therapies were repeated SRT ($n=4$), WBRT ($n=4$), surgery ($n=6$) and chemotherapy or palliative care ($n=12$). In univariate analysis (*cf* Table 3), the total volume of brain metastasis edema ($p=0.003$) were associated with worse control. In multivariate analysis, the total volume of edema remained significant ($p=0.01$, HR: 1.02, 95% CI [1.004-1.03]). No other factors were predictive of local failure, in particular GTV or PTV volume. There were also no statistically significant differences between SRS and HFSRT groups in ≤ 1 cm, 1-2 cm and ≥ 2 cm lesion diameter subgroups analyses.

Table 6: Univariate and multivariate analyses of local control

Variable	Log-rank test (<i>P</i> value)	Cox regression (<i>P</i> value)	HR (95% CI)
GTV volume	0.3	—	
PTV volume	0.2	—	
Metastasis aspect (cystic, necrotic, solid, ring enhancement)	0.2	—	
Leptomeningeal metastasis	0.5	—	
Histology		—	
NSCLC adenocarcinoma	0.99		
NSCLC SCC	0.8		
breast carcinoma	0.8		
melanoma	0.4		
urogenital	0.5		
gastrointestinal	0.4		
other	0.3		
NSCLC mutations		—	
ALK	0.3		
EGFR	0.7		
KRAS	0.3		
BRAF	0.6		
TKI (in the month before or after)	0.9	—	
Single metastasis	0.6	—	
Immunotherapy (in the 3 months before or after)	0.7	—	
Chemotherapy	0.5	—	
Total volume of edema	0.003	0.01	1.02 [1.004-1.03]

KPS = Karnofsky performans status, *NSCLC* = non small cell lung carcinoma, *SCC* = squamous cell carcinoma, *RPA* = recursive partitioning analysis, *DS-GPA* = diagnosis-specific graded prognostic assessment score, *ALK* = anaplastic lymphoma kinase, *EGFR* = epidermal growth factor receptor, *KRAS* = Kirsten rat sarcoma, *BRAF* = serine/threonine-protein kinase B-Raf, *TKI* = tyrosine kinase inhibitors.

