

Jean-Jacques MAZERON

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
47-83, bvd de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13 – France
jean-jacques.mazeron@psl.aphp.fr



Introduction

Avantages de la radiochirurgie

- Même survie que chirurgie + radiothérapie panencéphalique
- Hospitalisation courte, pas d'anesthésie générale
- Possible dans les régions inopérables
- Possible chez les patients âgés
- Taux de mortalité < 1%
- Peu d'effets secondaires
- Peut être répétée



Principes

- Definition de la cible très précise (IRM)
- Dosimétrie 3D
- Dose très forte dans la métastase
- Dose faible dans les tissus sains (pas ou peu d'alopécie +++)



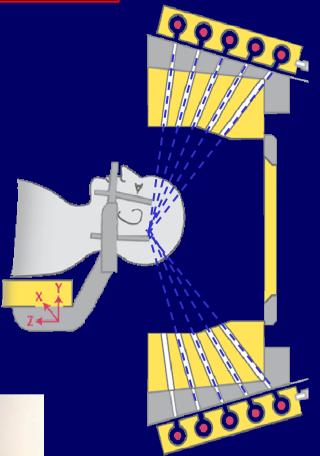
Appareils

- Gamma Unit
- Accélérateurs linéaires



Gamma Unit



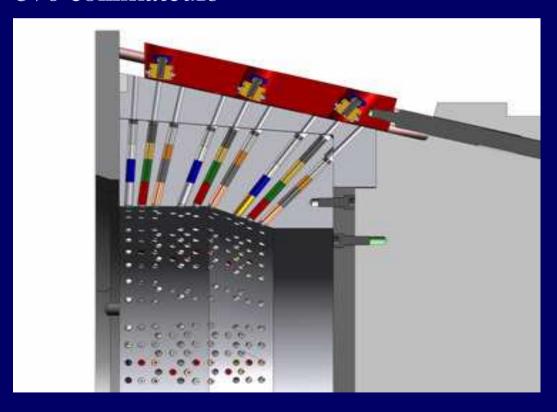






Gamma Knife® PerfexionTM

192 sources de Co⁶⁰ réparties sur 8 secteurs 3 dimensions de collimateurs : 4, 8 ou 16 mm 576 collimateurs





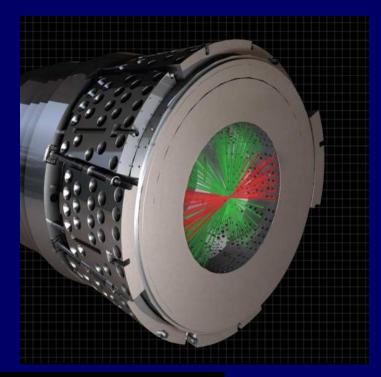
5 positions pour les secteurs

- Sécurité
- 8 mm
- Secteur bloqué
- 4 mm
- 16 mm

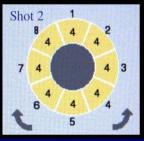


Gamma Knife® PerfexionTM















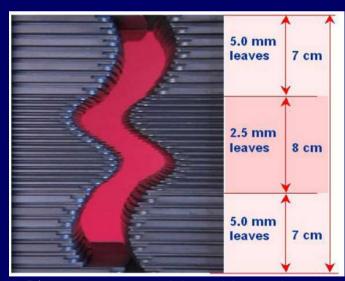
Novalis Tx





Novalis Tx

- Collaboration Varian et Brainlab
 - De 6 à 25 MV (3 au choix)
 - Jusqu'à 1000 UM/min
 - Collimateur HD120 lames



Champ $max : 22 \times 40 \text{ cm}^2$

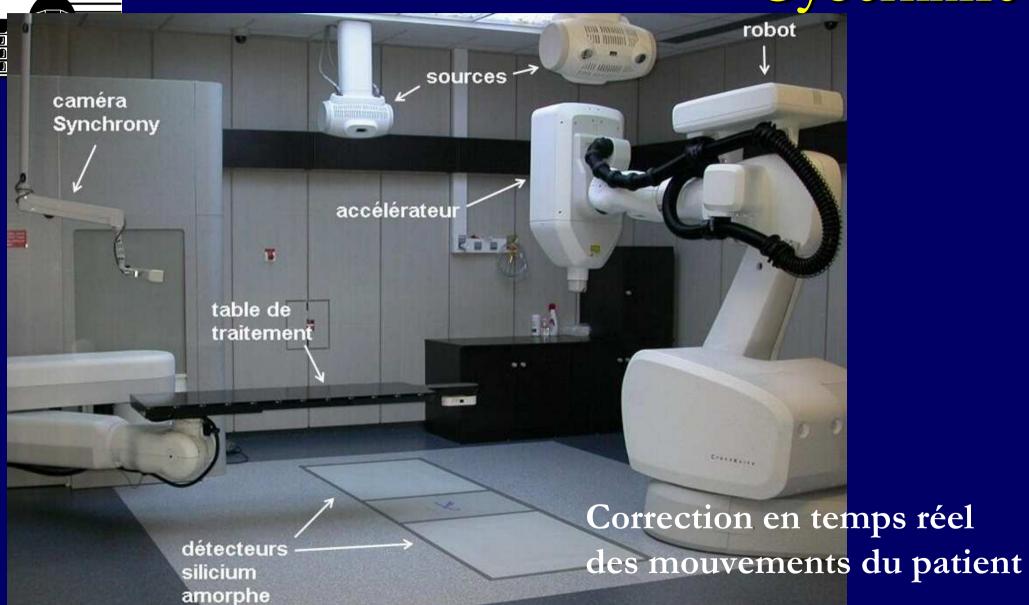






- Pas de cadre invasif : précision de repositionnement sub millimétrique
- Images kV pour positionnement du patient + vérification durant la séance
- Table à 6° de liberté

Cyberknife





Cyberknife

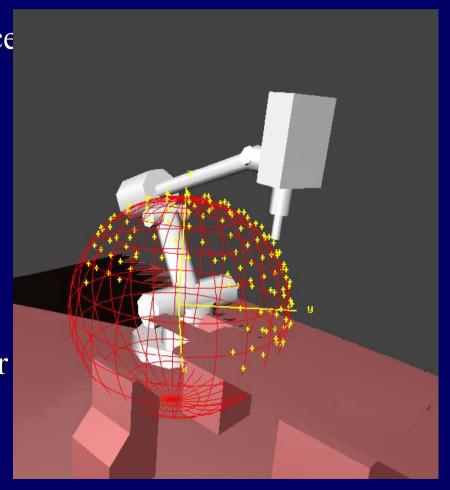
- 1 seule énergie : 6 MV (d_{max}=15 mm)
- Débit : de 600 à 1000 UM/min (selon modèles)
- Pas de filtre égalisateur
- 12 collimateurs
 - φ 5 à 60 mm @ 80 cm
 - Iris variable





Cyberknife

- Passage automatique du bras par certains points de position dans l'espace (nœuds) selon un trajet préétabli et systématiquement suivi
- + 100 nœuds et 12 directions possibles par nœuds
- + de 1200 faisceaux potentiels
- Précision mécanique : 0.12 mm
- Précision globale < 1mm (0.5 mm pour cibles fixes et 0.7 mm pour cibles mobiles)





