

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

L'ACCIDENT DE RADIOCHIRURGIE STEREOTAXIQUE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE

Rapport d'expertise N° 2

Evaluation dosimétrique et clinique
Analyse de risque

Direction de la radioprotection de l'homme



Système de management
de la qualité IRSN certifié

Demandeur	AUTORITE DE SURETE NUCLEAIRE
Référence de la demande	26 juin 2007

**L'ACCIDENT DE RADIOCHIRURGIE STEREOTAXIQUE
AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE**

Rapport d'expertise n°2

Evaluation dosimétrique et clinique
Analyse de risque

Rapport DRPH/2008-3

	Réservé à l'unité		Visas pour diffusion		
	Auteur	Vérificateur*	Chef du service	Directeur	Directeur Général de l'IRSN
Noms	Pr. P. GOURMELON	J. AIGUEPERSE	/	Pr. P. GOURMELON	J. REPUSSARD
Dates	19/02/2008	19/02/2008	/	19/02/2008	19/02/2008
Signatures					

* rapport sous-assurance de la qualité

Sommaire

INTRODUCTION	5
METHODOLOGIE DE L'EXPERTISE	6
1. Actions planifiées.....	6
2. Moyens humains mis en œuvre.....	6
PARTIE I : L'ACCIDENT DE RADIOCHIRURGIE	8
I.1. PRINCIPES GENERAUX DE LA CHIRURGIE STEREOTAXIQUE.....	9
I.2. LA COHORTE DES PATIENTS TRAITES AU CRRS.....	9
I.3. EVALUATION DES SURDOSAGES.....	10
I.3.1. Le dispositif de micro-faisceaux impliqué dans l'accident.....	10
I.3.2. L'erreur d'étalonnage à l'origine des surexpositions.....	11
I.4. LES PARAMETRES D'ANALYSE DU RISQUE DE COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES.....	14
I.4.1. Les complications neurologiques des irradiations du système nerveux.....	14
I.4.2. Les principaux indicateurs de risque de la littérature internationale.....	16
I.4.3. L'index dose-volume : un indicateur de risque de la cohorte des 145 patients.....	17
PARTIE II : LA COHORTE DE PATIENTS TRAITES POUR NEURINOME	19
II.1. GENERALITES SUR LES NEURINOMES.....	20
II.2. LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE LA RADIO-CHIRURGIE DES NEURINOMES.....	20
II.3. LA COHORTE DES PATIENTS TRAITES POUR NEURINOME AU CRRS.....	22
II.3.1. Doses prescrites et doses délivrées.....	22
II.3.2. Données cliniques post radiochirurgie.....	23
II.3.3. Evaluations dosimétriques.....	25
II.3.4. Analyse de risque des complications neurologiques.....	30
II.3.5. Anomalies fonctionnelles visibles en imagerie.....	34
II.4. CONCLUSIONS CONCERNANT LES PATIENTS TRAITES POUR NEURINOME.....	39
II.5. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRATIQUE DE LA RADIOCHIRURGIE POUR TRAITER LES NEURINOMES.....	41
PARTIE III : LA COHORTE DE PATIENTS TRAITES POUR MALFORMATION ARTERIO-VEINEUSE	42
III.1. GENERALITES SUR LES MALFORMATIONS ARTERIO-VEINEUSES (MAV).....	43
III.2. LA COHORTE.....	44
III.3. DOSES PRESCRITES ET DOSES DELIVREES.....	45
III.4. DONNEES CLINIQUES ET ANOMALIES FONCTIONNELLES VISIBLES EN IMAGERIE.....	46
III.4.1. Données cliniques.....	46
III.4.2. Anomalies fonctionnelles visibles par imagerie.....	47
III.5. EVALUATIONS DOSIMETRIQUE.....	48
III.6. ANALYSE DE RISQUE DES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES.....	49
III.7. CONCLUSIONS CONCERNANT LES PATIENTS TRAITES POUR MAV.....	50

<u>PARTIE IV : LA COHORTE DE PATIENTS TRAITES POUR MENINGIOME</u>	51
IV.1. GENERALITES SUR LES MENINGIOMES.....	52
IV.2. LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE LA RADIO-CHIRURGIE DES MENINGIOMES.....	52
IV.3. LA COHORTE	52
IV.4. DOSES PRESCRITES ET DOSES DELIVREES.....	54
IV.5. DONNEES CLINIQUES POST RADIO-CHIRURGIE ET ANOMALIES FONCTIONNELLES VISIBLES EN IMAGERIE.....	55
IV.5.1. Données cliniques.....	55
IV.5.2. Anomalies fonctionnelles visibles par imagerie.....	57
IV.6. ANALYSE DE RISQUE DES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES.....	58
IV.7 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATION CONCERNANT LES PATIENTS TRAITES POUR MENINGIOME....	60
<u>PARTIE V: LA COHORTE DE PATIENTS TRAITES POUR ADENOME HYPOPHYSIAIRE</u>	
ET LES DIVERS	62
V.1.LES ADENOMES HYPOPHYSIAIRES.....	63
V.1.1. La cohorte.....	63
V.1.2. Doses prescrites et doses délivrées.....	64
V.1.3. Données cliniques post radio-chirurgie..... ;.....	65
V.1.4. Evaluations dosimétriques et analyse de risque.....	66
V.2. LES PATHOLOGIES DIVERSES.....	67
<u>PARTIE VI : LA COHORTE DE PATIENTS TRAITES POUR METASTASES CEREBRALES</u>	68
VI.1. LA COHORTE.....	69
VI.2. DOSES PRESCRITES ET DOSES DELIVREES.....	69
VI.3. ANALYSE CLINIQUE DE LA COHORTE METASTASES.....	70
VI.3.1. Analyse de la survenue des décès et de leurs délais d'apparition.....	70
VI.3.2. Taux et délais de survie de la cohorte des métastases cérébrales.....	72
VI.4. CONCLUSIONS CONCERNANT LES PATIENTS TRAITES POUR METASTASES CEREBRALES.....	76
<u>PARTIE VII : LES SIGNES FONCTIONNELS ET L'ETAT PSYCHOLOGIQUE DES</u>	
PATIENTS	77
VII.1. LA COHORTE DES PATIENTS SELECTIONNE POUR L'ENQUETE TELEPHONIQUE.....	78
VII.2. LE QUESTIONNAIRE TELEPHONIQUE.....	78
VII.3. ANALYSE DES DONNEES.....	81
VII.3.1. Les signes fonctionnels et le ressenti psychologique de la cohorte générale (n=90).....	81
VII.3.2. Les signes fonctionnels et le ressenti psychologique de la cohorte en fonction des pathologies.....	82
VII.3.3. Les signes fonctionnels et le ressenti psychologique de la cohorte en fonction des..... critères et par pathologie	83
VII.4. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	90
<u>PARTIE VIII : CONCLUSIONS GENERALES ET RECOMMANDATIONS</u>	91
ANNEXES	100

INTRODUCTION

Le Centre Régional de Radiochirurgie Stéréotaxique (CRRS) du CHU de Toulouse est équipé depuis avril 2006 d'un accélérateur Novalis (Brainlab) destiné à la radiochirurgie et à la radiothérapie stéréotaxique intracrânienne.

En avril 2007, lors d'une inter-comparaison de fichiers informatiques dosimétriques provenant de différents sites utilisateurs, la société Brainlab décèle une anomalie dans les fichiers transmis par le CRRS en mars et avril 2006. L'analyse conduite par Brainlab conclut à l'utilisation d'un détecteur inadapté pour la mesure d'un des paramètres dosimétriques lors de l'étalonnage initial de l'accélérateur. Suite à cette erreur, 145 patients (sur les 172 patients traités par le CRRS depuis son ouverture) ont subi un surdosage dont l'importance est variable selon les cas.

Le 26 juin 2007, l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) a saisi l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) pour une expertise sur les points suivants (annexe 1) :

1. Vérification des protocoles expérimentaux d'étalonnage des micro-faisceaux avant et après correction du dysfonctionnement ;
2. Analyse au plan théorique du risque de complications neurologiques à long terme chez les patients surexposés.

Le premier point de cette saisine a fait l'objet d'un premier rapport d'expertise qui a été remis à l'ASN le 16 octobre 2007. Dans ce rapport, l'IRSN s'est attaché à rechercher les causes techniques du dysfonctionnement et à vérifier que les protocoles d'étalonnage en application aujourd'hui au CRRS sont conformes aux procédures du constructeur et aux recommandations en vigueur.

Le second point de cette saisine fait l'objet de ce second rapport d'expertise. Il fait la synthèse de l'ensemble des informations recueillies, tant au niveau clinique que dosimétrique et expose successivement :

- La méthodologie de l'expertise ;
- La cohorte des patients traités au CRRS ;
- Les paramètres d'analyse du risque de complications neurologiques ;
- Les différentes analyses de risque selon les pathologies traitées au CRRS ;
- Les recommandations.

METHODOLOGIE DE L'EXPERTISE

1. Actions planifiées

- 1) Plusieurs missions au CRRS du CHU de Toulouse pour le recueil des informations nécessaires à la seconde partie de l'expertise dédiée à l'analyse du risque de complications neurologiques. Elles ont eu lieu du 11 au 12 septembre 2007, du 20 au 21 septembre 2007, du 21 au 22 janvier 2008 et le 29 janvier 2008 ;
- 2) Une recherche bibliographique sur les complications après radiothérapie au niveau du système nerveux central ;
- 3) Une analyse des dossiers cliniques de chacun des patients pour recenser leurs signes cliniques. Ceux-ci ont été actualisés à la date du 12 février 2008, la rédaction de ce rapport ayant débuté le 31 janvier 2008.
- 4) Un questionnement des patients par téléphone du 30 janvier au 1^{er} février 2008 pour identifier leurs principaux signes fonctionnels et leur ressenti vis-à-vis de leur bien être fonctionnel et de leur état psychologique. Un questionnaire a été constitué à partir de trois échelles couramment utilisées au niveau international en oncologie et en neurologie.
- 5) La demande auprès du CRRS de contourner certaines structures à risque du système nerveux central pour chaque patient à partir de l'imagerie neuroradiologique, et de calculer les paramètres dosimétriques correspondant à ces structures sur la station Brainlab de planification du traitement du CRRS. Ces demandes ont été faites au fur et à mesure du développement de l'expertise. Le CRRS a répondu à toutes les demandes.
- 6) Une réactualisation à la date du 12 février 2008 des signes cliniques de l'ensemble de la cohorte des patients a été réalisée par le CRRS.
- 7) Des précisions et informations complémentaires demandées au CRRS tout au long de l'avancée de l'expertise et de la rédaction du rapport entre le 31 janvier et le 18 février 2008.

2. Moyens humains mis en oeuvre

Plusieurs groupes de travail ont été constitués :

- 1) Responsable et coordonnateur de l'expertise :
 - P. Gourmelon
- 2) Missions au CHU de Toulouse :
 - P. Lestaevel, C. Linard, P. Gourmelon ;
- 3) Analyse bibliographique
 - I. Dublineau, Y. Gueguen, P. Lestaevel, M. Souidi ;
- 4) Analyse des dossiers cliniques :
 - I. Dublineau, Y. Gueguen, P. Lestaevel, C. Linard, P. Gourmelon, M. Souidi ;

- 5) Elaboration du questionnaire pour évaluer les signes fonctionnels :
 - J. Aigueperse, A. Busset, P. Gourmelon, P. Lestaevel, C. Linard ;
- 6) Organisation et questionnement des patients :
 - J. Aigueperse, M. Benderitter, JM. Bertho, A. François, L. Grandcolas, E. Gregoire, P. Gourmelon, O. Guipaud, E. Grignard, Y. Gueguen, P. Laloi, N. Mathieu, A. Semont, M. Souidi, P. Voisin ;
- 7) Analyse et exploitation des résultats obtenus :
 - M. Benderitter, JF. Bottollier-Depois, A. Busset, C. Etard, P. Gourmelon, P. Lestaevel, C. Linard, L. Roy, P. Voisin ;
- 8) Rédaction du rapport :
 - J. Aigueperse, M. Benderitter, A. Busset, I. Dublineau, P. Gourmelon, P. Lestaevel, C. Linard ;
- 9) Réalisation des iconographies du rapport
 - M. Benderitter, JM. Bertho, A. Busset, C. Etard, P. Lestaevel, C. Linard, L. Roy, P. Voisin ;
- 10) Participation à l'élaboration du questionnaire et à la relecture du rapport par le Médecin principal Damien Ricard, praticien confirmé, Service de neurologie, Hôpital d'instruction des armées du Val de Grâce.

Au total, une vingtaine de personnes ont été impliquées sur cette expertise dont 3 à plein temps depuis début septembre. Huit personnes ont été mobilisées à plein temps du 28 janvier au 19 février 2008.

Partie I

L'ACCIDENT DE RADIOCHIRURGIE

I.1. PRINCIPES GENERAUX DE LA CHIRURGIE STEREOTAXIQUE

La radiochirurgie est une technique d'irradiation permettant de focaliser de multiples faisceaux de rayonnements ionisants sur une cible de petite dimension avec une très grande précision géométrique. Ce traitement s'applique principalement à des pathologies intracrâniennes. Le terme « chirurgie » fait référence à la précision balistique du faisceau qui est de l'ordre du millimètre. Cette haute précision implique de maintenir le patient dans un cadre de contention stéréotaxique fixé sur le crâne pour maintenir une géométrie invariable durant les différentes phases du traitement. En chirurgie stéréotaxique le traitement est le plus souvent mono-fractionné, c'est-à-dire délivré en une seule séance. Quand le traitement est multifractionné on parle de radiothérapie stéréotaxique.

Plusieurs types d'appareillage peuvent être mis en œuvre en chirurgie stéréotaxique : le « Gammaknife » et les accélérateurs linéaires dédiés. Le principe de ces systèmes est de faire converger en un point, au sein d'un repère géométrique invariable (le cadre de stéréotaxie) des faisceaux de rayonnements ionisants fixes ou mobiles qui permettent de délivrer une dose précise dans un volume anatomique d'intérêt, en l'occurrence une tumeur bénigne, une métastase cérébrale ou une malformation artério-veineuse. La grande précision du repérage de la cible permet une irradiation conformationnelle à forte dose protégeant les tissus sains avoisinants de l'irradiation.

I.2. LA COHORTE DES PATIENTS TRAITES AU CRRS

La cohorte des patients ayant été sur-dosés après radiochirurgie stéréotaxique entre avril 2006 et avril 2007 est de 145 personnes. La liste des patients a été communiquée à l'IRSN par le CRRS.

La cohorte des patients sur-exposés se répartit en 6 pathologies, les neurinomes de l'acoustique, les méningiomes, les malformations artério-veineuse (MAV), les métastases cérébrales-gliomes, les adénomes hypophysaires et les divers. Les neurinomes de l'acoustique sont des tumeurs bénignes du nerf cochléo-vestibulaire (nerf VIII), les méningiomes intracrâniens sont des tumeurs bénignes d'évolution lente à l'origine de symptômes neurologiques plus par effet de masse de la tumeur sur le parenchyme cérébral que par envahissement, les malformations artério-veineuses cérébrales sont des malformations congénitales du réseau vasculaire à risque hémorragique, les gliomes malins sont des tumeurs de la glie, le tissu de soutien du système nerveux central, les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes de la glande hypophyse.

La figure 1 présente la répartition par pathologie des patients sur-exposés de la cohorte.

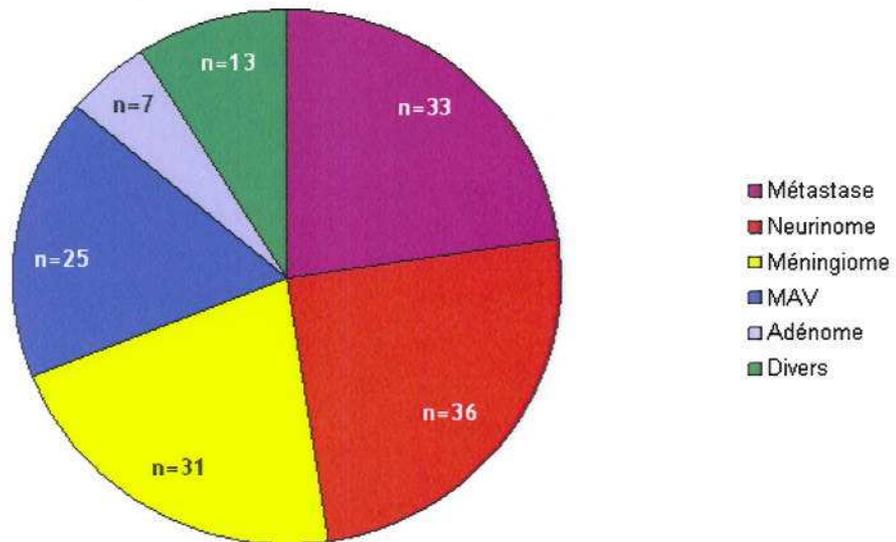


Figure 1 : Répartition par pathologie des patients surexposés de la cohorte

I.3. EVALUATION DES SURDOSAGES

I.3.1. Le dispositif de micro-faisceaux impliqué dans l'accident

L'accélérateur dédié Novalis (Brainlab) du CRRS permet de réaliser des irradiations stéréotaxiques par micro-faisceaux à l'aide de deux dispositifs de collimation, l'un constitué de collimateurs coniques fixes de tailles différentes et l'autre mobile permettant de moduler la forme et les dimensions des micro-faisceaux délivrés. Cette modulation est réalisée par un collimateur micromultilames (μ MLC) qui permet d'obtenir des champs de formes variées, dont la surface est comprise entre 6 mm x 6 mm et 98 mm x 98 mm (Figures 2A et 2B). Le traitement des patients par collimation multilames a entraîné des surdosages.

Les patients traités avec les collimateurs coniques pour névralgie faciale du nerf trijumeau n'ont pas été concernés par les surdosages (n=27).

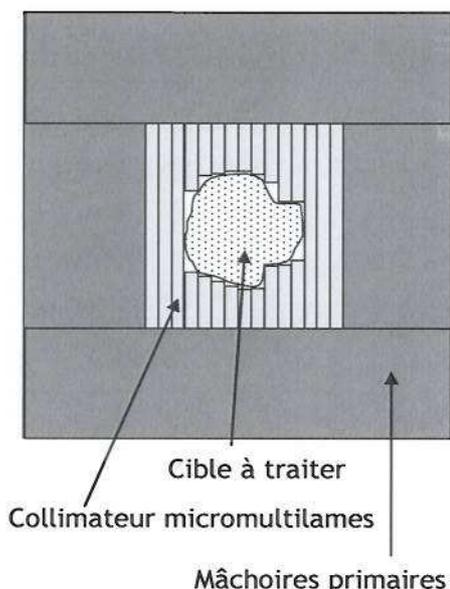


Figure 2A : Schéma de principe du collimateur μ MLC

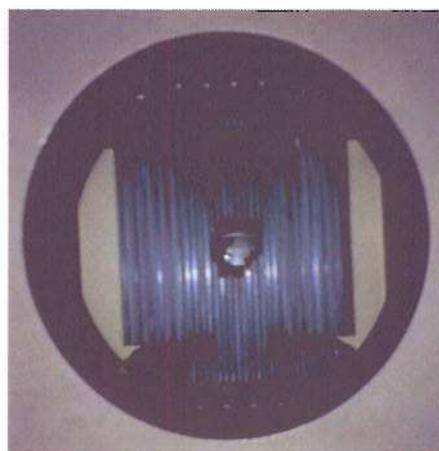


Figure 2B : Photographie du Collimateur μ MLC de l'accélérateur Novalis de Toulouse.

1.3.2. L'erreur d'étalonnage à l'origine des surexpositions

Les surdosages sont liés à une erreur initiale d'étalonnage de l'accélérateur Novalis en avril 2006 causée par l'utilisation d'un détecteur inapproprié, dont le volume sensible était trop grand devant les dimensions des faisceaux à étalonner. La procédure de Brainlab WOI 10-26, § 6.3.4 spécifie que les mesures de coefficients d'étalonnage¹ doivent être réalisées à l'aide d'une chambre d'ionisation de volume maximal 0,03 cm³. Malgré ces spécifications, ces mesures ont été effectuées, en avril 2006, à l'aide d'une chambre d'ionisation « Farmer », de volume sensible 0,65 cm³ (cylindre de longueur 23,1 mm et de diamètre 6,2 mm), 20 fois plus élevé que celui de la chambre recommandée.

La figure 3 représente le profil d'un faisceau de dimensions 30 mm x 30 mm de l'accélérateur Novalis. On peut constater que le volume sensible de la chambre « Farmer » est trop important pour être entièrement placé dans la partie homogène du champ de rayonnement.

¹ Coefficient d'étalonnage : il s'agit des coefficients appelés « coefficient de diffusé » qui prennent en compte, pour les champs de dimensions inférieures à 100 mm x 100 mm, la diminution de la contribution du rayonnement diffusé dans l'air et dans le milieu, par rapport au champ de référence de 100 mm x 100 mm. Le coefficient de diffusé pour un champ carré de côté c est égal au rapport de la mesure de la dose dans un champ de côté c divisé par la mesure de la dose dans un champ de 100 mm x 100 mm, tout autre paramètre restant identique. Le débit de dose au centre d'un champ carré de côté c est donc directement proportionnel au coefficient de diffusé pour cette valeur de champ. Une sous estimation de ce coefficient de diffusé entraîne une sous estimation du débit de dose et donc une surestimation du temps de traitement.

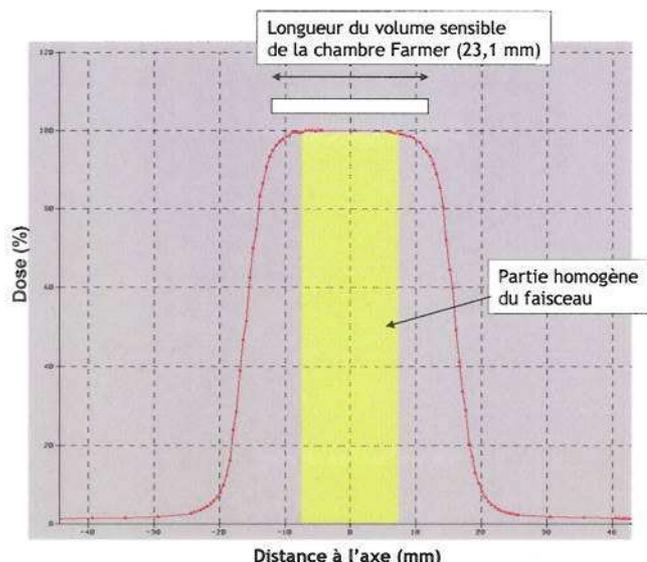


Figure 3 : Profil de doses d'un faisceau de dimension 30 mm x 30 mm avec, à l'échelle, le volume sensible de la chambre « Farmer ».

Or, pour obtenir une mesure de dose précise en un point, il est nécessaire que le volume sensible du détecteur (ici une chambre d'ionisation) soit intégralement placé dans la zone homogène du champ de rayonnement. En première approximation, on peut considérer que la dose mesurée est proportionnelle au pourcentage du volume sensible du détecteur réellement irradié. Si seule une fraction du volume sensible du détecteur est dans le champ de rayonnements, on constate une sous-estimation de la dose mesurée par rapport à la dose réellement délivrée. Cette sous-estimation est d'autant plus importante que la taille du faisceau est petite.

La figure 4 illustre l'évolution du coefficient d'étalonnage en fonction de la taille du champ, pour des mesures réalisées à l'aide de la chambre « Farmer » inadéquate et à l'aide d'une chambre « Pinpoint » dont la taille est adaptée à l'étalonnage de ces microfaisceaux.

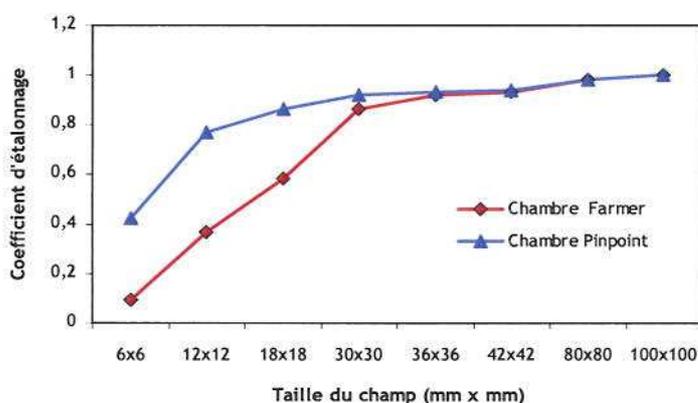


Figure 4 : Coefficients d'étalonnage mesurés avec les chambres Farmer et Pinpoint pour différentes tailles de champ.

Les coefficients d'étalonnage mesurés avec les deux chambres sont identiques pour les tailles de champs supérieures à 36 mm X 36 mm mais divergent considérablement lorsque la taille du champ est inférieure à cette valeur.

Cette erreur dans le choix du détecteur est donc à l'origine de la sous-estimation des coefficients d'étalonnage pour les faisceaux de taille inférieure à 36 mm x 36 mm. Cette sous-estimation est d'autant plus importante que la taille du faisceau est petite et a conduit, en pratique, à sur évaluer les temps de traitement pour les patients dont le plan de traitement comportait au moins un faisceau de dimensions inférieures à 36 mm x 36 mm.

Le rapport des valeurs de ces deux courbes d'étalonnage permet de construire la courbe représentant la variation de l'erreur d'étalonnage en fonction du volume irradié (Figure 5). La courbe décroît quand le volume augmente en suivant une fonction décroissante de type puissance. L'erreur d'étalonnage disparaît pour les volumes irradiés supérieurs à une quinzaine de cm³.

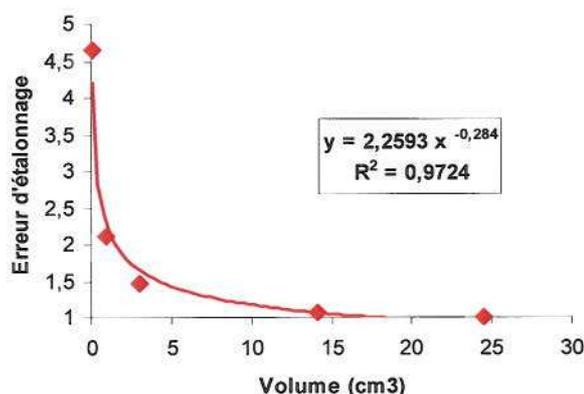


Figure 5 : Variation de l'erreur d'étalonnage en fonction du volume irradié.

Pour vérifier que cette erreur d'étalonnage explique les surdosages observés chez les 145 patients, la variation du coefficient de surdosage a été représentée sur la figure 6 en fonction du volume des lésions traitées pour l'ensemble des patients toutes pathologies confondues (neurinomes, méningiomes, malformations artério-veineuses cérébrales, métastases et pathologies diverses).

Le coefficient de surdosage S est défini comme étant : $S = \text{Dose}_{\text{délivrée}} / \text{Dose}_{\text{prescrite}}$

La courbe de tendance des 145 surdosages en fonction du volume lésionnel traité est une fonction décroissante de type puissance analogue à celle de la variation de l'erreur d'étalonnage en fonction du volume (Figure 6).

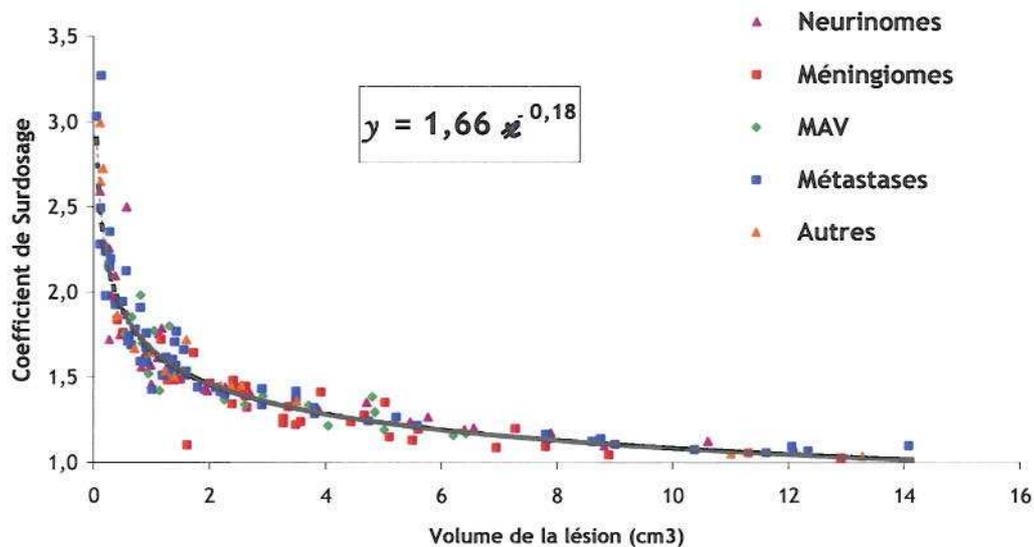


Figure 6 : Relation entre les coefficients de surdosage et les volumes des lésions irradiées pour chaque patient (n=145) en fonction des pathologies traitées.

La fonction puissance de la courbe de tendance d'équation $y = 1,66 x^{-0,18}$ peut donc être considérée comme une fonction mathématique qui modélise la variation des surdosages par rapport aux volumes des lésions traitées. Cette fonction mathématique tend vers une valeur du coefficient de surdosage égal à 1 pour un volume d'environ 14 cm³. Il n'y a donc pas de surdosage pour les volumes lésionnels supérieurs à cette valeur.

Les différences de paramètres entre les deux fonctions puissance représentées sur les figures 5 et 6 s'expliquent par le fait que chaque lésion sera traitée en fonction de sa forme et de son volume par une combinaison de faisceaux de tailles différentes.

Il existe donc une très bonne concordance entre la variation de l'erreur d'étalonnage (figure 5) et les différents surdosages observés au niveau des patients (figure 6). Les surdosages sont indépendants de la pathologie. Ils sont uniquement fonction du volume de la lésion.

I.4. LES PARAMETRES D'ANALYSE DU RISQUE DE COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

I.4.1. Les complications neurologiques des irradiations du système nerveux

Le système nerveux central et périphérique présente une radiosensibilité très particulière dont les complications multiples peuvent avoir un retentissement considérable sur la qualité de vie des patients. Ces complications sont classées selon leur délai d'apparition après l'irradiation en complications aiguës, semi-retardées et tardives et relèvent de mécanismes physiopathologiques différents. Plusieurs facteurs

jouent un rôle essentiel dans le développement des complications neurologiques : la dose totale délivrée, son fractionnement en une ou plusieurs séances, le volume irradié, l'âge et l'état vasculaire du patient.

- **Les complications aiguës** se résument le plus souvent à une encéphalopathie aiguë généralement mineure, (céphalée, nausées, vomissements, somnolence, aggravation des déficits neurologiques préexistants), survenant au cours de la première semaine après l'irradiation. Ces troubles s'observent habituellement pour des protocoles délivrés sur de grands volumes et peuvent avoir des conséquences sévères chez des patients souffrant déjà d'hypertension intra-crânienne.
- **Les complications semi-retardées** généralement peu sévères, sont réversibles et surviennent 15 jours à 6 mois après l'irradiation. Elles se caractérisent par un syndrome de somnolence, une aggravation des signes neurologiques préexistants ou des troubles cognitifs transitoires portant sur la mémoire et l'attention. Des anomalies radiologiques (scanner cérébral et IRM) peuvent aussi révéler un œdème péri-lésionnel qui peut être cliniquement asymptomatique.
- **Les complications tardives** sont les complications potentiellement les plus invalidantes caractérisées par des troubles cognitifs irréversibles et une radionécrose cérébrale. Les troubles cognitifs sans démence portent essentiellement sur les fonctions d'attention et la mémoire à court terme.

La radionécrose cérébrale est une importante cause de morbidité car elle est associée à la résurgence ou l'apparition d'un déficit neurologique. Le délai d'apparition après la radiochirurgie est en général de 12 à 24 mois. La radionécrose cérébrale se manifeste cliniquement par des céphalées rebelles, associées ou non à une crise d'épilepsie ou à l'apparition ou à l'aggravation d'un déficit neurologique. Les radionécroses cérébrales peuvent revêtir des formes avec ou sans expression clinique. Quelque soit leur expression clinique, elles peuvent néanmoins être identifiées grâce à l'imagerie neuroradiologique, en particulier l'IRM, par un œdème intra-lésionnel d'accompagnement sous la forme d'un hyper-signal en pondération T2 associé à une prise de contraste annulaire intra œdémateuse. La nécrose tissulaire proprement dite a un signal qui se rapproche de celui de l'eau dans les différentes pondérations IRM. Aussi se présente elle comme un hyposignal, le plus souvent hétérogène, en pondération T1 et d'un hypersignal en T2. Il s'y associe fréquemment des prises de contraste, exprimant une rupture de la barrière hémato-encéphalique, en regard des bordures actives de la nécrose. Elle est enfin accompagnée par une zone parenchymateuse œdémateuse péri-nécrotique plus ou moins étendue apparaissant uniquement sur les séquences pondérées en T2 sous la forme d'un hypersignal. Le taux de radionécrose avec expression clinique après traitement pour malformation artério-veineuse par exemple varie selon les études internationales entre 3 et 10% (Annexe 3). La radionécrose peut théoriquement survenir dans des délais très variables entre quelques mois et 30 ans après l'irradiation. Toutefois le risque de radionécrose est faible après 5 ans. 70% des cas se développent dans les deux ans et 90% des cas dans les 5 ans qui suivent le traitement. La radionécrose peut être présente sur les images neurologiques sans signe clinique d'accompagnement, être symptomatique avec présence de déficits neurologiques. Les facteurs de risque des radionécroses cérébrales sont en particulier une irradiation antérieure, l'âge, les plus jeunes et les plus âgés sont plus particulièrement concernés, l'hypertension artérielle et le diabète.

I.4.2. Les principaux indicateurs de risque de la littérature internationale

En radiothérapie classique, c'est la dose par fraction qui joue un rôle majeur dans l'apparition des effets secondaires. Ceci ne s'applique pas dans le cas de la radiochirurgie, où la dose est délivrée en une seule séance. Dans ce cas, c'est la dose totale et la « dose x volume » qui semblent être les paramètres influençant le plus la dose de tolérance des structures du système nerveux.

La localisation anatomique est la troisième composante qui intervient à côté de la dose et du volume dans le risque d'apparition de complications neurologiques. Ces complications seront en pratique très différentes selon qu'elles impliquent le parenchyme cérébral ou les nerfs crâniens.