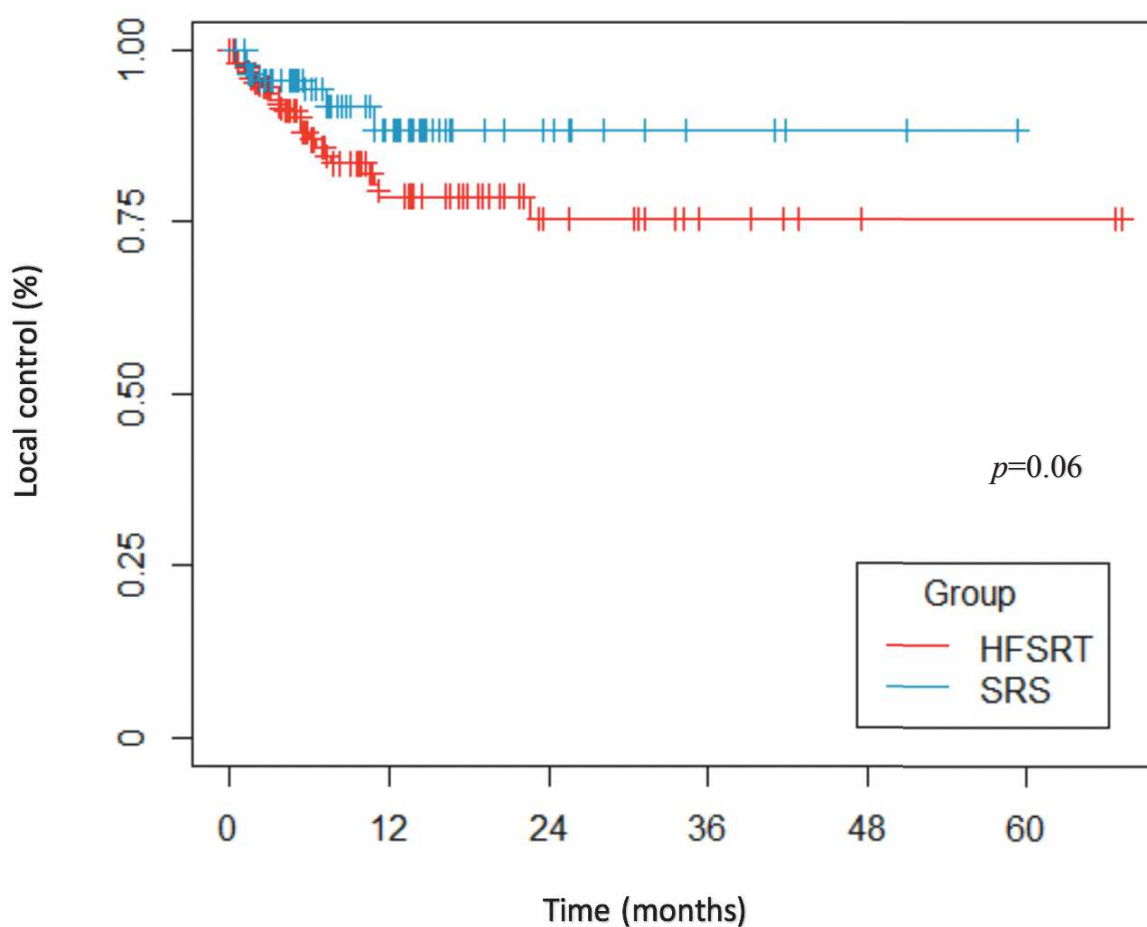


Fig. 1: Probability of local control in SRS and HFSRT groups

3.3. Distant brain progression-free and overall survivals

The 6 and 12-month distant brain progression-free survival rates did not differ significantly by group and were: 68.8% and 45.3% for SRS group, 66.5% and 50.1% for HFSRT group ($p=0.9$), respectively (*cf* Figure 2). In total, 74 patients had an intracranial relapse with a median time to progression of 4.1 months (range 0.6-49.5). The salvage therapies for intracranial progression were repeated SRT ($n=50$), WBRT ($n=9$), surgery ($n=2$) and chemotherapy or palliative care ($n=13$). In univariate analysis, the total volume of GTV ($p=0.04$) and melanoma histology ($p=0.05$) were associated

with worse regional control. The complete response of the extracranial disease was associated with better regional control ($p=0.001$). Only the melanoma histology ($p=0.04$, HR: 8.8, 95% CI [1.08-71.9]) and the complete response of the extracranial disease ($p=0.008$, HR: 0.25, 95% CI [0.09-0.7]) remained significant in multivariate analysis.

The 1 and 2-year overall survival rates were: 65.4% and 34.6% for SRS group, 55.8% and 30.4% for HFSRT group, respectively ($p=0.7$) with a median survival of 10 months (*cf* Figure 3). The controlled of the extracranial disease (complete response $p<0.0001$, partial response $p=0.03$, stable disease $p=0.04$), low RPA ($p<0.001$) and DSGPA score ($p=0.01$) were associated with a better overall survival in univariate analysis. In multivariate analysis, the controlled of the extracranial disease: complete response ($p=0.0001$, HR: 0.11, 95% CI [0.036-0.34]), partial response ($p=0.04$, HR: 0.39, 95% CI [0.16-0.97]), stable disease ($p=0.02$, HR: 0.38, 95% CI [0.17-0.84]), and RPA score ($p=0.01$, HR: 2.5, 95% CI [1.2-5.2]) were significant.