Technique

8.00 h Installation du cadre de Leksell

sous anesthésie locale

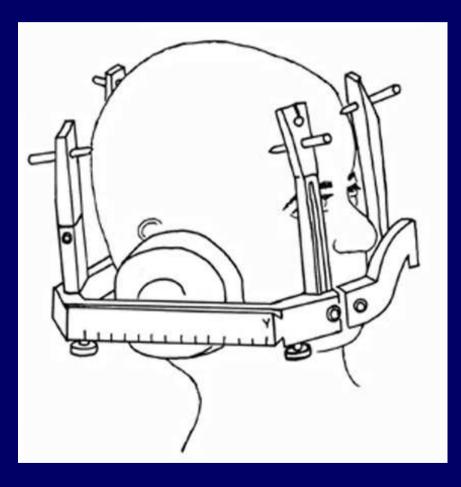
8.30 h TDM-IRM

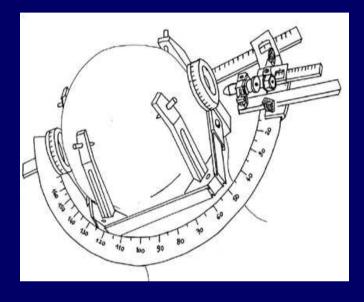
9.00 h Contourage, dosimétrie

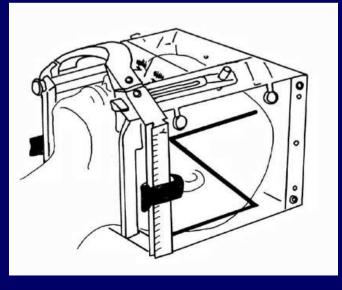
15.00 h Traitement

16.00 h Ablation du cadre

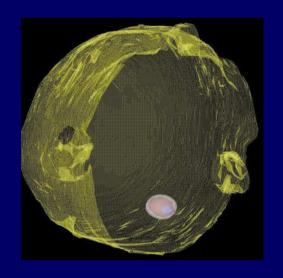


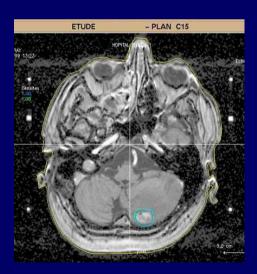


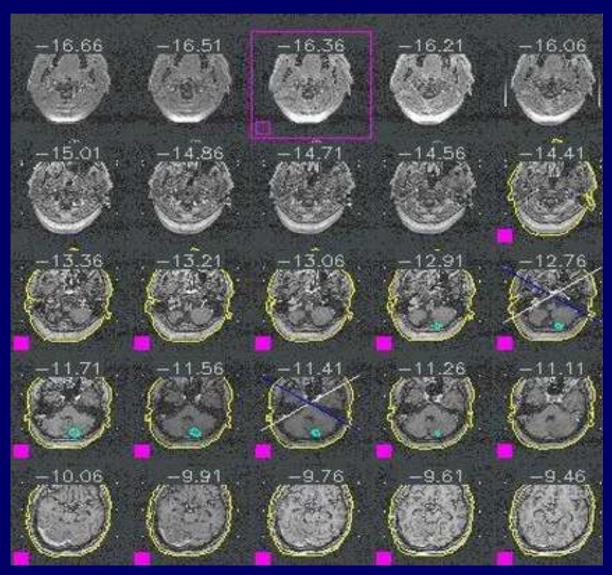




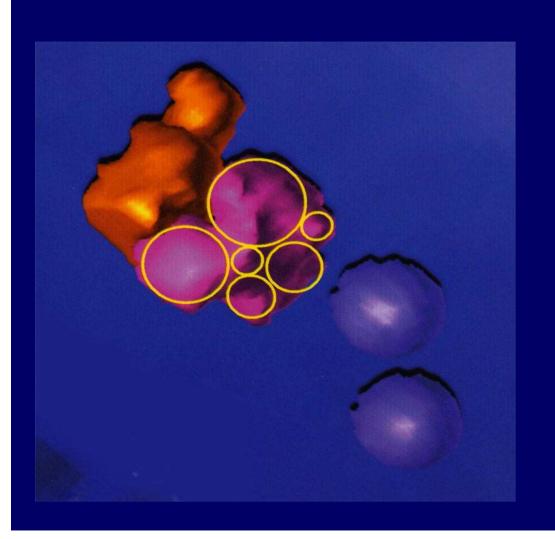


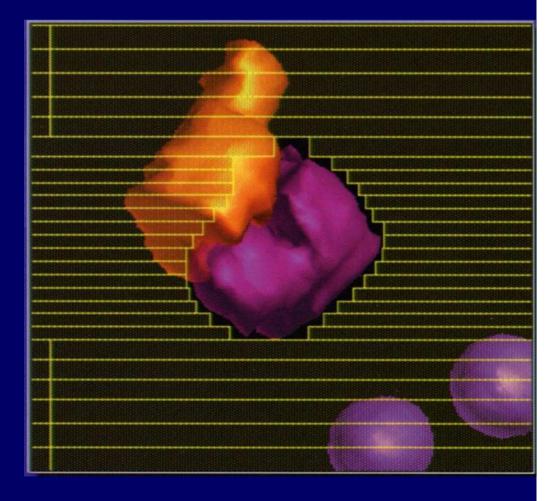




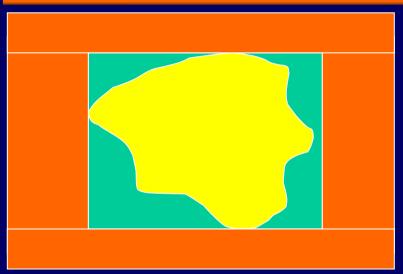


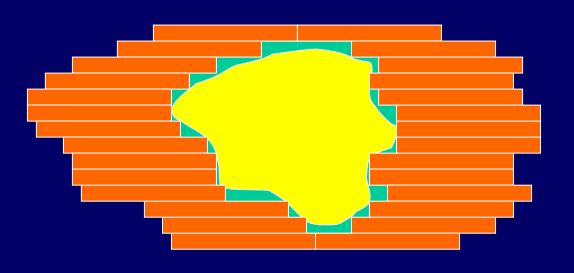




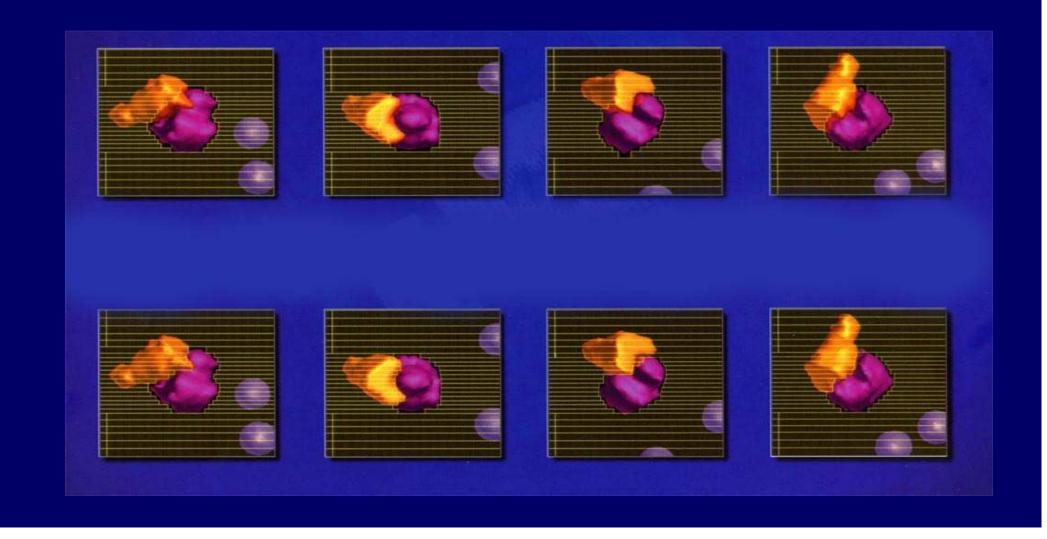














Indications

- Radiochirurgie exclusive
- Radiothérapie panencéphalique + radiochirurgie
- Radiochirurgie de rattrapage



Doses

RTOG (IJROBP 1996;34:647-54)GTV

 \leq 20mm 24 Gy

21-30 mm 18 Gy

31-40 mm, 15 Gy

Salpêtrière

Gamma Knife: PTV = GTV 16 Gy minimum

Accélérateur linéaire

Isocentre: 20 Gy

CTV = GTV + 1 mm margin 14 Gy



Réponse

Inévaluable: 31%

Réponse complète : 26%

Réponse partielle : 27%

Stabilisation: 34%

Evolution: 13%

87%



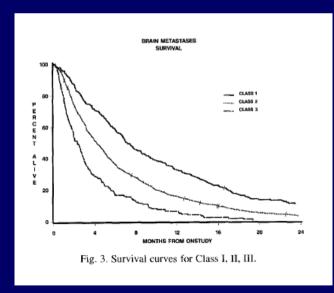
RPA (Recursive Partitioning Analysis)