- ***Index de risque du parenchyme cérébral***

Il est reconnu en littérature internationale que l'index de risque pour le parenchyme cérébral peut être appréhendé à partir de 3 paramètres, le volume de parenchyme cérébral ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy (V12 Gy), le volume de parenchyme cérébral ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy hors le volume de la lésion (V12 Gy« parenchyme sain ») et la dose moyenne reçue par une sphère de parenchyme cérébral de 20cm³ (D_{moy} 20cm³).

- ***Index de risque des nerfs crâniens***

Les neuropathies radio-induites des nerfs crâniens sont encore mal connues. Les voies optiques (nerf optique, chiasma) sont plus sensibles aux rayonnements ionisants que les autres nerfs crâniens. Le seuil d'apparition des rétinopathies optiques est de 8 à 10 Gy. Leur délai d'apparition dépend de la dose reçue. Elles apparaissent après 6 mois pour une dose supérieure à 15 Gy, après 18 mois pour des doses de 10 à 15 Gy. Les différentes structures optiques sont considérées comme des organes à risque majeur en radiochirurgie.

La radiosensibilité des nerfs crâniens très impliqués en chirurgie stéréotaxique, le nerf trijumeau (V) un nerf mixte sensori-moteur, le nerf facial (VII) un nerf majoritairement moteur et le nerf cochléo-vestibulaire (VIII), est moins connue. Le nerf facial est le moins radiosensible de ces trois nerfs crâniens. Le nerf cochléo-vestibulaire développe des neuropathies radio-induites à des doses plus faibles que celles des deux autres nerfs (Annexe 3). A fortes doses, c'est le nerf trijumeau qui devient le plus radiosensible.

Les contraintes de dose tant au niveau du parenchyme du tronc cérébral que des voies optiques qui étaient utilisées au CRRS pour la planification du traitement des patients sont représentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Critères pris en compte par le CRRS, en termes de contraintes de doses et de tolérance admises pour les organes à risque (OAR) dans le cadre de la planification des traitements en radiochirurgie stéréotaxique*.

OAR \ Critères	Tronc cérébral	Chiasma	Nerf optique	Bandelette optique	Cristallin
Dose Maximum (Gy)	12	8-10	8-10	10	8
tolérance admise (%)	5	-	-	-	-

* : I. Latorzeff. Rapport du bilan dosimétrique après nouveau calcul et validation des facteurs de diffusé au centre de radiochirurgie stéréotaxiques du CHU de Toulouse. En pratique, la tolérance admise par les équipes du CRRS pour le tronc cérébral était de 0%.

I.4.3. L'index dose-volume : un indicateur de risque de la cohorte des 145 patients

Les complications d'une irradiation du système nerveux central dépendent de 3 paramètres : la dose, le volume et la localisation anatomique. L'impact de la dose et du volume sur le risque d'apparition des complications neurologiques va être évalué dans un premier temps sur la cohorte des 145 patients surdosés.

Pour prendre en compte les paramètres dose et volume, l'index le plus simple à considérer est le produit Dose x Volume. Si K est cet index : $K_{\text{index de risque}} = D_{\text{Prescrite}} \times \text{Vol}_{\text{Lésion}}$.

En cas de surdosage, il sera observé un excès ΔK de l'index de risque K :

$$\Delta K_{\text{excès de risque}} = (D_{\text{Délivrée}} - D_{\text{Prescrite}}) \times \text{Vol}_{\text{Lésion}}$$

ΔK peut s'exprimer en fonction du coefficient de surdosage $S = \text{Dose}_{\text{délivrée}} / \text{Dose}_{\text{prescrite}}$ dont la relation en fonction du volume est celle de la figure 6 : $y = 1,66 \times x^{-0,18}$.

Soit :

$$\Delta K_{\text{excès de risque}} = [1,66 \text{Vol}_{\text{Lésion}}^{+0,82} - \text{Vol}_{\text{Lésion}}] \times D_{\text{Prescrite}}$$

ΔK peut s'exprimer sous la forme : $\Delta C \times D_{\text{Prescrite}}$ avec :

$$\Delta C = [1,66 \text{Vol}_{\text{Lésion}}^{+0,82} - \text{Vol}_{\text{Lésion}}]$$

Le paramètre ΔC est donc représentatif de l'excès de risque en relation avec le volume de la lésion traitée. Ce paramètre s'inscrit dans une courbe en cloche passant par l'origine, coupant l'axe des volumes à 15 cm³ environ et dont le maximum est situé entre 5 et 6 cm³ (Figure 7). Les valeurs de ΔC pour chacun des 145 patients se distribuent selon cette courbe (Figure 8).

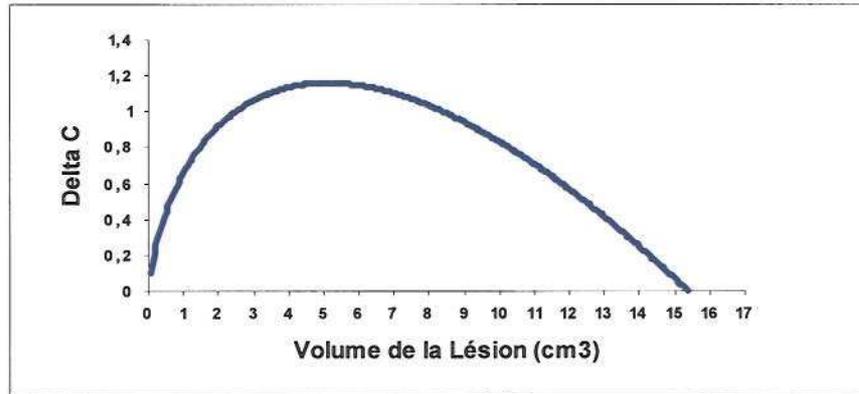


Figure 7 : Représentation de l'expression mathématique de l'excès de risque en relation avec le volume de la lésion traitée $\Delta C = [1,66 \text{ Vol}_{\text{Lésion}}^{+0,82} - \text{Vol}_{\text{Lésion}}]$

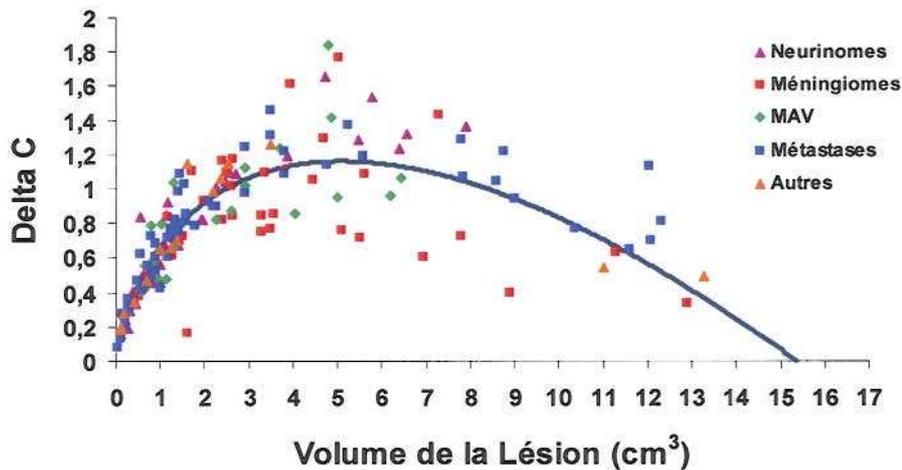


Figure 8 : Variation de l'excès de risque ΔC en fonction du volume lésionnel traité pour les 145 patients.

Ceci montre que si l'excès de risque d'apparition de complications neurologiques chez un patient est lié à l'index $K = \text{dose} \times \text{volume}$, cet excès de risque dépendra du volume de la lésion traitée par irradiation. L'excès de risque sera faible aux extrémités de la courbe pour les volumes inférieurs à 1 cm^3 et supérieurs à 13 cm^3 . La zone de risque maximum est centrée sur un volume de 5 cm^3 .

Le fait que l'excès de risque dans les surexpositions ne soit pas constant et varie en fonction du volume de la lésion traitée rend l'analyse de risque particulièrement complexe d'autant que celle-ci va dépendre très fortement des différentes structures cérébrales à risque situées à proximité de la tumeur ou de la lésion à traiter.

Partie II

**LA COHORTE DE PATIENTS TRAITES
POUR NEURINOME**

II.1. GENERALITES SUR LES NEURINOMES

Un neurinome est une tumeur nerveuse bénigne (non cancéreuse), développée aux dépens de cellules gliales appelées cellules de Schwann, qui fabriquent la gaine de myéline entourant l'axone d'un nerf : on parle aussi de gliome périphérique ou de schwannome.

Des neurinomes peuvent se former sur les nerfs crâniens et rachidiens, mais le neurinome le plus fréquent (5 à 8 % des tumeurs cérébrales) est le neurinome acoustique.

Dans ce cas, la tumeur est en fait un schwannome du nerf vestibulaire (le nerf de l'équilibre qui forme, avec le nerf auditif, le nerf cochléo-vestibulaire ou nerf VIII). Sauf cas extrêmement rare d'origine génétique, cette tumeur n'apparaît généralement que d'un seul côté. En se développant dans le canal osseux qui relie l'oreille au cerveau, elle comprime ce nerf et entraîne l'apparition de vertiges ou des troubles de l'équilibre. Mais elle provoque également une lésion du nerf auditif, qui passe dans le même canal, aboutissant à une surdité progressive et/ou des acouphènes. Ces troubles auditifs, puisqu'ils n'atteignent généralement qu'un seul côté, sont souvent perçus plus précocement et paraissent plus gênants que les problèmes d'équilibre, qui sont compensés par l'autre oreille interne et aussi par la vision. Ceci explique l'appellation traditionnelle de neurinome acoustique (ou encore neurinome de l'acoustique). Mais cette tumeur peut ensuite provoquer une compression du nerf facial (qui passe aussi dans le même canal) et induire des problèmes de paralysie faciale unilatérale. A terme, elle finira par remplir ce canal, puis en sortira (passage d'un neurinome de grade 1 à un neurinome de grade 2) et ira toucher (grade 3) puis comprimer le tronc cérébral et déplacer les structures médianes (grade 4).

II.2. LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE LA RADIO-CHIRURGIE DES NEURINOMES

Les organes à risque identifiés lors du traitement par radiochirurgie d'un neurinome acoustique sont le nerf trijumeau (V), le nerf facial (VII) et le nerf cochléo-vestibulaire (VIII). Aucune information sur la dose maximum «acceptable» n'est mentionnée en littérature internationale. Une étude mentionne aussi le tronc cérébral comme organe à risque.

La principale complication survenant après radiochirurgie du neurinome de l'acoustique est un déficit de l'audition. Une audition normale est préservée dans 38 à 94 % des cas chez les patients ne présentant pas de déficit de l'audition avant la radiochirurgie. Cependant, cette préservation de l'audition diminue au fur et à mesure que le temps passe après la radiochirurgie.

La seconde complication majeure concerne les nerfs crâniens, et notamment le nerf facial (VII) et le nerf trijumeau (V). La cinétique d'apparition de ces complications varie entre le 1^{er} et le 4^{ème} mois post radiochirurgie et elles sont toujours observables au 18^{ème} mois et plus. La fréquence de ces neuropathies est très variable d'une étude à l'autre (2% à 50%, avec une moyenne aux alentours

de 5-10%). Quelques autres complications, du type vertiges ou ataxie, sont également mentionnées dans 2 ou 3 études, avec une fréquence moyenne d'apparition de 4%.

L'ensemble des complications observées dans les différentes études bibliographiques est indiqué dans le tableau 2.

Tableau 2 : Taux de complications de la radiochirurgie pour le traitement des neurinomes et cinétique d'apparition en fonction des études bibliographiques (Annexe 3).

Auteur et année	Neuropathies Nerf V		Neuropathies Nerf VII		Neuropathies Nerf VIII		Troubles fonctionnels %
	%	Cinétique	%	Cinétique	%	Cinétique	
FLICKINGER 1990		4 à 18 mois		1 à 18 mois			
LUNSFORD 1990	20		20		54		
LINSKEY 1993	50	5 à 15 mois	45	5 à 15 mois			
FLICKINGER 1996		< 6mois		< 6 mois		< 6 mois	
FLICKINGER 2002			0	si dose <15Gy	25		
WILLIAMS 2002			3,6		36	6 mois à >3 ans	
COMBS 2005	3,4		2,3		6	à 5 ans	
HASEGAWA 2005			3		32 87	dose<13Gy dose>13Gy	
PAEK 2005	5		0			3-6 mois	
COMBS 2006	8		20		45	à 9 ans	
HEMPEL 2006	5.8		10		18		
FRIEDMAN 2006			4				
POLLOCK 2006a	0,5		1,4				4,3
POLLOCK 2006b	2		0	3 et 12 mois	23 37	3 mois 12 mois	
KOH 2007	0		0		33		
MATHIEU 2007					27 41 52	1 an 2 ans 3 ans	7
RÜTTEN 2007	8		0	à 5 ans	4	à 5 ans	
THOMAS 2007	0		6		37	à 3 ans	

II.3. LA COHORTE DES PATIENTS TRAITES POUR NEURINOME AU CRRS

36 patients ont été traités pour un neurinome dont 33 au niveau du nerf cochléo-vestibulaire (VIII), 2 au niveau du nerf trijumeau (V) et 1 au niveau du nerf oculo-moteur commun (III). L'âge de la cohorte des 36 patients se distribue majoritairement entre 45 et 75 ans. Les volumes des neurinomes traités sont de tailles variables et se distribuent entre 0,25 et 6 cm³ (Figures 9A et 9B).

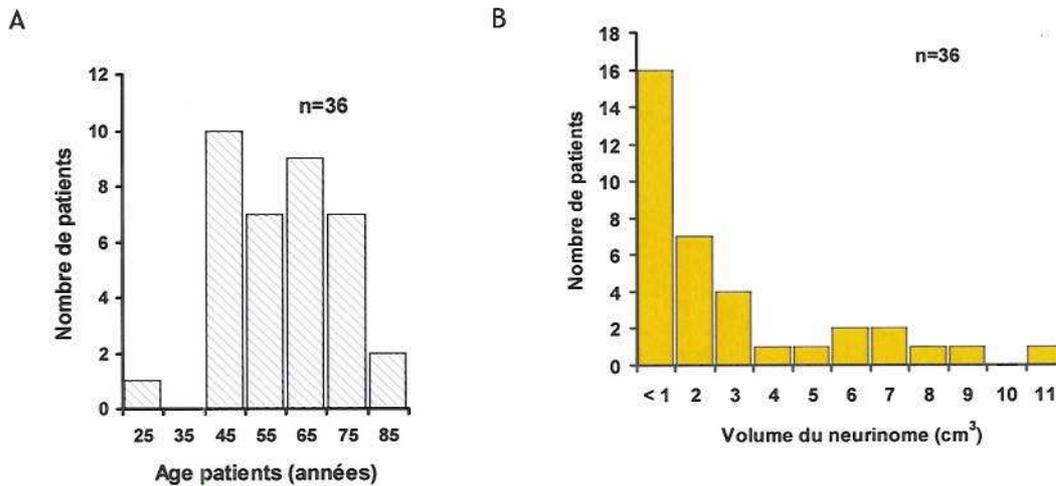


Figure 9 : Distribution du nombre de patients traités pour neurinomes :
A- en fonction de l'âge B- en fonction du volume de la lésion

II.3.1. Doses prescrites et doses délivrées

Les doses prescrites au volume cible, ou PTV (Planified Treatment Volume), à l'isodose 100%, s'étendent entre 12 et 20 Gy avec une dose moyenne égale à 15,3 Gy, destinée à délivrer 12 Gy à l'enveloppe du neurinome. Les doses délivrées à ce même volume cible s'échelonnent entre 15 et 45 Gy en raison du surdosage selon une distribution présentée en figure 10.

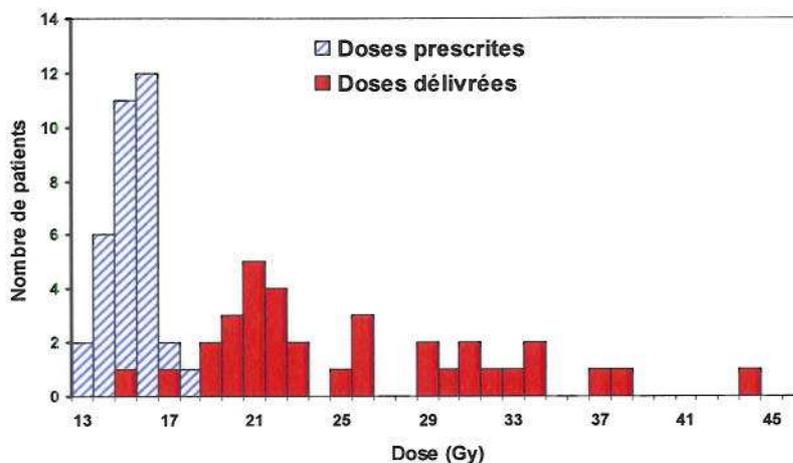


Figure 10 : Doses prescrites et des doses délivrées aux patients traités pour neurinome.

II.3.2. Données cliniques post radiochirurgie

Les trois nerfs crâniens impliqués dans les complications cliniques potentielles de la radio-chirurgie des neurinomes sont respectivement le nerf trijumeau (V), le nerf facial (VII) et le nerf cochléo-vestibulaire (VIII). Les données cliniques des neuropathies du V, VII et VIII recueillies auprès de l'ensemble de la cohorte des 36 patients dans le cadre de leur suivi individuel ont été actualisées à la date du 12 février 2008 par le CRRS. La figure 11 montre la répartition du nombre de patients en fonction du délai en mois, appelé recul, entre la séance de radiochirurgie stéréotaxique et cette date du 12 février 2008. Le recul s'étend pour l'ensemble de la cohorte des patients traités pour neurinome entre 9 et 21 mois avec un maximum de la distribution entre 11 et 13 mois.

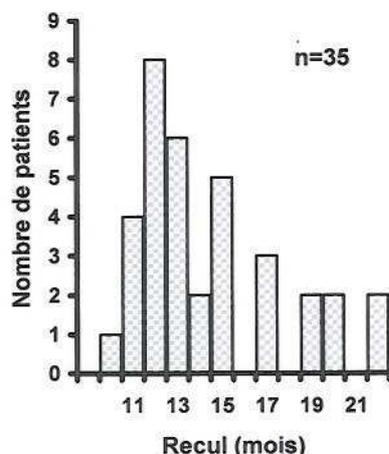


Figure 11 : Répartition du nombre de patients en fonction du délai en mois entre la séance de radiochirurgie stéréotaxique et la dernière date de mise à jour des données cliniques (12 février 2008).
1 patient est non renseigné

Les histogrammes de la figure 12 présentent la distribution des patients en fonction de la gravité de l'atteinte de ces différents nerfs crâniens.

La neuropathie du nerf VII a été classifiée selon le système de gradation du nerf facial de John House et Derald Brackmann : grade 1 fonction normale, grade 2 paralysie faciale légère, grade 3 paralysie faciale modérée, grade 4 paralysie faciale modérément sévère, grade 5 paralysie faciale sévère, grade 6 paralysie faciale totale.

La neuropathie du nerf V a été classifiée en 4 grades : grade 1 pas de trouble de la sensibilité faciale, grade 2 hypoesthésie, paresthésie, grade 3 hypoesthésie, dysesthésie, grade 4 anesthésie douloureuse de la face.

La neuropathie du nerf VIII a été classifiée selon 5 grades : grade 1 audition normale (70 à 100% minimum de perception des mots), grade 2 audition fonctionnelle (50-69% minimum de perception des mots), grade 3 audition peu fonctionnelle (5-49% minimum de perception des mots), grade 4 audition médiocre (1 à 4% minimum de perception des mots), grade 5 cophose (0% perception des mots).

La cohorte initiale des patients traités pour neurinome comportait 36 patients. La plupart des patients ont été traités pour un neurinome du nerf cochléo-vestibulaire (VIII) (neurinome de l'acoustique), un patient a été traité pour un neurinome du nerf moteur oculaire commun (III) dont on ne possède pas les données cliniques et dosimétriques. Un patient a été traité pour un neurinome du nerf trijumeau (V) et un patient a été traité pour deux neurinomes, l'un du trijumeau (V) l'autre du cochléo-vestibulaire (VIII).

L'analyse des différents histogrammes concernant les 33 patients, traités pour un neurinome du nerf cochléo-vestibulaire montre que pour ce qui concerne les neuropathies du V et du VII les taux de complications neurologiques sont, après en avoir retiré les patients présentant une neuropathie pré radio-chirurgie les suivants :

- 28% (9 patients sur 32) pour une neuropathie du nerf V du grade 2 (hypoesthésie, paresthésie) au grade 4 (anesthésie douloureuse de la face) ;
- 48% (15 patients sur 31) pour une neuropathie du nerf facial (VII) qui s'échelonne du grade 2 (paralysie modérée) au grade 5 (paralysie faciale sévère) ;

Pour ce qui concerne le nerf cochléo-vestibulaire, 93% de la cohorte présentaient avant radiochirurgie des déficits auditifs du grade 2 (audition fonctionnelle) au grade 5 (cophose). Après radiochirurgie, le taux de cophose est passé de 19% (6 patients sur 32) à 59% (19 patients sur 32).

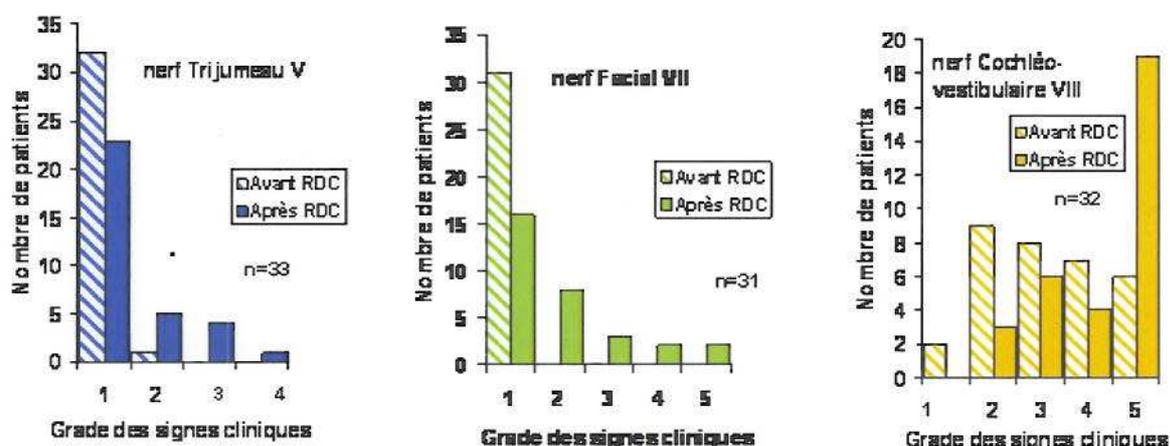


Figure 12 : Distribution du nombre de patients en fonction du grade pour la neuropathie du nerf trijumeau (V), du nerf Facial (VII) et du nerf cochléo-vestibulaire (VIII) (n = 33). Pour le nerf trijumeau un patient était de grade 2 avant radiochirurgie. Pour le nerf facial 2 patients étaient de grade 6 avant la radiochirurgie, ils n'ont pas été inclus dans l'histogramme. Un patient de grade 4 sur l'histogramme a secondairement présenté une régression de ses lésions. Pour le nerf cochléo-vestibulaire 1 patient est non renseigné et 30 patients sont de grade 2 à 5 avant la radiochirurgie.

Les taux de complication des neuropathies du nerf V et du nerf VII observés dans la cohorte des neurinomes ont été comparés à ceux classiquement observés en radiochirurgie et publiés en littérature internationale.

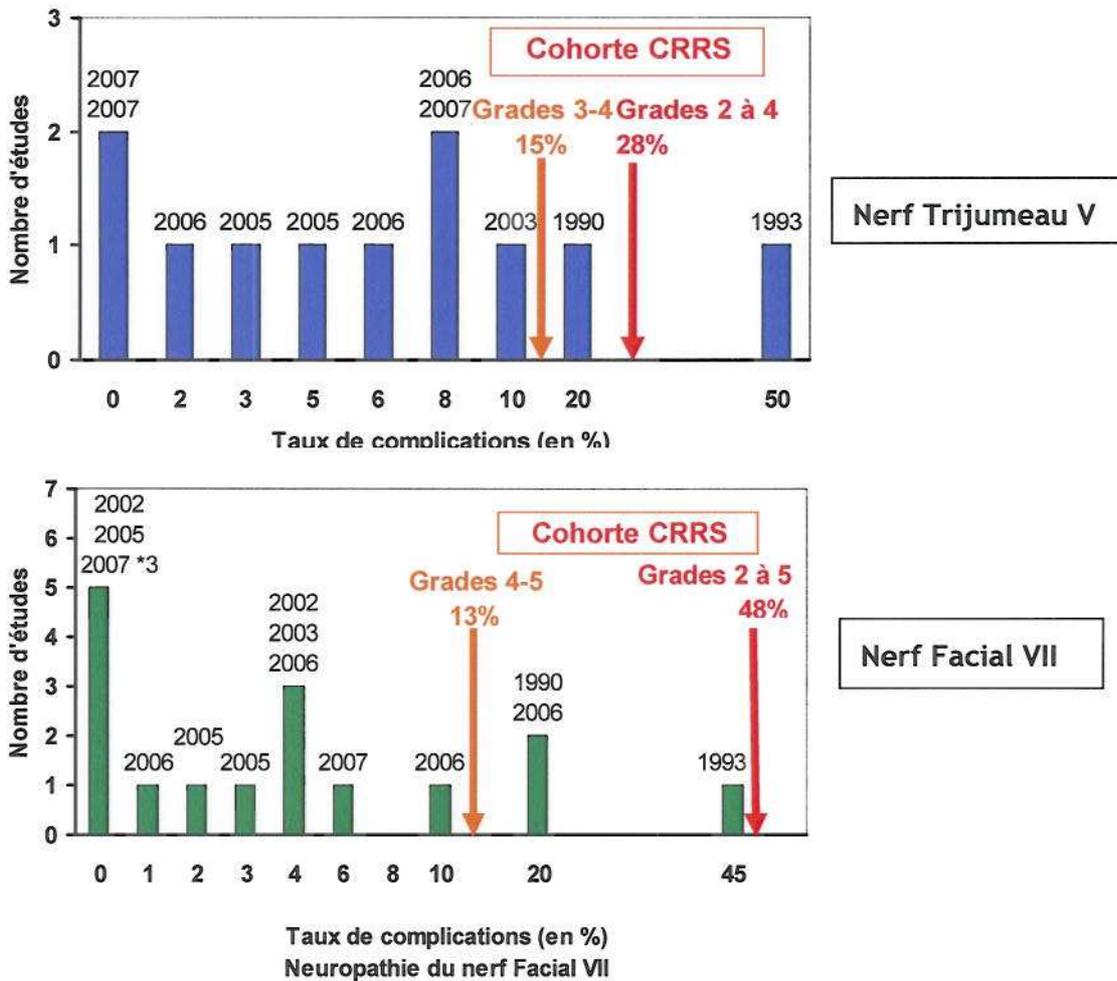


Figure 13 : Comparaison du taux de neuropathie du V et du VII observé chez les patients traités pour neurinome au CRRS avec les taux de complications publiés en littérature internationale. Les années de publication sont reportées sur chacun des histogrammes.

La figure 13 montre que les taux de neuropathie (V et VII) de la cohorte neurinome est très supérieur aux taux résultant des pratiques de radiochirurgie les plus récentes 2003-2007.

Un patient appartenant à la cohorte des neurinomes est décédé des suites d'une pathologie n'impliquant pas le système nerveux central. Ce décès ne peut donc en aucun cas être attribué aux surdosages.

II.3.3. Evaluations dosimétriques

Une évaluation dosimétrique a été réalisée patient par patient avec un objectif double :

- tenter d'établir des corrélations entre certains paramètres dosimétriques et les signes cliniques de neuropathie déjà observés chez les patients ;

- rechercher les relations entre les doses et les volumes impliqués dans les surdosages et les modifications de l'imagerie cérébrale par IRM qui apparaissent en présence d'un œdème radio-induit ou d'une rupture locale de la barrière hémato-méningée.

Les bonnes pratiques en radiochirurgie stéréotaxique cérébrale exigent qu'au cours de la planification du traitement une évaluation précise des doses et des volumes des différents organes à risque proches de la lésion à traiter soit réalisée afin de vérifier que les critères de protection des tissus sains sont pleinement respectés quelle que soit la situation anatomique de la lésion, sa forme et son volume. La très grande complexité anatomique et physiologique du système nerveux central exige une très grande précision anatomique dans la réalisation des histogrammes doses volumes (HDV) des organes à risque. Ce sont les outils intellectuels incontournables pour une planification correcte du traitement en radiochirurgie.

Ces HDV permettent de connaître la fraction en % du volume d'un organe à risque qui reçoit au minimum une dose donnée de X Gray et vice versa. La construction de ces HDV nécessite de contourer manuellement sur les coupes IRM du patient les différentes structures cérébrales susceptibles, par leur proximité anatomique avec la lésion, d'être à l'origine de complications neurologiques. Une numérisation en 3D de la structure cérébrale à risque est ainsi obtenue ; puis le logiciel de planification de traitement détermine par calcul numérique les diverses courbes isodoses dans le volume lésionnel cible et les structures cérébrales à risque à proximité, ainsi que les différents HDV. Des critères décisionnels simples portant sur des doses seuils et des volumes seuils des HDV à ne pas franchir permettent de moduler les conditions d'irradiation pour respecter les critères de protection des structures anatomiques à risque, tout en délivrant une dose thérapeutique à la lésion ou à la tumeur.

Les organes à risque pertinents qui étaient pris en compte dans la planification du traitement au centre CRRS pour ce qui concerne les neurinomes étaient le tronc cérébral et le nerf VII au niveau du conduit auditif interne.

- La contrainte de dose qui était appliquée au tronc cérébral était le volume de tronc cérébral ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy (V12 Gy). Ce volume 12 Gy devait être nul ce qui signifie que la dose maximale au niveau du tronc cérébral ne devait pas être supérieur à 12 Gy (Tableau 1).
- La contrainte de dose appliquée au nerf facial VII était la dose délivrée au niveau du nerf facial dans le conduit auditif interne ; la dose limite de prescription devait être inférieure à 13 Gy. Ce seuil offre le meilleur compromis car il est associé à un risque faible de paralysie faciale post-opératoire tout en garantissant un contrôle satisfaisant des lésions. Cette règle était appliquée « en intention de traiter » et respectée pour l'ensemble des traitements.

Après la découverte de l'erreur d'étalonnage, les équipes du CRRS ont essayé d'évaluer l'impact potentiel des surdosages en termes de complications neurologiques à partir des indicateurs classiquement utilisés en littérature internationale, les histogrammes dose volume du tronc cérébral. Elles ont utilisé pour cela le V12 Gy au niveau du tronc cérébral comme indicateur de

risque (I. Latorzeff. Rapport du bilan dosimétrique après nouveau calcul et validation des facteurs de diffusé au centre de radiochirurgie stéréotaxiques du CHU de Toulouse).

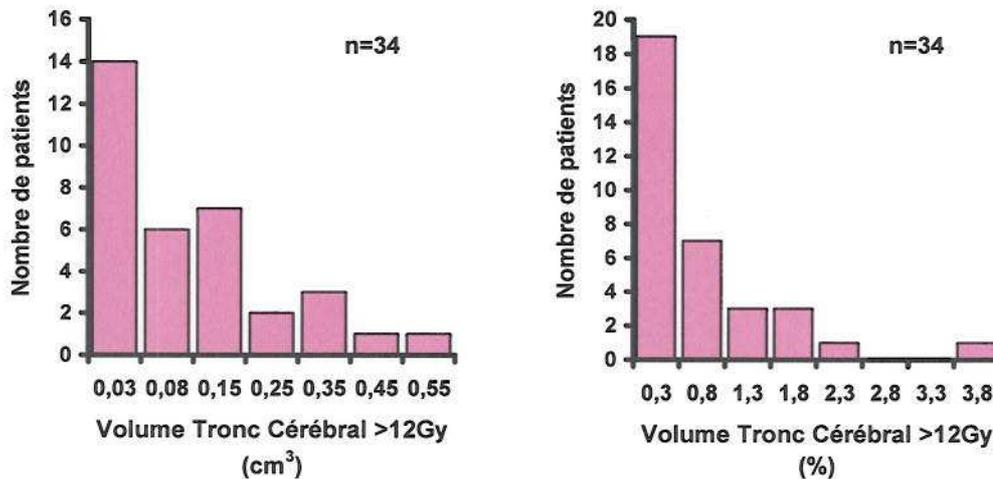


Figure 14 : Distribution du nombre de patients en fonction du volume de tronc cérébral ayant reçu plus de 12 Gy : **A** : exprimé en en cm³ **B** : exprimé en en %

L'histogramme de répartition des patients en fonction du volume du tronc cérébral ayant reçu plus de 12 Gy (Figure 14) montre que, malgré les surdosages, les volumes du tronc cérébral ayant reçu plus de 12 Gy sont très faibles et restent dans tous les cas inférieurs à 0,52 cm³.

Ce sont ces faibles valeurs des V12 Gy au niveau du tronc cérébral qui pouvaient laisser croire dans un premier temps aux équipes du CRRS que les conséquences de ces surdosages chez les patients traités pour neurinome du nerf cochléo-vestibulaire seraient modérées.

La présence, après un recul moyen d'un an, d'un taux élevé de neuropathies du V et du VII chez ces patients montre que les seuils des HDV du tronc cérébral utilisés classiquement comme critères de bonne pratique en radiochirurgie, incapables d'expliquer ce taux élevé de complications neurologiques ne permettaient pas d'évaluer correctement l'impact sanitaire des surdosages.

Pour tenter de répondre à cette apparente contradiction l'IRSN a demandé au CRRS que dans le cadre d'une reconstitution dosimétrique individuelle, de nouveaux organes à risque chez chaque patient soient explorés, à savoir :

- Les noyaux du nerf facial (VII) et du nerf trijumeau (V) (noyau gélatineux) situés au niveau du tronc cérébral ;
- le nerf trijumeau dans son trajet cisternal et le nerf facial depuis son trajet cisternal jusqu'au fond du conduit auditif.

La prise en compte de chaque nouvelle structure nerveuse à risque a nécessité :

- de contourer et numériser sur la station d'imagerie du CRRS les noyaux et les nerfs crâniens à partir des coupes IRM et des données anatomiques de l'atlas de stéréotaxie de G. Schaltenbrand et W. Wahren.
- de déterminer les HDV correspondants grâce au système de planification de traitement de Brainlab.

Les différentes structures anatomiques qui ont été contourées en imagerie neuroradiologique sont représentées sur la figure 15. Dans le premier cas (Figure 15A) le volume du neurinome est très développé au point d'être en contact avec le tronc cérébral et. Dans le second cas (Figure 15B) le volume tumoral est de petite taille et distant du tronc cérébral.