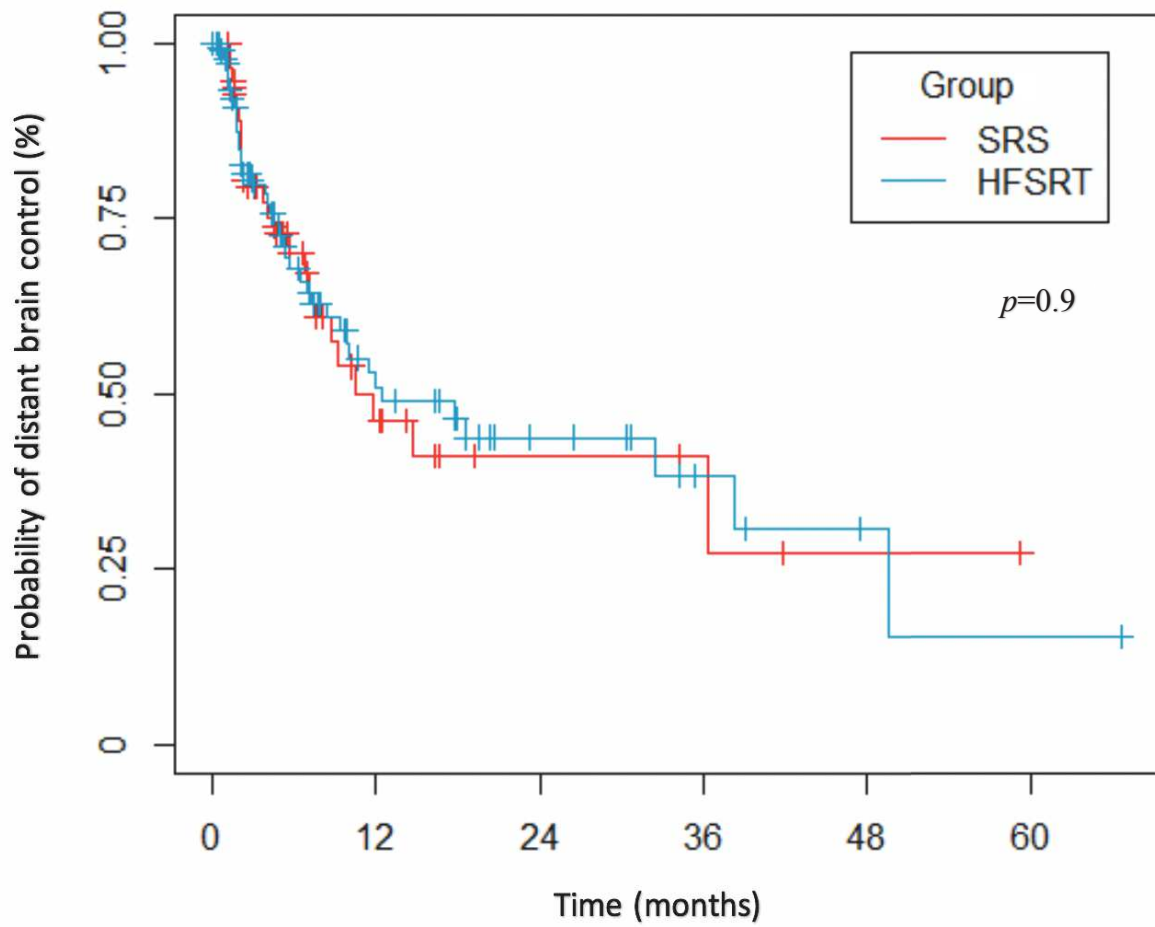


Fig 2: Probability of distant brain control in SRS and HFSRT groups

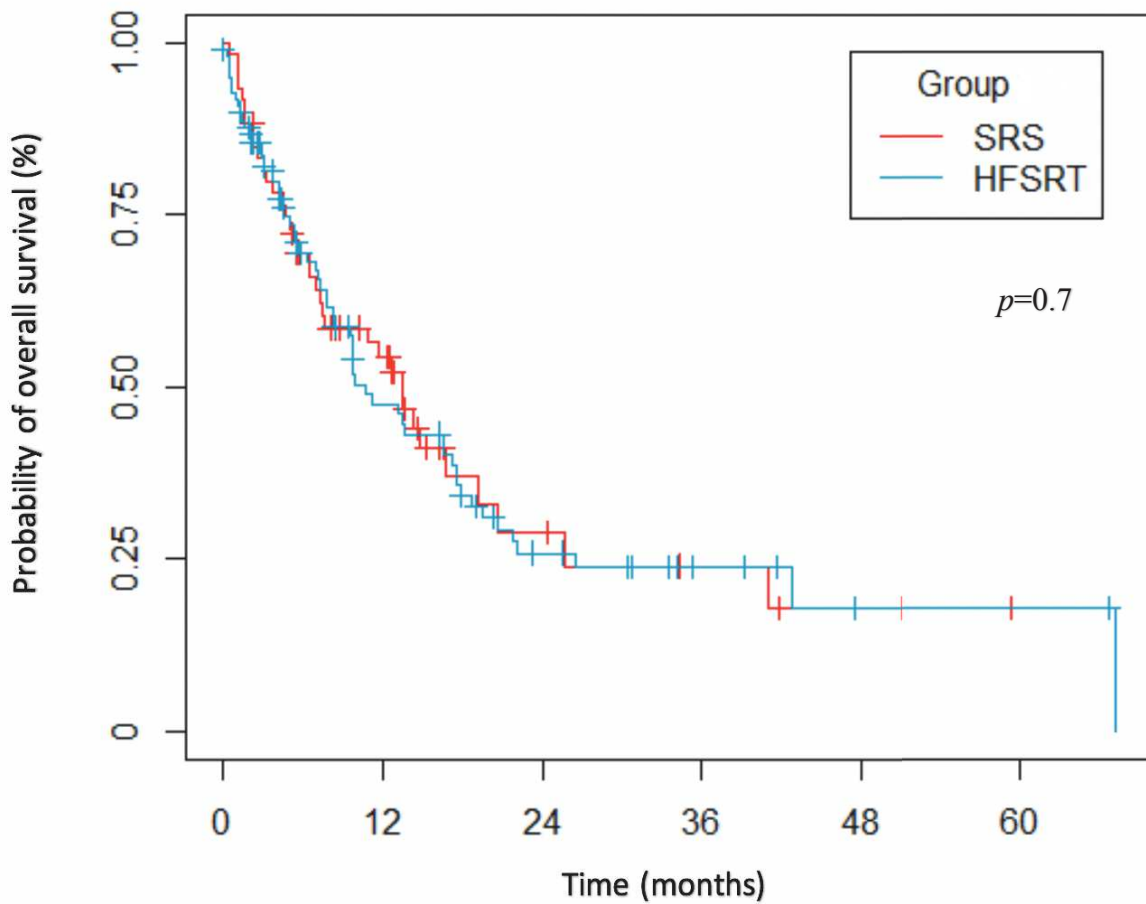


Fig. 3: Probability of overall survival in SRS and HFSRT groups

3.4. Radionecrosis

In total, brain radionecrosis occurred in nine patients and ten lesions. 1 in SRS group and 9 occurred in HFSRT group. Median time to necrosis was 5.5 months (range 1-9). The actuarial risk of radionecrosis was 1.6% at 6 and 12 months for SRS group, 2.7% and 3.4% at 6 and 12 months for HFSRT group ($p=0.01$), respectively. Diagnosis was made by MRI and MR-spectroscopy for 6 lesions, MRI only for 3 lesions and MRI, MR-spectroscopy and 18FDG-PET-CT for 1. 3 were symptomatic and were sufficiently treated by corticotherapy only. None required surgery. In univariate analysis, GTV

($p=0.0006$), PTV volume ($p=0.0007$) and leptomeningeal metastasis ($p=0.03$) were associated with radionecrosis. Only the volume of GTV remained significant ($p=0.02$, HR: 1.09, 95% CI [1.01-1.18]) in multivariate analysis.