Class 1: age < 65 yr, systemic or local disease

controlled, IK > 70

Class 2: other

Class 3: IK < 70





SIR (Score Index for Radiosurgery in Brain Metastases)

	0	1	2
age	>= 60	51-59	<= 50
IK	<= 50	60-70	> 70
disease	Progression	Stable ou PR	CR or no visible disease
Volume	> 13 cm ³	5-13 cm ³	< 5 cm ³
Number	3 et +	2	1

Class 1: 0-3; Class 2: 4-7; Class 3: 8-10

Weltman et al IJROBP 2000; 46:1155-61



GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment. Sperduto et al. JCO 2012)

Non-amali call and amali call lung concer CRA Conving Critoria Potioni						Patient	
Non-small-cell and small-cell lung cancer			GPA Scoring Criteria 0 0.5 1.0			Score	
		Prognostic Factor			1.0 < 50	Score	
	Age, years KPS		> 60 < 70		< 50 90-100		
	ECM		Present		Absent		
	No. of BM Sum total		> 3	2-3	1		
N							
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.0; 1.5-2.0 = 5.5; 2.5-3.0 = 9.4; 3.5-4.0 = 14.8							
Melanoma				GPA Scoring (Criteria	Patient	
	Prognostic Factor		0	1.0	2.0	Score	
	KPS		< 70	70-80	90-100		
	No. of BM		> 3	2-3	1		
	Sum total						
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 4.7; 2.5-3.0 = 8.8; 3.5-4.0 = 13.2							
Breast cancer				GPA Scoring (Criteria	Patient	
	Prognostic Factor	0	0.5	1.0 1.5	5 2.0	Score	
	KPS	≤ 50	60	70-80 90-100	n/a		
	Subtype	Basal	n/a	LumA HER2	2 LumB		
	Age, years	≥ 60	< 60	n/a n/a	a n/a		
	Sum total						
Median surviva	I (months) by GPA: 0-	1.0 = 3.	4; 1.5-2.	.0 = 7.7; 2.5-3.0	0 = 15.1; 3.	5-4.0 = 25.3	
Renal cell carcinoma				GPA Scoring (Criteria	Patient	
	Prognostic Factor		0	1.0	2.0	Score	
	KPS		< 70	70-80	90-100		
	No. of BM		> 3	2-3	1		
	Sum total						
Median surviva	ıl (months) by GPA: 0-	1.0 = 3.	3; 1.5-2.	.0 = 7.3; 2.5-3.0	0 = 11.3; 3.	5-4.0 = 14.8	
GI cancers				GPA Scoring (Criteria	Patient	
	Prognostic Factor	0	11	2 3	3 4	Score	
	KPS	< 70	70	80 90	100		
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.1; 2.0 = 4.4; 3.0 = 6.9; 4.0 = 13.5							



Rôle de la dose minimale et du diamètre tumoral

Pas de progression à 1 an (Goodman/Sneed)

 \geq 18 Gy: 88% (359)

15-17.9 Gy: 75% (142)

< 15 Gy: 29% (17)

 $\leq 1 \text{ cm} : 92\% (228)$

1.1-2 cm : 83% (154)

2.1-3 cm: 69% (85)

> 3 cm : 37% (24)



Facteurs pronostiques (Goodman et al. IJROBP 2001;50: 139-46)

Subgroup	No. of lesions	No. of events	Median FFP (months)	6-month FFP probability (95% CI)	l-year FFP probability (95% CI)	log-rank p-value
Primary site						
Breast	80	7	NR	92% (82-97%)	92% (82-97%)	0.040
Kidney	38	3	NR	94% (77–98%)	90% (71–97%)	
Lung	187	31	NR	91% (85-95%)	78% (68-85%)	
Melanoma	160	23	25.4	87% (79–93%)	74% (62–84%)	
Type of RS						
RS alone	135	2.2	NR	92% (84-96%)	81% (70–88%)	0.37
RS as boost	178	15	NR	94% (88-97%)	87% (77–92%)	
RS for recurrence	205	29	NR.	89% (82-93%)	79% (70–86%)	
Treatment period						
1991-1994	205	34	25.4	87% (80-92%)	75% (64–83%)	0.009
1995-1997	313	32	NR	94% (89-96%)	86% (80-90%)	
Pattern of enhancement						
Homogeneous	306	23	NR	95% (91–97%)	90% (84-93%)	< 0.001
Heterogeneous	168	30	25.4	86% (78–91%)	76% (64–84%)	
Ring	44	13	26.0	84% (67-92%)	57% (35-74%)	
Percent necrosis						
None	306	23	NR	95% (91–97%)	90% (84-93%)	< 0.001
< 50%	166	31	25.4	87% (80-92%)	75% (64–84%)	
≥ 50%	46	12	NR	79% (61-90%)	57% (35-74%)	
All lesions	518	66	NR	91% (88–94%)	82% (77–86%)	

Abbreviations: FFP = freedom from progression; CI = confidence interval; NR = not reached; RS = radiosurgery.



Rêle de la technique (RTOG 9508, Lancet 2004;363:1665-72)

Taux de réponse :

Accélérateur linéaire: 73%

Gamma Knife: 64%

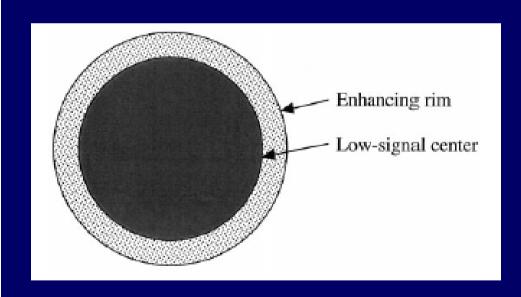
Taux de contrôle local :

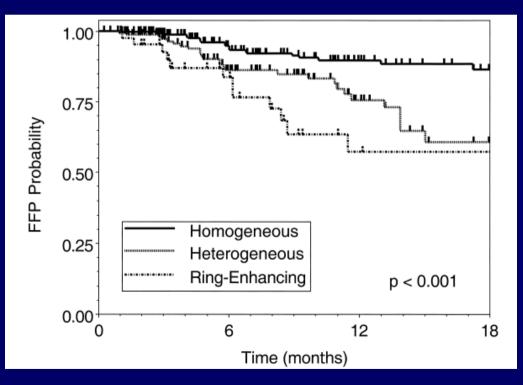
accélérateur linéaire: 85%

Gamma Knife: 87%



Rôle de la nécrose (Goodman et al. IJROBP 2001;50:139-46))

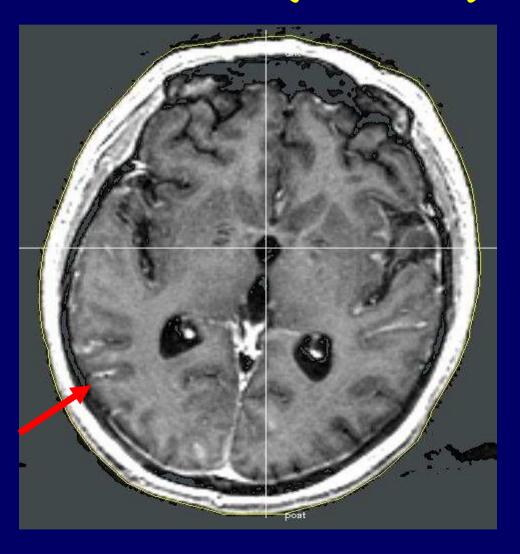






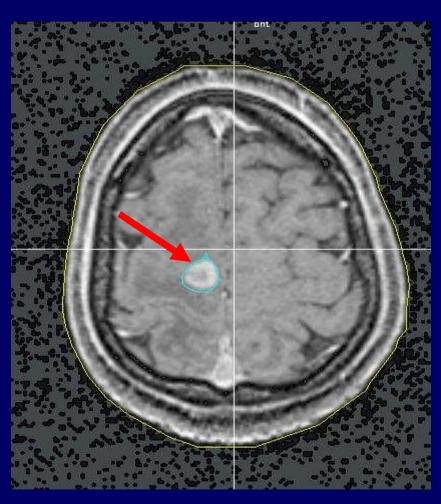
Adénocarcinome du sein (4 mois)