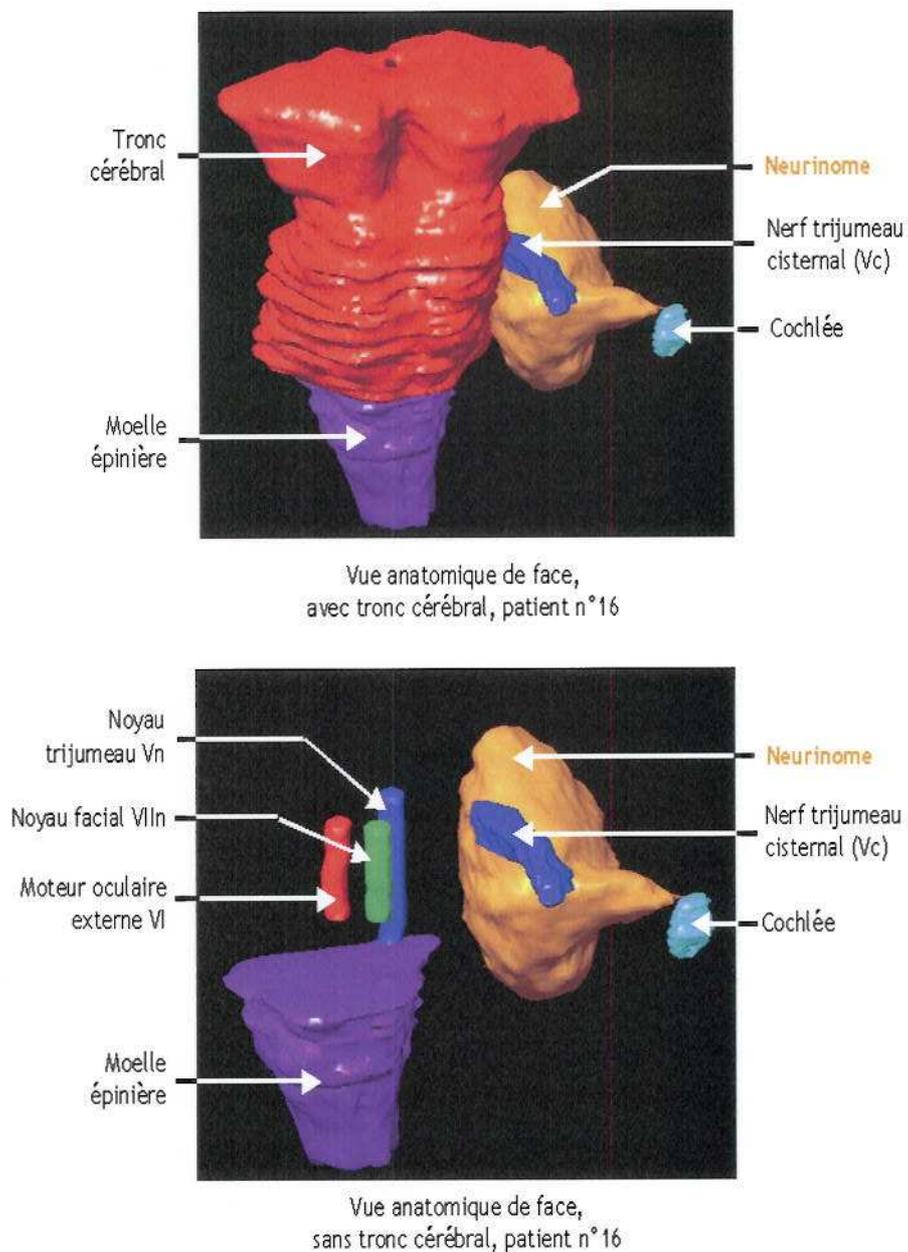


Figure 15A : Positionnement anatomique d'un neurinome de grade 3 au point d'être en contact du tronc cérébral, vis-à-vis des structures cérébrales situées à proximité, à

partir d'imagerie neuroradiologique.

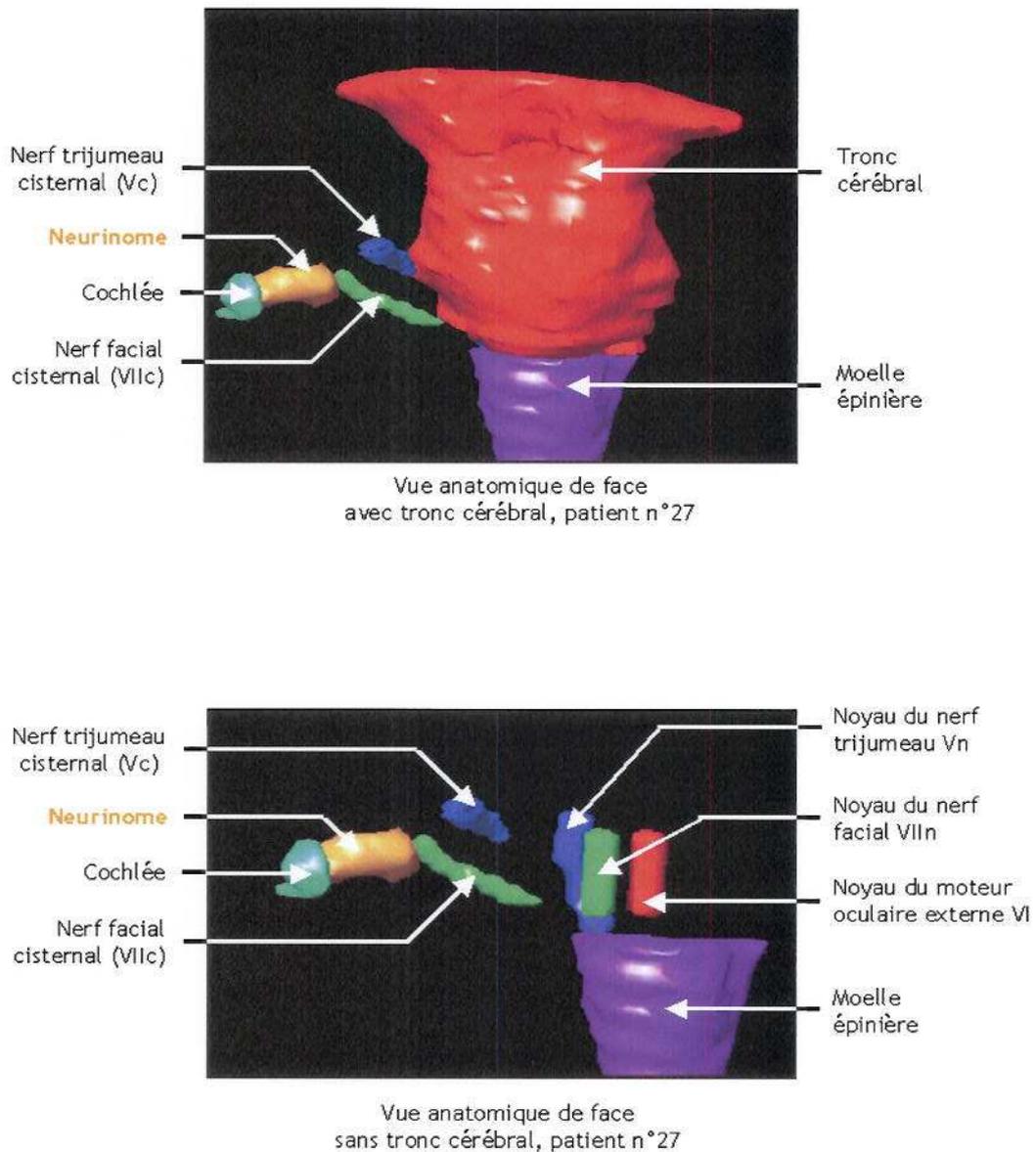


Figure 15B : Positionnement anatomique d'un neurinome de grade I, distant du tronc cérébral, vis-à-vis des structures cérébrales situées à proximité, à partir d'imagerie neuroradiologique.

L'ensemble des données cliniques et dosimétriques individuelles ainsi que les données d'imagerie de contrôle du suivi des patients ont été rassemblées dans une base de données. Ce sont respectivement : l'âge, le grade de la tumeur, le volume du neurinome, la dose prescrite, la dose délivrée, le surdosage, le volume 12 Gy du tronc cérébral (V12 Gy), la dose reçue par 50% du volume du noyau du nerf V (Dose Vol 50%), la Dose Vol 50% du nerf V cisternal, la Dose Vol 50% du noyau du nerf VII, la longueur du nerf VII cisternal ayant reçu plus de 12 Gy (en pourcentage par rapport à la longueur totale du nerf), le Vol 5 Gy de la cochlée, la Dose Vol 50% de la cochlée, les grades des signes cliniques du V, VII, VIII, le recul en mois et enfin des informations quantitatives et semi

quantitatives d'imagerie sur la présence d'œdèmes radio-induits et de rupture de la barrière hémato-encéphalique.

Parmi les 36 patients traités pour neurinome, une sous-cohorte homogène de 30 patients a été constituée. Ont été éliminés de la cohorte :

- 2 patients dont l'évaluation dosimétrique n'a pu être réalisée par impossibilité de relire les données informatiques ;
- 2 patients ayant eu une neuropathie du VII sévère et totale avant radiochirurgie ;
- 1 patient traité pour neurinome du nerf trijumeau
- 1 patient pour 2 neurinomes (V et VIII).

II.3.4. Analyse de risque des complications neurologiques

Ces différentes données cliniques et dosimétriques ont permis de définir quelles étaient les variables dosimétriques qui pourraient être corrélées avec la présence déjà déclarée de signes cliniques de neuropathie et qui seraient éventuellement utiles pour définir une cohorte à risque de patients susceptibles de développer ultérieurement des complications neurologiques.

a) Neuropathie du nerf trijumeau (V)

La figure 16A représente la variation des grades cliniques de l'atteinte du nerf trijumeau V par rapport à la dose délivrée en Gy. Il apparaît que tous les patients ayant reçu une dose supérieure à 30 Gy ne présentent pas de signes cliniques (grade 1) et que les patients présentant une neuropathie du V se répartissent entre 20 et 29 Gy. Le risque de complications ne semble pas croître avec les doses les plus élevées. Une nouvelle représentation des grades cliniques par rapport au volume du neurinome (figure 16B) montre que les patients ayant un volume de neurinome inférieur à 1 cm³ ou supérieur à 5 cm³ ne présentent pas de neuropathie du V. Ces résultats peuvent paraître surprenants car, comme il est classique dans le cas des surdosages, on aurait pu s'attendre à ce que les neuropathies du V apparaissent pour les doses les plus élevées.

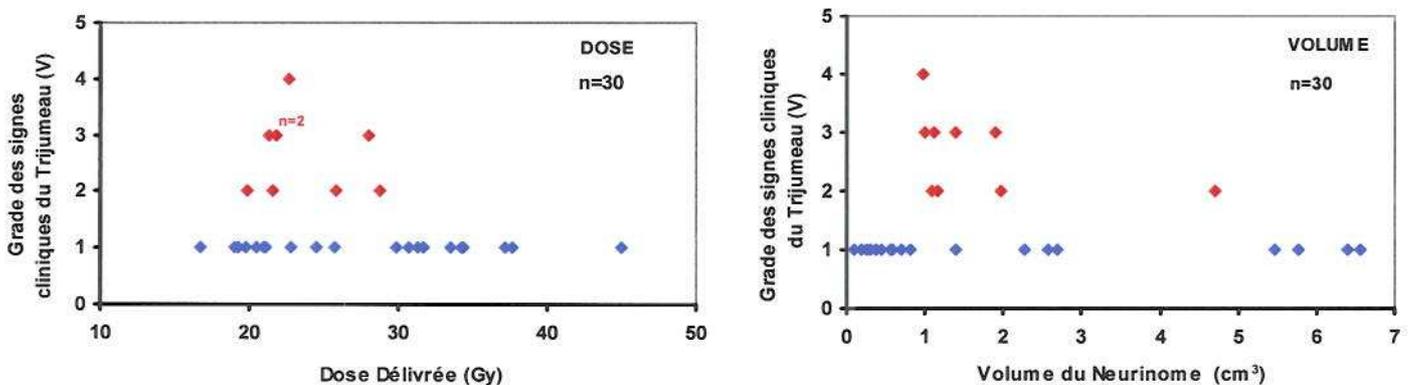


Figure 16 : Distribution des grades des signes cliniques du nerf trijumeau en fonction :
A : de la dose délivrée au neurinome **B** : du volume du neurinome. Le grade 1 correspond à l'absence de signes cliniques (patients représentés en bleu).

Pour tenter d'expliquer ce résultat inattendu, il a été réalisé une exploration systématique des corrélations possibles entre les grades cliniques du V et les paramètres dosimétriques des HDV des différentes sous-structures du tronc cérébral et des nerfs crâniens.

Certains paramètres dosimétriques des HDV ne permettent pas d'établir de corrélation avec les signes cliniques. Il en est ainsi pour le volume du tronc cérébral ayant reçu plus de 12 Gy (V12 Gy). La figure 17 révèle par exemple l'absence de corrélation entre le volume du tronc cérébral ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy et les différents grades cliniques de neuropathie du nerf trijumeau (V) apparus chez les patients traités pour neurinome. Les patients qui présentent une neuropathie du V se répartissent sur l'ensemble de l'échelle des abscisses.

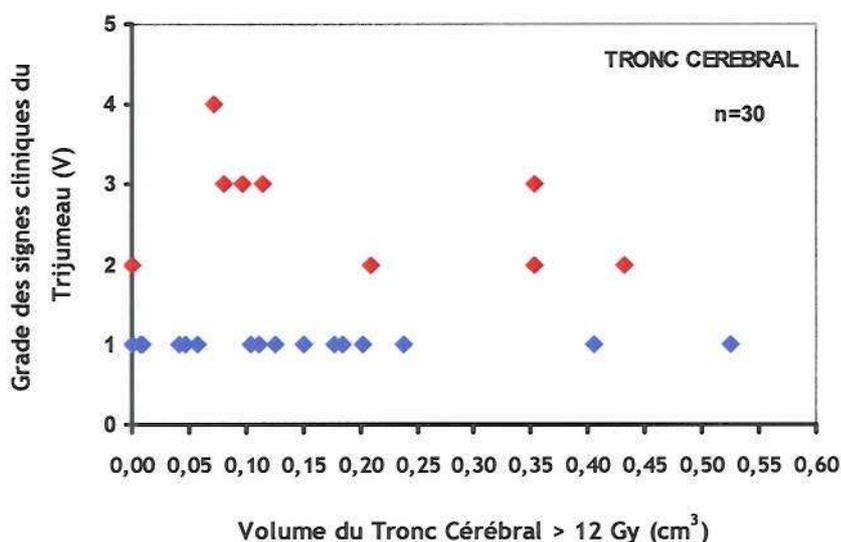


Figure 17 : Distribution des grades des signes cliniques du trijumeau (V) en fonction du volume du tronc cérébral ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy. Le grade 1 correspond à l'absence de signes cliniques (patients représentés en bleu).

Cette absence de corrélation des signes cliniques avec les paramètres dosimétriques des HDV du tronc cérébral montre que cet organe à risque n'est en fait pas représentatif du risque d'apparition de neuropathies du nerf trijumeau (V).

Pour tenter de trouver un organe à risque spécifique du risque de neuropathie, une analyse des HDV au niveau du noyau du nerf V et du trajet du V dans sa partie cisternale a été réalisée. La figure 18 montre qu'il n'y a pas de corrélation entre la dose délivrée au niveau du noyau du V et la présence de signes cliniques.

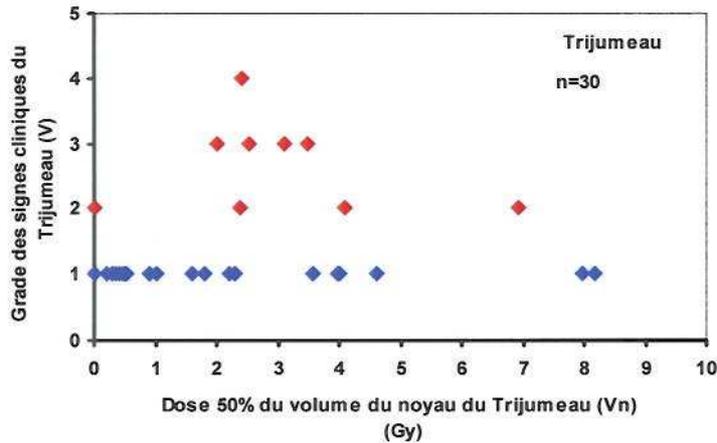


Figure 18 : Distribution des grades des signes cliniques du trijumeau (V) en fonction de la dose délivrée au niveau du noyau du V. Le grade 1 correspond à l'absence de signes cliniques (patients représentés en bleu).

La situation est toute autre pour ce qui concerne les données dosimétriques du nerf trijumeau (V) dans la partie cisternale de son trajet. La figure 19 montre que la dose reçue par 50% du V cisternal varie avec le volume du neurinome selon une courbe en cloche passant par l'origine, coupant l'axe des volumes à 7 cm³ environ et dont le maximum est situé entre 2 et 5 cm³. Ceci montre que le risque de complications de neuropathies du V est minimal pour les petits et les très grands volumes de neurinome. Les raisons de cet aspect original de l'évolution de la dose du nerf V dans son trajet cisternal par rapport au volume du neurinome sont développées en annexe 2.

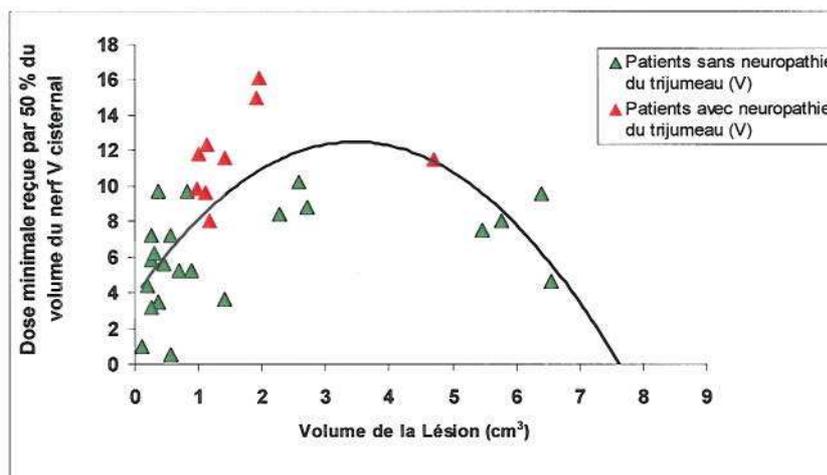


Figure 19 : Evolution de la dose reçue par 50% du volume du nerf V dans son trajet cisternal en fonction du volume du neurinome.

La figure 20 montre qu'il existe une corrélation entre l'apparition des troubles sensitifs du nerf trijumeau et la dose reçue par 50% du volume du nerf V dans sa partie cisternale. Après un recul moyen de 11 à 13 mois, aucun signe clinique de neuropathie n'est apparu chez les patients de la sous cohorte (n = 29) ayant reçu au niveau de leur trijumeau cisternal une dose inférieure à 8 Gy.

Le fait qu'une telle corrélation à partir des HDV du noyau central du V (Vn) n'ait pu être établie peut sans doute s'expliquer par le fait que les doses reçues par 50% du V(n) sont inférieures au seuil d'induction d'une neuropathie périphérique radio-induite après un recul inférieur à 2 ans.

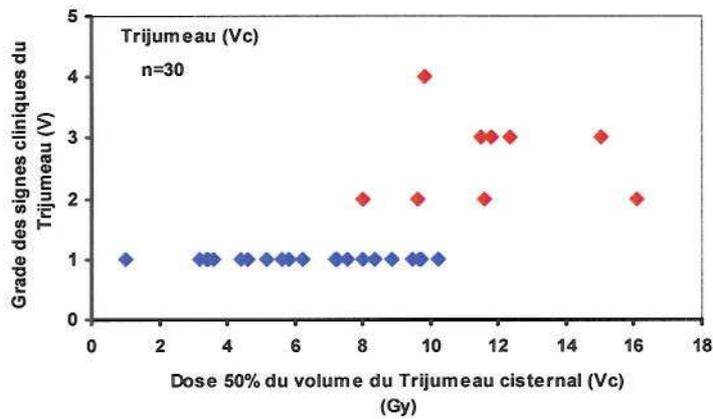


Figure 20 : Distribution des grades des signes cliniques du trijumeau (V) en fonction de la dose reçue par 50% du volume du nerf V dans son trajet cisternal. Le grade 1 correspond à l'absence de signes cliniques (patients représentés en bleu).

Les données recueillies à partir de la dose 50% des HDV du V cisternal permettent de faire une analyse de risque d'apparition des complications neurologiques au niveau du nerf trijumeau. Comme le montre la figure 21, six patients ont reçu des doses supérieures ou égales à 8 Gy et ne présentent pas encore de signes cliniques.

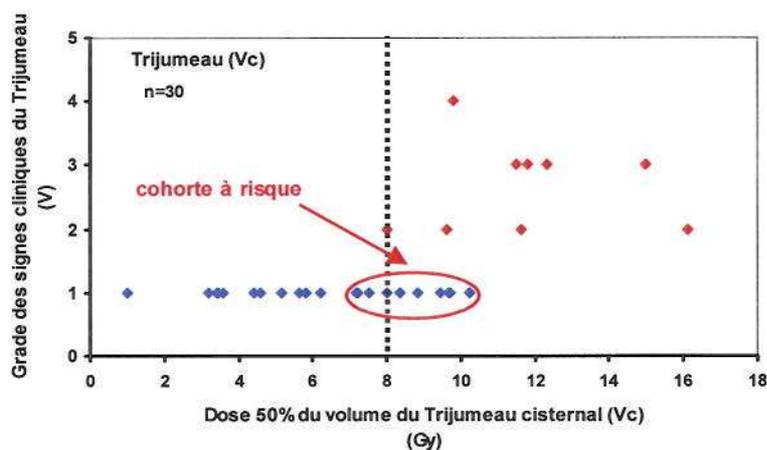


Figure 21 : Identification d'une cohorte de patients à risque ne présentant pas actuellement de signes cliniques (Grade 1).

En conclusion en termes d'analyse de risque, une cohorte de 8 patients peut être identifiée. Ces patients ne présentent actuellement aucune neuropathie du nerf trijumeau alors qu'ils ont reçu une dose supérieure ou légèrement inférieure à 8 Gy sur 50% du volume de leur trijumeau cisternal.

b) Neuropathie du nerf facial (VII)

Les données des histogrammes doses volumes du noyau du VII n'ont pu être corrélées avec les signes cliniques de neuropathie du nerf facial. Le VII dans son trajet cisternal est parfois segmentable, car littéralement écrasé contre les parois par la tumeur qui occupe le volume du conduit dès le grade 1 le plus faible. La fraction du nerf située dans le conduit auditif interne est celle qui souffre le plus par un effet de masse et est également la plus exposée aux rayonnements ionisants. En effet, le VII dans son trajet cisternal étant en relation anatomique étroite avec le nerf cochléo-vestibulaire (VIII), le neurinome acoustique va repousser le nerf en périphérie de la tumeur ce qui rend très difficile le contourage de celui-ci sur l'imagerie IRM, voire impossible.

Néanmoins, pour avoir un index de dose concernant le VII cisternal, il a été réalisé une mesure du pourcentage de longueur du nerf ayant reçu au moins 12 Gy par rapport à sa longueur totale. Comme le montre la figure 22A, tous les patients qui présentent une neuropathie du VII ont un pourcentage de longueur du nerf facial ayant reçu plus de 12 Gy supérieur à 77%.

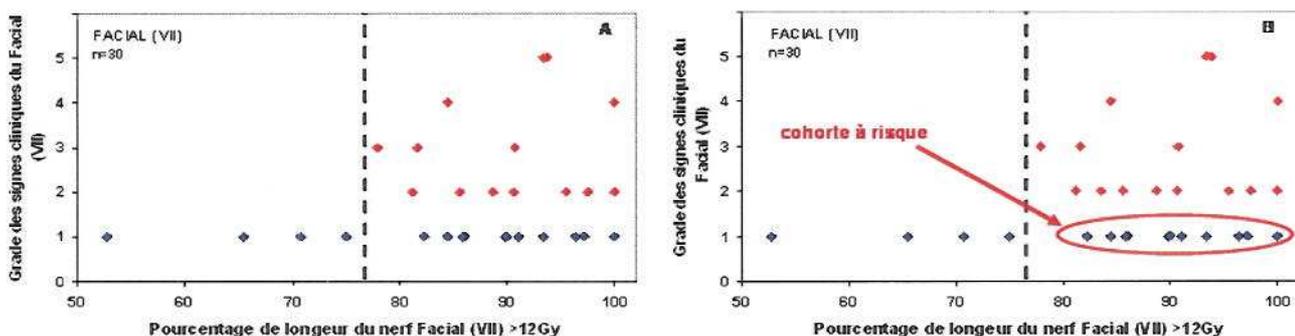


Figure 22 : A : Distribution des grades des signes cliniques du nerf facial (VII) en fonction du pourcentage de longueur du nerf facial (VII) ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy.

B : Identification d'une cohorte de patients à risque ne présentant pas actuellement de signes cliniques (Grade 1).

Les 9 patients ayant une longueur de nerf facial (12 Gy) supérieure à 77% sont à risque potentiel de développer à l'avenir une neuropathie (Figure 22B).

En terme d'analyse de risque ce sont ces 9 patients qui constituent la cohorte à risque. Si le seuil de 77% venait à se déplacer vers des pourcentages plus faibles cette cohorte à risque pourrait englober l'ensemble des patients traités pour neurinome acoustique.

Au total sur l'ensemble des patients traités pour neurinome de l'acoustique, 13 patients sont à risque de développer une neuropathie du VII ou une neuropathie du V et 2 patients sont à risque de développer à la fois les deux neuropathies.

II.3.5. Anomalies fonctionnelles visibles en imagerie

Les effets secondaires de l'irradiation d'un neurinome acoustique peuvent impliquer les nerfs crâniens proches de la tumeur mais aussi induire des modifications du tissu cérébral visible en neuroimagerie. Deux grandes classes de modifications peuvent se présenter, une rupture de la barrière hémato-encéphalique visible en IRM en pondération T1 après injection de produit de contraste (gadolinium) et un œdème local visible en pondération T2. Le volume de l'œdème varie selon la dose délivrée, peut régresser spontanément ou évoluer vers une radionécrose.

a) Rupture de la barrière hémato-encéphalique

Sur l'ensemble de la cohorte des 36 patients, 6 patients présentent une rupture locale de la barrière hémato-encéphalique, 10 patients sont non renseignés. La plupart du temps cette rupture de la barrière s'accompagne d'œdème et est transitoire.

b) Œdème

Les œdèmes sont classés en différents grades selon leur volume d'expansion. Les histogrammes doses volumes de ces œdèmes ont été déterminés. Huit œdèmes ont été visualisés face au neurinome, au niveau du tronc cérébral pour les faibles volumes et au niveau du tronc cérébral et du pédoncule cérébelleux moyen pour les grands volumes. L'image IRM (Figure 23) et des images 3D (Figure 24) illustrent un exemple d'œdème au niveau du tronc cérébral et du pédoncule cérébelleux moyen.

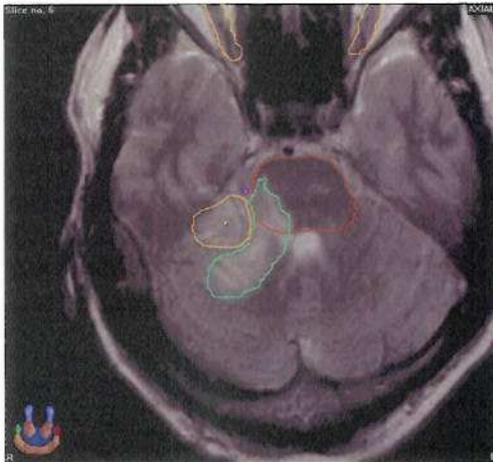
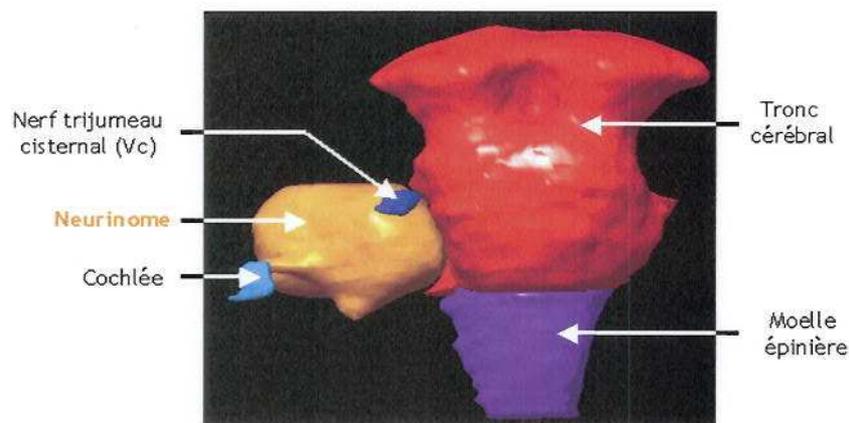
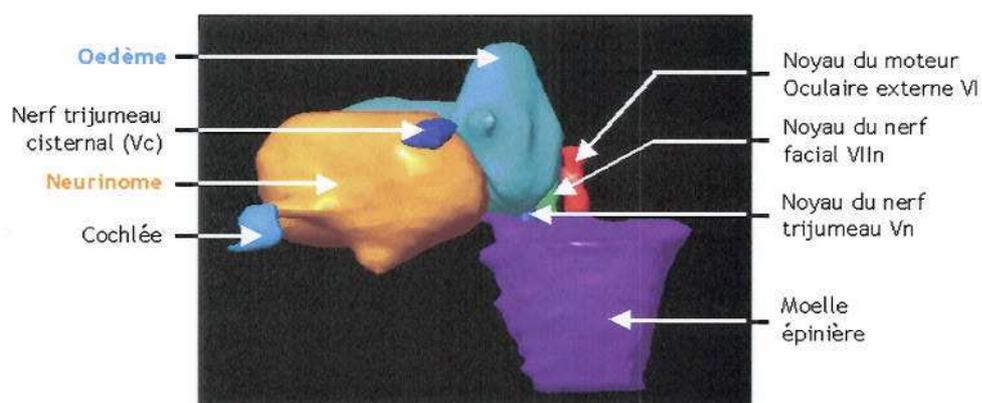


Figure 23 : Image IRM d'un neurinome traité par radiochirurgie (en orange) accompagné d'un œdème (en vert) envahissant une fraction du tronc cérébral (en rouge) et du pédoncule cérébelleux moyen face au neurinome.



Vue anatomique de face
avec tronc cérébral, patient n°12



Vue anatomique de face
sans tronc cérébral, patient n°12

Figure 24 : A partir d'imagerie neuroradiologique, positionnement anatomique d'un neurinome de grade 3 accompagné d'un œdème au point d'être en contact du tronc cérébral et du pédoncule cérébelleux moyen, vis-à-vis des structures cérébrales situées à proximité.

Il n'existe à notre connaissance aucune donnée dans la littérature internationale sur la relation dose-effet concernant les œdèmes radio-induits au niveau du tronc cérébral. Une telle relation dose-effet a été recherchée à partir des données des histogrammes doses volumes. La figure 25 représente les variations du volume de l'œdème avec les indicateurs classiques de risque du tronc cérébral à savoir, le volume du tronc cérébral ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy que ce soit en % (figure 25A) ou en cm^3 (figure 25B). Il n'existe aucune relation effet dose entre le volume de l'œdème et le V12 Gy du tronc cérébral.

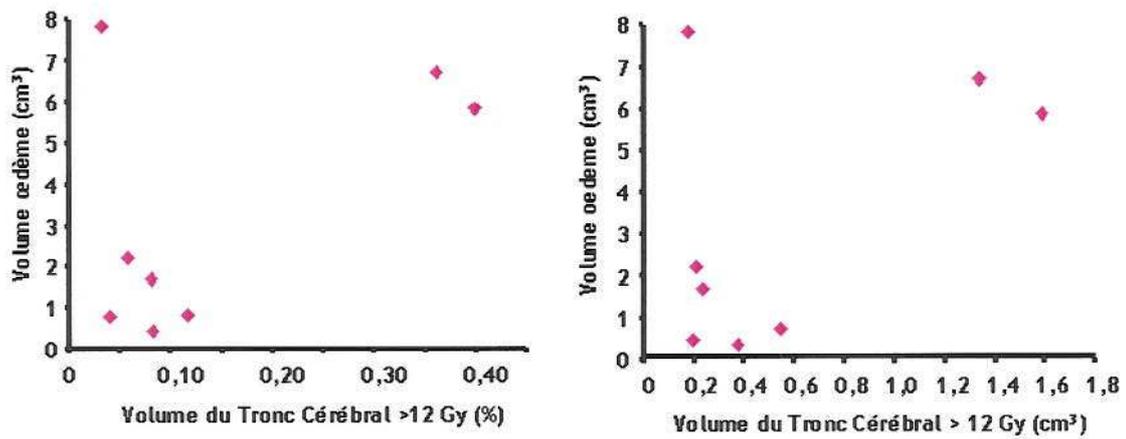


Figure 25 : Variations du volume de l'œdème avec le volume du tronc cérébral ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy (n=8): **A** : en % **B** en cm³

Aussi, un autre paramètre de corrélation a été recherché à partir des histogrammes dose volume de l'œdème lui même. Trois exemples d'HDV d'œdème réactionnel sont représentés sur la figure 26. Ces histogrammes dose volume ne sont pas représentés en pourcentage mais en valeur absolue en cm³ du volume de l'œdème. La dose correspondante à un volume défini de 0,4 cm³ a été déterminé sur chaque histogramme respectivement 14, 8 et 6 Gy pour un œdème de grand volume, de volume intermédiaire et de petit volume.

Les différentes valeurs de dose reçue par un volume d'œdème de 0,4 cm³ ont été recueillies chez tous les patients porteurs d'un œdème réactionnel et ont alors été comparées au volume total de l'œdème de chaque patient.