4. Discussion:

In the present study we compared efficacy and tolerance in single and multi-fractions SRT groups in patients with brain metastases. Our population was treated with very homogeneous technical and prescription specifications: 70% isodose line, GTV-PTV margin of 2 mm, on a same LINAC. The main weakness of this study is its retrospective nature. Local control rates were not statistically different between SRS and HFSRT groups despite the fact that GTV and PTV volumes were very lower in the SRS group. These findings suggest that biological effective dose may be a more important factor to consider in local control than the tumor volume because the calculated BED₁₀ was 18% higher for HFSRT group (41 Gy₁₀ versus 33.6 Gy₁₀ for the SRS group). Wiggeraad et al.(24) analyzed 11 studies to explore dose-effect relation in a systematic review. The studies were very heterogeneous in doses, prescribed isodose lines and GTV-PTV margins but SRS and HFSRT groups had similar local control rates. They found a dose-response curve between BED and local control, the efficacy increasing when BED increasing. A local-control rate of 70% or higher was found with at least a BED₁₂ of 40 Gy. BED was calculated with the cubic linear quadratic model(35). Two other systematic reviews(25,26) found a direct dose-response correlation with an increasing of local control when BED₁₀ increasing in patients with brain metastases treated by HFSRT. Rodrigues et al. reported a 12-month local control rates of 59 to 91% for a BED₁₀ range of 24-100,8 Gy in the 23 series excluding WBRT. Baliga et al. found in

ten studies that the tumor control probability (TCP) was increasing with the BED_{10} with a hazard ratio of 0.77 per increase of 10 Gy_{10} ($p=0.009$). The BEDs of 40, 50, 60 Gy_{10} predicted 1-year LC control rates of 73, 78, 84%, respectively. An interesting BED based SRT approach was reported by Matsuyama et al.(27). They prescribed a BED_{10} of about 80 Gy in HFSRT whatever multi-fractions schemas used in 573 small brain metastases from NSCLC. They found a 6 and 12-month LC rates of 96.3 and 94.5% respectively with a median PTV volume of 1.4 cc. In their study, BED_{10} was high compared to literature, as their LC rates.

Compared to SRS, HFSRT has similar (even better) efficacy and tolerance outcomes(8–15) but there are no comparative prospective trials. Moreover, there is few data comparing single-fraction to multi-fraction schemas(17–21). The ideal doses and fractions schemas remain unknown. In these retrospective comparative studies (*cf* Table 4), one study(20) showed that HFSRT was significantly better in efficacy and tolerance compared to SRS with 1-year cumulative LC rate of 91% *versus* 77% for the SRS group ($p=0.01$) despite the fact that the tumor volume was higher in HFSRT group. The other studies showed no statistically differences in LC rates between SRS and HFSRT groups despite higher tumor volumes in the HFSRT group. Our study found similar findings although our BED_{10} were quite lower in comparison. A recent meta-analysis(16) of 15 studies with 1157 large brain metastases analyzed found no significant differences in LC between single and multi-fractions groups with a random effect for 1-year LC of 76.7% *versus* 83.1% ($p=0.38$), respectively. The authors found also no differences between 2 to 3 cm lesion diameter and ≥ 3 cm groups ($p=0.14$).

Although the linear quadratic model is debated at high dose per fraction(28–33), our findings suggest that the increasing of BED explain the efficacy of multi-fractions SRT in brain metastases. As discussed by Kirkpatrick and al.(22), the multi-fractions SRT

have theoretical radiobiological advantages as shown by the BED isoeffect plots calculated with the LQ model. In addition, some data showed that multi-fractions schemas seemed to be more effective than single fraction(23) to a same BED. It is possible that reoxygenation plays a role in these findings. In our study, unlike to the most series in literature, our treatment was performed every other day. The impact of this factor remains unknown. The LC could be influenced by inter-fractions repopulation. Recent data also showed that HFSRT delivered with inhomogeneous dose distribution resulted in better LC and lower RN compared to homogeneous distribution(36) with a 1-year LC of 93% *versus* 78% ($p=0.005$), respectively.

The GTV-PTV margin was 2 mm in our two groups like the most SRT studies realized on LINAC. The margins could influence LC and RN. One study(37) found that GTV-PTV margin of 2 mm (*versus* 0) increase toxicities with no higher LC. Another study(38) showed that a GTV-PTV margin of 1 mm (*versus* 0) increased LC without more toxicities. Kirkpatrick et al.(39) in a randomized study showed that a GTV-PTV margin of 3 mm was associated with an increase of RN compared to 1 or 2 mm margins with a similar LC.

In our study, the GTV or PTV volumes were surprisingly not a prognostic factor of LC. The role of tumor volume is difficult to bring out because the studies that found a lower LC with big lesions treated with a lower BED(8,11,40–45). Moreover, the series with the highest tumor volume treated in HFSRT(15,18,46,47) had similar LC than the studies with much lesser tumor volume. However, some homogeneous series showed the pejorative impact of tumor volume(5,27,36,48,49).