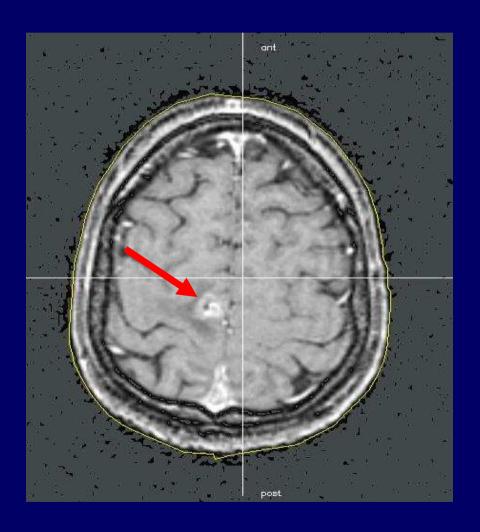






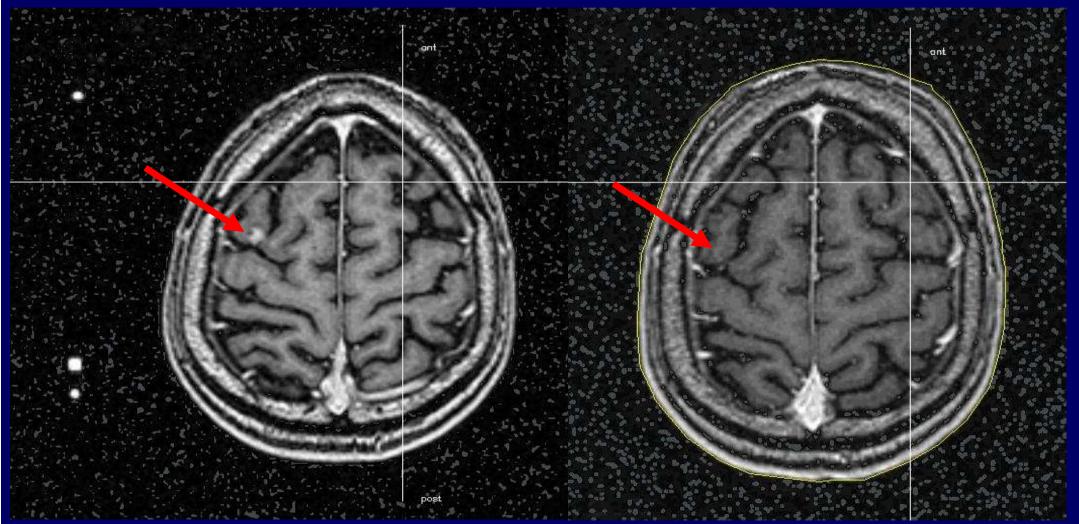
Adénocarcinome bronchique (3 mois)





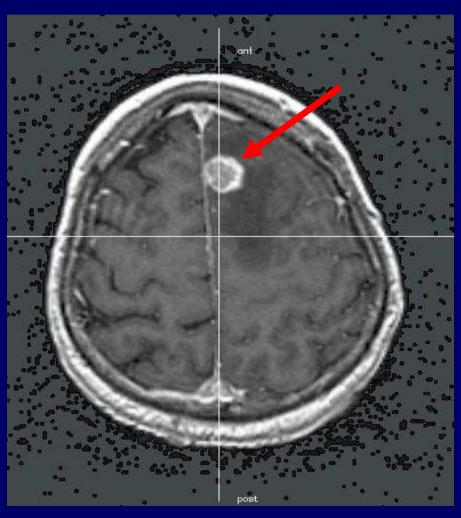


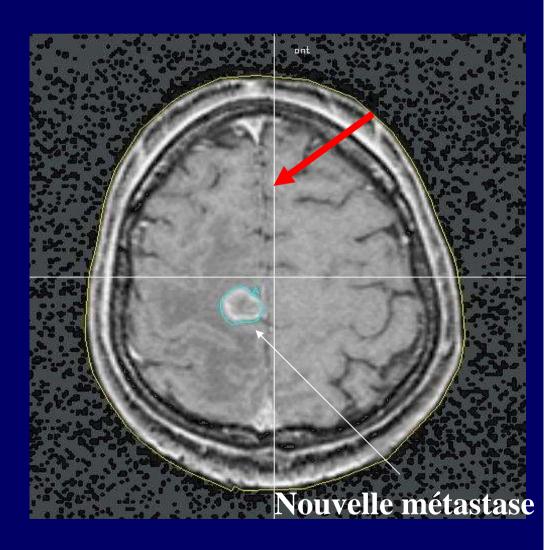
Carcinome bronchique (8 mois)





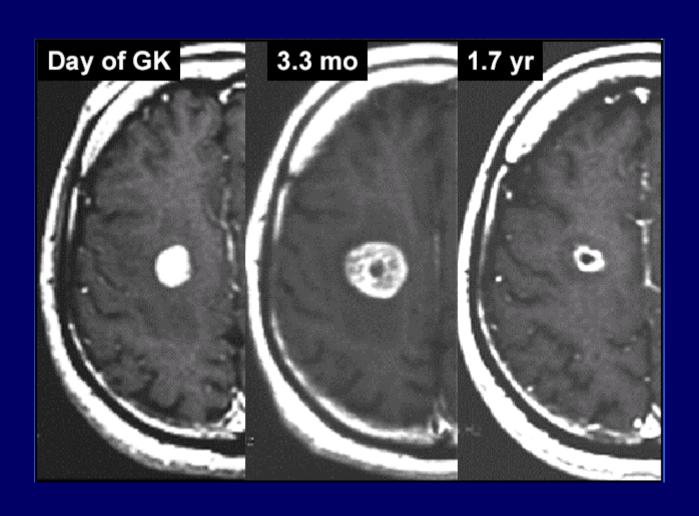
Adénocarcinome bronchique (7 mois)







Nécrose





Revue de la littérature

Décès neurologique : 5-34%

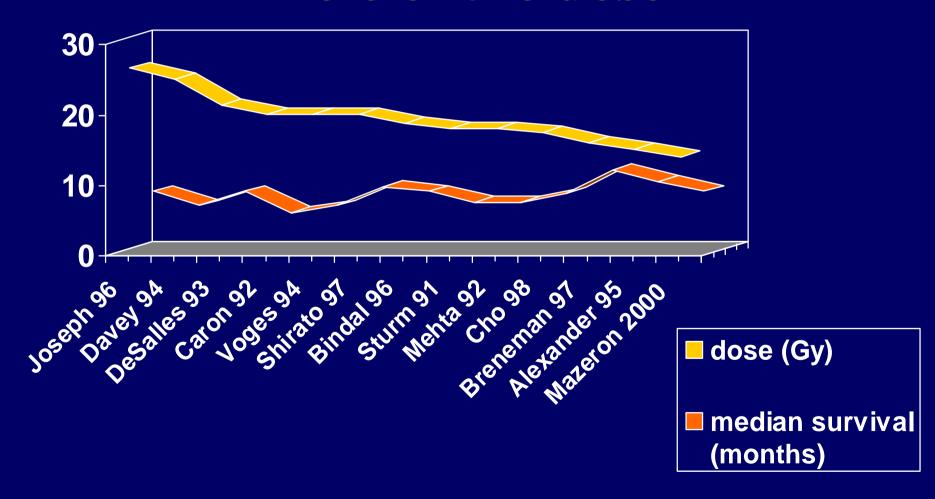
Complications: 4-19%

Taux de contrôle local : 47-100%

Survie médiane : 6-12 mois

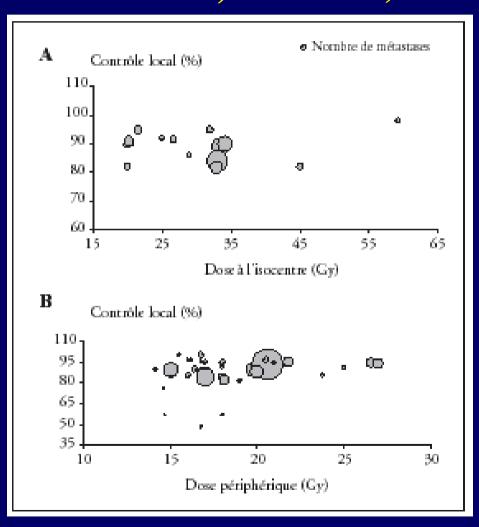


Role of the dose





Rôle de la dose (Noël G et al. Bull cancer 2004;91:81-93)