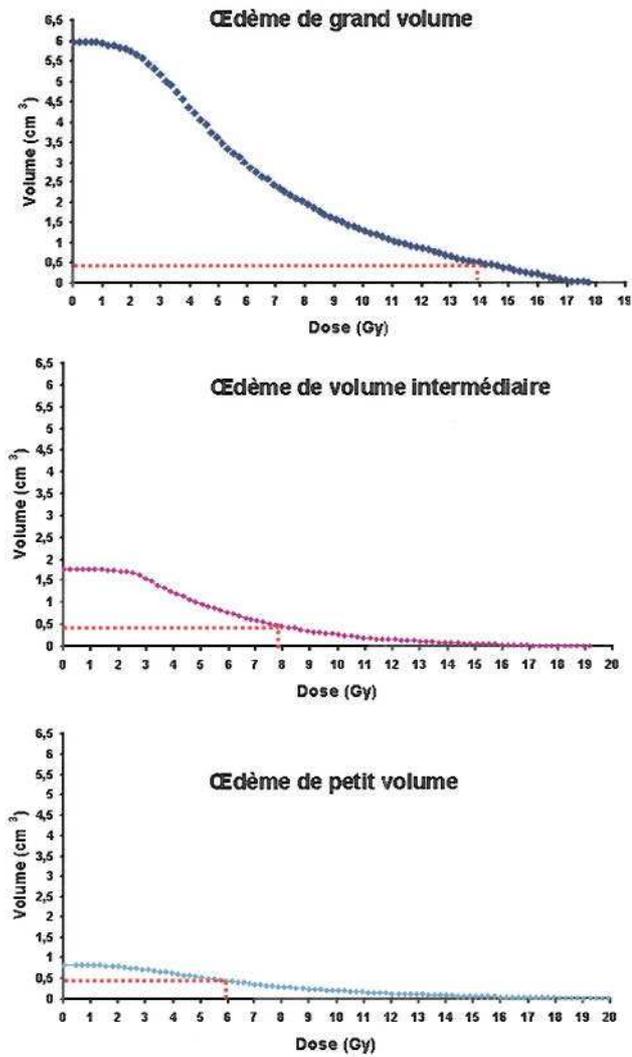


Figure 26 : paramètres pertinents recueillis sur les HDV des patients présentant des oedèmes réactionnels : dose reçue par un volume d'œdème de 0,4 cm³.

La figure 27 présente les variations du volume de l'œdème avec la dose minimale reçue par le tronc cérébral dans un volume d'œdème de 0,4 cm³. Ce volume de 0,4 cm³ est situé au plus près du volume cible irradié et fait face au neurinome.

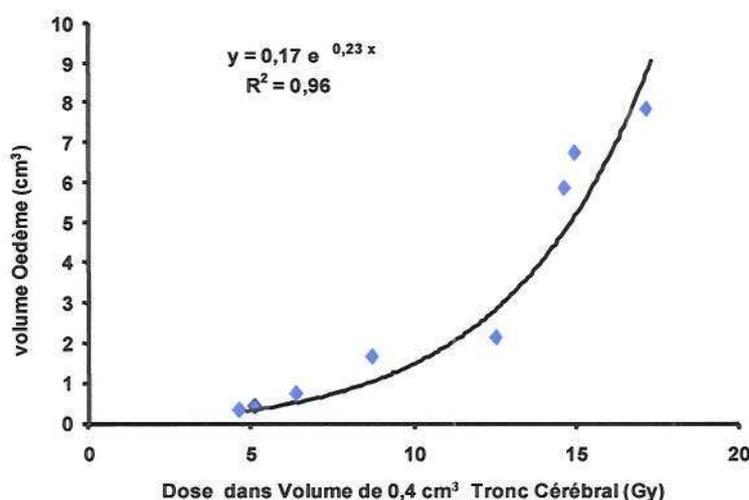


Figure 27 : Variations du volume de l'œdème en fonction de la dose minimale reçue par le tronc cérébral dans un volume d'œdème de 0,4 cm³.

Les données expérimentales peuvent être représentées par une courbe de tendance exponentielle dont le coefficient de corrélation est proche de 1.

Cette courbe pourrait donc être prédictive et être utilisée comme un indicateur de pronostic d'apparition de l'œdème, l'une des deux grandes altérations fonctionnelles radio-induites visibles en neuroimagerie.

II.4. CONCLUSIONS CONCERNANT LES PATIENTS TRAITES POUR NEURINOME

- La cohorte de patients traités pour neurinome du nerf cochléo-vestibulaire présente après un recul moyen de 10 à 21 mois des neuropathies des nerfs crâniens à savoir, le nerf facial VII et le nerf trijumeau V.
 - 48% des patients qui ne présentaient pas de neuropathie avant radiochirurgie ont développé une paralysie faciale de grade modéré à sévère (2 à 6). 26% des patients ont présenté une neuropathie du nerf facial de grade modérément sévère à sévère (4 et 5).
 - 28% des patients indemnes de neuropathie pré radiochirurgie ont révélé des troubles de la sensibilité faciale, de l'hypoesthésie à l'anesthésie douloureuse de la face (grade 2 à 4). 15% de la cohorte ont révélé une neuropathie du V de grade élevé avec névralgie (grade 3-4).
 - 93% de la cohorte présentait avant radiochirurgie des déficits auditifs du grade 2 au grade 5. Après radiochirurgie le taux de cophose est passé de 19% à 59%.

- Ces différents taux de neuropathie sont très supérieurs aux taux classiques de complications neurologiques attendues en radiochirurgie depuis les années 2000, relevés en littérature internationale. Cet accroissement de la morbidité neurologique est une conséquence directe des surdosages observés chez les différents patients.
- Certains patients traités pour neurinome de l'acoustique (n=33) présentent des modifications de l'imagerie neuroradiologique à type de rupture de la barrière hémato-méningée (18%) et d'œdèmes réactionnels (43%) par atteinte au niveau du tronc cérébral et du pédoncule cérébelleux inférieur. Le lien entre ces anomalies et les éventuelles complications ultérieures n'est pas connu.
- L'analyse de risque de la cohorte neurinome de l'acoustique a permis de mettre en évidence que les organes à risque et leurs indicateurs associés classiquement utilisés dans la planification du traitement en radiochirurgie des neurinomes à savoir, le tronc cérébral et son indicateur, le volume supérieur à 12 Gy (V12 Gy) certes nécessaires sont insuffisants pour une optimisation du risque de complications secondaires radio-induites. Cet organe à risque doit être complété par un autre organe à risque à savoir, le nerf trijumeau dans son trajet cisternal.
- Dans la cohorte des patients traités pour neurinome de l'acoustique, les 9 patients présentant actuellement une neuropathie du nerf trijumeau ont 50% du volume du nerf dans son trajet cisternal ayant reçu une dose supérieure ou égale à 8 Gy. Ce seuil de 8 Gy pourrait devenir la contrainte de dose associée à ce nouvel organe à risque et celle-ci pourrait être utilisée à l'avenir dans la pratique de la radiochirurgie des neurinomes pour optimiser le risque de neuropathies radio-induites.
- Une cohorte à risque de 8 patients peut être identifiée. Ces patients ne présentent actuellement aucune neuropathie du nerf trijumeau alors que néanmoins ils ont reçu une dose supérieure ou légèrement inférieure à 8 Gy sur 50% du volume de leur trijumeau cisternal.
- Une seconde cohorte à risque concernant les neuropathies du nerf facial peut être identifiée à partir du pourcentage du nerf facial ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy. Une cohorte à risque de 9 patients a pu être identifiée à partir d'un seuil de 77% de nerf facial ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy.
- Au total sur l'ensemble des patients traités pour neurinome de l'acoustique, 13 patients sont à risque de développer une neuropathie du VII ou une neuropathie du V et 2 patients sont à risque de développer à la fois les deux neuropathies.

- Le volume des œdèmes radio-induits visibles en IRM au niveau du tronc cérébral est en relation exponentielle avec la dose reçue par un volume de parenchyme de 0,4 cm³ situé au niveau du tronc cérébral dans la zone la plus proche de l'isocentre du neurinome.
- L'impact sanitaire des surdosages chez les patients traités pour neurinome de l'acoustique se caractérise par une morbidité clinique significative à la date du 12 février 2008 accompagné ou non d'œdème et/ou de rupture de la barrière hémato-encéphalique visibles en imagerie. Il est à noter que l'évolution des complications radio-induites au niveau du système nerveux central est un processus dynamique. Quelque soit la dose prescrite elles évoluent en trois phases, une phase d'installation où les signes parenchymateux visibles en imagerie et les effets secondaires cliniques peuvent être dissociés, une 2^{ème} phase de stabilisation des effets secondaires et une 3^{ème} phase caractérisée par une régression des œdèmes visibles en imagerie et des signes de neuropathie ou par l'installation durable de séquelles. En conséquence, l'impact sanitaire définitif des surdosages y compris chez les patients porteurs de neuropathie ne pourra être définitivement établi que dans un délai de 3 à 5 ans après la radiochirurgie.

II.5. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRATIQUE DE LA RADIOCHIRURGIE POUR TRAITER LES NEURINOMES

L'IRSN recommande que dans les bonnes pratiques de radiochirurgie des neurinomes figure, parmi les organes à risque à côté du tronc cérébral, le nerf trijumeau dans son trajet cisternal et que la dose reçue par 50% du volume du nerf soit l'indicateur de risque d'apparition de neuropathie radio-induite.

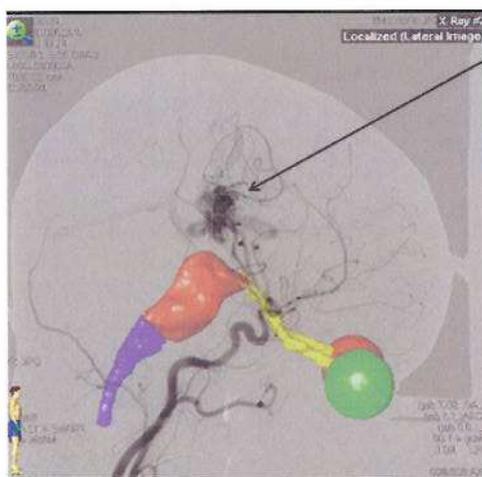
L'IRSN recommande que dans les bonnes pratiques de radiochirurgie un volume de 0,4 ou 0,5 cm³ soit contouré dans le tronc cérébral face au neurinome sur les imageries IRM lors de la planification du traitement et que soit déterminé la dose minimale reçue par ce volume. Ceci permettra de pronostiquer le volume de l'œdème réactionnel qui pourrait apparaître au niveau du tronc cérébral. De même la connaissance du volume d'un œdème réactionnel permettrait de détecter un éventuel surdosage.

Partie III

**LA COHORTE DE PATIENTS TRAITES
POUR MALFORMATION ARTERIO-VEINEUSE**

III. 1. GENERALITES SUR LES MALFORMATIONS ARTERIO-VEINEUSES (MAV)

Les MAV sont des lésions congénitales formées par des pelotes vasculaires d'artères et de veines anormales qui font communiquer anormalement une ou plusieurs artères et veines (figure ci-dessous). Le shunt artério-veineux peut être responsable d'une hyper pression endovasculaire pouvant conduire à la rupture et à l'hémorragie. Les MAV sont révélées soit dans des cas d'hémorragies cérébrales pour 50% des cas, soit par des crises comitiales ou des céphalées pour les 50% restants. Plusieurs traitements existent à l'heure actuelle : la chirurgie, l'embolisation et la radiochirurgie. La radiochirurgie est effectuée soit en première instance, si le volume à irradier n'est pas trop important, soit après plusieurs embolisations afin de réduire le champ d'irradiation à un volume acceptable. L'utilisation de la radiochirurgie résulte dans une oblitération de 55 à 81% de la lésion dans les années (en général 3) qui suivent le traitement. Celui-ci a pour objectif d'obtenir la thrombose des vaisseaux en réponse à une réaction inflammatoire radio-induite définitive de leur paroi. Le résultat de l'irradiation n'est pas immédiat car il n'est obtenu que lorsqu'une radiolésion vasculaire s'est constituée, c'est-à-dire dans un délai de 12 mois à 3 ans après l'irradiation. A l'heure actuelle, 50% des radiochirurgies délivrées pour le traitement d'une MAV sont effectuées avec un appareil de type LINAC analogue à celui du CRRS, et 50% avec un GammaKnife.



Pelote
vasculaire

Image d'artériographie présentant
une malformation artério-veineuse.

a) Index de risque : Volume 12 Gy et dose moyenne 20 cm³

Il est scientifiquement connu que le développement d'une radionécrose tissulaire dépend non seulement de la dose délivrée mais aussi du volume irradié. L'existence d'un effet « volume » en radiochirurgie a été relatée dès 1979 par Kjellberg *et al.* L'étude récente de Levegrün *et al.* en 2004, effectuée sur une cohorte de 73 patients traités pour une MAV, confirme que la dose en tant que telle n'est pas prédictive de la survenue d'éventuelles complications telles qu'œdème et/ou rupture de la barrière hémato-encéphalique. C'est la prise en compte de l'association de la dose avec un certain volume qui semble prépondérante. Deux paramètres tenant compte à la fois de la dose et du volume, le volume cérébral recevant une dose d'au moins 12 Gy (V12 Gy) et la dose moyenne d'une sphère de 20 cm³ (D_{moy} 20 cm³), se sont révélés être des indicateurs du risque d'apparition de complications secondaires. Ainsi, un patient ayant un V12 Gy de 27,6 cm³ a un risque 3 fois plus important de développer une complication (œdème et/ou rupture de la barrière hémato-encéphalique) qu'un patient ayant un V12 Gy de 4,2 cm³.

L'étude de Flickinger en 2000 montre qu'après radiochirurgie le tronc cérébral est, parmi les différentes structures cérébrales (tronc cérébral, lobes frontaux, lobes pariétaux, lobes temporaux et lobes occipitaux) celle qui est la plus radio-sensible pour ce qui concerne la radionécrose. Le tableau 3 rassemble les taux de complications de radionécrose pour ces 5 structures cérébrales en fonction du volume en cm³ ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy (V12 Gy).

Tableau 3 : % de radionécrose dans différentes structures cérébrales en fonction du volume cérébral recevant 12 Gy ou plus (V1 Gy) d'après Flickinger (2000)

V12 Gy du tronc cérébral (en cm ³)	Complications de radionécrose (en %)				
	Tronc Cérébral	Lobe frontal	Lobe pariétal	Lobe temporel	Lobe occipital
5	48	0	0	0	5
10	57	0	2	0	7
15	65	0	4	0	10
20	74	0	6	2	12
25	80	0	7	3	17
30	85	0	10	4	20
35	90	0	12	5	32
40	95	0	22	10	41

Récemment une équipe française au Département de radiothérapie du centre Alexis Vautrin de Nancy a confirmé dans une étude portant sur 179 patients l'intérêt du volume de parenchyme cérébral sain (hors volume MAV) recevant 12 Gy (V12 Gy) comme facteur de pronostic d'apparition de la radionécrose et a déterminé un volume seuil de 11 cm³ (Blanchard et al. 2007).

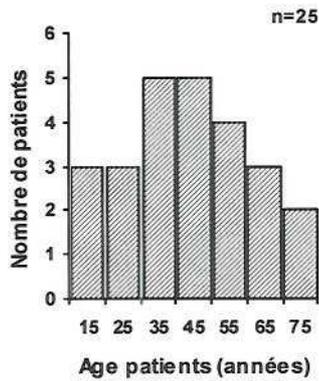
b) Evolution des MAV

Après oblitération complète de la MAV dans un délai de 2 à 3 ans, les risques d'hémorragie deviennent extrêmement faibles. Au plan des complications radio-induites, les patients peuvent être asymptomatiques pendant plusieurs années. Les taux de radionécrose sont relativement faibles dans les différentes études internationales sur les complications de la radiochirurgie des MAV. Ce taux se situe entre 0% pour les études les plus récentes à 13% quand le volume de la MAV est supérieur à 14 cm³. En dehors de ces valeurs extrêmes la moyenne des radionécroses après radiochirurgie se situe aux alentours de 3,8%.

III.2. LA COHORTE

25 patients ont été traités pour malformation artério-veineuse cérébrale (MAV). L'âge de la cohorte des 25 patients se distribue majoritairement entre 15 et 75 ans. Les volumes des MAV traités sont de taille variable et se distribuent de façon grossièrement uniforme entre 0,25 et 6 cm³ (Figures 28A et 28B).

A



B

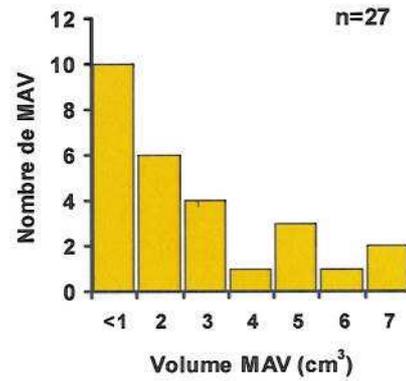


Figure 28 : A : Distribution du nombre de patients en fonction de l'âge B : Distribution du nombre de MAV présentes chez les patients en fonction du volume de la lésion (n = 27 car un patient présente 3 MAV)

III.3. DOSES PRESCRITES ET DOSES DELIVREES

Les doses prescrites au volume cible, ou PTV (Planified Treatment Volume), à l'isodose 100%, s'étendent entre 18 et 23 Gy avec une dose moyenne de 20,7 Gy. Les doses délivrées à ce même volume cible s'échelonnent entre 21 et 49 Gy en raison du surdosage selon une distribution présentée en figure 29.

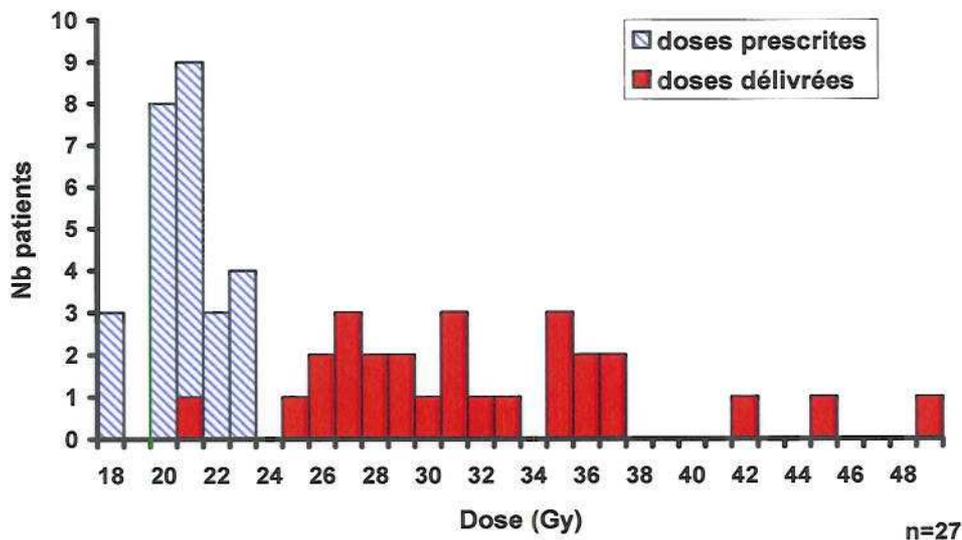


Figure 29 : Distribution des doses prescrites et des doses délivrées de la cohorte des patients traités pour malformations artérioveineuses cérébrales.

III .4. DONNEES CLINIQUES ET ANOMALIES FONCTIONNELLES VISIBLES EN IMAGERIE

III.4.1. Données cliniques

La figure 30 décrit la répartition du nombre de patients en fonction du recul en mois entre la séance de radiochirurgie et la date du 12 février 2008. Le recul s'étend pour l'ensemble de la cohorte des patients traités pour MAV entre 10 et 20 mois.

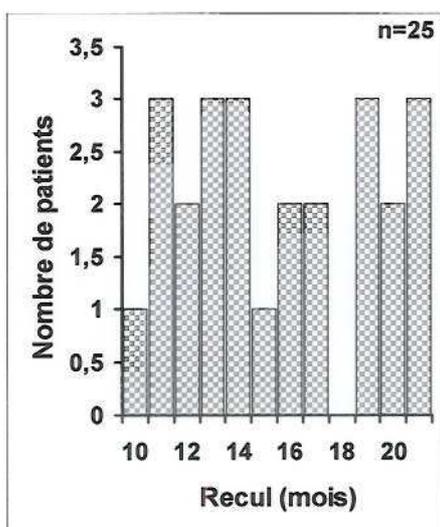


Figure 30 : Répartition du nombre de patients en fonction du délai en mois entre la séance de radiochirurgie stéréotaxique et la dernière date de mise à jour des données cliniques (12 février 2008).

Les histogrammes de la figure 31 présentent la distribution des patients en fonction de la gravité des complications cliniques, à savoir les crises comitiales, les déficits sensito-moteurs et l'apparition d'hémorragies.

- Crises comitiales. : 29% de la cohorte a présenté des crises comitiales de grade 2 avant radiochirurgie. Les surexpositions n'ont pas eu d'effet significatif sur les crises comitiales (un seul patient étant passé du grade 2 au grade 3).
- Déficits sensito-moteurs : 41% de la cohorte présentaient des déficits sensito-moteurs de grade 2 à 4 avant radiochirurgie. Après radiochirurgie une amélioration est observée avec seulement 25% des patients qui présentent des déficits sensito-moteurs.
- Hémorragie : avant radiochirurgie, 62% de la cohorte des MAV présentaient des hémorragies de grade 2 à 4. Après radiochirurgie aucune hémorragie n'a été observée dans la cohorte des patients surexposés. Cette absence d'hémorragie post radiochirurgie ne peut pas être considérée comme un effet bénéfique de la radiochirurgie. En effet une oblitération radio-induite des MAV ne peut être attendue avant 18 à 24 mois après radiochirurgie. Les MAV chez cette cohorte de patients n'étant pas occluses le risque d'hémorragie reste identique à celui d'une population non traitée.

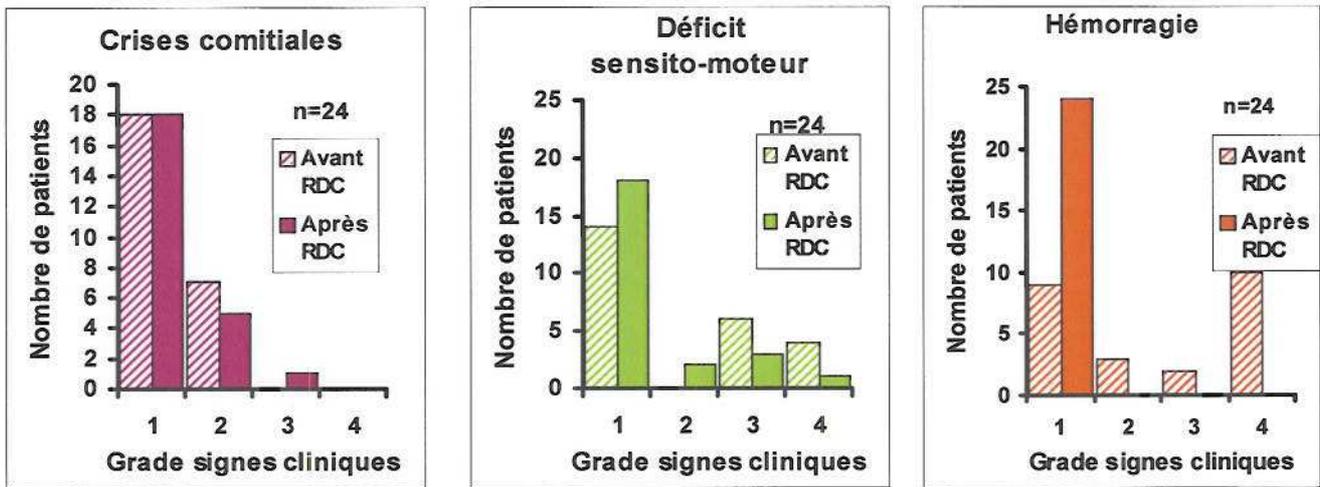
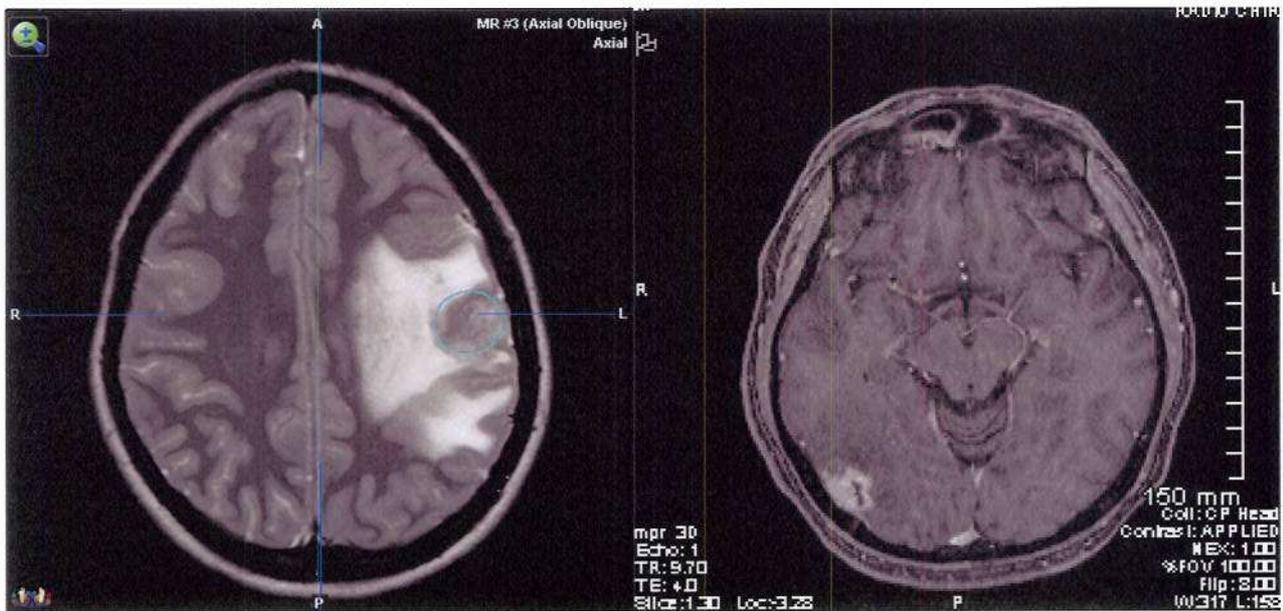


Figure 31 : Distribution du nombre de patients en fonction du grade pour les crises comitiales, le déficit sensito-moteur et les hémorragies (n = 25).

III.4.2. Anomalies fonctionnelles visibles par imagerie

Huit patients présentent des œdèmes réactionnels caractérisés par un hyper-signal T2 (Figure 32A) et six patients présentent une rupture de la barrière hémato-encéphalique visible en T1 (Figure 32B) dont trois traduisent une nécrose centrale de la MAV, preuve d'un début d'efficacité du traitement par radiochirurgie stéréotaxique.



IRM PONDEREE EN T2

IRM PONDEREE EN T1

FIGURE 32 : A : Image IRM d'un œdème réactionnel d'une MAV. B : Image IRM d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique visible en pondération T1 après injection d'un agent de contraste (gadolinium)

III.5. EVALUATIONS DOSIMETRIQUES

Trois paramètres dosimétriques ont été déterminés pour évaluer le risque d'apparition de radionécrose cérébrale, respectivement le volume de parenchyme ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy ($V_{12\text{ Gy}}$) en cm^3 , le volume de parenchyme sain (hors MAV) ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy en cm^3 et la dose moyenne d'une sphère de 20 cm^3 (Figure 33).

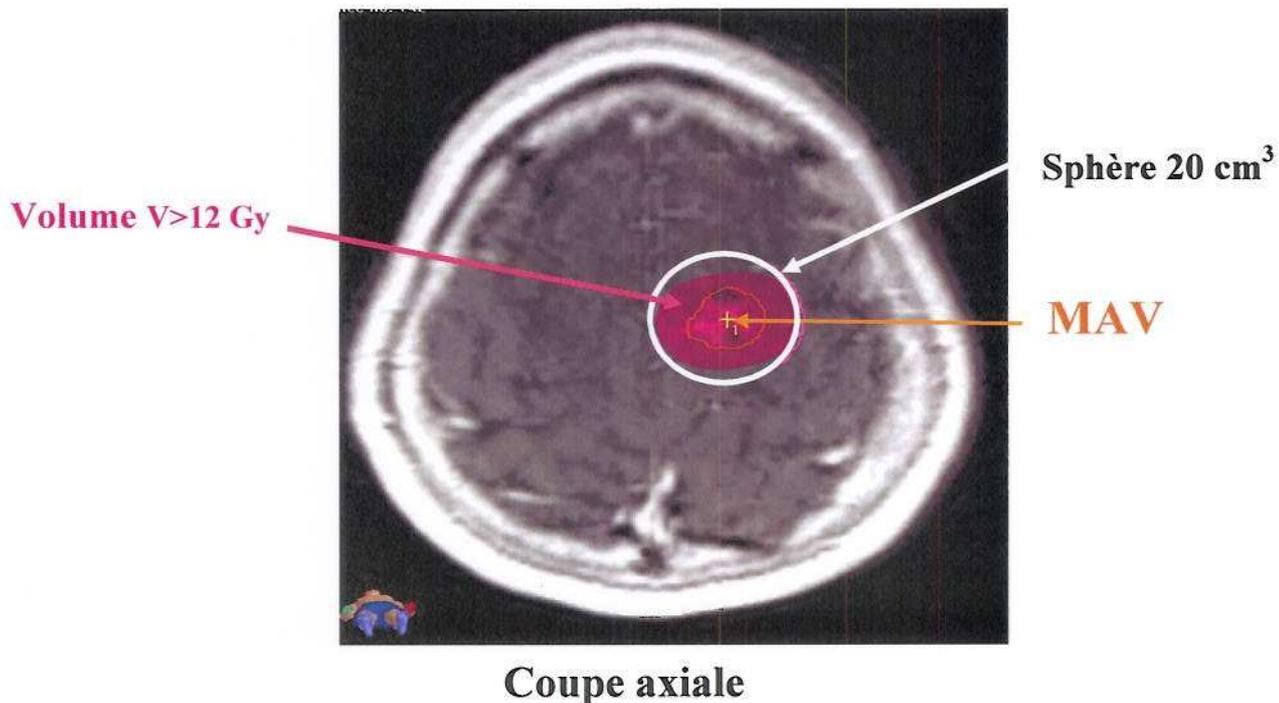


Figure 33 : Représentation anatomique des deux paramètres représentatifs du risque d'apparition de radionécrose : le volume de parenchyme cérébral ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy ($V_{12\text{ Gy}}$) délimité par l'isodose 12 Gy et la dose moyenne reçue par une sphère de 20 cm^3 (sphère 20 cm^3), les deux paramètres étant centrés sur la MAV.

L'ensemble des données cliniques et dosimétriques individuelles ainsi que les données d'imagerie de contrôle du suivi des patients ont été rassemblées dans une base de données. Ce sont respectivement : l'âge, le volume de la MAV, la dose prescrite, la dose délivrée, le surdosage, le volume de parenchyme ayant reçu au moins 12 Gy ($V_{12\text{ Gy}}$), le volume de parenchyme « sain » ayant reçu au moins 12 Gy, le % de la sphère de 20 cm^3 située dans le parenchyme et sa dose moyenne ($D_{\text{moy}20\text{cm}^3}$), les grades des signes cliniques (épilepsie, déficits sensito-moteurs, nouvelles hémorragies), le recul en mois et enfin des informations quantitatives et semi quantitatives d'imagerie sur la présence d'œdèmes radio-induits et de rupture de la barrière hémato-encéphalique.

III.6. ANALYSE DE RISQUE DES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

Trois paramètres peuvent être utilisés pour réaliser l'analyse de risque d'apparition de radionécrose symptomatique : le volume ayant reçu plus de 12 Gy, MAV comprise, le volume de parenchyme sain ayant reçu plus de 12 Gy (MAV exclue) et la dose moyenne de la sphère de 20 cm³ centrée sur la MAV. L'analyse des figures 34A et 34B montre que le volume de parenchyme 12 Gy (MAV comprise) et le volume de parenchyme sain 12 Gy (MAV exclue) sont en corrélation étroite comme le montre la relation linéaire qui relie ces deux paramètres (figure 34A). De même, la dose moyenne de la sphère de 20 cm³ est aussi en relation linéaire avec le volume de parenchyme sain supérieur 12 Gy (figure 34B). Aussi ne retiendrons nous dans l'analyse de risque de complications que le volume de parenchyme sain supérieur à 12 Gy.

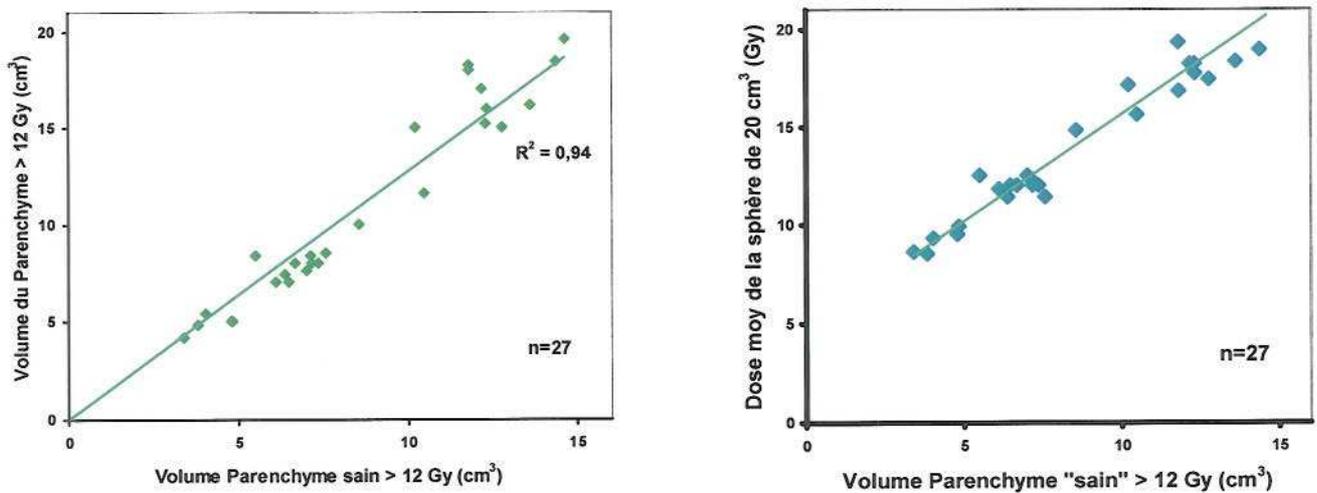


Figure 34 : A : Relation linéaire entre le volume de parenchyme (MAV incluse) > 12 Gy et le volume de parenchyme sain > 12 Gy (MAV exclue). B : Relation linéaire entre la dose moyenne de la sphère de 20 cm³ centrée sur la MAV avec le volume de parenchyme sain > 12 Gy (MAV exclue)

Récemment Blanchard et al. ont montré que le volume de parenchyme sain (MAV exclue) supérieur à 12 Gy, facteur prédictif de survenue de radionécrose cérébrale, présentait un seuil d'apparition des complications de 11 cm³. La figure 35 montre sur la base de ce seuil d'apparition de complications de type radionécrose que 9 patients ont un volume de parenchyme sain ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy jusqu'à près de 15 cm³ et deux avoisinent les 11 cm³.