We found a very slightly significant pejorative impact of the total volume of edema in LC in multivariate analysis. Tini et al.(50) reported similar data with a better

radiological response observed in patients with minor edema. The angiogenic or immune system activities may play a role(51,52) but poor data exist for brain metastasis. In terms of toxicity, there were very few occurrences of radionecrosis in our study compared to literature with a reported rate of between 2-15%(8-12,53,54). Although the BED_3 were similar in our two groups, RN were slightly more frequent in HFSRT group. Moreover, a higher tumor volume was associated with RN in multivariate analysis, as identified in previous studies(55,56). This also suggests that the normal brain volume irradiated is an important factor to consider in RN as reported by some authors(8,20,57) with the V_{14} , V_{18} or V_{21} values for multi-fractions schemas. There was generally less toxicities or RN observed in the HFSRT group in the other comparative studies. In particular, Minniti et al.(20) showed a significantly lower 1-year cumulative incidence rate of RN in HFSRT group: 9% versus 18% for SRS group ($p=0.01$). The calculated BED_3 was also lower in their HFSRT group (103 Gy versus 126 Gy for SRS group). In the meta-analysis of Lehrer et al.(16), RN occurred more frequently in SRS groups with an incidence random effect of 18.2% versus 7.1% for HFSRT groups ($p=0.02$). The tumor volume was not significant in this data about large lesions ($p=0.49$).

Table 7: comparative retrospective studies SRS (grey lines) *versus* HFSRT (white lines), local control (LC), radionecrosis, toxicities, BED_{10} and BED_3

Author s	N. patient s	N. metast ases	Media n volum e of <i>PTV</i>	Doses / Specificatio n isodoses	<i>GTV- PTV</i> margi n (mm)	Treatmen t machines	BED_{10} (Gy)	BED_3 (Gy)	6 month s LC (%)	12 month s LC (%)	Radion ecrosis (n) / Toxiciti es (%) (d)
<i>Kim and al. (2011)</i>	58	81	2.21 cc (0.03- 24.34)	20 Gy (15- 22) / 90%	1	<i>LINAC</i>	60	153	81	71	1 / 17%
	40	49	5.00 cc (0.14- 37.80)	36 Gy in 6 fr.. (30-42) / 91%	1		57.6	108	97	69	0 / 5%
<i>Fokas and al. (2012)</i>	107	NA	1.87 cc (0.03- 11.17)	According to RTOG 90-05 / NA	2	<i>LINAC</i>	60	153	84	73	4 / 14%
	54 53		2.04 cc (1.17- 18.71) 5.93 cc (2.7- 23.16)	35 Gy in 7 fr. / NA 40 Gy in 10 fr. / NA	3 3		52.5 56	93.3 92	87 81	75 71	1 / 6% 0 / 2%
<i>Feuvret and al. (2014)</i>	24	24	18.31 cc (6.31- 39.21)	14 Gy / 70%	1	<i>LINAC</i>	33.6	79.3	68	58	0 / 28%
	12	12	32.61 cc (19.10- 65.56)	23.1 Gy en 3 fr. / 70%	2		41	82.4	100	100	0 / 25%

Ishihar a and al. (2016)	53 in total	138	0.7 cc (0.1- 8.3)	20 Gy (15- 25)/80-90%	1	<i>LINAC</i>	60	153.3	NA	NA(c)	21 / 0% (≥ grade II)
	53 in total	76	6.2 cc (0.1- 29.5)	28 Gy (19.2- 39) in 3-13 fr. / 80-90%	1-2		43.7(a)	80.3(b)	NA	84	5 / 0% (≥ grade II)
Minniti and al. (2016)	151	179	12.2 cc (4.4- 32)	18 Gy or 15- 16 Gy / 80- 90%	1-2	<i>LINAC</i>	50.4 or 37.5- 41.6	126 or 90- 101.3	94	77	31 / NA
	138	164	17.9 cc (5.6- 54)	27 Gy in 3 fr. / 80-90%	1-2		51.3	108	97	90	11 / NA
Present study	152 in total	105	0.76 cc (0.27- 11.4)	14 Gy / 70%	2	<i>LINAC</i>	33.6	79.3	94	88	1 / NA
		141	4.51 cc (0.29- 43.4)	23.1 Gy in 3 fr / 70%	2		41	82.4	88	78	9 / NA

NA = non available, (a) et (b) BED calculated from the median margin dose for 5 fractions (c) results available only for < 4 cc volume subgroup, whatever radiation schemas (d) grade I to III according to CTCAE

5. Conclusion:

This study showed that multi-fraction SRT dose of 23.31 Gy in 3 fractions has similar efficacy than single-fraction SRT dose of 14 Gy in patients with brain metastases. However, a slightly more occurrence of radionecrosis appeared in HFSRT group. The tumor volume is possibly not as much an important factor to consider in local control

than dose. Prospective randomized studies are still needed to find the optimal fractionation SRT schema.