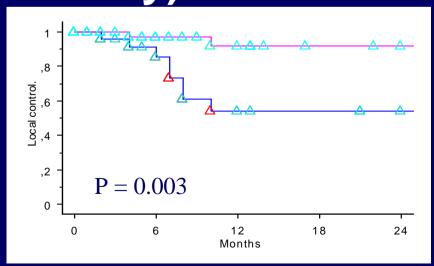
Rôle de l dose minimale (Noël G et al. Radiother Oncol 2003;68:16-21)

CTV = GTV + 1 mm (dose minimale = <u>+</u> 16 Gy) 6 échecs / 188 (3%)

CTV = GTV (dose minimale = 14 Gy):

10 échecs / 109 (9%)

P = 0.027





Rôle de la dose minimale

153 patients

Radiochirugie avec ou sans une marge de 2 mm

Pas d'amélioration du taux de contrôle local mais plus de complications parenchymateuses (p = 0.02).

Procédure non recommandée par les auteurs

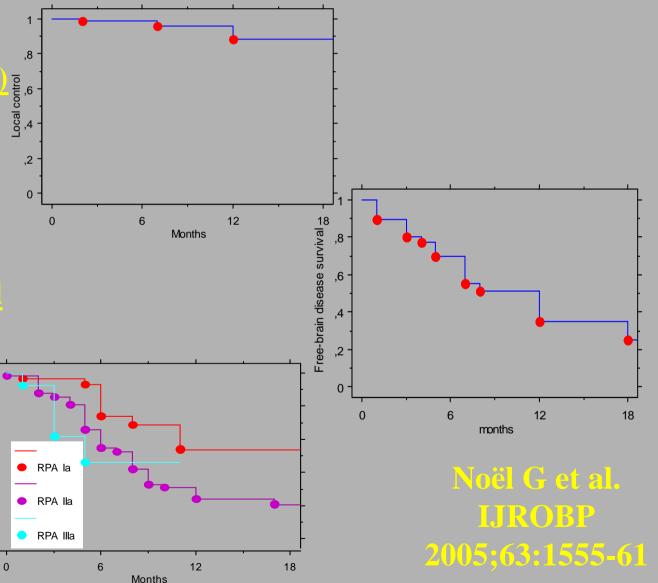
Nataf F et al. IJROBP 2008;70:766-72



- Elderly (53 pts 105 mcta.) pts,6
- Local control
 - Overall: 97%
 - 6 months: 98%
 - 1 year: 88%
- Free-brain disease survival

Overall survival

- median: 12 months
- 6 months: 69%
- 1 year: 47%
- Overall survival
 - Median: 11 months
 - 6 months: 65%

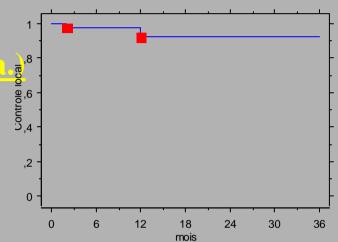


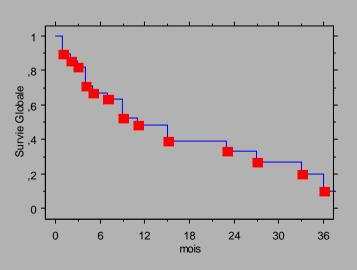


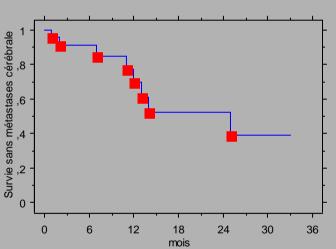
- Kydney (28 pts 65 meta grafie).

 Local control

 Sylvania (28 pts 65 meta grafie).
- - Overall: 97%
 - 6 months: 98%
 - 1 year: 93%
- Free-brain disease survival
 - median: 25 months
 - 6 months: 91%
- Overall survival
 - Median: 11 months
 - 6 months: 67%
 - 1 year: 48%



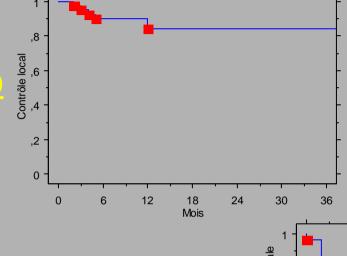


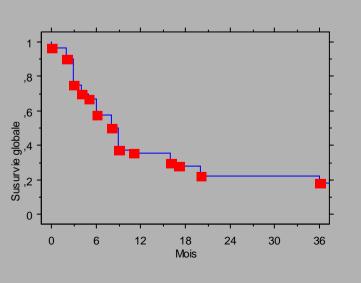


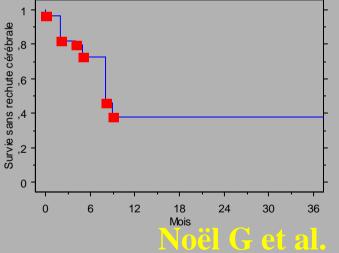
Noël G et al. Urol Oncol. 2004;22:25-31



- Melanoma (25 pts 61 meta.)
- Local control
 - Overall: 90%
 - 6 months: 95%
 - 1 year: 90%
- Free-brain disease survival
 - median: 8 months
 - 6 months: 68%
 - 1 year: 38%
- Overall survival
 - Median: 8 months
 - 6 months: 53%
 - 1 year: 29%



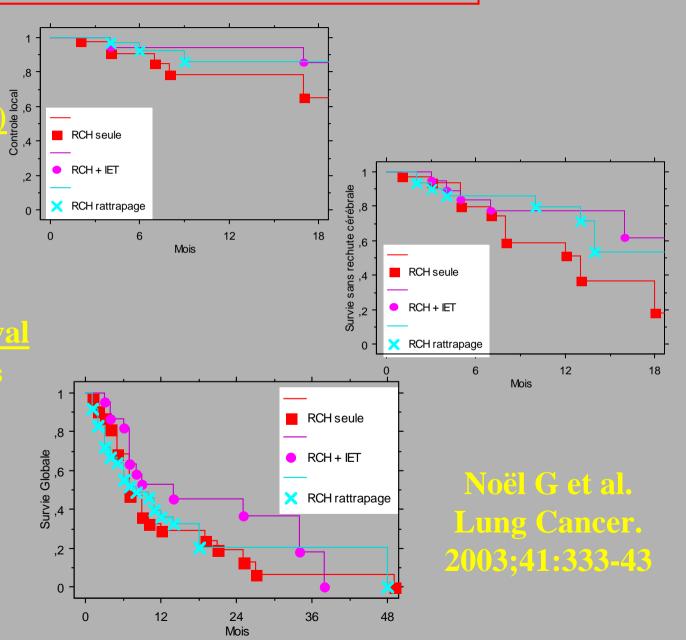




Stereotact Funct
Neurosurg.
2002;79:245-55

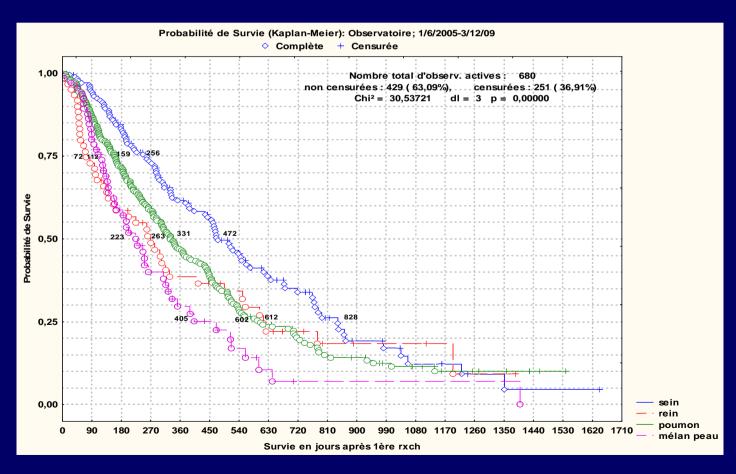


- Lung (92 pts 145 meta.)
- Local control
 - Overall: 86-92-95%
 - 1 year: 90-94-92%
 - 2 years: 78-94-86%
- Free-brain disease survival
 - median: 13-24-NR months
 - 1 year: 51-77-79%
- Overall survival
 - Median: 7-14-8 months
 - 1 year: 29-53-36%
 - 2 years: 18-45-20%