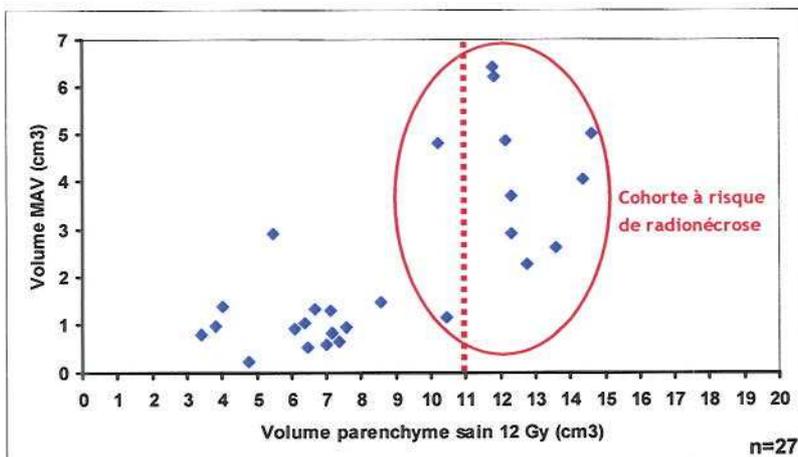


Figure 35 : Identification d'une cohorte à risque de développement de radionécrose dans un délai de 1 à 4 ans définie à partir du seuil de 11 cm³ du volume 12 Gy de parenchyme sain.

III.7. CONCLUSIONS CONCERNANT LES PATIENTS TRAITES POUR MAV

- La cohorte des 25 patients traités pour malformation artério-veineuse présente après un recul de 10 à 20 mois une disparition des hémorragies observées avant radiochirurgie chez 62% de la cohorte, une amélioration des déficits sensito-moteurs chez 16% des patients et aucune aggravation des crises comitiales (excepté chez un patient).

- Après radiochirurgie aucune hémorragie n'a été observée dans la cohorte des patients surexposés. Cette absence d'hémorragie post radiochirurgie ne peut pas être considérée comme un effet bénéfique de la radiochirurgie. En effet une oblitération radio-induite des MAV ne peut être attendue avant 18 à 24 mois après radiochirurgie. Les MAV chez cette cohorte de patients n'étant pas occluses le risque d'hémorragie reste identique à celui d'une population non traitée.

- Certaines malformations artério-veineuses sont accompagnées de modifications de l'imagerie neuroradiologique à type de rupture de la barrière hémato-encéphalique (24%) ou à type d'œdème (36%).

- L'analyse de risque de cette cohorte a été réalisée à partir du volume de parenchyme sain ayant reçu plus de 12 Gy en considérant la valeur seuil d'apparition de radionécrose de 11 cm³. La cohorte à risque d'apparition secondaire de radionécrose dans les prochaines années (1 à 4 ans) est constituée de 11 patients dont le V12 Gy parenchyme sain est supérieur ou proche de la valeur seuil.

- Cette analyse de risque reflète l'impact précoce des surexpositions du parenchyme cérébral. Les complications de radionécrose du parenchyme cérébral apparaissent plus tardivement que les neuropathies radio-induites. Cette cohorte devra en conséquence faire l'objet d'une attention particulière pendant les 4 ans à venir (avant et après oblitération de la MAV qui survient classiquement dans les 3 ans après radiochirurgie).

Partie IV

**LA COHORTE DE PATIENTS TRAITES
POUR MENINGIOME**

IV.1. GENERALITES SUR LES MENINGIOMES

Les méningiomes sont des tumeurs fréquentes du système nerveux central, attachées à la dure-mère, se développant à partir des cellules arachnoïdiennes des méninges entourant le cerveau et la moelle épinière. Ils représentent 13 à 25% de l'ensemble des tumeurs primitives du système nerveux central. Il s'agit de la forme la plus courante des tumeurs bénignes intracrâniennes.

Ils sont majoritairement traités chirurgicalement mais la radiochirurgie est devenue récemment une option thérapeutique tout particulièrement pour les méningiomes de moins de 3 cm de diamètre, principalement pour ceux localisés à la base du crâne.

IV.2. LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE LA RADIO-CHIRURGIE DES MENINGIOMES

Les séquelles les plus courantes sont des altérations nouvelles ou préexistantes de nerfs crâniens. Le taux de complications général est de 6 à 14 % selon les études (Pollock *et al.*, 2003). La présence d'un œdème est décrite dans 6 études sur 11 chez 1 à 14% des patients. En moyenne, l'apparition d'œdèmes péritumoraux serait de 1,7%.

Les troubles visuels pouvant aller jusqu'à la perte totale de la vision (dose >24 Gy au nerf optique) sont décrits dans plusieurs études. Alors que 4 études ne décrivent aucune neuropathie optique, deux autres ont observé 6% et 23% de neuropathies optiques environ 30 mois après la radiochirurgie. L'incidence de neuropathie optique serait plus importante chez les patients recevant plus de 8 Gy sur les voies optiques.

Une atteinte des nerfs oculo-moteur (III), pathétique (IV) et moteur oculaire externe (VI) est décrite dans deux études avec une fréquence de 1% à 2%. Cette neuropathie est parfois réversible. La présence d'une neuropathie du nerf V est retrouvée dans 3 études, avec une fréquence de 2,8 à 4,7%.

IV.3. LA COHORTE

31 patients ont été traités pour un méningiome. Les patients se répartissent en trois classes de méningiomes : les méningiomes supra-tentoriels (n=10) qui ont comme organe à risque essentiellement le parenchyme cérébral, les méningiomes para-sellaires (n=11) au voisinage de la selle turcique à la base du crâne et ayant les voies optiques parmi leurs organes à risque et les méningiomes sous-tentoriels (n=10) situés sous la tente du cervelet ayant parmi leurs organes à risque le tronc cérébral et les nerfs crâniens.

L'âge de la cohorte des 31 patients se distribue majoritairement entre 45 et 65 ans (Figure 36). Les volumes des méningiomes traités sont de tailles variables selon leur classe. Les méningiomes supra-tentoriels ont le spectre le plus large avec un volume tumoral variant de 0,5 à 20 cm³. Les méningiomes para-sellaires ont un spectre intermédiaire avec un volume variable de 0,5 à 8 cm³. Les méningiomes sous-tentoriels ont les volumes les plus faibles, de 1 à 5 cm³ (Figure 37).

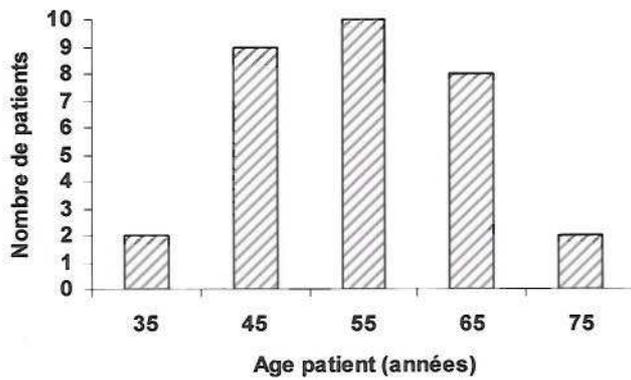


Figure 36: Distribution du nombre de patients traités pour neurinomes en fonction de l'âge.

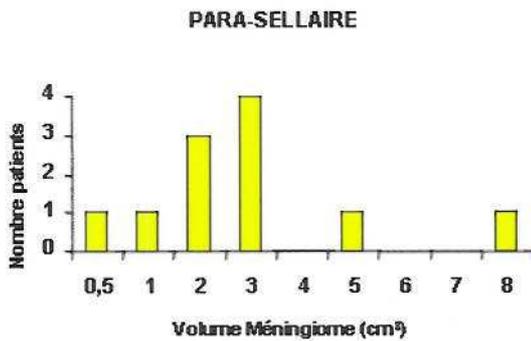
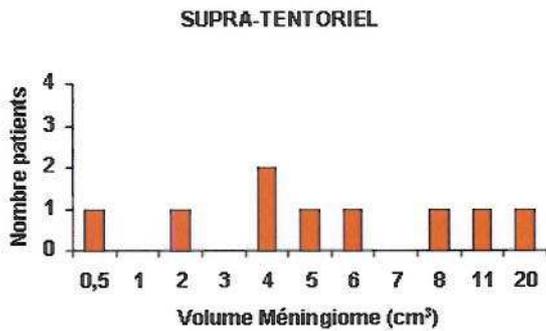
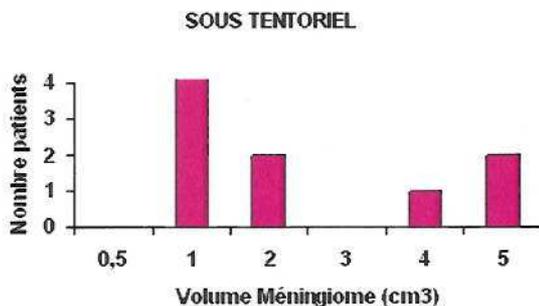


Figure 37 : Distribution du nombre de patients traités pour méningiome en fonction du volume de la tumeur et selon la classe de méningiome



IV.4. DOSES PRESCRITES ET DOSES DELIVREES

Les doses prescrites au volume cible (isodose 100%) pour les méningiomes supra-tentoriels, s'étalent de 14 à 20 Gy. Les doses délivrées à ce même volume cible s'échelonnent entre 16 et 32 Gy en raison des surexpositions selon une distribution présentée en figure 38. 4 patients ont reçu une dose supérieure à la dose maximale prescrite (20 Gy) sur l'ensemble de cette cohorte.

Les doses prescrites au volume cible (isodose 100%) pour les méningiomes para-sellaires, s'étendent de 15 à 22 Gy. Les doses délivrées à ce même volume cible s'échelonnent entre 17 et 29 Gy. 4 patients ont reçu une dose supérieure à la dose maximale prescrite (22 Gy) sur l'ensemble de cette cohorte.

Les doses prescrites au volume cible (isodose 100%) pour les méningiomes sous-tentoriels, s'étendent de 14 à 22 Gy. Les doses délivrées à ce même volume cible s'échelonnent entre 18 et 30 Gy. 7 patients ont reçu une dose supérieure à la dose maximale prescrite (22 Gy) sur l'ensemble de cette cohorte.

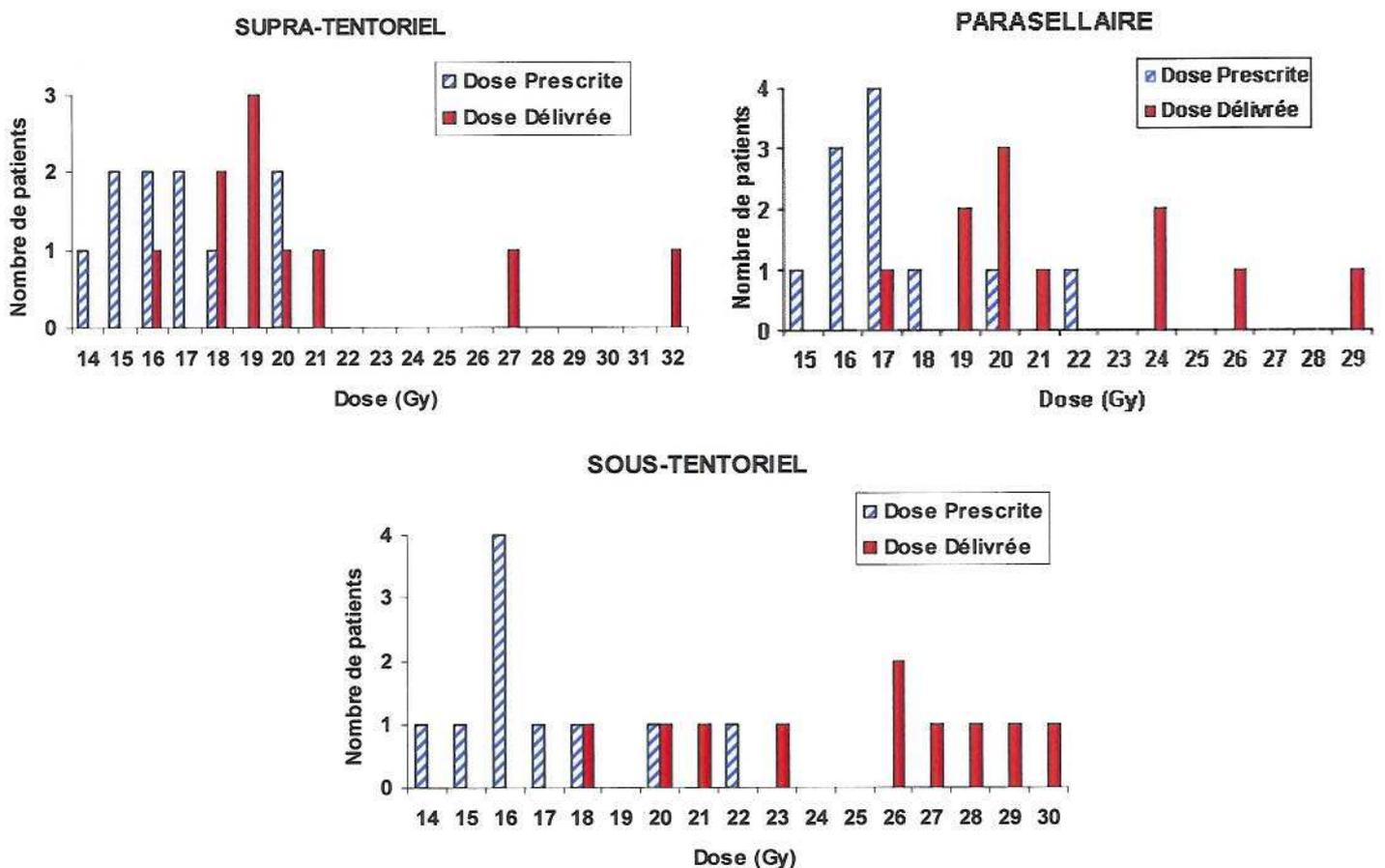


Figure 38 : Distribution des doses prescrites et des doses délivrées de la cohorte des patients traités pour méningiome.

IV.5. DONNEES CLINIQUES POST RADIO-CHIRURGIE ET ANOMALIES FONCTIONNELLES VISIBLES EN IMAGERIE

IV.5.1. Données cliniques

La figure 39 montre la répartition du nombre de patients en fonction du délai en mois, appelé recul, entre la séance de radiochirurgie stéréotaxique et la date du 12 février 2008. Le recul s'étend pour l'ensemble de la cohorte des patients traités pour méningiome entre 8 et 22 mois avec un maximum de la distribution entre 11 et 17 mois.

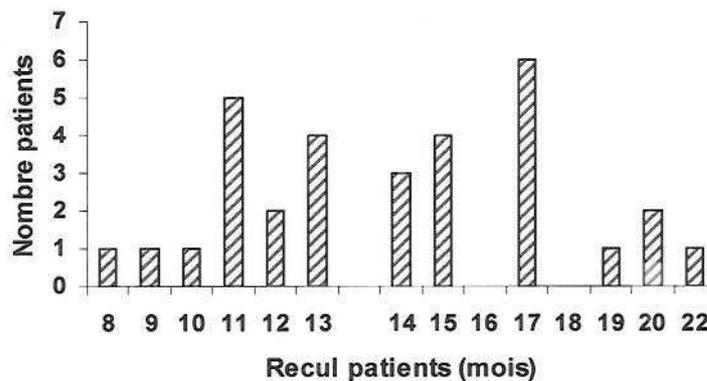


Figure 39 : Répartition du nombre de patients en fonction du délai en mois entre la séance de radiochirurgie stéréotaxique et la dernière date de mise à jour des données cliniques (12 février 2008).

MENINGIOMES SUPRA-TENTORIELS

Les histogrammes de la figure 40 présentent la distribution des patients traités pour méningiome supra-tentoriel en fonction de la gravité des déficits sensito-moteurs, des crises comitiales avant et après radiochirurgie.

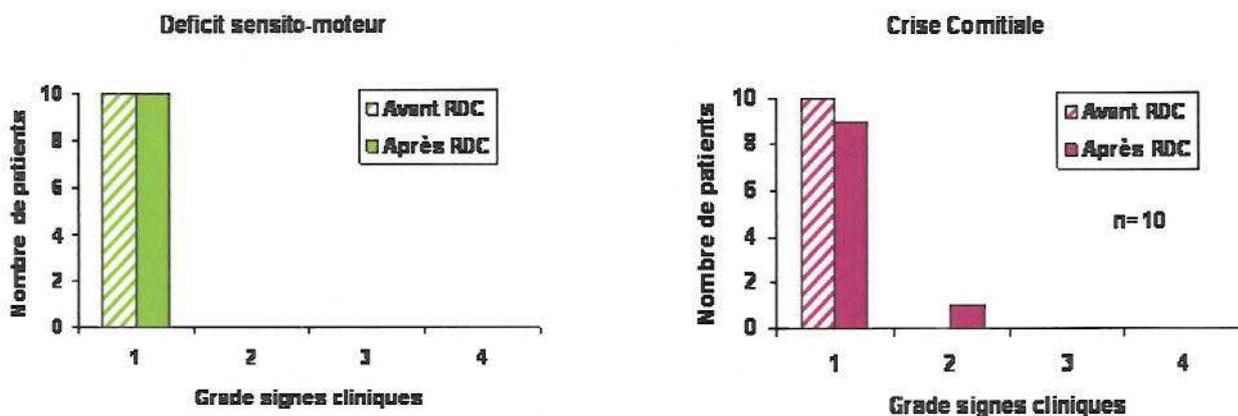


Figure 40 : Distribution du nombre de patients (n=10) en fonction du grade des déficits sensito-moteurs, des crises comitiales avant et après radiochirurgie.

Aucun déficit sensito-moteur n'est actuellement observé dans la cohorte, 1 patient a présenté des crises comitiales de grade 2.

MENINGIOMES PARA-SELLAIRES

Les histogrammes de la figure 41 présentent la distribution des patients traités pour méningiome para-sellaire en fonction de la gravité des neuropathies du nerf optique, du nerf oculo-moteur et du nerf trijumeau.

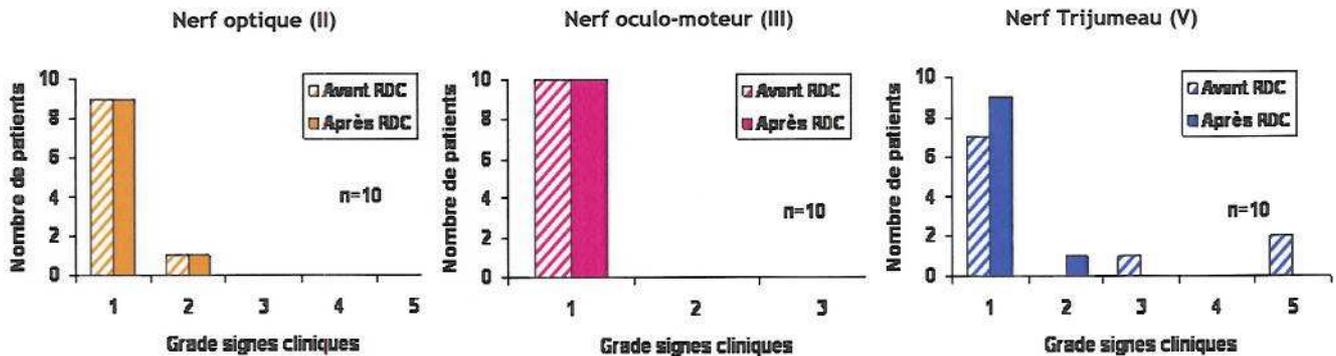


Figure 41 : Distribution du nombre de patients (n=10) en fonction du grade pour la neuropathie du nerf optique (II), du nerf oculo-moteur(III) et du nerf trijumeau (V). Un patient est non renseigné.

Aucune variation de grade n'a été observée actuellement après radiochirurgie pour ce qui concerne les voies optiques et le nerf moteur oculaire commun (III). 3 patients ont présenté après radiochirurgie une régression de leur neuropathie du nerf trijumeau dont deux ont eu une régression totale de leur anesthésie douloureuse (grade 5).

MENINGIOMES SOUS TENTORIAUX

Les histogrammes de la figure 42 présentent la distribution des patients traités pour méningiome sous-tentorial en fonction de la gravité des neuropathies du nerf trijumeau, du nerf facial et du nerf cochléo-vestibulaire.

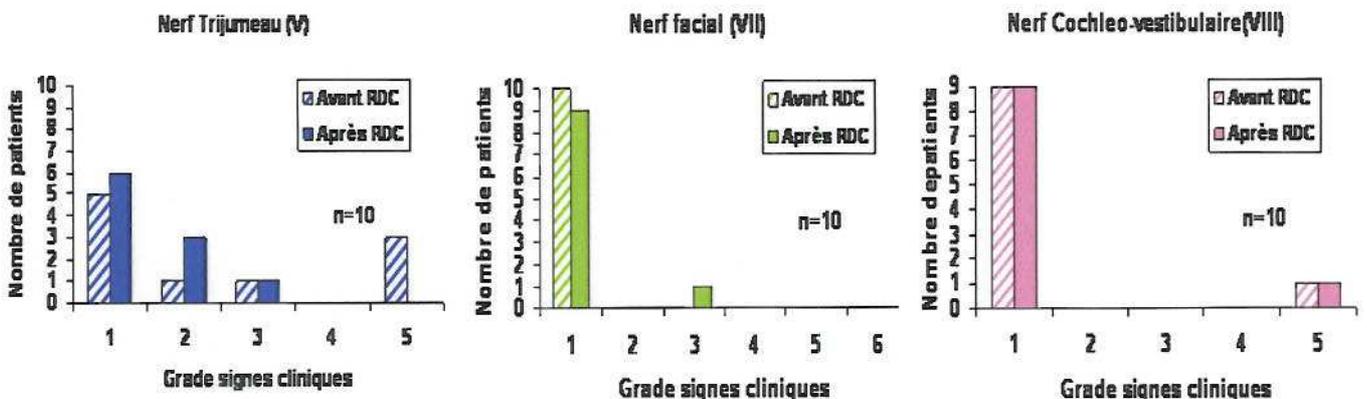


Figure 42 : Distribution du nombre de patients (n=10) en fonction du grade pour la neuropathie du nerf trijumeau(V), du nerf facial (VII) et du nerf cochléo-vestibulaire(VIII)

Les signes cliniques de neuropathie du trijumeau (V) ont régressé après radiochirurgie. Un patient présente une neuropathie du nerf facial (VII) post radiochirurgie. Aucun effet n'a été observé au niveau du nerf cochléo-vestibulaire.

1 patient appartenant à la cohorte des méningiomes para-sellaires est décédé des suites d'une pathologie n'impliquant pas le système nerveux central. Ce décès ne peut en aucun cas être attribué au surdosage.

IV.5.2. Anomalies fonctionnelles visibles par imagerie

50% des patients porteurs d'un méningiome supra-tentoriel ont présenté un œdème réactionnel radio-induit accompagné dans 3 cas d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique accompagnée d'une nécrose de la tumeur qui est l'effet escompté après radiochirurgie.

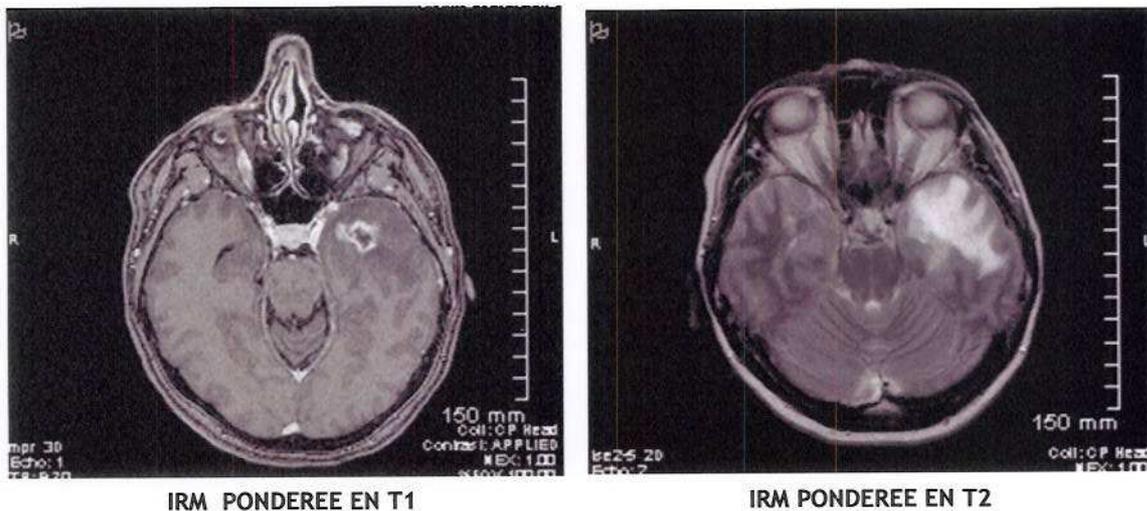


FIGURE 43 : *A: Image IRM d'un méningiome supra-tentoriel révélant une rupture de la barrière hémato-encéphalique visible en pondération T1 après injection d'un agent de contraste (gadolinium). B: Image IRM de l'œdème réactionnel associé visible en pondération T2.*

45% des patients porteurs d'un méningiome para-sellaire ont présenté un œdème réactionnel radio-induit accompagné dans 4 cas d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique accompagné d'une nécrose de la tumeur qui est l'effet escompté après radiochirurgie.

Les patients porteurs d'un méningiome sous-tentoriel n'ont présenté aucune réaction œdémateuse. Un patient a présenté une rupture de la barrière hémato-encéphalique.

Les valeurs de dose reçues par un volume d'œdème de 0,4 cm³ ont été recueillies chez les 4 patients porteurs d'un œdème réactionnel et ont alors été comparé au volume total de l'œdème.

La figure 44 représente la courbe obtenue. Les données expérimentales peuvent être corrélées à une courbe exponentielle analogue à celle obtenue pour les patients traités pour neurinome.

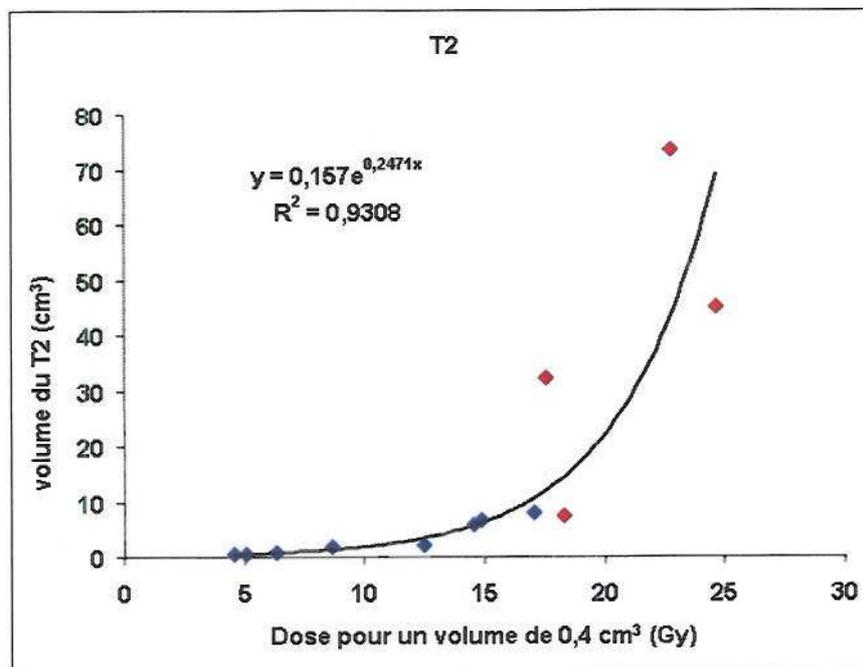


FIGURE 44 : Variation du volume de l'œdème en fonction de la dose minimale reçue par le parenchyme cérébrale face à la tumeur dans un volume d'œdème de 0,4 cm³. Les points rouges correspondent aux patients traités pour méningiomes, les points bleus aux patients traités pour neurinome.

Cette courbe pourrait donc être prédictive et être utilisée comme un indicateur de pronostic d'apparition de l'œdème non seulement pour les neurinomes mais également pour les méningiomes.

IV.6. ANALYSE DE RISQUE DES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

L'ensemble des données cliniques et dosimétriques individuelles ainsi que les données d'imagerie de contrôle du suivi des patients ont été rassemblées dans une base de données. Ce sont respectivement : l'âge, le volume du méningiome, la dose prescrite, la dose délivrée, le surdosage, le volume de parenchyme ayant reçu au moins 12 Gy (V12 Gy), le volume de parenchyme « sain » ayant reçu au moins 12 Gy, le volume de tronc cérébral ayant reçu au moins 12 Gy, les grades des signes cliniques (crises comitiales, déficits sensito-moteurs, neuropathies des nerfs I, III, V, VII et VIII), le recul en mois et enfin des informations quantitatives et semi quantitatives d'imagerie sur la présence d'œdèmes radio-induits et de rupture de la barrière hémato-encéphalique.

Afin d'analyser le risque d'apparition secondaire de radionécrose au niveau du parenchyme cérébral sain chez les patients traités pour méningiome le volume du méningiome a été représenté en fonction du volume de parenchyme sain entourant la tumeur ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy. La définition d'une cohorte à risque potentiel de développer à l'avenir une radionécrose s'est faite sur un critère seuil de $V > 12$ Gy égal à 10 cm^3 . Ce critère de 10 cm^3 est fondé sur la publication scientifique de *T. Korytko et al. (2006)* qui a évalué le pourcentage de nécrose dans les tumeurs crâniennes hors malformation artério-veineuse. La figure 45 montre que 3 patients porteurs d'un méningiome supra-tentoriel et 4 patients porteurs d'un méningiome para-sellaire constituent cette cohorte. Les patients porteurs de méningiome sous-tentoriel ne semblent pas appartenir à la cohorte à risque.

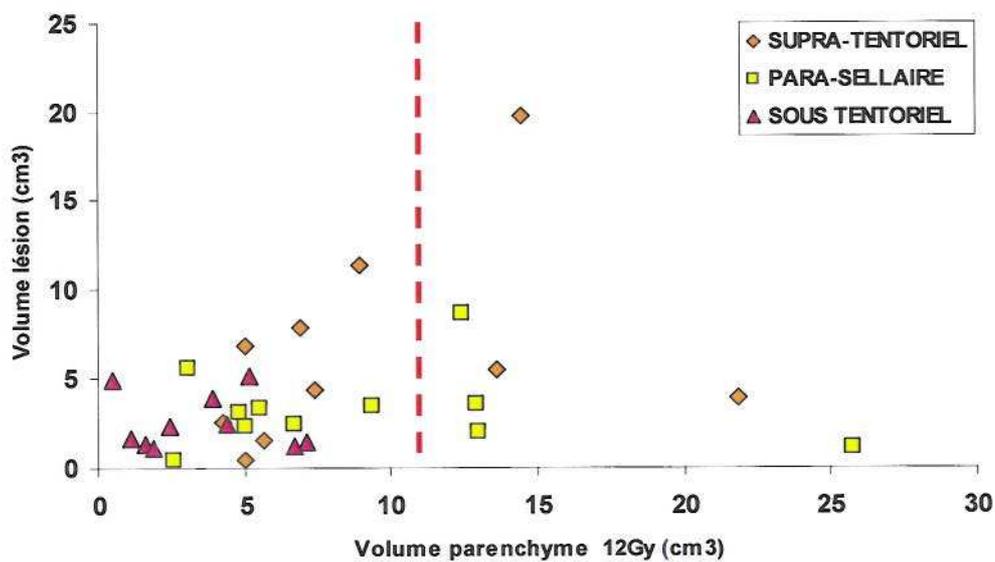


FIGURE 45 : Identification des cohortes à risque de développement de radionécrose chez les patients traités pour méningiome définies à partir du seuil de 10 cm^3 du volume 12 Gy de parenchyme sain.

IV.7. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATION CONCERNANT LES PATIENTS TRAITES POUR MENINGIOMES

La cohorte des 30 patients traités pour méningiome se répartit en 3 sous-cohortes : les méningiomes supra-tentoriels (n=10), les méningiomes para-sellaires (n=11) et les méningiomes sous-tentoriels (n=9). Les signes cliniques des patients après un recul moyen de 11 à 17 mois sont :

- au niveau des méningiomes supra-tentoriels : aucun déficit sensito-moteur et un seul patient présente des crises comitiales apparues après radiochirurgie ;
- au niveau des méningiomes para-sellaires : aucune variation de la neuropathie des voies optiques et du nerf moteur oculaire commun avant et après radiochirurgie. 3 patients présentent une régression de leur neuropathie du nerf trijumeau après radiochirurgie.
- au niveau des méningiomes sous-tentoriels : une régression des signes cliniques de neuropathie du nerf trijumeau V présents avant radiochirurgie et un seul patient présente une neuropathie du nerf facial apparue après radiochirurgie. Aucun effet n'a été observé sur le nerf cochléo-vestibulaire sur l'ensemble de la sous-cohorte.

Certains méningiomes sont accompagnés de modifications de l'imagerie neuroradiologique à type de rupture de la barrière hémato-encéphalique chez 33% de la cohorte des méningiomes supra-tentoriels, 36% des méningiomes parasellaires et 10% des méningiomes sous-tentoriels.

La fréquence des œdèmes réactionnels radio-induits est de 50% pour les méningiomes supra-tentoriels, 45% pour les méningiomes para-sellaires et 10% pour les méningiomes sous-tentoriels.

Le volume des œdèmes radio-induits visibles en IRM au niveau du parenchyme cérébral est en relation exponentielle avec la dose reçue par un volume de parenchyme de 0,4 cm³ situé à proximité du méningiome.

L'analyse de risque de cette cohorte a été réalisée à partir du volume de parenchyme sain ayant reçu plus de 12 Gy en considérant la valeur seuil d'apparition de radionécrose de 10 cm³. La cohorte à risque d'apparition secondaire de radionécrose dans les prochaines années (1 à 4 ans) est constituée de 3 patients pour les méningiomes supra-tentoriels et de 4 patients pour les méningiomes para-sellaires.

Cette analyse de risque reflète l'impact précoce des surexpositions du parenchyme cérébral. Les complications de radionécrose du parenchyme cérébral apparaissent plus tardivement que les neuropathies radio-induites. Cette cohorte devra en conséquence faire l'objet d'une attention particulière pendant les 4 ans à venir.

L'IRSN recommande qu'un volume de 0,4 ou 0,5 cm³ de parenchyme cérébral situé au plus près de l'isocentre de la tumeur soit contouré sur les imageries IRM lors de la planification du traitement et que soit déterminée la dose minimale reçue par ce volume. Ceci permettra de pronostiquer le volume de l'œdème réactionnel qui pourrait apparaître au niveau du parenchyme cérébral. De même la connaissance du volume d'un œdème réactionnel permettrait de détecter un éventuel surdosage.