6. Bibliography:

1. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-Oncol.* févr 2017;19(2):162-74.
2. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 1996;35(1):27-35.
3. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn J-C, Steiger H-J, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol.* mai 2008;87(3):299-307.
4. Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, Schmid-Elsaesser R, Wowra B, Steiger HJ, et al. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg.* juill 1999;91(1):35-43.
5. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* nov 2009;10(11):1037-44.
6. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *The Lancet.* mai 2004;363(9422):1665-72.

7. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2011;29(2):134-41.
8. 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.
9. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, Sauer R, Grabenbauer G. Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. oct 2006;81(1):18-24.
10. Narayana A, Chang J, Yenice K, Chan K, Lymberis S, Brennan C, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy in patients with one or two brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2007;85(2-3):82-7.
11. Kwon AK, Dibiase SJ, Wang B, Hughes SL, Milcarek B, Zhu Y. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of brain metastases. *Cancer*. 15 févr 2009;115(4):890-8.
12. Saitoh J -i., Saito Y, Kazumoto T, Kudo S, Ichikawa A, Hayase N, et al. Therapeutic Effect of Linac-based Stereotactic Radiotherapy with a Micro-multileaf Collimator for the Treatment of Patients with Brain Metastases from Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1 févr 2010;40(2):119-24.
13. Aoki M, Abe Y, Hatayama Y, Kondo H, Basaki K. Clinical outcome of hypofractionated conventional conformation radiotherapy for patients with single and no more than three metastatic brain tumors, with noninvasive fixation of the skull without whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2006;64(2):414-8.
14. Rajakesari S, Arvold ND, Jimenez RB, Christianson LW, Horvath MC, Claus EB, et al.

Local control after fractionated stereotactic radiation therapy for brain metastases. *J Neurooncol.* nov 2014;120(2):339-46.

15. Higuchi Y, Serizawa T, Nagano O, Matsuda S, Ono J, Sato M, et al. Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2009;74(5):1543-8.

16. 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.

17. Kim Y-J, Cho KH, Kim J-Y, Lim YK, Min HS, Lee SH, et al. Single-Dose Versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol.* oct 2011;81(2):483-9.

18. Feuvret L, Vinchon S, Martin V, Lamproglou I, Halley A, Calugaru V, et al. Stereotactic radiotherapy for large solitary brain metastases. *Cancer/Radiothérapie.* mars 2014;18(2):97-106.

19. Fokas E, Henzel M, Surber G, Kleinert G, Hamm K, Engenhardt-Cabillic R. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases. *J Neurooncol.* août 2012;109(1):91-8.

20. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F, et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3×9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol.* juill 2016;95(4):1142-8.

21. Ishihara T, Yamada K, Harada A, Isogai K, Tonosaki Y, Demizu Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases from lung cancer: Evaluation of indications and predictors of local control. *Strahlenther Onkol.* juin 2016;192(6):386-93.

22. Kirkpatrick JP, Soltys SG, Lo SS, Beal K, Shrieve DC, Brown PD. The radiosurgery

fractionation quandary: single fraction or hypofractionation? *Neuro-Oncol.* avr 2017;19(suppl_2):ii38-49.

23. Shuryak I, Carlson DJ, Brown JM, Brenner DJ. High-dose and fractionation effects in stereotactic radiation therapy: Analysis of tumor control data from 2965 patients. *Radiother Oncol.* juin 2015;115(3):327-34.

24. Wiggendaad R, Kanter AV, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, Struikmans H. Dose–effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol.* mars 2011;98(3):292-7.

25. 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.

26. Rodrigues G, Warner A, Bauman G, Senan S, Lagerwaard F. Systematic review of fractionated brain metastases radiotherapy. *J Radiat Oncol.* mars 2014;3(1):29-41.

27. Matsuyama T, Kogo K, Oya N. Clinical outcomes of biological effective dose-based fractionated stereotactic radiation therapy for metastatic brain tumors from non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2013;85(4):984-90.

28. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol.* oct 2008;18(4):240-3.

29. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol.* oct 2008;18(4):234-9.

30. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT: Are More than the 5 R's Involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2014;88(2):254-62.

31. Song CW, Lee Y-J, Griffin RJ, Park I, Koonce NA, Hui S, et al. Indirect Tumor Cell Death After High-Dose Hypofractionated Irradiation: Implications for Stereotactic Body

Radiation Therapy and Stereotactic Radiation Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2015;93(1):166-72.

32. Song CW, Cho LC, Yuan J, Dusenbery KE, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of Stereotactic Body Radiation Therapy/Stereotactic Radiosurgery and the Linear-Quadratic Model. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 sept 2013;87(1):18-9.

33. Brown JM, Brenner DJ, Carlson DJ. Dose escalation, not « new biology, » can account for the efficacy of stereotactic body radiation therapy with non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2013;85(5):1159-60.

34. Pin Y, Antoni D, Keller A, Truntzer P, Clavier JB, Schaeffer O, et al. Clinical evaluation of a semi-automated contouring tool for edema surrounding brain metastasis: the Metabrain software. In submission [Internet]. 2018; Disponible sur: <https://github.com/yvanpin/Metabrain>

35. Joiner M, Kogel A van der, éditeurs. *Basic clinical radiobiology.* 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. 375 p.