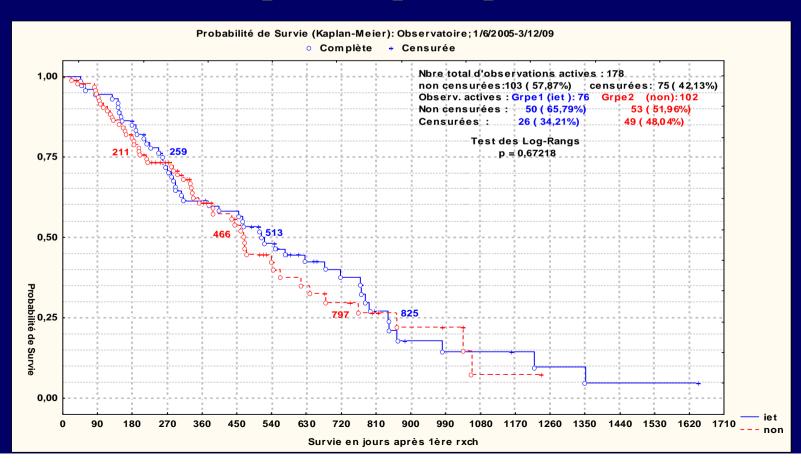


Survie en fonction du cancer primitif



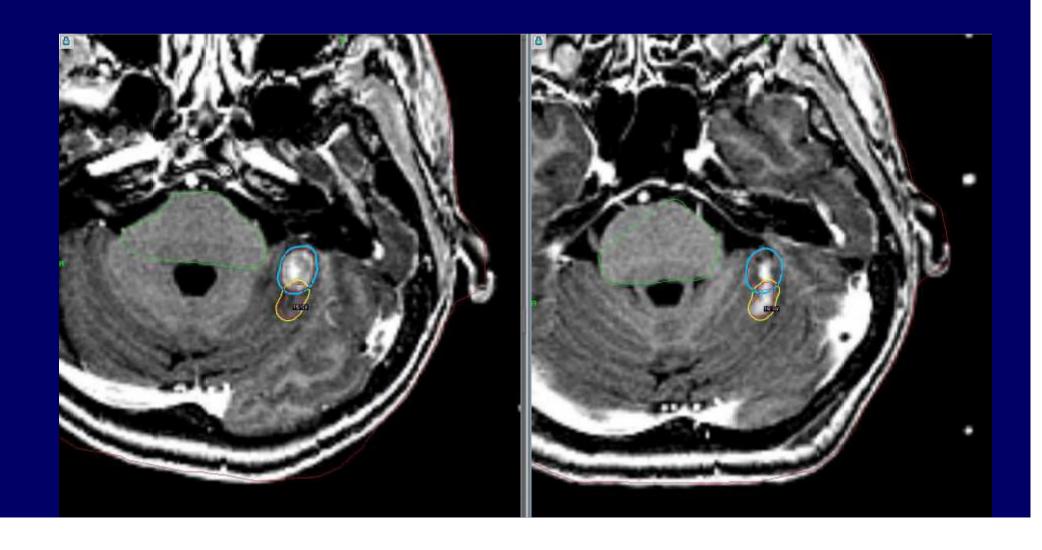


Survie (cancer du sein : radiochirurgie +/- radiothérapie panencéphalique)



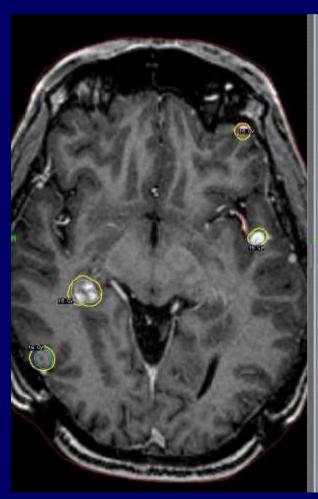


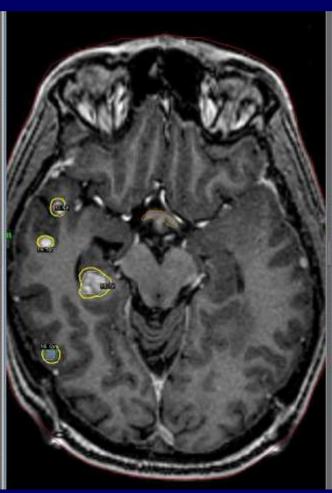
Retraitement par radiochirurgie

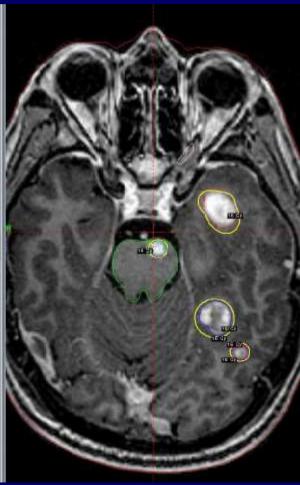




Métastases multiples

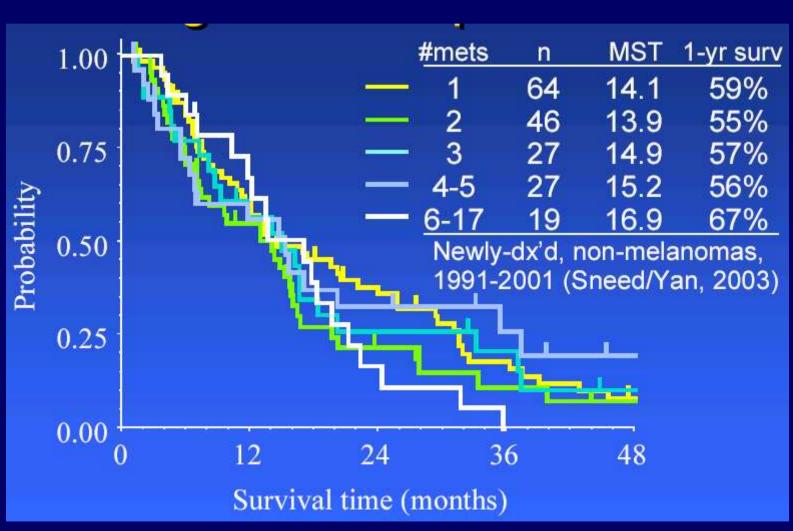








Métastases multiples

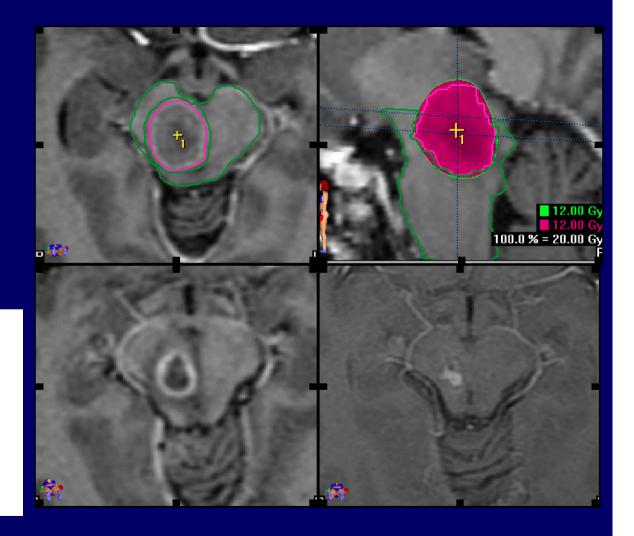




Métastases du tronc cérébral

51-year-old female with lung cancer metastases located in the pons and mesencephalic area (3D SPGR)

- (a) delineation in axial plane
- (b) dosimetric planning in sagittal plane
- (c) 6 months after radiosurgery
- (d) at 19-month follow-up.