Partie V

**LA COHORTE DE PATIENTS TRAITES
POUR ADENOME HYPOPHYSAIRE ET LES DIVERS**

V.1. LES ADENOMES HYPOPHYSAIRES

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes qui représentent 12 % des tumeurs primaires intracrâniennes. Ils sont classés en 2 groupes: sécrétoire et non-sécrétoire et sont généralement diagnostiqués suite à des symptômes de surproduction hormonale, de déficit visuel ou d'insuffisance hypophysaire.

Le traitement par radiochirurgie est recommandé chez 15 % des patients en cas d'adénome hypophysaire en croissance et asymptomatique pour prévenir les complications par compression du nerf optique.

Les principaux risques de morbidité post-radiochirurgie sont les neuropathies des nerfs crâniens observées pour 0 à 5 % des patients et l'insuffisance hypophysaire.

Les principaux organes à risque sont les nerfs crâniens II (optique), III (moteur oculaire commun) et VI (moteur oculaire externe), et dans une moindre mesure le tronc cérébral.

Les complications visuelles demeurent une complication potentielle de la radiochirurgie des adénomes hypophysaires. Le risque de développer une neuropathie optique est de 1,7% pour une dose inférieure à 8 Gy, de 1,8% pour une dose comprise entre 8 et 10 Gy et de 6,9% pour une dose supérieure à 12Gy.

La déficience hypophysaire due à la radio-chirurgie semble être moins fréquente que celle causée par la radiothérapie conventionnelle. Une déficience hypophysaire se retrouve chez 1,6 à 33 % des patients selon les études.

V.1.1. La cohorte

7 patients ont été traités pour un adénome hypophysaire. L'âge de la cohorte des 7 patients se distribue entre 35 et 75 ans. Les volumes des adénomes traités se distribuent entre 0,5 et 2,5 cm³ (Figures 46A et 46B).

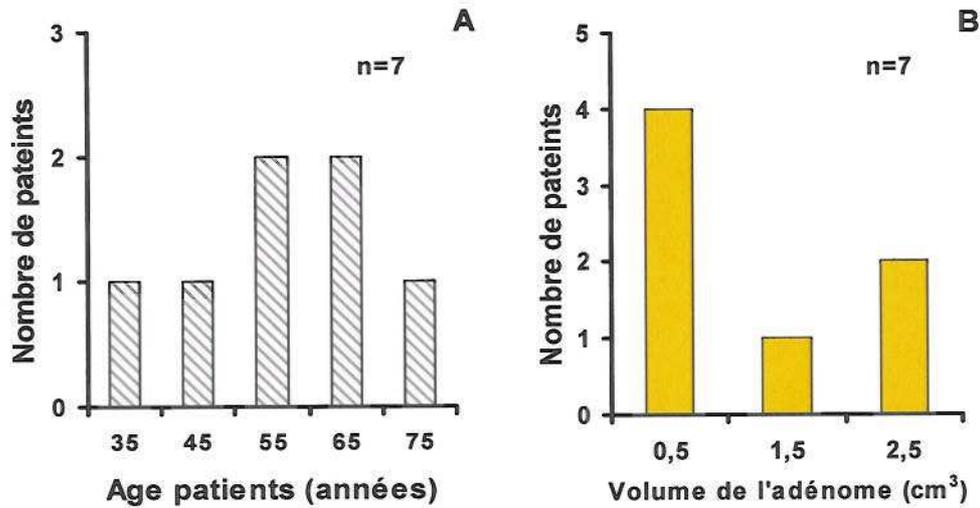


Figure 46 : A Distribution du nombre de patients en fonction de l'âge.
 B Distribution du nombre de patients en fonction du volume de l'adénome (n = 7).

V.1.2. Doses prescrites et doses délivrées

Les doses prescrites au volume cible à l'isodose 100%, s'étendent entre 16 et 24 Gy. Les doses délivrées à ce même volume cible s'échelonnent entre 27 et 58 Gy en raison du surdosage selon une distribution présentée en figure 47.

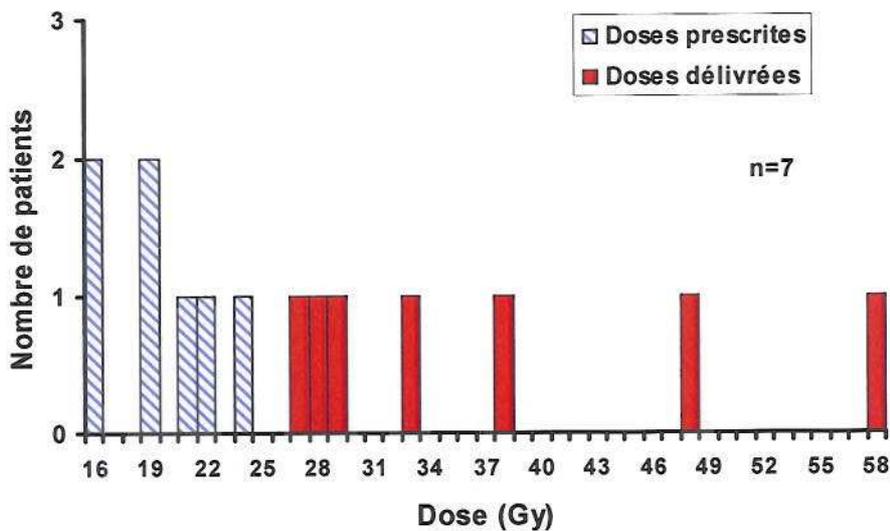


Figure 47 : Distribution des doses prescrites et des doses délivrées de la cohorte des patients traités pour un adénome hypophysaire.

V.1.3. Données cliniques post radio-chirurgie

Les données cliniques des neuropathies du nerf optique II, du nerf oculo-moteur III et du trijumeau V recueillies auprès de l'ensemble de la cohorte des 7 patients dans le cadre de leur suivi individuel ont été actualisées à la date du 12 février 2008 par le CRRS. La figure 48 décrit la répartition du nombre de patients en fonction du recul en mois entre la séance de radiochirurgie stéréotaxique et la date du 12 février 2008. Le recul s'étend pour l'ensemble de la cohorte des patients traités pour un adénome hypophysaire entre 10 et 17 mois.

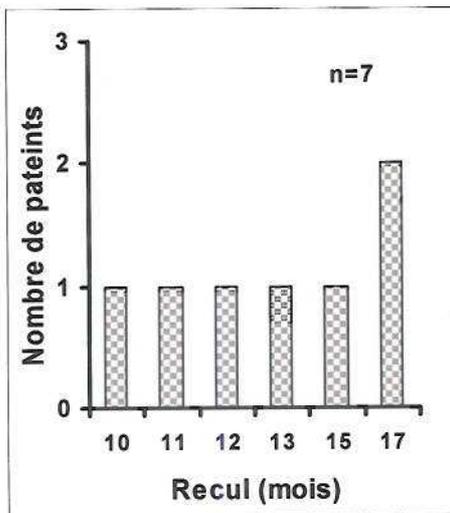


Figure 48 : Répartition du nombre de patients en fonction du délai en mois entre la séance de radiochirurgie stéréotaxique et la dernière date de mise à jour des données cliniques (12 février 2008).

Les histogrammes de la figure 49 représentent la distribution des patients en fonction de la gravité de l'atteinte des nerfs crâniens.

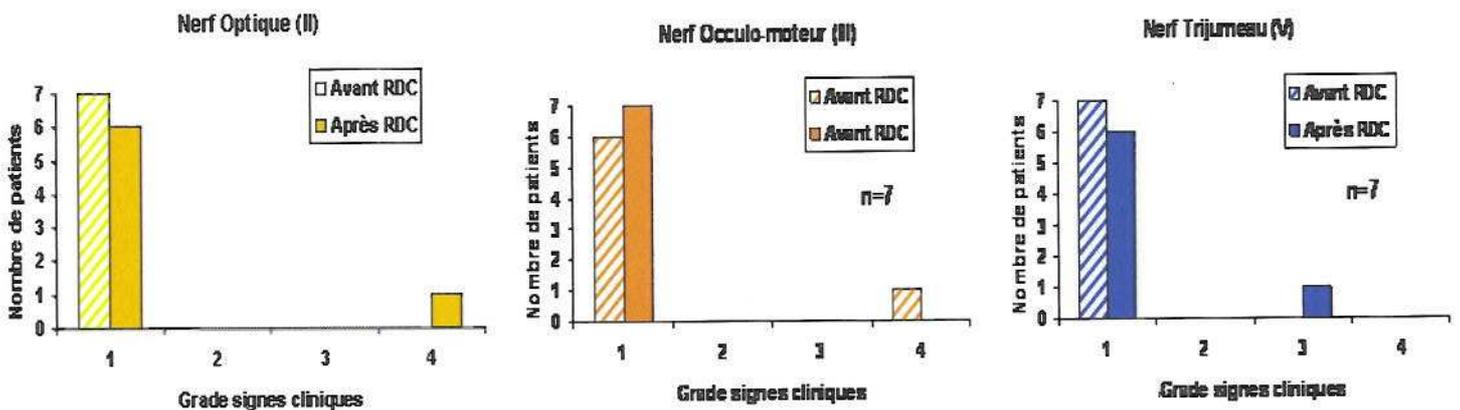


Figure 49 : Distribution du nombre de patients en fonction du grade pour les nerfs II, III et V (n = 7).

La neuropathie du nerf II a été classifiée en 5 grades : grade 1 pas de trouble, grade 2 acuité visuelle unilatérale, grade 3 amaurose unilatérale, grade 4 amaurose unilatérale plus champ visuel controlatéral et grade 5 cécité bilatérale.

La neuropathie des nerfs oculo-moteurs (III et VI) a été classifiée en 4 grades : grade 1 pas de trouble, grade 2 parésie du III, grade 3 paralysie du III, grade 4 parésie du VI.

La neuropathie du nerf V a été classifiée en 4 grades : grade 1 pas de trouble de la sensibilité faciale, grade 2 hypoesthésie, paresthésie, grade 3 hypoesthésie, dysesthésie, grade 4 anesthésie douloureuse de la face et grade 5 névralgie symptomatique révélatrice.

L'analyse des différents histogrammes concernant les 7 patients, montre à ce jour que les taux de complications après radiochirurgie sont faibles et intéressent le nerf optique et le nerf trijumeau. Un seul patient a développé une neuropathie du nerf II et du nerf V.

V.1.4. Evaluations dosimétriques et analyse de risque

L'ensemble des données cliniques et dosimétriques individuelles des patients est rassemblé dans une base de données. Ce sont respectivement : l'âge, le volume de l'adénome, la dose prescrite, la dose délivrée, le surdosage, le volume de parenchyme « sain » ayant reçu au moins 12 Gy (V12 Gy), les grades des signes cliniques (neuropathie des nerfs II, III et V), et enfin le recul en mois.

Le volume de tronc cérébral ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy est quasiment égal à zéro chez les 7 patients traités pour un adénome hypophysaire.

Les doses reçues au niveau du nerf optique, du chiasma et des bandelettes optiques sont inférieures à 4,7 Gy. La dose seuil de complications secondaires au niveau des voies optiques étant de 8-10 Gy, le risque de neuropathies des voies optiques est peu probable.

Les volumes de parenchyme cérébral supérieurs à 12 Gy sont inférieurs à 3 cm³ et sont donc loin du seuil de complication de radionécrose fixé à 10 cm³.

En conclusion, cette cohorte de 7 patients ayant été traités pour adénome hypophysaire semble à ce jour ne pas être une cohorte à risque notable de développer à long terme une radionécrose cérébrale.

V.2. LES PATHOLOGIES DIVERSES

Treize patients ont été classés dans la cohorte des « divers ». Cette cohorte est très disparate. Elle est constituée :

- de 2 patients porteurs de gliome malin ;
- de 5 patients isolés porteurs de pathologies peu fréquentes (hamartome hypothalamique, astrocytome pilocytique, tumeur du glomus, ependymome et neurinome spinal) ;
- d'une sous-cohorte de 5 patients porteurs de méningiome et d'adénome et traités non pas par radiochirurgie mono-fractionnée mais par radiothérapie stéréotaxique hypo-fractionnée ;
- et d'un patient non renseigné.

a) Les deux patients porteurs de tumeurs malignes de la glie présentaient respectivement un glioblastome et un oligodendrogliome.

Le patient porteur d'un glioblastome a été traité par une radiochirurgie complétée par une radiothérapie conventionnelle (20 fractions de 2 Gy). Le patient âgé de 75 ans est décédé 22 mois après radiochirurgie. Or, au delà de 50 ans et dans les cas les moins défavorables, la survie est d'environ 12 mois. **Le décès ne peut être imputé aux surdosages et reflète l'évolution classique des pathologies lourdes au pronostic défavorable..**

b) Le patient porteur d'un oligodendrogliome a vu sa tumeur gliale devenir maligne après trois opérations chirurgicales. Un traitement par radiochirurgie a été programmé en dernier recours. Le décès est survenu 6 à 7 mois après la radiochirurgie. Le surdosage de ce patient a été extrêmement faible (1,04). **Le décès ne peut donc être imputé aux surdosages.**

c) Les 5 patients isolés porteurs de pathologies peu fréquentes ont des organes à risque très variés selon leur pathologie. **Il est donc très difficile de faire une analyse de risque sur cette cohorte aussi diverse avec un si faible effectif.**

d) Les 5 patients traités par radiothérapie stéréotaxique hypo-fractionnée l'ont été en raison de la taille volumineuse de la lésion ou de sa proximité avec les voies optiques qui contre-indiquait la radiochirurgie classique mono-fractionnée. La radiothérapie stéréotaxique a été réalisée en 4 fractions de 7 Gy pour les 4 patients porteurs de méningiome et en 5 fractions de 5 Gy pour le patient porteur d'un adénome hypophysaire. **Une si faible cohorte en effectif ne permet pas de réaliser une analyse de risque pertinente.**

Les deux décès constatés chez les deux patients porteurs de tumeur maligne de la glie ne sont pas imputables aux surdosages

Partie VI

**LA COHORTE DE PATIENTS TRAITES
POUR METASTASES CEREBRALES**

VI.1. LA COHORTE

33 patients ont été traités pour métastases cérébrales. Certains patients présentent plusieurs métastases cérébrales. L'âge de la cohorte se distribue entre 35 et 85 ans, avec un âge moyen de 55 ans. Les volumes des métastases traitées (57 au total) sont majoritairement de petites tailles ($0,5 \text{ cm}^3$). Les autres volumes de métastases se distribuent de façon uniforme entre 1,5 et 12 cm^3 (Figures 50A et 50B).

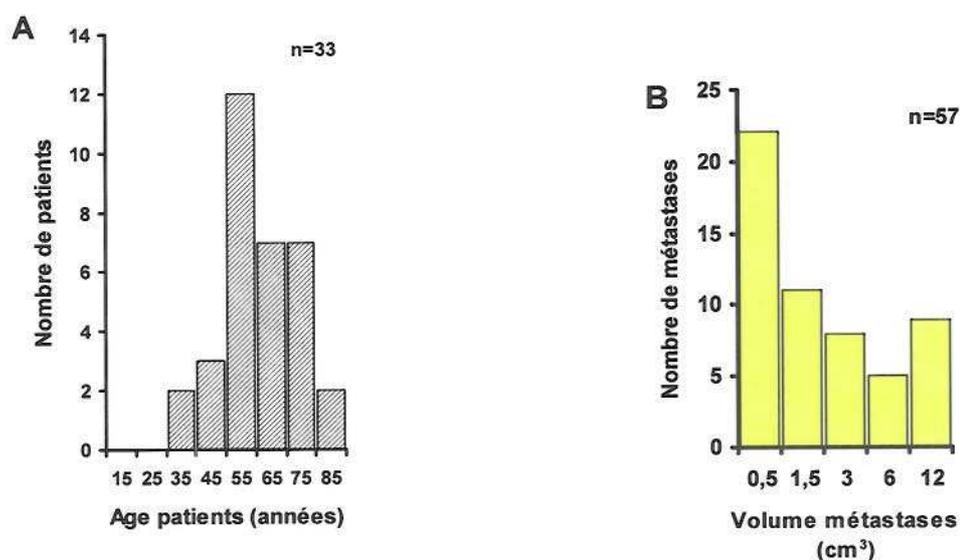


Figure 50 : Distribution du nombre de patients en fonction de l'âge (A) et du nombre de métastases présentes chez les patients en fonction du volume des métastases (B).

VI.2 DOSES PRESCRITES ET DOSES DELIVREES

Les doses prescrites au volume cible, à l'isodose 100%, s'étendent entre 10 et 23 Gy avec une dose moyenne de 20 Gy. Les doses délivrées à ce même volume cible s'échelonnent entre 13 et 52 Gy en raison du surdosage selon une distribution présentée sur la figure 51.

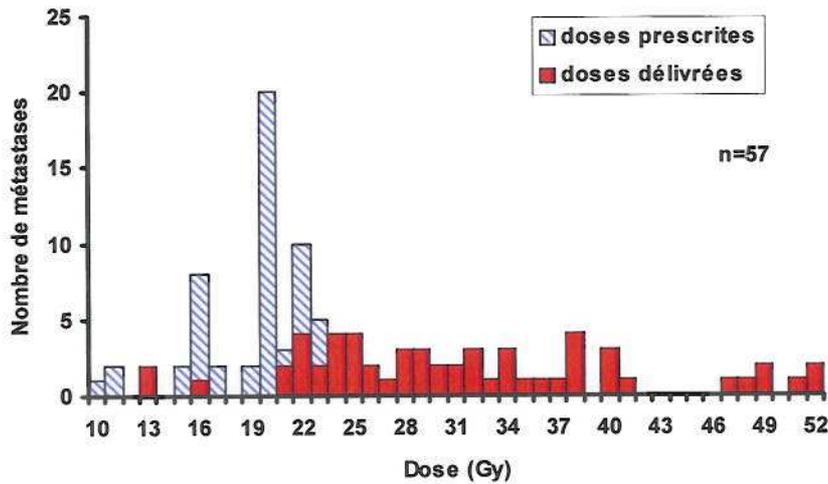


Figure 51 : Distribution des doses prescrites et des doses délivrées de la cohorte des patients traités pour métastases cérébrales.

VI.3. ANALYSE CLINIQUE DE LA COHORTE METASTASES

La cohorte des 33 patients porteurs d'une ou plusieurs métastases comporte 14 décès à la date du 12 février 2008. L'ensemble des données cliniques et dosimétriques individuelles ainsi que les données d'imagerie de contrôle du suivi des patients sont rassemblées dans une base de données. Ce sont respectivement : l'âge, le volume des métastases, la dose prescrite, la dose délivrée, le surdosage, le volume de parenchyme ayant reçu au moins 12 Gy (V12 Gy), le volume de parenchyme « sain » ayant reçu au moins 12 Gy, le % de la sphère de 20 cm³ située dans le parenchyme et sa dose moyenne (D_{moy}), les grades des signes cliniques (épilepsie, déficits sensito-moteurs, nouvelles hémorragies), le recul en mois et enfin des informations quantitatives et semi quantitatives d'imagerie sur la présence d'œdème radio-induit et de rupture de la barrière hémato-encéphalique.

VI.3.1. Analyse de la survenue des décès et de leurs délais d'apparition

Une corrélation entre le délai d'apparition des décès et les indicateurs de risque de complications a été recherchée afin de vérifier si les surdosages avaient eu un impact sur la survenue des décès et sur l'évolution temporelle des métastases (durée de survie).

Les surdosages étant variables selon le volume de la métastase traitée (figure 6), on ne peut appréhender leur impact éventuel qu'en prenant en compte les paramètres doses volumes représentés par ΔC (cf I.4.3.). La figure 52 montre que les métastases des patients décédés se distribuent uniformément sur la courbe représentative de ΔC , l'index de risque (dose x volume).

Ceci montre que la survenue des décès est indépendante de l'index de risque (dose x volume) et donc du risque théorique d'apparition de complications neurologiques.

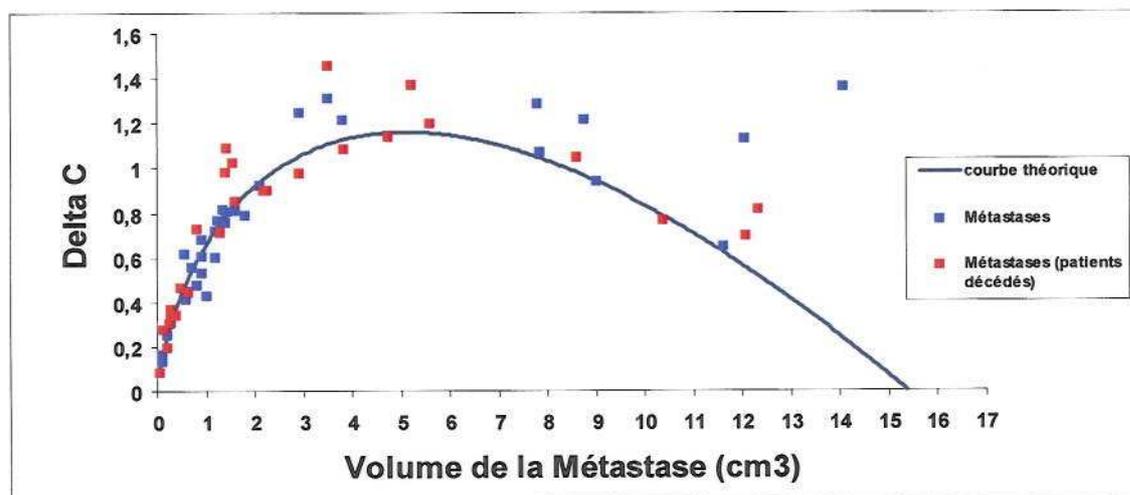


Figure 52 : Relation entre le volume de la métastase (cm³) et l'index de risque ΔC (Dose x Volume). Le nombre total de métastases de la cohorte des 14 patients décédés est de 27.

La figure 53 représente la variation du délai entre la radiochirurgie et la survenue des décès avec l'indicateur de risque ΔC . Il n'y a pas de corrélation apparente entre l'indicateur de risque ΔC (dose x volume) de chaque métastase et les délais d'apparition des décès.

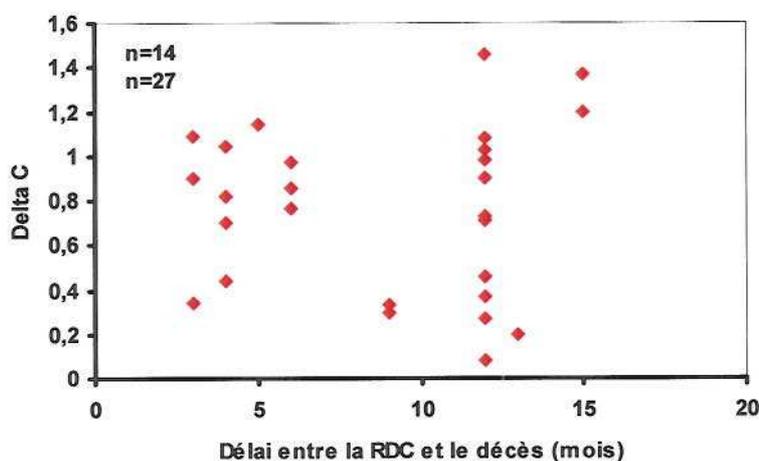


Figure 53 : Variation du délai entre la survenue du décès et la radiochirurgie avec l'indicateur de risque ΔC . Nombre total de métastases de la cohorte : n=27 ; Nombre de patients décédés : n=14.

Afin de mettre en perspective les délais d'apparition de décès et les indicateurs de risque classiquement retenus en littérature internationale (V 12 Gy) a été représenté sur la figure 54 la variation des délais des décès avec les volumes de parenchyme sain (hors volume métastase) ayant reçu un dose de supérieure à 12 Gy. La figure 54 montre qu'il n'y a aucune corrélation entre ces deux paramètres.

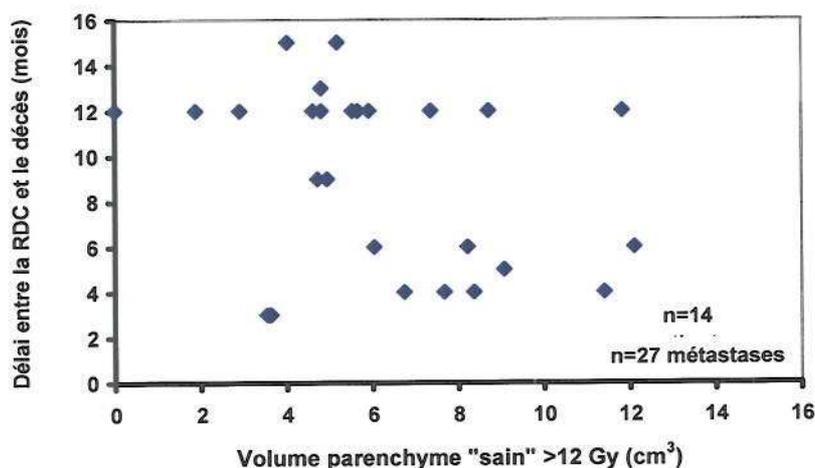


Figure 54 : Variation des délais de survenue des décès avec les volumes de parenchyme sain (hors volume métastase) ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy. Nombre total de métastases de la cohorte : n=27 ; Nombre de patients décédés : n=14.

VI.3.2. Taux et délais de survie de la cohorte des métastases cérébrales

Le taux de survie des patients porteurs d'une ou plusieurs métastases cérébrales et traités au CRRS a été calculé selon la méthode de Kaplan-Meier (*J. Am. Stat Assoc, 1987, 53 : 457-81. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation for incomplete observation*). La courbe est calculée à partir de la proportion de décès des patients survivants en fonction de la date du traitement et de la date d'analyse. On obtient ainsi une courbe « en marche d'escalier » de hauteur inégale, dont les hauteurs de marche sont fonction du nombre de décès à la date considérée. La figure 55 présente les résultats des taux de survie de chaque patient en fonction du délai écoulé après la radiochirurgie. Les valeurs statistiques obtenues sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des valeurs statistiques obtenues

Moyenne (mois)				Médiane (mois)			
estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance 95%		estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance 95%	
		Limite inférieure	Limite supérieure			Limite inférieure	Limite supérieure
14,22	1,13	12,00	16,44	15,00	2,33	10,42	19,57

Survival Analysis

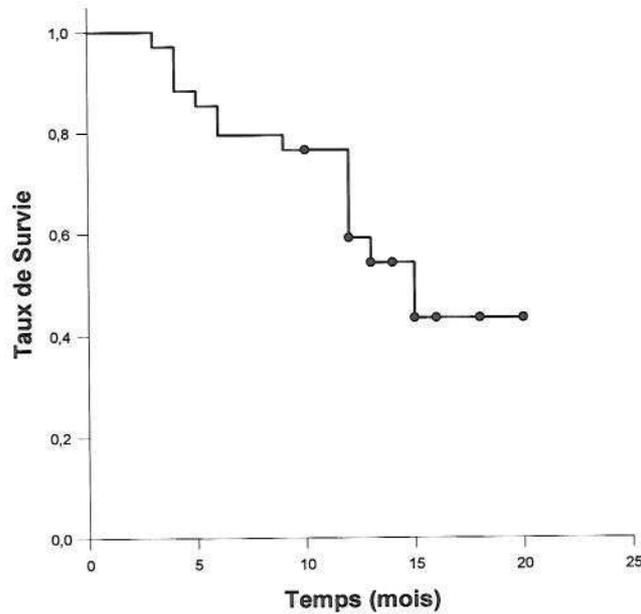


Figure 55 : Taux de survie des patients (n=33) porteurs de métastases et traités par radiochirurgie stéréotaxique au CRRS (méthode de Kaplan Meier)

La médiane provisoire (à la date du 12/02/2008) du délai de survie des patients porteurs de métastases et traités au CRRS est de 15 mois, le taux provisoire (à la date du 12/02/2008) de survie à 6 mois est de 79,4% ; celui à 12 mois est de 59,1%.

a) Etude bibliographique de la probabilité de survie des patients traités pour métastases cérébrales par radiochirurgie

Afin d'identifier les médianes des taux de survie pour des patients souffrant de métastases cérébrales et traités par radiochirurgie, une synthèse de la bibliographie a été réalisée à partir de différentes études publiées dans des revues scientifiques internationales. N'ont été sélectionnées pour cette synthèse que les publications les plus récentes (émises depuis 1999-2000), comportant un nombre suffisamment important de patients (supérieur à plusieurs dizaines).

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 5 suivant :

Tableau 5 : Synthèse bibliographique de la probabilité de survie de patients traités pour métastases cérébrales par radiochirurgie

Auteur, année	Pays	Taille cohorte (nombre patients)	Délai de Survie médiane (mois)	Taux de Survie (%)
D'Ambrosio, 2007	USA	342	5,2	1 an : 25% 2 ans : 11% 3 ans : 4%
Akyurek, 2007	USA	49	19	1 an : 60% 2 ans : 56%
Mathieu, 2007	USA	244	5,3 [0,2-114]	
Chernov, 2007	Japon	40	3,3 [0,3-12]	
Di Luna, 2007	USA	334	8,1	
Curry, 2005	USA	60	11	6 mois : 63% 1 an : 34%
Deinsberger, 2006	Autriche	110	12,5	1 an : 55%
Lovo, 2005	Chili	46	9,5	
Lippitz, 2004	Suède	215	13,7 (1 métastase) 7,8 (> 1métastase)	
Kocher, 2004	Allemagne	117	25,4 [5,8-45]	
Valéry, 2004	France	180	7,6	
Jawahar, 2004	USA	48	5 [1-40]	
Jawahar, 2002	USA	61	8 [1-19]	
Herfarth, 2003	Allemagne	64	10,6	
Valeur moyenne de la Médiane		87 patients	8 mois	

Malgré une variabilité au sein de chaque cohorte (de quelques jours à plusieurs années), les résultats indiqués dans le tableau 5 montrent un taux de survie médian similaire entre les différentes études analysées inférieur à 10 mois pour 10 études sur 15. Seule l'étude effectuée par Kocher *et al.* en 2004 semble montrer un taux de survie supérieur à 2 ans.

L'estimation effectuée à partir de ces études parues dans la littérature montre une valeur moyenne de la médiane du délai de survie de 8 mois. La valeur moyenne de la médiane du taux de survie à 12 mois est de 44,5%.

b) Comparaison du délai et du taux de survie des patients traités pour métastase au CRRS avec les données de la littérature

Délai de survie : la médiane provisoire (à la date du 12/02/2008) du délai de survie des patients porteurs de métastases et traités au CRRS est de 15 mois.

La littérature décrit des valeurs de cette médiane comprises entre 3,3 mois et 25 mois avec une valeur moyenne de cette médiane à 8 mois. Les tests statistiques de comparaison des valeurs obtenues sur la cohorte de patients traités au CRRS en comparaison aux valeurs de la littérature ne montrent pas de différence significative. La médiane de 15 mois du délai de survie des patients porteur de métastases et traités au CRRS est dans les valeurs hautes de la fourchette.

Taux de survie : la comparaison des pourcentages des taux de survie a été réalisée selon le test du χ^2 . Le taux provisoire (à la date du 12/02/2008) de survie à 6 mois des patients porteurs de métastases et traités par radiochirurgie est de 79,4% ; celui à 12 mois est de 59,1%. 14 décès ont été recensés dans cette cohorte de 34 patients.

La littérature décrit des médianes du taux de survie à 12 mois s'échelonnant de 25 à 60% avec une valeur moyenne de cette médiane à 44,5%. Les tests statistiques de comparaison des valeurs obtenues sur la cohorte de patients traités au CRRS comparées aux valeurs décrites dans la littérature ne montrent pas de différence significative. Le taux provisoire de 59,1% de survie à 12 mois des patients porteurs de métastases et traités au CRRS est très proche du meilleur taux de survie décrit dans la littérature (60%). L'ensemble de ces résultats est présenté dans la figure 56.

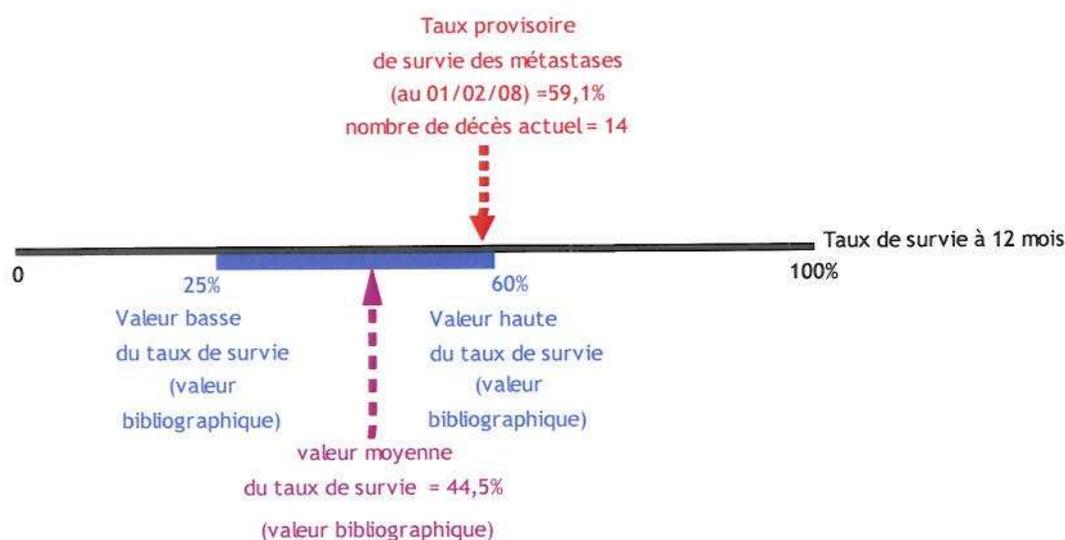


Figure 56 : Taux provisoire de survie à 12 mois des patients porteurs de métastases et traités par radiochirurgie

En conclusion, les taux et délais de survie observés dans la cohorte des patients traités pour métastases cérébrales au CRRS à la date du 12 février 2008 ne sont pas statistiquement différents des taux et délais de survie publiés en littérature internationale.

VI.4. CONCLUSIONS CONCERNANT LES PATIENTS TRAITES POUR METASTASES CEREBRALES

- Les différentes analyses précédentes comparant la survenue des décès et leur délai d'apparition avec les indicateurs de risque de complications radio-induites, ainsi que celles comparant les taux et délais de survie aux données internationales, montrent qu'il ne peut être mis en évidence de relation entre les surdosages et l'évolution des métastases. Les taux provisoires de survie des patients porteurs de métastase sont à la date du 12 février 2008 très élevés, de l'ordre de 59%, ce qui les place dans les meilleurs taux de survie décrits dans la littérature internationale (60%).
- Les 14 décès de la cohorte des 33 patients relevés à la date du 12 février 2008 ne peuvent donc être imputés aux surdosages et reflètent l'évolution classique des pathologies lourdes au pronostic défavorable.