36. Lucia F, Key S, Dissaux G, Goasduff G, Lucia A-S, Ollivier L, et al. Inhomogeneous tumor dose distribution provides better local control than homogeneous distribution in stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* janv 2019;130:132-8.

37. Nataf F, Schlienger M, Liu Z, Foulquier JN, Grès B, Orthuon A, et al. Radiosurgery with or without A 2-mm margin for 93 single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2008;70(3):766-72.

38. Noël G, Simon JM, Valery CA, Cornu P, Boisserie G, Hasboun D, et al. Radiosurgery for brain metastasis: impact of CTV on local control. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juill 2003;68(1):15-21.

39. Kirkpatrick JP, Wang Z, Sampson JH, McSherry F, Herndon JE, Allen KJ, et al. Defining the optimal planning target volume in image-guided stereotactic radiosurgery of brain

metastases: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2015;91(1):100-8.

40. 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.

41. Shiau CY, Sneed PK, Shu HK, Lamborn KR, McDermott MW, Chang S, et al. Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 janv 1997;37(2):375-83.

42. Vogelbaum MA, Angelov L, Lee S-Y, 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.

43. Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, Angelov L, Weil RJ, Neyman G, et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer*. 15 oct 2008;113(8):2198-204.

44. Molenaar R, Wiggeraad R, Verbeek-de Kanter A, Walchenbach R, Vecht C. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *Br J Neurosurg*. avr 2009;23(2):170-8.

45. Schomas DA, Roeske JC, MacDonald RL, Sweeney PJ, Mehta N, Mundt AJ. Predictors of tumor control in patients treated with linac-based stereotactic radiosurgery for metastatic disease to the brain. *Am J Clin Oncol*. avr 2005;28(2):180-7.

46. Jiang X, Xiao J, Zhang Y, Xu Y, Li X, Chen X, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases larger than three centimeters. *Radiat Oncol Lond Engl*. 19 mars 2012;7:36.

47. Wegner R, Leeman J, Kabolizadeh P, Rwigema J-C, Mintz A, Burton S, et al. Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases. *Am J Clin Oncol*. 1 avr

2015;38(2):135-9.

48. 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*. mars 2014;26(3):151-8.

49. Bilger A, Frenzel F, Oehlke O, Wiehle R, Milanovic D, Prokic V, et al. Local control and overall survival after frameless radiosurgery: A single center experience. *Clin Transl Radiat Oncol*. 6 nov 2017;7:55-61.

50. Tini P, Nardone V, Pastina P, Battaglia G, Vinciguerra C, Carfagno T, et al. Perilesional edema in brain metastasis from non-small cell lung cancer (NSCLC) as predictor of response to radiosurgery (SRS). *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. juin 2017;38(6):975-82.

51. Berghoff AS, Ilhan-Mutlu A, Wöhrer A, Hackl M, Widhalm G, Hainfellner JA, et al. Prognostic significance of Ki67 proliferation index, HIF1 alpha index and microvascular density in patients with non-small cell lung cancer brain metastases. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. juill 2014;190(7):676-85.

52. Spanberger T, Berghoff AS, Dinhof C, Ilhan-Mutlu A, Magerle M, Hutterer M, et al. Extent of peritumoral brain edema correlates with prognosis, tumoral growth pattern, HIF1a expression and angiogenic activity in patients with single brain metastases. *Clin Exp Metastasis*. 1 avr 2013;30(4):357-68.

53. Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2003;56(3):793-800.

54. Fahrig A, Ganslandt O, Lambrecht U, Grabenbauer G, Kleinert G, Sauer R, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases--results from three different

dose concepts. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* nov 2007;183(11):625-30.

55. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2010;77(4):996-1001.

56. Navarria P, Clerici E, Carta G, Attuati L, Picozzi P, Franzese C, et al. Randomized Phase III Trial Comparing Gamma Knife and Linac Based (EDGE) Approaches for Brain Metastases Radiosurgery: Results from the Gadget Trial. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 nov 2018;102(3):S143-4.

57. Inoue HK, Seto K, Nozaki A, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J, et al. Three-fraction CyberKnife radiotherapy for brain metastases in critical areas: referring to the risk evaluating radiation necrosis and the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalence of 14 Gy (V14). *J Radiat Res (Tokyo).* juill 2013;54(4):727-35.