Métastases du tronc cérébral

30 patients

Dose médiane: 13,4 Gy

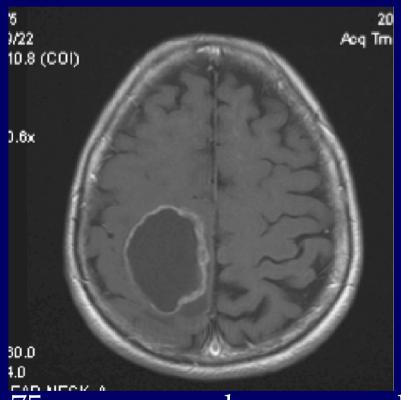
Taux de contrôle local (12 mois): 80 %

Pas d'effets secondaires de grades 3-4

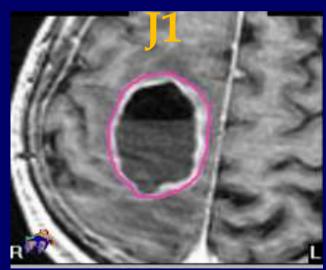
Valery CA et al. IJROBP 2011



JO



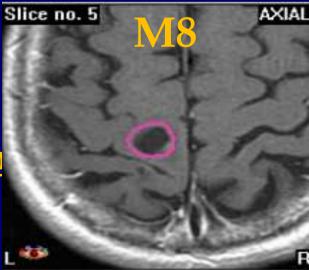
stéréotaxique et RC



F, 75 ans, cancer du poumon, hémiparésie, ponction

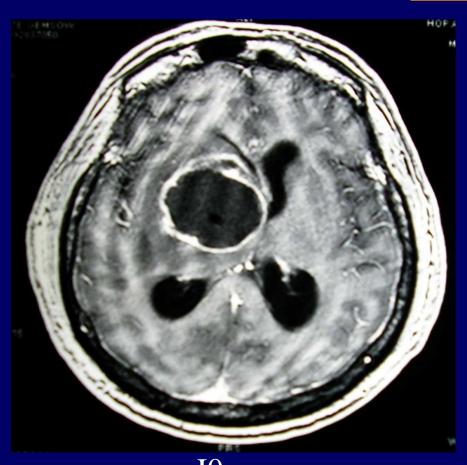
J0 V=55cc J1 V=33 cc

M8 V=2,7cc





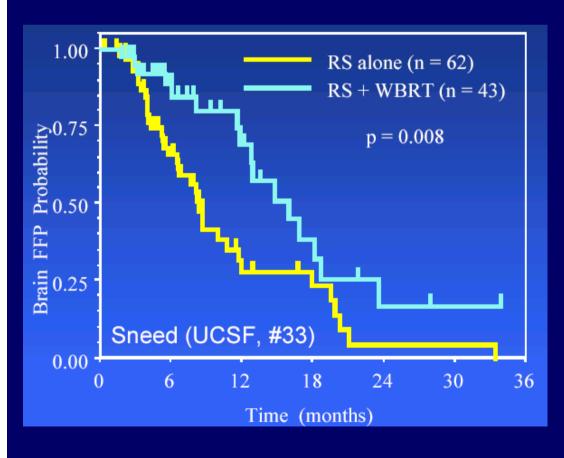
Homme, 55 ans, cancer du poumon, métastase profonde, <u>ponction</u> $\underline{40cc (J0) + RS (J 1-3)}$

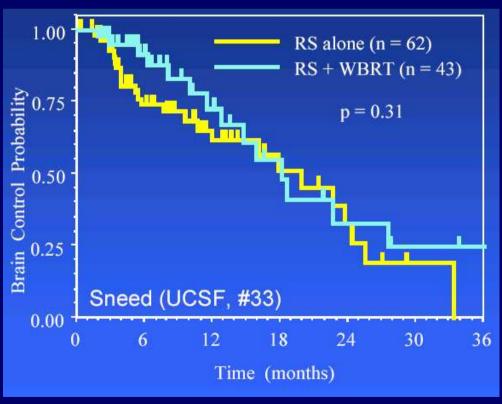






Role de la radiothjérapie panencéphalique







Radiochirurgie contre radiothérapie panencéphalique et radiochirurgie

Phase III trial (Aoyama et al. JAMA 2006) 132 patients

The median survival time and the 1-year actuarial survival rate were 7.5 months and 38.5% (95% confidence interval, 26.7%- 50.3%) in the WBRT + SRS group and 8.0 months and 28.4% (95% confidence interval, 17.6%-39.2%) for SRS alone (P = .42).

The 12-month brain tumor recurrence rate was 46.8% in the WBRT + SRS group and 76.4% for SRS alone group (P<.001). Salvage brain treatment was less frequently required in the WBRT + SRS group (n = 10) than with SRS alone (n = 29) (P<.001).

Death was attributed to neurologic causes in 22.8% of patients in the WBRT + SRS group and in 19.3% of those treated with SRS alone (p = 0.64).



Radiochirurgie contre radiothérapie panencéphalique et radiochirurgie

Essai randomisé de Houston (Lancet Oncol 2009)

Radiochirurgie +/- 30 Gy/10 fractions/12 jours

Avec la radiothérapie panencéphalique :

Meilleur taux de contrôle local

Plus de séquelles cognitives (49 % contre 23 % à 4

mois)

Médiane de survie plus courte (5,6 contre 15,2 mois)

Survie à 1 an : 19 % contre 61 % (p = 0,003)



Radiochirurgie contre radiothérapie panencéphalique et radiochirurgie

EORTC 22952-6001 (J Clin Oncol. 2011;134-41)

1 à 3 métastases ≤ 3 cm Chirurgie ou radiochirurgie +/- 30 Gy/10 fractions/12 jours 359 patients

Radiothérapie panencéphalique : même survie médiane (9,5 contre 10 mois), même survie jusqu'à dépendance fonctionnelle, mais moins de rechutes et de décès de cause neurologique



Radiochirurgie contre chirurgie + radiothérapie panencéphalique

Essai randomisé (Muacevic et al., J Neurooncol. 2008;87:299-307.)

64 patients

Moins de toxicité pendant les 6 premiers mois

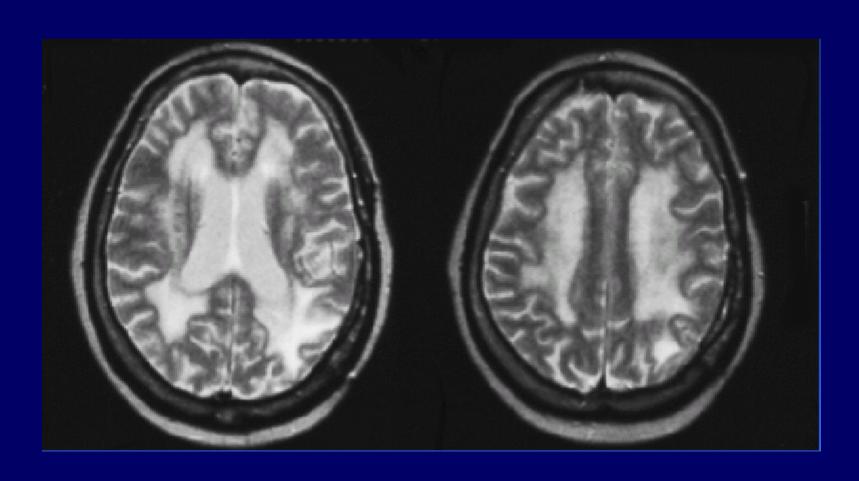
Rechutes cérébrales : p = 0.04 (0.4 après ratrappage radiochirugical)

Décès de cause neurologique : p = 0.3

Survie: p = 0.8

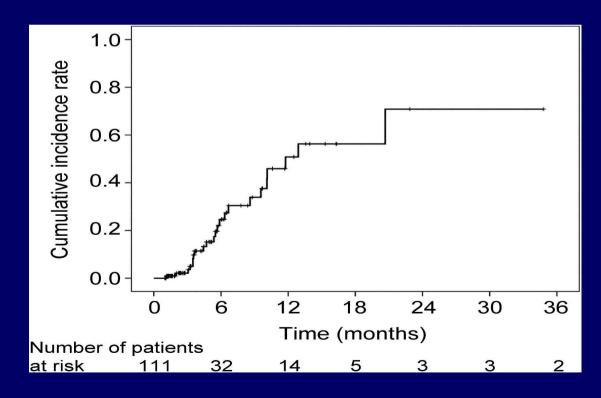


Leucoencéphalite (1 an après 30 Gy / 10 fractions / 12 jours)





Cumulative incidence rate of leukoencephalopathy after the completion of whole-brain radiation therapy (EBI et al. IJROBP 2013;85:1212-7).