Partie VII

**LES SIGNES FONCTIONNELS ET
L'ETAT PSYCHOLOGIQUE DES PATIENTS**

**DONNEES RECUEILLIES PAR ENQUETE TELEPHONIQUE
SUR LE RESENTI DES PATIENTS**

VII.1. LA COHORTE DES PATIENTS SELECTIONNES OUR L'ENQUETE TELEPHONIQUE

Une cohorte de patients surexposés au CRRS à été sollicitée pour répondre à un questionnaire téléphonique destiné à dépister chez ces patients la présence de signes fonctionnels (céphalées, fatigue, somnolence, etc.) et à apprécier leur état psychologique (angoisse-dépression). Ce questionnaire téléphonique ne permet en aucun cas d'établir un diagnostic. Les réponses reflétant avant tout le ressenti du patient, il doit plutôt être considéré comme un outil d'alerte et de dépistage.

Sur les 145 patients de la cohorte initiale de patients surexposés au CRRS, seul 108 d'entre eux ont été sollicités pour répondre au questionnaire téléphonique. Les patients porteurs de pathologies lourdes (métastases cérébrales-gliomes) n'ont pas été contactés ainsi que les familles des patients décédés.

La fourchette d'âge des patients questionnés (n=108) s'échelonne de 13 à 88 ans. Cette population de patients est constituée de 62 femmes (57,4%) et 46 hommes (42,6%). Pour les patients les plus jeunes ce sont les parents qui ont répondu au questionnaire.

Les 108 patients ont été questionnés sur une période de 3 jours du 30 janvier au 1^{er} février 2008 par une quinzaine de chercheurs biologistes de l'IRSN. 90 questionnaires à caractère strictement confidentiel ont pu ainsi être recueillis soit un taux de réalisation de 83,3 %.

VII.2. LE QUESTIONNAIRE TELEPHONIQUE

Le questionnaire a été établi à partir de trois questionnaires couramment utilisés en oncologie et en neurologie :

- *The functional Assessment of Cancer Therapy Scale*, adapté aux patients porteurs de tumeurs cérébrales (FACT-BR), M.A. Weitzner and al, *Cancer*, 75: 1151-1161 (1995) auquel a été ajouté le module fatigue du FACT-F, S.B. Yellen and al, *J of pain and symptom management*, 13 :63-74 (1997) ;
- Le Questionnaire H.A.D (Hospital Anxiety and Depression scale). A.S. Zigmund and al., *Acta Psycho Scand*, 67: 361-370 (1983) ;
- *L'Echelle de Somnolence d'Epworth*. M.W. Johns (1991).

Ce questionnaire comprend différents critères permettant d'apprécier le ressenti du patient concernant le bien être fonctionnel, la performance cérébrale, l'état de fatigue, l'état de somnolence, la fréquence des céphalées et l'état d'anxiété et de dépression.

Chacun de ces critères est évalué par une série de questions quantifiées sur des échelles de niveaux (de 0 à 4 ou 0 à 3 selon les critères) puis un score est établi par critères en fonction des réponses.

Les questions posées pour chacun des critères sont présentées ci-dessous :

a) Questions issues de “The functional Assessment of Cancer Therapy Scale” (FACT)

Pour ces questions l'échelle est de 5 niveaux : niveau 0 = pas du tout ; niveau 1 = un petit peu ; niveau 2 = de temps en temps ; niveau 3 = souvent et niveau 4 = très souvent.

Le score est égal à la moyenne des réponses.

Six questions permettent d'apprécier le ressenti des patients concernant leur **bien être fonctionnel** :

- « Je ne suis plus capable de travailler » ;
- « Mon travail est devenu ennuyeux » ;
- « Je ne peux plus me réjouir de l'instant présent » ;
- « Je dors mal » ;
- « Je ne peux plus pratiquer mes loisirs habituels » ;
- « Je n'apprécie plus ma qualité de vie actuelle ».

Seize questions permettent d'apprécier le ressenti des patients concernant leur **performance cérébrale** :

- « Je ne peux plus me concentrer » ;
- « Je fais des crises d'épilepsie » ;
- « Je ne peux pas me souvenir des choses récentes » ;
- « J'ai l'impression de ne plus arriver à faire des choses que je faisais avant » ;
- « Ma vue a diminué » ;
- « Je me sens dépendant des autres » ;
- « J'entends moins bien qu'avant » ;
- « Je cherche mes mots » ;
- « J'ai du mal à exprimer mes pensées » ;
- « J'ai l'impression d'avoir changé de personnalité » ;
- « J'ai du mal à rassembler mes idées » ;
- « J'ai besoin d'aide pour les activités quotidiennes (manger, me laver...) » ;
- « J'ai du mal à mettre mes idées en application » ;
- « Je ne suis plus capable de lire comme avant » ;
- « Je ne suis plus capable d'écrire comme avant » ;
- « Je ne peux plus conduire comme avant ».

Neuf questions permettent d'apprécier le ressenti des patients concernant leur **état de fatigue** :

- « Je me sens fatigué » ;
- « Je me sens mou » ;
- « Je me sens lessivé » ;
- « J'ai du mal à débiter une activité » ;
- « J'ai du mal à finir une activité » ;
- « Je n'ai plus la motivation pour réaliser mes activités habituelles » ;
- « Ca me désole d'être trop fatigué pour réaliser ce que je veux » ;
- « Je suis obligé de limiter ma vie sociale à cause de ma fatigue » ;
- « Je suis obligé de dormir dans la journée ».

b) Questions issues de l'échelle de Somnolence d'Epworth

Ces questions ont été posées uniquement lorsque le patient a indiqué qu'il était contraint de dormir dans la journée.

L'échelle est de 4 niveaux : niveau 0 = non, niveau 1 = rarement, niveau 2 = assez souvent, niveau 3 = souvent. Le score établi par critère est égal à la moyenne des réponses.

Huit items permettent d'apprécier le ressenti des patients concernant leur état de **somnolence** : «Vous arrive-t-il de vous endormir ou de somnoler dans les situations suivantes ? » :

- « Assis en train de lire » ;
- « En regardant la télévision » ;
- « Assis inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion) » ;
- « Passager d'une voiture ou d'un transport en commun roulant depuis au moins une heure sans arrêt » ;
- « Allongé l'après-midi lorsque les circonstances permettent de se reposer » ;
- « En position assise au cours d'une conversation avec un proche » ;
- « En position assise au calme après un repas » ;
- « Au volant d'une voiture immobilisée quelques minutes dans un embouteillage ».

c) Une évaluation spécifique des céphalées a été ajoutée au questionnaire

Les céphalées ont été évaluées en 5 niveaux : jamais, 1 fois par mois, 1 fois par semaine, 2 fois par semaine, plus de 2 fois par semaine.

d) Questionnaire H.A.D (Hospital Anxiety and Depression scale)

Pour ces questions, l'échelle est de 4 niveaux. Le score est égal à la somme des réponses apportées. Trois catégories de patients ont ainsi été distinguées :

- Score < 13 : patient sans trouble de l'adaptation ni signe de dépression ;
- 13 < score < 19 : patient pouvant présenter des troubles de l'adaptation et une dépression mineure ;
- Score > 19 : patients pouvant présenter une dépression majeure.

Sept questions permettent d'apprécier le ressenti du patient concernant son état d'**anxiété** :

- « Je me sens tendu ou énervé » ;
- « J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait arriver » ;
- « Je me fais du souci » ;
- « Je peux rester tranquillement au repos et me sentir détendu » ;
- « J'éprouve des sensations de peur et j'ai comme une boule dans la gorge » ;
- « Je ne tiens pas en place » ;
- « J'éprouve des sensations soudaines de panique ».

Sept questions permettent d'apprécier le ressenti du patient concernant son état de **dépression** :

- « J'ai toujours autant de plaisir à faire les choses qui me plaisent habituellement » ;

- « Je sais rire et voir le côté amusant des choses » ;
- « Je me sens gai et de bonne humeur » ;
- « J'ai l'impression de fonctionner au ralenti » ;
- « Je ne m'intéresse plus à mon apparence » ;
- « Je me réjouis à l'avance de faire certaines choses » ;
- « Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision ».

VII.3. ANALYSE DES DONNEES

VII.3.1. Les signes fonctionnels et le ressenti psychologique de la cohorte générale (n=90)

Les signes fonctionnels et le ressenti psychologique de la cohorte globale toutes pathologies confondues ont été représentés sur la figure 57 en fonction des 6 critères : céphalées, fatigue, somnolence, diminution des performances cérébrales, diminution du bien-être fonctionnel, score anxiété-dépression.

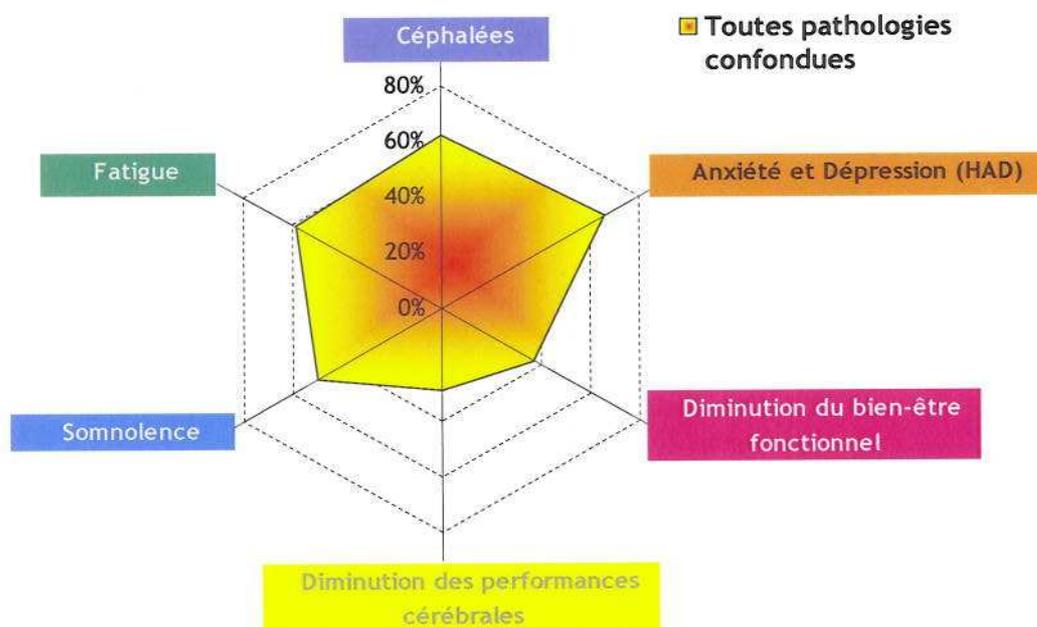


Figure 57 : Répartition de la cohorte générale des patients (toutes pathologies confondues) en fonction de leur ressenti pour chacun des 6 critères retenus.

Sur chaque branche de la figure en radar est représenté le pourcentage des patients dont les scores sont supérieurs aux valeurs suivantes : céphalées : au moins deux fois par semaine ; fatigue >2 ; somnolence >2 ; diminution des performances cérébrales >2 ; diminution du bien être fonctionnel >2 ; anxiété-dépression >13.

- 62,4% des patients signalent des céphalées au moins deux fois par semaine, dont 52,9% plus de 2 fois par semaine nécessitant très souvent un traitement médicamenteux ;
- 58,9% des patients ressentent fréquemment à très fréquemment un état de fatigue prononcé ;

- La moitié des patients déclare ressentir souvent à très souvent un état de somnolence ;
- Une minorité de patients (37,1%) ressentent une diminution de leur bien être fonctionnel ;
- Il en est de même pour les performances cérébrales. Ainsi, chez 71,1% des patients les performances cérébrales ne seraient pas ou peu affectées. Les performances cérébrales ne seraient très souvent affectées que chez seulement 3,3% des patients ;
- Le score HAD reflétant l'état d'anxiété et de dépression des patients s'élève à 65,5%. 24,4% des patients pourraient présenter des troubles de l'adaptation et de dépression mineure et 41,1% des patients pourraient présenter un épisode dépressif majeur.

VII.3.2. Les signes fonctionnels et le ressenti psychologique de la cohorte en fonction des pathologies

Une analyse des signes fonctionnels et du score anxiété-dépression des 90 patients en fonction de leur pathologie a été réalisée (Figure 58). Les patients ont été répartis selon les 5 pathologies : les neurinomes, les MAV, les méningiomes para-sellaires, les méningiomes sous-tentoriels, les méningiomes supra-tentoriels.

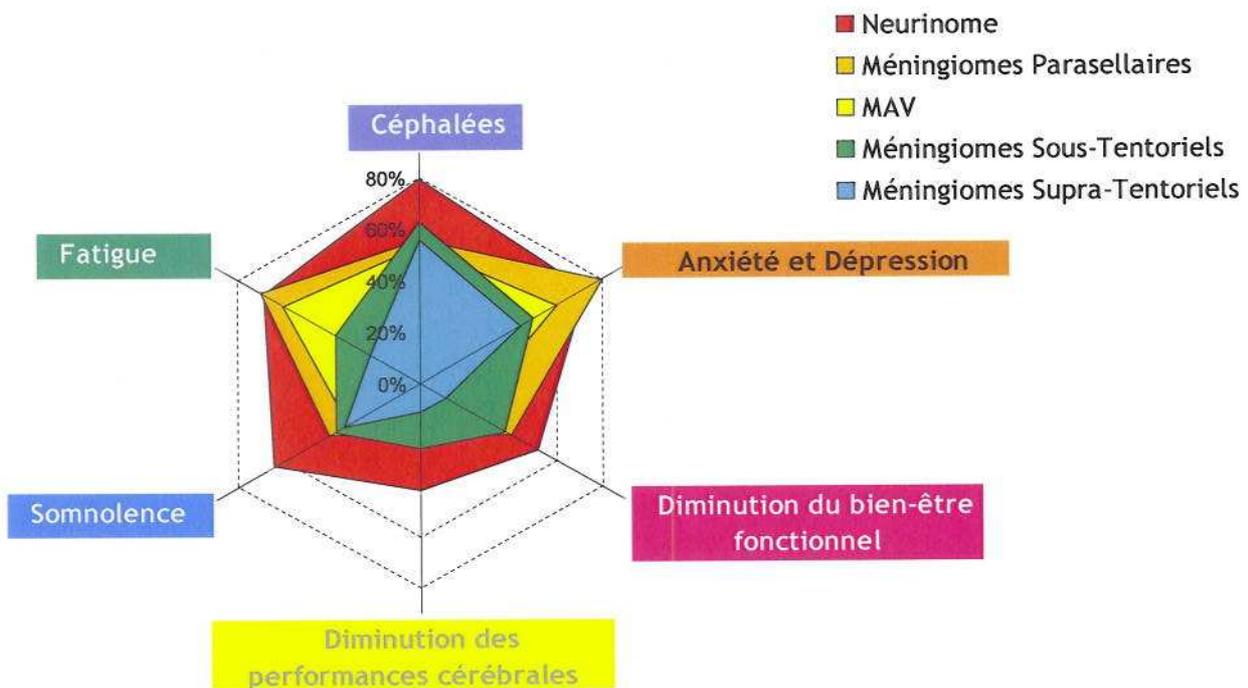


Figure 58 : Répartition de la cohorte générale des patients en fonction de leur pathologie (neurinome, méningiomes para-sellaire, supra-tentoriel et sous-tentoriel et MAV) pour chacun des 6 critères retenus.

Sur chaque branche de la figure en radar est représenté le pourcentage des patients dont les scores sont supérieurs aux valeurs suivantes : céphalées : au moins deux fois par semaine ; fatigue >2 ; somnolence >2 ; diminution des performances cérébrales >2 ; diminution du bien être fonctionnel >2 ; anxiété-dépression >13.

L'analyse de la figure 58 révèle que ce sont les patients atteints de neurinome qui présentent un ressenti psychologique plus important. Une analyse de variance montre que les patients traités pour neurinome peuvent être statistiquement différenciés des autres patients de la cohorte pour ce qui concerne les signes fonctionnels. Leur score anxiété-dépression est très élevé et pourrait être lié à la sur-morbidité neurologique généralement observée au niveau des nerfs crâniens, certains patients présentant aussi une sémiologie douloureuse, plus volontiers génératrice d'un syndrome dépressif.

Les pathologies autres que les neurinomes peuvent être classées par ordre croissant d'importance de leurs signes fonctionnels et de leur score anxiété-dépression. Les patients atteints de méningiome supratentoriels ont les pourcentages les plus faibles, ils sont suivis des méningiomes sous-tentoriels, des malformations artério-veineuses et des méningiomes para-sellaires.

VII.3.3. Les signes fonctionnels et le ressenti psychologique de la cohorte en fonction des critères et par pathologie

Une analyse des signes fonctionnels critère par critère et du score anxiété-dépression a été réalisée pour la cohorte globale et par pathologie. Les effectifs par catégorie étant parfois très limités, aucun test statistique n'a pu être appliqué pour cette analyse. Les résultats ne peuvent donc être interprétés qu'en termes de tendance.

Céphalées

- Jamais
- 1 fois par mois
- 1 fois par semaine
- 2 fois par semaine
- Supérieur à 2 fois par semaine

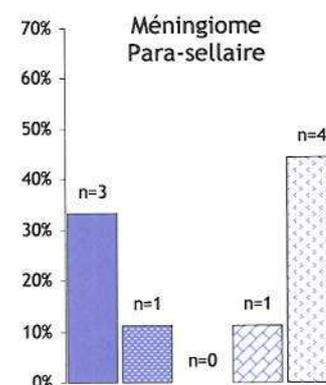
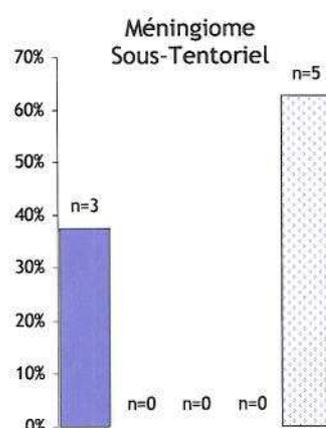
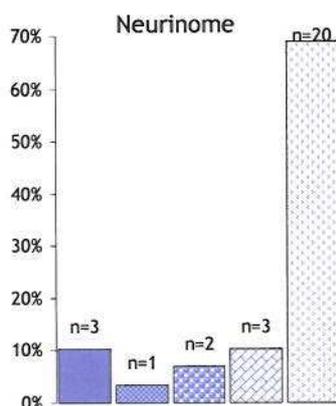
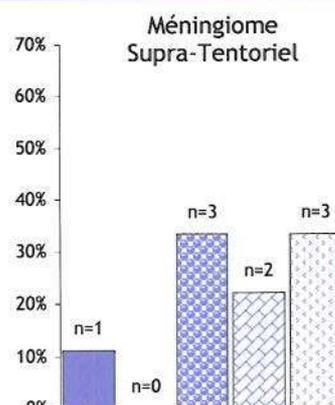
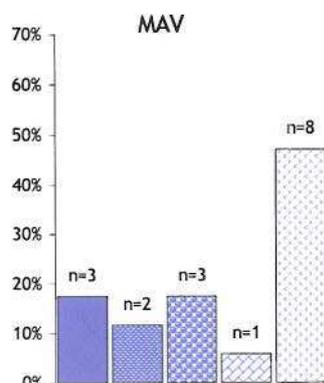
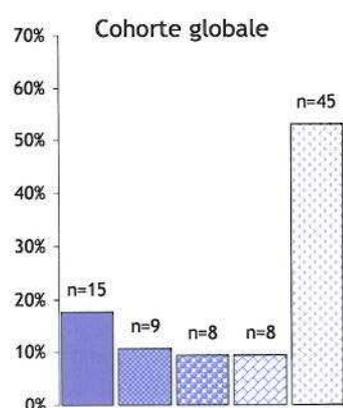


Figure 59 : Histogramme de répartition de la fréquence des céphalées dans la cohorte globale et selon les différentes pathologies (neurinome, MAV, méningiomes supra-tentoriel, sous-tentoriel et para-sellaire). Les résultats sont exprimés en pourcentage de la population étudiée dans chaque catégorie. Sur chaque histogramme est reporté le nombre de patients.

Une majorité des patients (62,4%) semble souffrir de céphalées au moins 2 fois par semaine.

Cette tendance s'observe particulièrement chez les pathologies ayant comme organes à risque les nerfs crâniens ou le tronc cérébral, notamment pour les neurinomes (79,3%) et pour les méningiomes sous-tentoriels (62,5%).

La fréquence des céphalées semble moindre dans les pathologies ayant seulement le parenchyme cérébral comme organe à risque, notamment pour les MAV (52,9%).

Fatigue

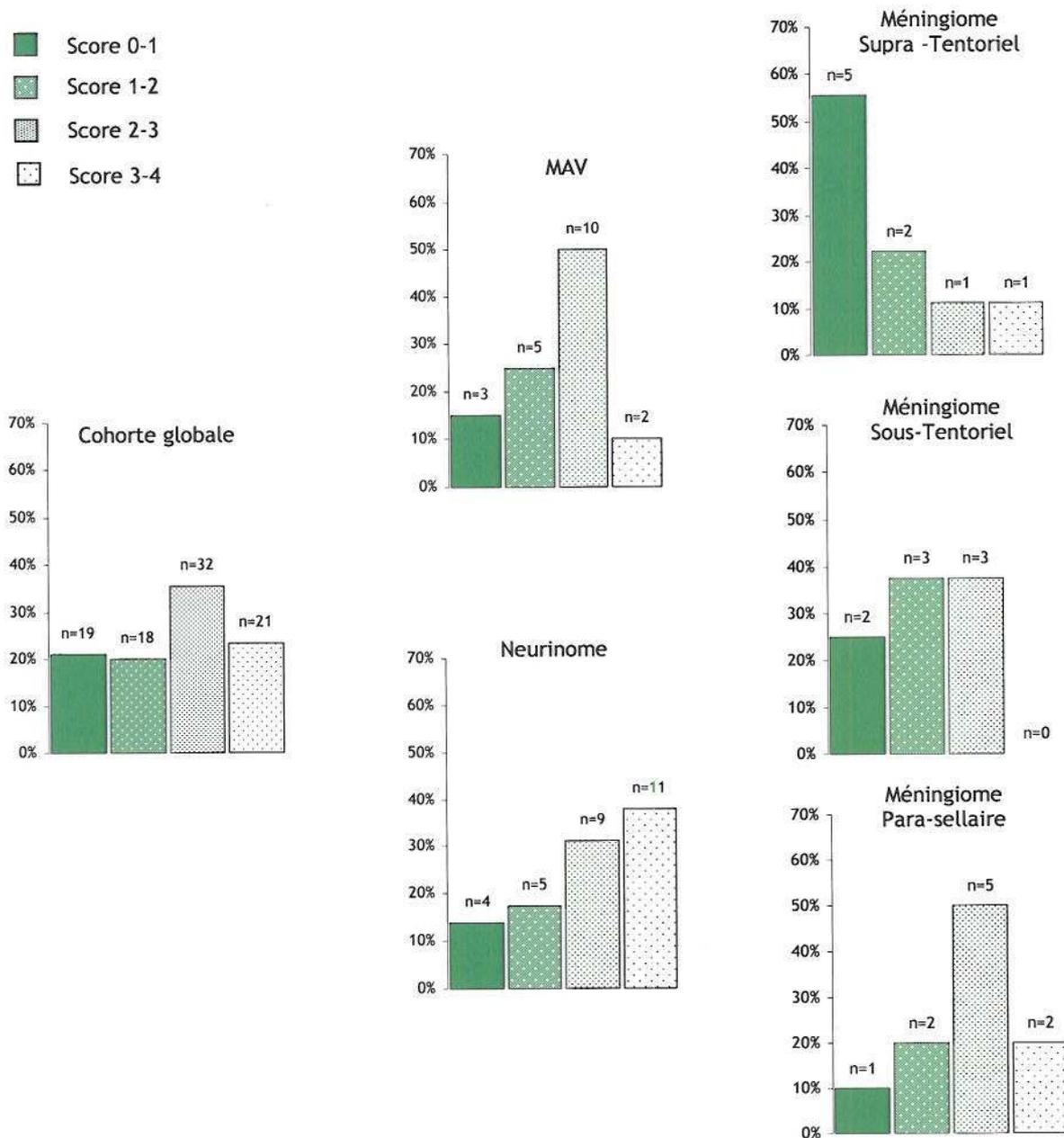
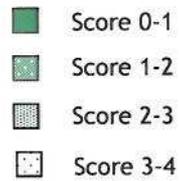


Figure 60 : Histogramme de répartition des scores de ressenti de l'état de fatigue dans la cohorte globale et selon les différentes pathologies (neurinome, MAV, méningiomes supra-tentoriel, sous-tentoriel et para-sellaire). Les résultats sont exprimés en pourcentage de la population étudiée dans chaque catégorie. Sur chaque histogramme est reporté le nombre de patients.

L'état de fatigue des patients est évalué selon l'échelle FACT-F (*Functional Assessment of Cancer Therapy*). Un pourcentage important de patients (58,9%) semble ressentir souvent un état de fatigue (Score 2-4). Ce ressenti ne semble pas différer notablement selon la localisation anatomique de la lésion ou la nature des organes à risque pour les pathologies autres que les neurinomes. 37,9% des patients atteints de neurinome sont dans un état de fatigue important voir quasi permanent (Score 3-4). Ce pourcentage est à comparer au pourcentage relativement plus faible obtenu pour les autres pathologies : 0% pour les méningiomes sous-tentoriels, 11,1% pour les supra-tentoriels, 10% pour les MAV et 20% pour les méningiomes para-sellaires (figure 60).

Somnolence

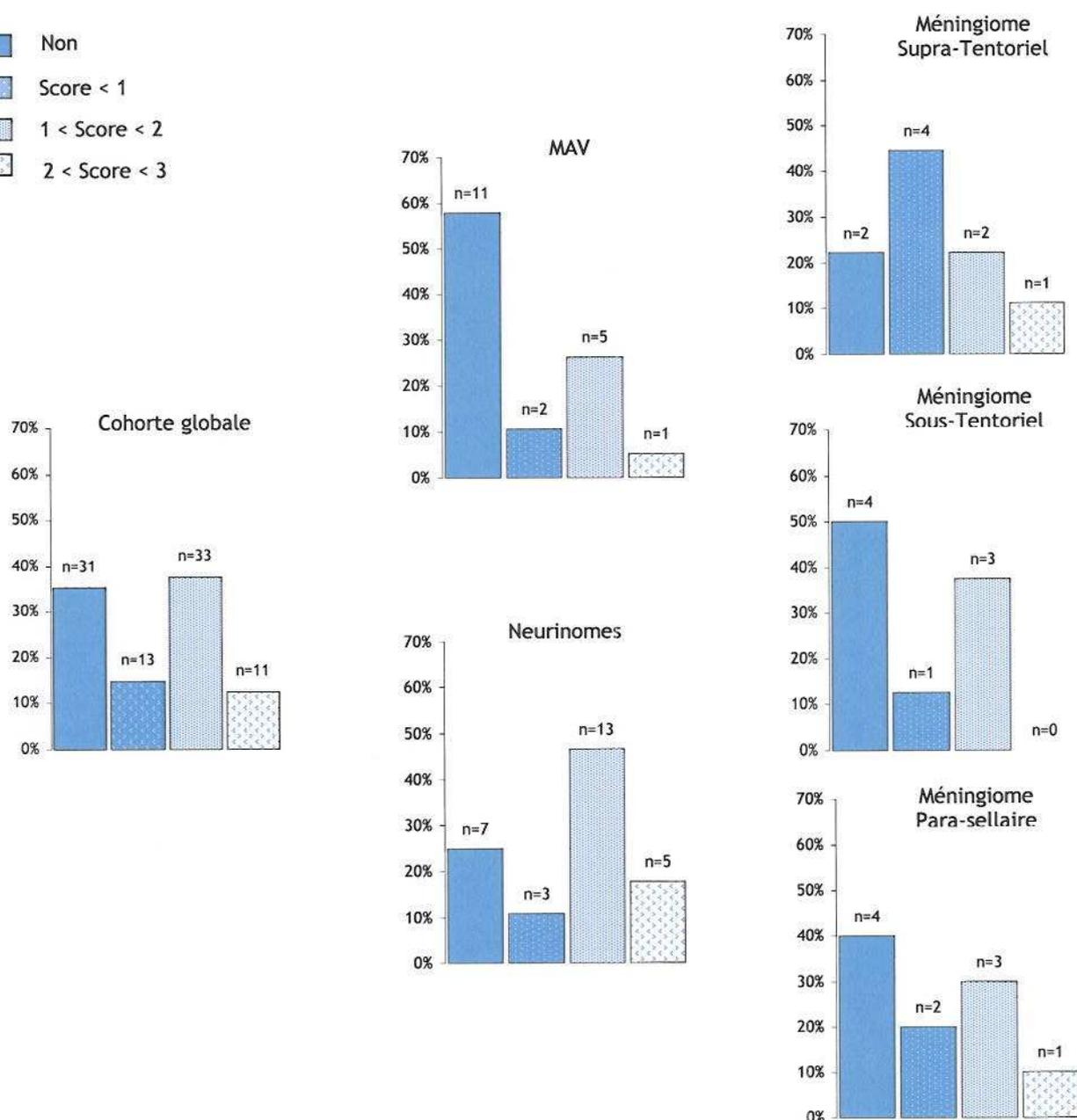
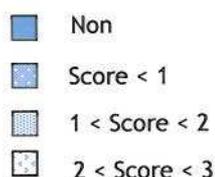


Figure 61 : Histogramme de répartition des scores de ressenti de somnolence dans la cohorte globale et selon les différentes pathologies (neurinome, MAV, méningiomes supra-tentoriel, sous-tentoriel et para-sellaire). Les résultats sont exprimés en pourcentage de la population étudiée dans chaque catégorie. Sur chaque histogramme est reporté le nombre de patients.

L'état de somnolence des patients est évalué selon l'échelle d'Epworth uniquement lorsque les patients ont indiqué que leur état de fatigue les contraignait à dormir dans la journée. 50% des patients déclarent ressentir souvent à très souvent un état de somnolence. Le profil des neurinomes se singularise encore des autres pathologies. 64,3% des neurinomes déclarent ressentir souvent à très souvent un état de somnolence. Pour les autres pathologies, ce pourcentage varie entre 31,6% pour les MAV et 40% pour les méningiomes para-sellaires.

Performances cérébrales

- Score 0-1
- Score 1-2
- Score 2-3
- Score 3-4

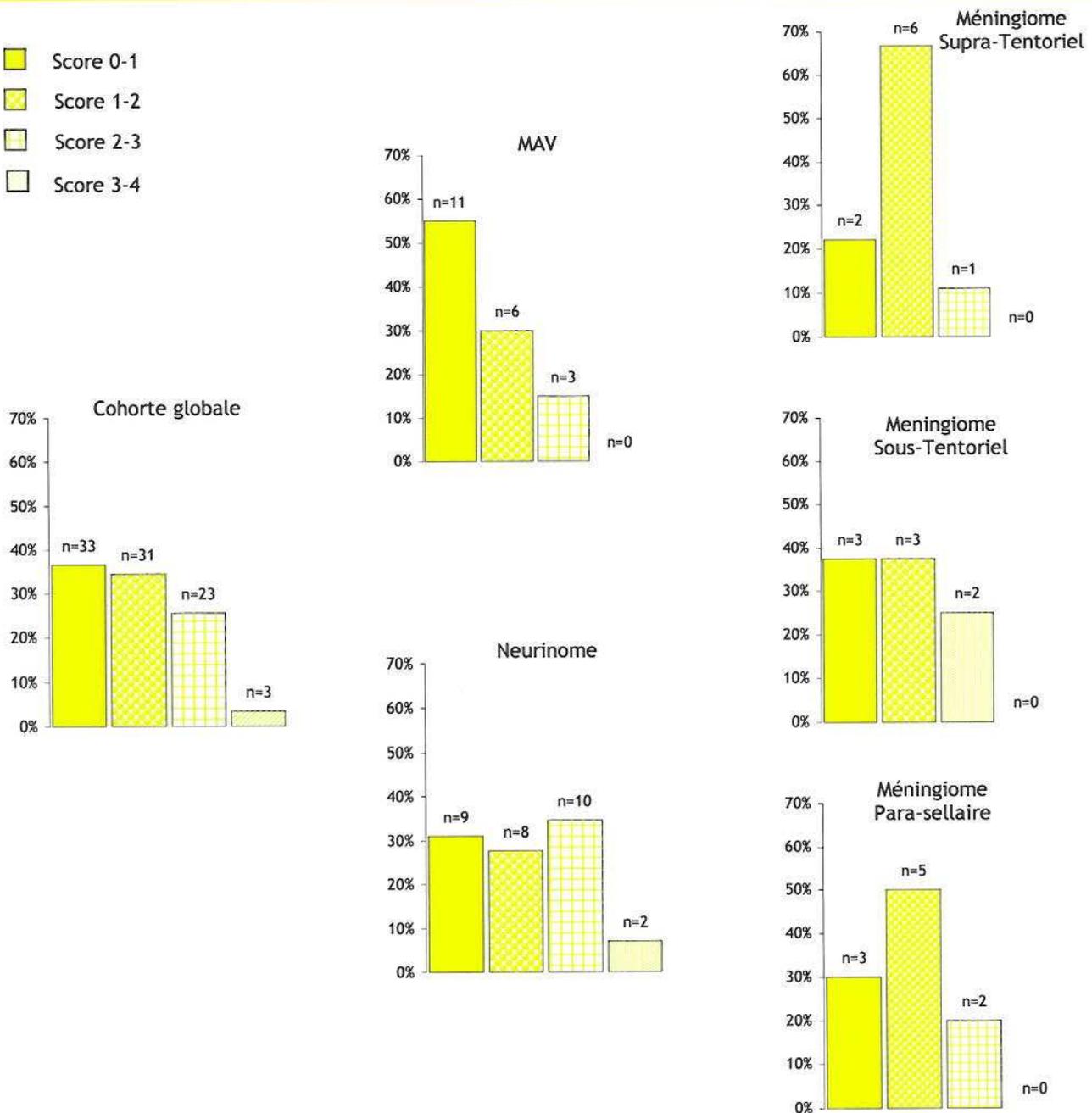


Figure 62 : Histogramme de répartition des scores de ressenti des performances cérébrales dans la cohorte globale et selon les différentes pathologies (neurinome, MAV, méningiomes supra-tentoriel, sous-tentoriel et para-sellaire). Les résultats sont exprimés en pourcentage de la population étudiée dans chaque catégorie. Sur chaque histogramme est reporté le nombre de patients.