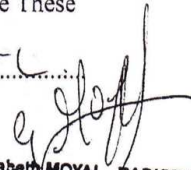
CONCLUSION GENERALE

La radiothérapie stéréotaxique cérébrale est un traitement de choix pour les patients atteints de métastases cérébrales peu ou asymptomatiques et en nombre limité. Les progrès techniques considérables de ces dernières années rendent possible une utilisation plus large, confortable et sécurisante de cette modalité d'irradiation, à la fois pour le praticien et pour les patients. De nombreuses questions sont apparues dans ce domaine où l'on administre de hautes doses en peu de fractions dans des petits champs. Bien que remis en cause, à l'heure actuelle, l'efficacité remarquable de ce type de traitement reste bien expliquée par le concept du modèle linéaire quadratique classique et de la dose biologique effective, sur des données *in vitro* et *in vivo*. Il est également possible que de nouveaux effets radiobiologiques, ou en quantité différente, par rapport aux doses et fractionnements classiques, soient en jeu, comme les dommages vasculaires ou le renforcement de l'immunité antitumorale. Les effets de l'association de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale et des traitements systémiques comme les thérapies ciblées ou l'immunothérapie restent peu décrits. Aucune machine de traitement n'a fait la preuve de son efficacité supérieure ou d'une meilleure tolérance. Des arguments théoriques (radiobiologiques), et des données *in vitro* et *in vivo*, apparaissent en faveur d'un fractionnement discret plutôt qu'un traitement en dose unique en termes d'efficacité et de tolérance ce qui renforce également la validité du concept de la *BED*. Le volume tumoral est un facteur pronostique contradictoire en termes d'efficacité selon les études, on peut supposer néanmoins qu'un plus fort volume nécessite d'augmenter la dose effective. Le volume de tissu sain irradié est un facteur pronostique clair de radionécrose. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'essais prospectifs comparant la radiochirurgie à une irradiation en conditions stéréotaxiques multifractionnée. Les schémas d'administration de la dose restent définis de manière empirique et de fortes variabilités de prescription apparaissent selon les centres de radiothérapie. Dans

notre analyse rétrospective d'une cohorte de patient traités par irradiation stéréotaxique selon deux schémas de doses différents (radiochirurgie et hypofractionné), nous avons comparé l'efficacité et la tolérance de ces deux traitements et analysé les facteurs pronostiques afin d'explorer la relation dose-effet et d'optimiser nos pratiques.

VU
Strasbourg, le... 22/07/19 .
Le président du Jury de Thèse

Professeur... MOYAL



Pr Elisabeth MOYAL - RADIOThERAPIE
IUGT - ONCOPOLE
1 avenue Irène Joliot-Curie
31059 TOULOUSE CEDEX 9
RPPS 10004898135
Tél. 05 31 15 54 27

VU et approuvé
Strasbourg, le... 06 AOUT 2019
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA

Pour le Doyen,
L'Assesseur
Pr Bernard GOICHOT



Université
de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : LOO Prénom : MAXIME

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A STRASBOURG, le 18/07/2019



Scanned with
CamScanner

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

Relation dose-effet dans le traitement des métastases cérébrales par radiothérapie en conditions stéréotaxiques

RESUME : La radiothérapie stéréotaxique cérébrale est un traitement de choix pour les patients atteints de métastases cérébrales peu ou asymptomatiques et en nombre limité. Les progrès techniques considérables de ces dernières années rendent possible une utilisation plus large, confortable et sécurisante de cette modalité d'irradiation, à la fois pour le praticien et pour les patients. De nombreuses questions sont apparues dans ce domaine où l'on administre de hautes doses en peu de fractions dans des petits champs. Bien que remis en cause, à l'heure actuelle, l'efficacité remarquable de ce type de traitement reste bien expliquée par le concept du modèle linéaire quadratique classique et de la dose biologique effective, sur des données *in vitro* et *in vivo*. Il est également possible que de nouveaux effets radiobiologiques, ou en quantité différente, par rapport aux doses et fractionnements classiques, soient en jeu, comme les dommages vasculaires ou le renforcement de l'immunité antitumorale. Les effets de l'association de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale et des traitements systémiques comme les thérapies ciblées ou l'immunothérapie restent peu décrits. Aucune machine de traitement n'a fait la preuve de son efficacité supérieure ou d'une meilleure tolérance. Des arguments théoriques (radiobiologiques), et des données *in vitro* et *in vivo*, apparaissent en faveur d'un fractionnement discret plutôt qu'un traitement en dose unique en termes d'efficacité et de tolérance ce qui renforce également la validité du concept de la *BED*. Le volume tumoral est un facteur pronostique contradictoire en termes d'efficacité selon les études, on peut supposer néanmoins qu'un plus fort volume nécessite d'augmenter la dose effective. Le volume de tissu sain irradié est un facteur pronostique clair de radionécrose. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'essais prospectifs comparant la radiochirurgie à une irradiation en conditions stéréotaxiques multifractionnée. Les schémas d'administration de la dose restent définis de manière empirique et de fortes variabilités de prescription apparaissent selon les centres de radiothérapie. Dans notre analyse rétrospective d'une cohorte de patient traités par irradiation stéréotaxique selon deux schémas de doses différents (radiochirurgie et hypofractionné), nous avons comparé l'efficacité et la tolérance de ces deux traitements et analysé les facteurs pronostiques afin d'explorer la relation dose-effet et d'optimiser nos pratiques.

Rubrique de classement : Oncologie option radiothérapie

Mots-clés : métastases cérébrales, radiothérapie, stéréotaxie, contrôle local, dose, radionécrose.

Président : Professeur Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal
 Assesseurs : Professeur Laprie Anne, Professeur Sol Jean-Christophe, Docteur Clavier Jean-Baptiste, Dr Khalifa Jonathan

Adresse de l'auteur :
 1 rue maroquin 67000 Strasbourg