Radiothérapie panencéphalique avec ou sans radiochirurgie

• Essai de phase III (Konziolka et al., IJROBP 1999;45:427-434.)

14 patients 30 Gy/12 fr

13 patients 30 Gy/12 fractions + radiochirurgie

Médiane de rechute : 6 mois contre 36 (p = 0.0005)

Rechutes : 100\% contre 8\% (p = 0.05)

Médiane de survie :7,5 mois contre 11 (p = 0.26)

• 27 patients seulement (essai stoppé après analyse intermédiaire)

Radiothérapie panencéphalique avec ou sans radiochirurgie

Essai de phase III (RTOG 95-08, Lancet 2004;363:1665-72)

333 patients 37.5 Gy/15 fractions + radiochirurgie

Avec la radiochirurgie
Meilleure autonomie fonctionnelle
Meilleure médiane de survie globale si
métastase unique



Doses équivalentes

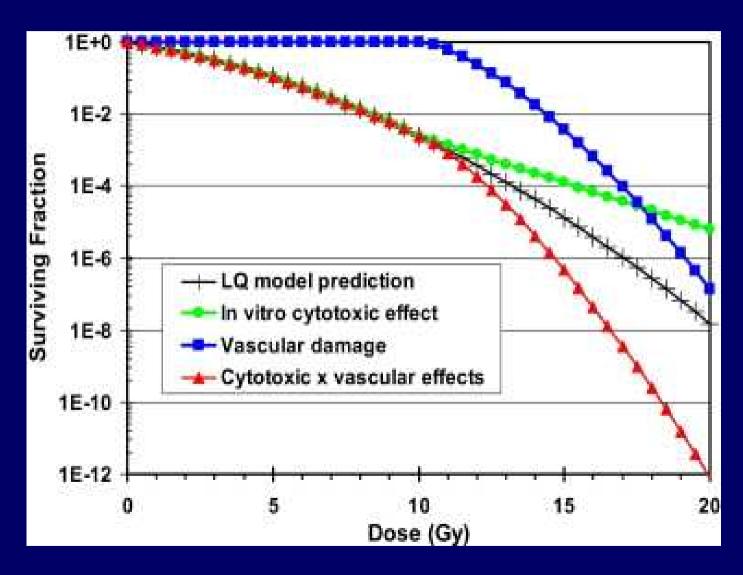
	2 Gy / fraction		6 Gy / fraction	
Radiosurgery doses	$\alpha / \beta = 2$	$\alpha / \beta = 10$	$\alpha / \beta = 2$	$\alpha / \beta = 10$
10 Gy	30	16.7	15	12.5
20 Gy	110	50	55	37.5
30 Gy	240	110	120	75

Effets tardifs : $\alpha / \beta = 2$

Effets précoces (carcinome épidermoïde) : $\alpha / \beta = 10^{\circ}$

Larson et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993

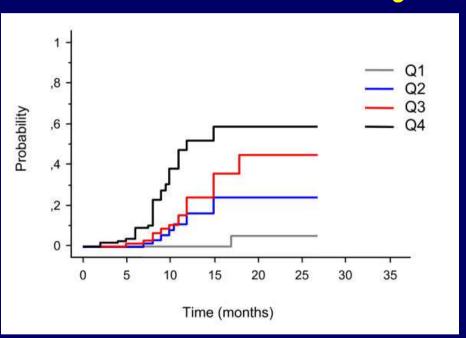




Kirkpatrick JP, et al. Semin Radiat Oncol. 2008;18:240-3.



Rôle du V12Gy



Minniti G et al. Radiat Oncol. 201;6:48.



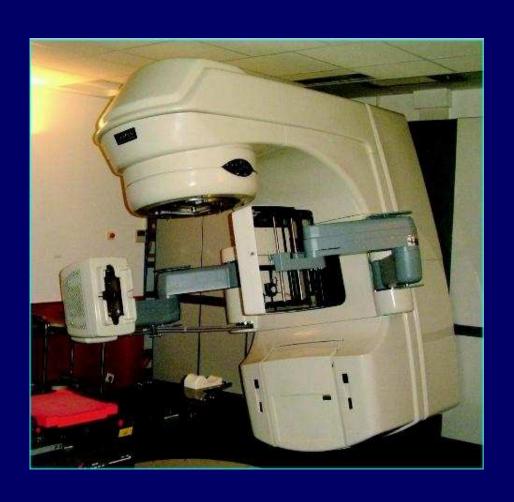
La radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée

Séquence :

- 1. Masque
- 2. Imagerie (IRM + TDM)
- 3. Dosimétrie en trois dimensions
- 4. 3 séances de 11 Gy en utilisant le système de repositionnement
- 5. Tumeurs de 3 à 6 cm

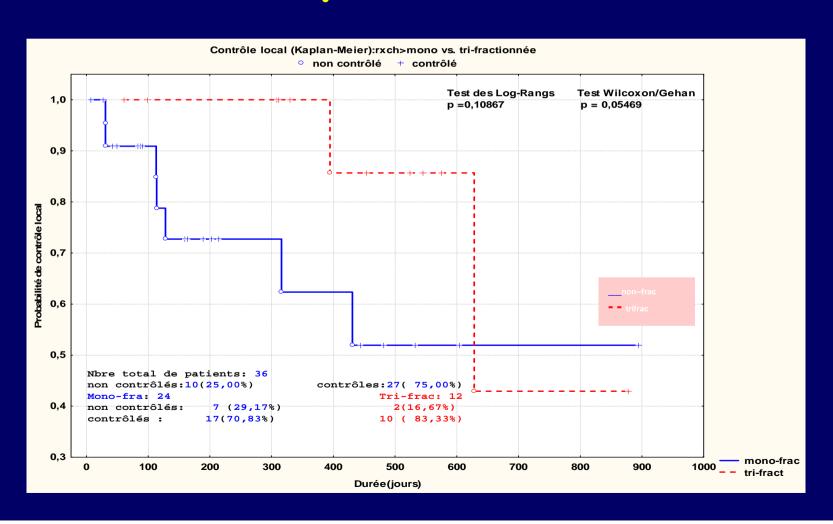


Imagerie embarquée (OBI – cone beam)





Radiothérapiee trifractionnée





Indications typiques

Une, deux ou trois métastases

Diamètre ≤ 3 cm

Bon indice de Karnofsky

Maladie extra-cérébrale contrôlée



Traitement Pitié Salpêtrière

- Pas de radiothérapie panencéphalique systématique
- Dose de 16 Gy minimum à la périphérie du GTV
- Marge de 1 mm (accélérateur)
- Isodose 70 % couvrant le CTV (accélérateur) ou isodose 50 % couvrant le GTV (Gamma Knife)



Conclusions

Hospitalisation courte

Pas d'anesthésie générale

Taux de contrôle local élevé

Peu d'effets secondaires (pas ou peu d'alopécie)



Conclusion

Peut être associée à la radiothérapie panencéphalique, la chirurgie et/ou la chimiothérapie

Peut être repétée

Peut être délivrée en rattrapage



Conclusions

Quel rôle pour la chirurgie?

Quel rôle pour la radiothérapie panencéphalique?

Peut-on élargir les indications (plus de métastases, métastases plus grosses)?