Les performances cérébrales des patients sont évaluées selon l'échelle FACT-BR (*Functional Assessment of Cancer Therapy*). Globalement, on notera l'absence de modification des performances cérébrales pour la majorité des patients (64%). Les performances cérébrales des patients porteurs d'un neurinome semblent cependant beaucoup plus altérées en comparaison des autres pathologies. 6,9% des patients Neurinomes présentent un score élevé en termes de diminution de leur performance cérébrale (score 3-4) alors que ce pourcentage est nul pour toutes les autres pathologies.

Bien-être fonctionnel

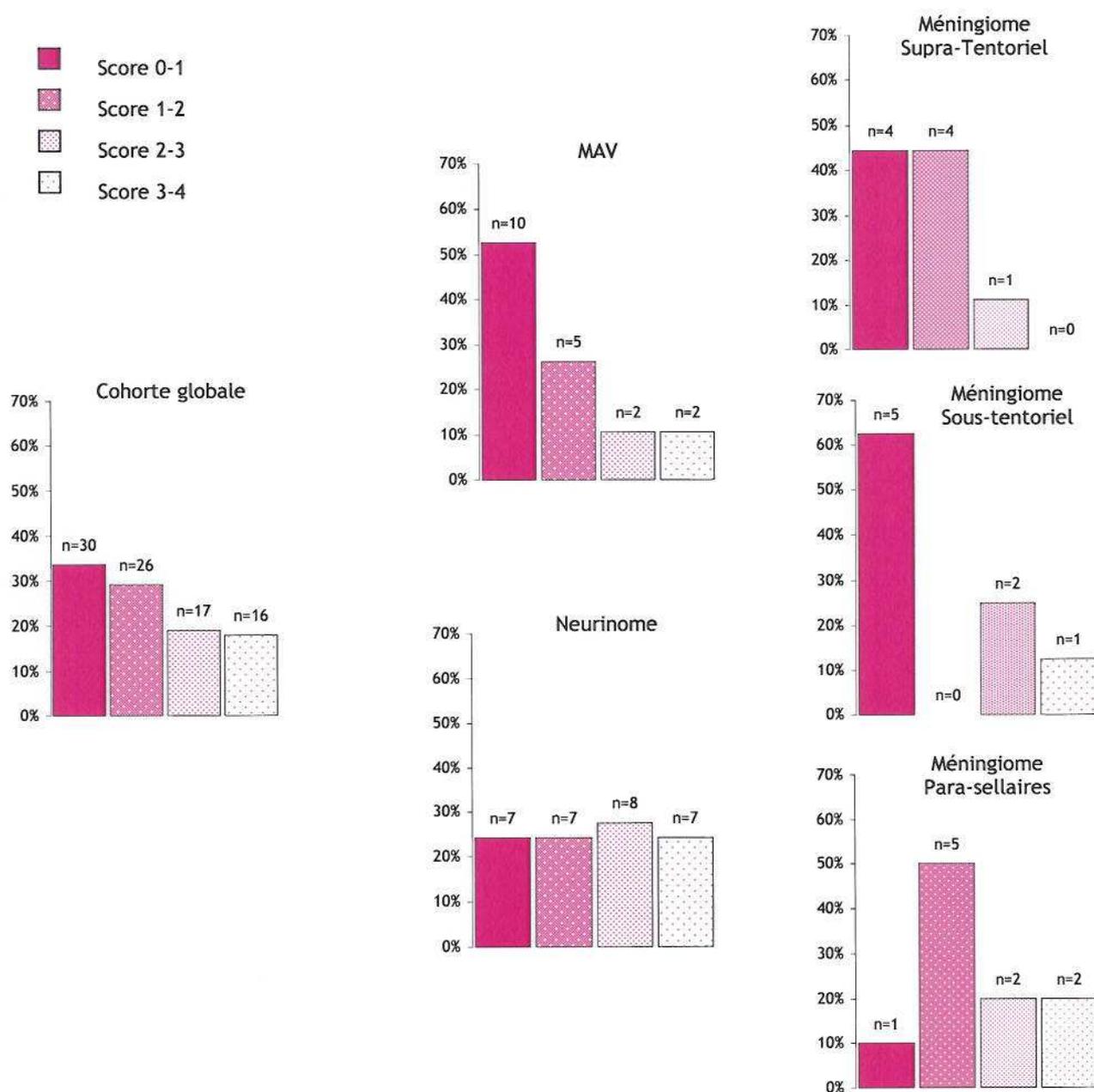


Figure 63 : Histogramme de répartition des scores de ressenti du bien-être fonctionnel dans la cohorte globale et selon les différentes pathologies (neurinome, MAV, méningiomes supra-tentorial, sous-tentorial et para-sellaire). Les résultats sont exprimés en pourcentage de la population étudiée dans chaque catégorie. Sur chaque histogramme est reporté le nombre de patients.

Le bien être fonctionnel des patients est évalué selon l'échelle FACT (*Functional Assessment of Cancer Therapy*). Une minorité de patients (37,1%) ressent un bien être fonctionnel altéré. Le profil des patients traités pour neurinome se distingue à nouveau des autres pathologies. 51,7% des patients traités pour neurinome ont un score supérieur à 2 en comparaison par exemple au 11,1% des méningiomes supra-tentoriels et au 21% des MAV.

Anxiété et de dépression (score HAD)

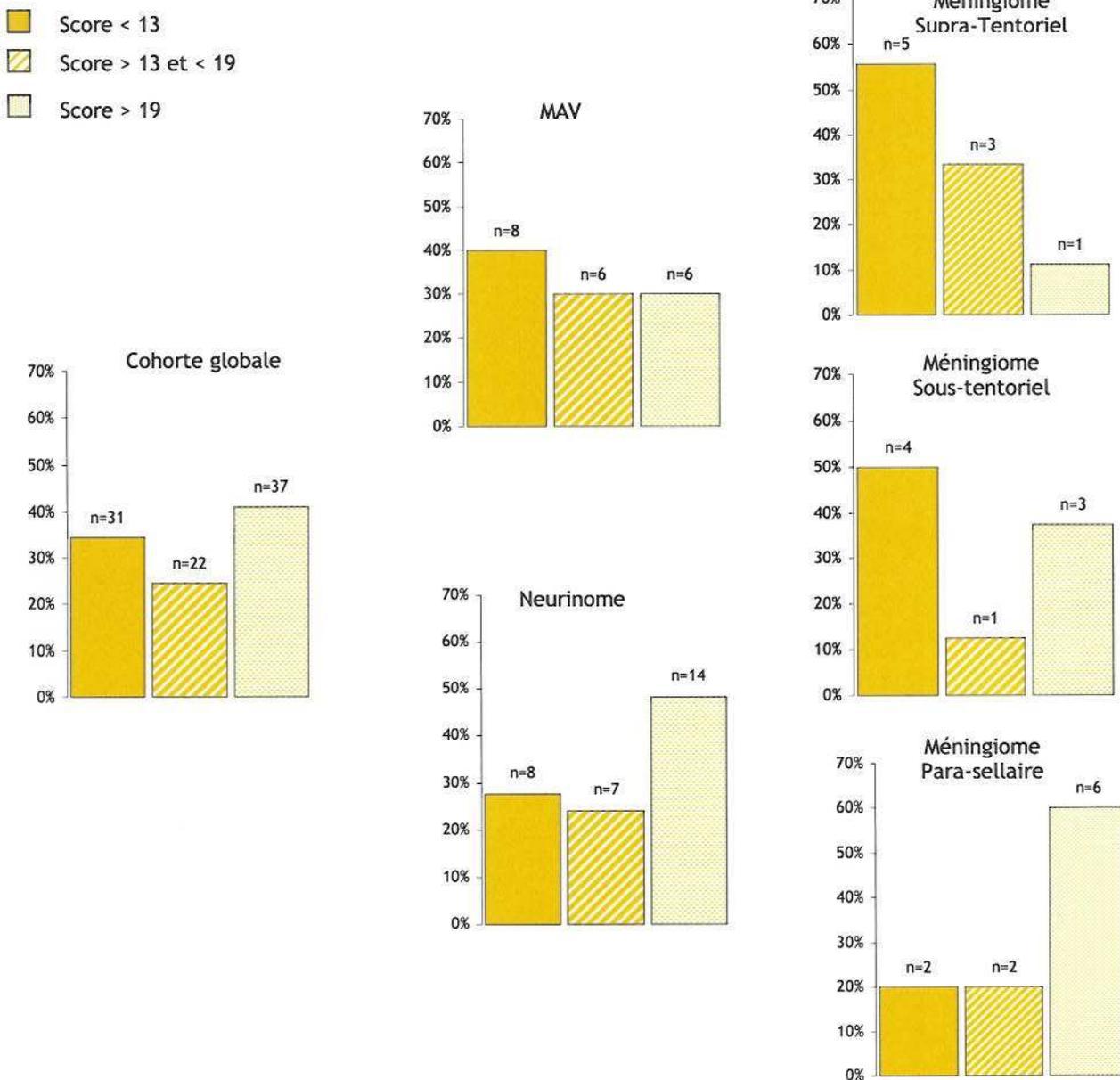


Figure 64 : Histogramme de répartition des scores de l'échelle HAD (anxiété-dépression) dans la cohorte globale et selon les différentes pathologies (neurinome, MAV, méningiomes supra-tentoriel, sous-tentoriel et para-sellaire). Les résultats sont exprimés en pourcentage de la population étudiée dans chaque catégorie. Sur chaque histogramme est reporté le nombre de patients.

L'état d'anxiété et de dépression des patients est évalué selon l'échelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*). 24,4% des patients expriment un ressenti qui pourrait évoquer des troubles de l'adaptation voire une dépression mineure (Score HAD > 13 et < 19) et 41,1% des patients expriment un ressenti qui pourrait évoquer un épisode dépressif majeur (Score HAD > 19). Les patients traités pour neurinome présentent les scores HAD les plus élevés avec 48,3% des patients susceptibles de présenter un épisode dépressif majeur et 24,1% des troubles de l'adaptation ou une dépression mineure. Seuls les méningiomes para-sellaires présentent un score HAD similaire aux neurinomes.

VII.4. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Un questionnaire téléphonique de 54 questions réalisé du 30 janvier au 1^{er} février 2008 a permis d'évaluer les signes fonctionnels (céphalées, fatigue, somnolence, diminution des performances cérébrales, bien-être fonctionnel) ainsi que l'état psychologique (anxiété-dépression) de 90 patients de la cohorte globale. Les patients porteurs de pathologies lourdes (métastases cérébrales-gliomes) n'ont pas été sollicités ainsi que les familles des patients décédés.

Ce questionnaire téléphonique ne permet en aucun cas d'établir un diagnostic. Les réponses en effet, reflètent avant tout le ressenti du patient. Ce questionnaire doit en conséquence plutôt être considéré comme un outil d'alerte et de dépistage.

De plus, le même type de questionnaire n'ayant pu être réalisé sur une population témoin également traitée par radiochirurgie et présentant les mêmes pathologies mais non surdosée, les résultats des questionnaires ne peuvent être statistiquement reliés aux surdosages.

Il n'en demeure pas moins qu'il se dégage de l'analyse des résultats un certain nombre d'éléments.

- Les scores de certains signes fonctionnels dans l'ensemble de la cohorte paraissent élevés en particulier les céphalées et la fatigue.
- L'analyse de variance montre que les scores les plus élevés des signes fonctionnels et de l'état psychologique (anxiété-dépression) des patients atteints d'un neurinome peuvent être statistiquement différenciés de ceux des patients traités pour les autres pathologies. Les patients traités pour neurinome seraient de toute la cohorte ceux dont les signes fonctionnels sont les plus importants et ceux qui auraient la répercussion psychologique la plus marquée. Ces résultats pourraient s'expliquer par l'importance des complications symptomatiques (atteinte des nerfs crâniens) chez ces patients.
- Certains patients lors des entretiens téléphoniques ont exprimé le désir d'avoir un suivi psychologique.

L'IRSN recommande donc que les résultats de ces questionnaires soient portés à la connaissance d'experts en neurologie et en psychologie afin qu'une démarche de diagnostic soit mise en place pour confirmer ou infirmer ces résultats, et pour décider si un suivi psychologique de la cohorte globale ou seulement de la cohorte des neurinomes doit être mis en place.

Partie VIII

CONCLUSIONS GENERALES

et

RECOMMANDATIONS

VIII. CONCLUSIONS GENERALES

L'accident de radiochirurgie stéréotaxique au centre hospitalier universitaire de Toulouse a impliqué une cohorte de 145 patients traités au niveau du système nerveux central pour des tumeurs bénignes (neurinomes, méningiomes, adénomes hypophysaires), malignes (métastases cérébrales, gliomes) et des lésions vasculaires (malformations artério-veineuses).

L'impact sanitaire de cet accident en termes de complications neurologiques secondaires radio-induites est complexe à appréhender pour plusieurs raisons :

- 1) Les surdosages ne sont pas constants, leur fourchette est large et ils sont très variables d'un patient à l'autre. Ces surdosages, dus à une erreur initiale d'étalonnage de l'accélérateur à sa mise en service, sont dépendent du volume de la lésion traitée. Ils sont très élevés quand la lésion est de petit volume inférieur à $0,5 \text{ cm}^3$ (le coefficient de surdosage peut atteindre la valeur de 3) et ils sont peu élevés quand le volume de la lésion est supérieur à 10 cm^3 (le coefficient de surdosage devient inférieur à 1,1).
- 2) Les complications neurologiques radio-induites et en particulier la radionécrose cérébrale apparaissent plusieurs années après l'irradiation cérébrale. Le recul moyen de cet accident étant de 1 an environ, les complications neurologiques observées aujourd'hui chez certains patients ne reflètent en rien l'impact définitif de l'accident. Seule une analyse de risque peut être réalisée à ce jour à partir des données cliniques des patients. L'objectif de cette analyse de risque est de faire une projection théorique de l'impact sanitaire de l'accident qui, en tout état de cause, ne sera définitivement connue que 5 ans après la surexposition.
- 3) Les patients ayant été traités pour des tumeurs diverses avec une localisation anatomique très variable d'un patient à l'autre, le risque d'apparition de complications neurologiques pourra être très différent d'un patient à l'autre. Néanmoins deux grandes classes de complications peuvent être dégagées :
 - les complications impliquant les nerfs crâniens se traduisant par des déficits au niveau de certains nerfs crâniens tels les voies optiques, le nerf facial, le nerf trijumeau, le nerf cochléo-vestibulaire,
 - Les complications impliquant le parenchyme cérébral et pouvant se traduire par des anomalies fonctionnelles visibles en imagerie (œdème réactionnel, rupture de la barrière hémato-encéphalique) parfois réversibles mais aussi par des radionécroses, accompagnées ou non de déficits sensito-moteurs, qui sont la complication la plus redoutée.

L'analyse de risque réalisée par l'IRSN dans un tel contexte permet néanmoins de mettre en évidence un certains nombre d'éléments.

1) En radiochirurgie le risque de complication est dépendant à la fois de la dose et du volume.

Aussi ce ne sont pas les patients qui ont été les plus dosés qui ont le risque le plus élevé de faire des complications comme on serait tenté de le croire. En effet les patients les plus surexposés (coefficient de surdosage entre 1,5 et 3) l'ont été sur de très petits volumes de tumeur ou de lésion (< 0,5 cm³). A l'opposé, les patients présentant une lésion de volume très élevé (> 10 cm³) ont été faiblement surexposés (coefficient de surdosage < 1,1); leur risque de voir apparaître des complications est également faible. Ce sont donc les patients ayant un volume de lésions moyen avec un surdosage moyen qui ont le risque théorique le plus élevé de développer des complications secondaires.

2) La cohorte des 145 patients présente à ce jour 18 décès.

14 décès ont été relevés parmi les patients traités pour métastases cérébrales.

Les différentes analyses comparant la survenue des décès et leur délai d'apparition avec les indicateurs de risque de complications radio-induites, ainsi que celles comparant les taux et délais de survie avec les données internationales, montrent qu'il ne peut être mis en évidence de relation entre les surdosages et la survenue et le délai d'apparition des décès. De plus, les taux provisoires de survie des patients porteurs de métastase sont à la date du 12 février 2008 très élevés, de l'ordre de 59%, ce qui les place dans les meilleurs taux de survie décrits dans la littérature internationale (60%).

Les 14 décès de la cohorte des 33 patients traités pour métastases relevés à la date du 12 février 2008 ne peuvent donc être imputés aux surdosages et reflètent l'évolution classique des pathologies lourdes au pronostic défavorable.

2 décès sont liés à des pathologies autres que celles impliquant le système nerveux central et ne peuvent être secondaires aux surexpositions.

2 décès sont liés à des tumeurs cérébrales gliales malignes qui ne sont pas imputables aux surdosages.

3) Cohorte des patients traités pour neurinome du nerf cochléo-vestibulaire

- Cette cohorte présente après un recul moyen de 10 à 21 mois des neuropathies des nerfs crâniens à savoir, le nerf facial VII et le nerf trijumeau V.
 - 48% des patients qui ne présentaient pas de neuropathie avant radiochirurgie ont développé une paralysie faciale de grade modéré à sévère (2 à 6). 26% des patients ont présenté une neuropathie du nerf facial de grade modérément sévère à sévère (4 et 5) ;
 - 28% des patients indemnes de neuropathie pré radiochirurgie ont révélé des troubles de la sensibilité faciale, de l'hypoesthésie à l'anesthésie douloureuse de la face (grade 2 à 4). 15% de la cohorte ont révélé une neuropathie du V de grade élevé avec névralgie (grade 3-4) ;
 - 93% de la cohorte présentait avant radiochirurgie des déficits auditifs du grade 2 au grade 5. Après radiochirurgie le taux de cophose est passé de 19% à 59%.
- Ces différents taux de neuropathie sont très supérieurs aux taux classiques de complications neurologiques attendues en radiochirurgie depuis les années 2000, relevés en littérature internationale. **Cet accroissement de la morbidité neurologique est une conséquence directe des surdosages observés chez les différents patients.**
- Certains patients traités pour neurinome de l'acoustique (n=33) présentent des modifications de l'imagerie neuroradiologique à type de rupture de la barrière hémato-méningée (18%) et d'œdèmes réactionnels (43%) par atteinte au niveau du tronc cérébral et du pédoncule cérébelleux inférieur.
- L'analyse de risque de la cohorte neurinome de l'acoustique a permis de mettre en évidence que les organes à risque et leurs indicateurs associés classiquement utilisés dans la planification du traitement en radiochirurgie des neurinomes à savoir, le tronc cérébral et son indicateur, le volume supérieur à 12 Gy (V12 Gy) certes nécessaires sont insuffisants pour une optimisation du risque de complications secondaires radio-induites. Cet organe à risque doit être complété par un autre organe à risque à savoir, le nerf trijumeau dans son trajet cisternal.
- Dans la cohorte des patients traités pour neurinome de l'acoustique, les 9 patients présentant actuellement une neuropathie du nerf trijumeau ont 50% du volume du nerf dans son trajet cisternal ayant reçu une dose supérieure ou égale à 8 Gy. Ce seuil de 8 Gy pourrait devenir la contrainte de dose associée à ce nouvel organe à risque et celle-ci pourrait être utilisée à l'avenir dans la pratique de la radiochirurgie des neurinomes pour optimiser le risque de neuropathies radio-induites.

- Une cohorte à risque de 8 patients peut être identifiée. Ces patients ne présentent actuellement aucune neuropathie du nerf trijumeau alors que néanmoins ils ont reçu une dose supérieure ou légèrement inférieure à 8 Gy sur 50% du volume de leur trijumeau cisternal.
- Une seconde cohorte à risque concernant les neuropathies du nerf facial peut être identifiée à partir du pourcentage du nerf facial ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy. Une cohorte à risque de 9 patients a pu être identifiée à partir d'un seuil de 77% de nerf facial ayant reçu une dose supérieure à 12 Gy.
- **Au total sur l'ensemble des patients traités pour neurinome de l'acoustique, 13 patients sont à risque de développer une neuropathie du VII ou une neuropathie du V et 2 patients sont à risque de développer à la fois les deux neuropathies.**
- Le volume des œdèmes radio-induits visibles en IRM au niveau du tronc cérébral est en relation exponentielle avec la dose reçue par un volume de parenchyme de 0,4 cm³ situé au niveau du tronc cérébral dans la zone la plus proche de l'isocentre du neurinome.
- L'impact sanitaire des surdosages chez les patients traités pour neurinome de l'acoustique se caractérise par une morbidité clinique significative à la date du 12 février 2008 accompagné ou non d'œdème et/ou de rupture de la barrière hémato-encéphalique visibles en imagerie. Il est à noter que l'évolution des complications radio-induites au niveau du système nerveux central est un processus dynamique. Quelque soit la dose prescrite elles évoluent en trois phases, une phase d'installation où les signes parenchymateux visibles en imagerie et les effets secondaires cliniques peuvent être dissociés, une 2^{ème} phase de stabilisation des effets secondaires et une 3^{ème} phase caractérisée par une régression des œdèmes visibles en imagerie et des signes d'atteinte neurologique ou par l'installation durable de séquelles.
- En conséquence, **l'impact sanitaire définitif des surdosages y compris chez les patients porteurs de neuropathie ne pourra être définitivement établi que dans un délai de 3 à 5 ans après la radiochirurgie.**

4) La cohorte des 25 patients traités pour malformation artério-veineuse (MAV) présente après un recul de 10 à 20 mois :

- une disparition des hémorragies observées avant radiochirurgie chez 62% de la cohorte, une amélioration des déficits sensito-moteurs chez 16% des patients et aucune aggravation des crises comitiales (excepté chez un patient) ;
- après radiochirurgie aucune hémorragie n'a été observée dans la cohorte des patients surexposés. Cette absence d'hémorragie post radiochirurgie ne peut pas être considérée comme un effet bénéfique de la radiochirurgie. En effet une oblitération radio-induite des

MAV ne peut être attendue avant 18 à 24 mois après radiochirurgie. Les MAV chez cette cohorte de patients n'étant pas occluses le risque d'hémorragie reste identique à celui d'une population non traitée ;

- certaines malformations artério-veineuses sont accompagnées de modifications de l'imagerie neuroradiologique à type de rupture de la barrière hémato-encéphalique (24%) ou à type d'œdème (36%).

La cohorte à risque d'apparition secondaire de radionécrose dans les prochaines années (1 à 4 ans) est constituée de 11 patients dont le volume de parenchyme sain avoisinant la MAV et ayant reçu plus de 12 Gy est supérieur ou proche de la valeur seuil de 11 cm³.

Cette analyse de risque reflète l'impact précoce des surexpositions du parenchyme cérébral. Les complications de radionécrose du parenchyme cérébral apparaissent plus tardivement que les neuropathies radio-induites. Cette cohorte devra en conséquence faire l'objet d'une attention particulière pendant les 4 ans à venir (avant et après oblitération de la MAV qui survient classiquement dans les 3 ans après radiochirurgie).

5) Les méningiomes

La cohorte des 30 patients traités pour méningiome se répartit en 3 sous-cohortes : les méningiomes supra-tentoriels (n=10), les méningiomes para-sellaires (n=11) et les méningiomes sous-tentoriels (n=9). Les signes cliniques des patients après un recul moyen de 11 à 17 mois sont :

- au niveau des méningiomes supra-tentoriels : aucun déficit sensito-moteur et un seul patient présente des crises comitiales apparues après radiochirurgie ;
- au niveau des méningiomes para-sellaires : aucune variation de la neuropathie des voies optiques et du nerf moteur oculaire commun avant et après radiochirurgie. 3 patients présentent une régression de leur neuropathie du nerf trijumeau après radiochirurgie.
- au niveau des méningiomes sous-tentoriels : une régression des signes cliniques de neuropathie du nerf trijumeau V présents avant radiochirurgie et un seul patient présente une neuropathie du nerf facial apparue après radiochirurgie. Aucun effet n'a été observé sur le nerf cochléo-vestibulaire sur l'ensemble de la sous-cohorte.

Certains méningiomes sont accompagnés de modifications de l'imagerie neuroradiologique à type de rupture de la barrière hémato-encéphalique chez 33% de la cohorte des méningiomes supra-tentoriels, 36% des méningiomes para-sellaires et 10% des méningiomes sous-tentoriels.

La fréquence des œdèmes réactionnels radio-induits est de 50% pour les méningiomes supra-tentoriels, 45% pour les méningiomes para-sellaires et 10% pour les méningiomes sous-tentoriels.

Le volume des œdèmes radio-induits visibles en IRM au niveau du parenchyme cérébral est en relation exponentielle avec la dose reçue par un volume de parenchyme de 0,4 cm³ situé à proximité du méningiome.

L'analyse de risque de cette cohorte a été réalisée à partir du volume de parenchyme sain ayant reçu plus de 12 Gy en considérant la valeur seuil d'apparition de radionécrose de 10 cm³. La cohorte à risque d'apparition secondaire de radionécrose dans les prochaines années (1 à 4 ans) est constituée de 3 patients pour les méningiomes supra-tentoriels et de 4 patients pour les méningiomes para-sellaires.

Cette analyse de risque reflète l'impact précoce des surexpositions du parenchyme cérébral. Les complications de radionécrose du parenchyme cérébral apparaissent plus tardivement que les neuropathies radio-induites. Cette cohorte devra en conséquence faire l'objet d'une attention particulière pendant les 4 ans à venir.

6) Les adénomes hypophysaires

En conclusion, cette cohorte de 7 patients ayant été traités pour les adénomes hypophysaires semble à ce jour ne pas être une cohorte à risque notable de développer à long terme une radionécrose cérébrale.

7) Les signes fonctionnels et l'état psychologique des patients

Un questionnaire téléphonique de 54 questions réalisé du 30 janvier au 1^{er} février 2008 a permis d'évaluer les signes fonctionnels (céphalées, fatigue, somnolence, diminution des performances cérébrales, bien-être physique) ainsi que l'état psychologique (anxiété-dépression) de 90 patients de la cohorte globale. Les patients porteurs de pathologies lourdes (métastases cérébrales-gliomes) n'ont pas été sollicités ainsi que les familles des patients décédés.

Ce questionnaire téléphonique ne permet en aucun cas d'établir un diagnostic. Les réponses en effet, reflètent avant tout le ressenti du patient. Ce questionnaire doit en conséquence plutôt être considéré comme un outil d'alerte et de dépistage. Enfin, le même type de questionnaire n'ayant pu être réalisé sur une population témoin également traitée par radiochirurgie pour les

mêmes pathologies mais non sur-dosée, les résultats des questionnaires ne peuvent être statistiquement reliés aux surdosages.

Il n'en demeure pas moins qu'il se dégage de l'analyse des données recueillies à partir du ressenti des patients un certain nombre d'éléments :

- Les scores de certains signes fonctionnels dans l'ensemble de la cohorte paraissent élevés en particulier les céphalées et la fatigue.
- L'analyse de variance montre que les scores les plus élevés des signes fonctionnels et de l'état psychologique (anxiété-dépression) des patients atteints d'un neurinome peuvent être statistiquement différenciés de ceux des patients traités pour les autres pathologies. Les patients traités pour neurinome seraient de toute la cohorte ceux dont les signes fonctionnels sont les plus importants et ceux qui auraient la répercussion psychologique la plus marquée.
- Certains patients lors des entretiens téléphoniques ont exprimé le désir d'avoir un suivi psychologique.

RECOMMANDATIONS

L'IRSN recommande que dans les bonnes pratiques de radiochirurgie des neurinomes figure, parmi les organes à risque à côté du tronc cérébral, le nerf trijumeau dans son trajet cisternal et que la dose reçue par 50% du volume du nerf soit l'indicateur de risque d'apparition de neuropathie radio-induite.

L'IRSN recommande qu'un volume de 0,4 ou 0,5 cm³ soit contourné dans le parenchyme cérébral au plus près d'un neurinome ou d'un méningiome sur les imageries IRM lors de la planification du traitement et que soit déterminée la dose minimale reçue par ce volume. Ceci permettra de pronostiquer le volume de l'œdème réactionnel qui pourrait apparaître au niveau du parenchyme cérébral.

L'IRSN recommande que les résultats des questionnaires sur les signes fonctionnels et l'état psychologique des patients réalisé par l'IRSN soient portés à la connaissance d'experts en neurologie et en psychologie afin qu'une démarche de diagnostic soit mise en place pour confirmer ou infirmer la présence des signes fonctionnels décrits par les patients notamment ceux traités pour neurinome, et pour décider si un suivi psychologique de la cohorte globale ou seulement de la cohorte des neurinomes doit être mis en place.

L'IRSN recommande qu'un suivi scientifique de la cohorte soit mis en place afin que le retour d'expérience de cet accident soit le plus riche possible et que les pratiques courantes de radiochirurgie puissent prendre en compte les nouvelles données scientifiques ainsi recueillies.

Le suivi des patients par les différentes équipes médicales est actuellement conforme aux bonnes pratiques de suivi des complications de la radiochirurgie stéréotaxique, mais il n'existe pas encore de suivi de la cohorte dans une perspective scientifique. La cohorte de patients surexposés du CRRS constitue une source inestimable d'informations dans un domaine où les données scientifiques publiées en littérature internationale sont encore incertaines. C'est particulièrement le cas pour les seuils de tolérance de certains organes à risque du système nerveux central. Une exploitation rigoureuse au plan scientifique de la cohorte surexposée du CRRS permettrait de confirmer les nouveaux éléments déjà mis en évidence dans cette expertise, par exemple l'intérêt de développer de nouvelles contraintes de doses sur de nouveaux organes à risque comme le nerf trijumeau et l'intérêt de nouveaux paramètres dosimétriques pour prédire le volume de l'œdème réactionnel radio-induit. Si ces nouveaux éléments se retrouvaient confirmés dans une étude scientifique du suivi de la cohorte, les pratiques en radiochirurgie stéréotaxique courante pourraient être grandement améliorées par la prise en compte de ces nouveaux paramètres.

Ce suivi scientifique de la cohorte serait complexe à organiser car les patients ne sont pas suivis par les mêmes équipes médicales et aussi parce qu'ils résident dans des régions différentes. La mise en place d'un tel suivi scientifique nécessiterait une coordination efficace, par un comité de pilotage par exemple. Il est en effet nécessaire de définir rapidement les objectifs scientifiques du suivi de la cohorte, de mettre en place un protocole à visée scientifique et d'organiser le recueil et la centralisation des données comme, par exemple, celle des données informatiques de l'imagerie neuroradiologique qui ne sont pas encore systématiquement recueillies aujourd'hui. Ce suivi scientifique de la cohorte des patients surexposés du CRRS devrait être réalisé sur une période de 5 ans minimum après la radiochirurgie.

ANNEXE 1

Saisine ASN du 26 juin 2007



DIRECTION DES RAYONNEMENTS
IONISANTS ET DE LA SANTÉ

DEP-DIS-N°0360-2007
Affaire suivie par : David KREMBEL
Tél : 01 40 19 88 44
Fax : 01 40 19 87 70
Mel : David.krembel@asn.fr

Paris, le 26 JUN 2007

Monsieur le Directeur Général de l'Institut
de Radioprotection
Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
BP 17
92262 FONTENAY-AUX-ROSES Cedex

Objet : incident de radiothérapie survenu à l'hôpital de Rangueil du CHU de Toulouse

Dans le cadre de la mission d'inspection qui a été confiée à l'ASN par la Ministre de la santé, de la jeunesse et des sports, concernant l'incident de radiothérapie survenu à l'hôpital de Rangueil du CHU de Toulouse, je sollicite l'expertise de l'IRSN sur les questions suivantes :

1. Vérification des protocoles expérimentaux d'étalonnage des micro faisceaux avant et après correction du dysfonctionnement ;
2. Analyse au plan théorique du risque de complications neurologiques à long terme chez les patients surexposés.

J'attire votre attention sur le fait qu'un premier rapport devra être adressé à la ministre fin juillet 2007. // Aussi, compte tenu de ce délai rapproché, vous voudrez bien me préciser le champ de l'expertise que vous pourrez réaliser avant cette date ainsi que les éventuels délais nécessaires complémentaires pour couvrir l'intégralité de la saisine.

Le Directeur Général
de l'Autorité de Sûreté nucléaire

Jean-Christophe Niel

IRSN/D.G.	
Visa	JR DD V. 27/06/07
Action	DRPH
Copies	JR DSDRS JFL HP
Scans	

Copie interne : Division de Bordeaux

Copie externe : M. le Professeur GOURMELON IRSN/DRPH

www.asn.fr
6, place du Colonel Bourgoin · 75572 Paris cedex 12
Téléphone 01 40 19 86 00 · Fax 01 40 19 86 69

IRSN 27/06/07 00905

ANNEXE 2

**Variation de la dose reçue par le nerf trijumeau (V)
dans son parcours cisternal (Vc)
avec le volume du neurinome**

Pour expliquer la variation de la dose reçue par le nerf trijumeau (V) dans son parcours cisternal (Vc) en fonction du volume du neurinome, le nerf Vc peut être assimilé à une sphère de très petit volume (inférieur à $0,1 \text{ cm}^3$) considérée comme ponctuelle, et la lésion par une sphère dont on fera varier le volume.

I)- Variation de la dose reçue par le nerf Vc avec le volume du neurinome, pour des lésions de petit volume ($< 1 \text{ cm}^3$)

Pour des neurinomes de petit volume, on constate cliniquement que le nerf Vc est éloigné de la lésion d'une dizaine de millimètres en moyenne.

Pour notre modèle, on supposera la distance entre le centre de la lésion et le nerf Vc constante et égale à 1 cm (Figure I).

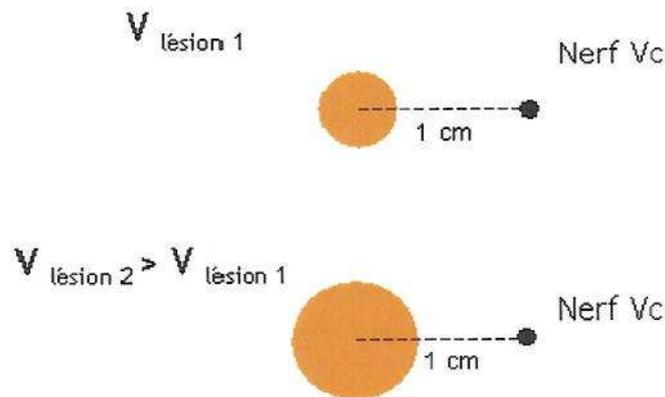


Figure I : Modélisation du neurinome et du nerf trijumeau (V) dans son parcours cisternal (Vc), pour des neurinomes de petit volume

La figure II montre les profils de dose pour trois faisceaux de petites dimensions, adaptés à des lésions de petit volume. Ces profils ont été établis pour une dose maximale prescrite identique, en tenant compte du surdosage lié à l'accident, calculé d'après la formule $S = 1,66 \times V_{\text{lésion}}^{-0,18}$ (voir page 14)

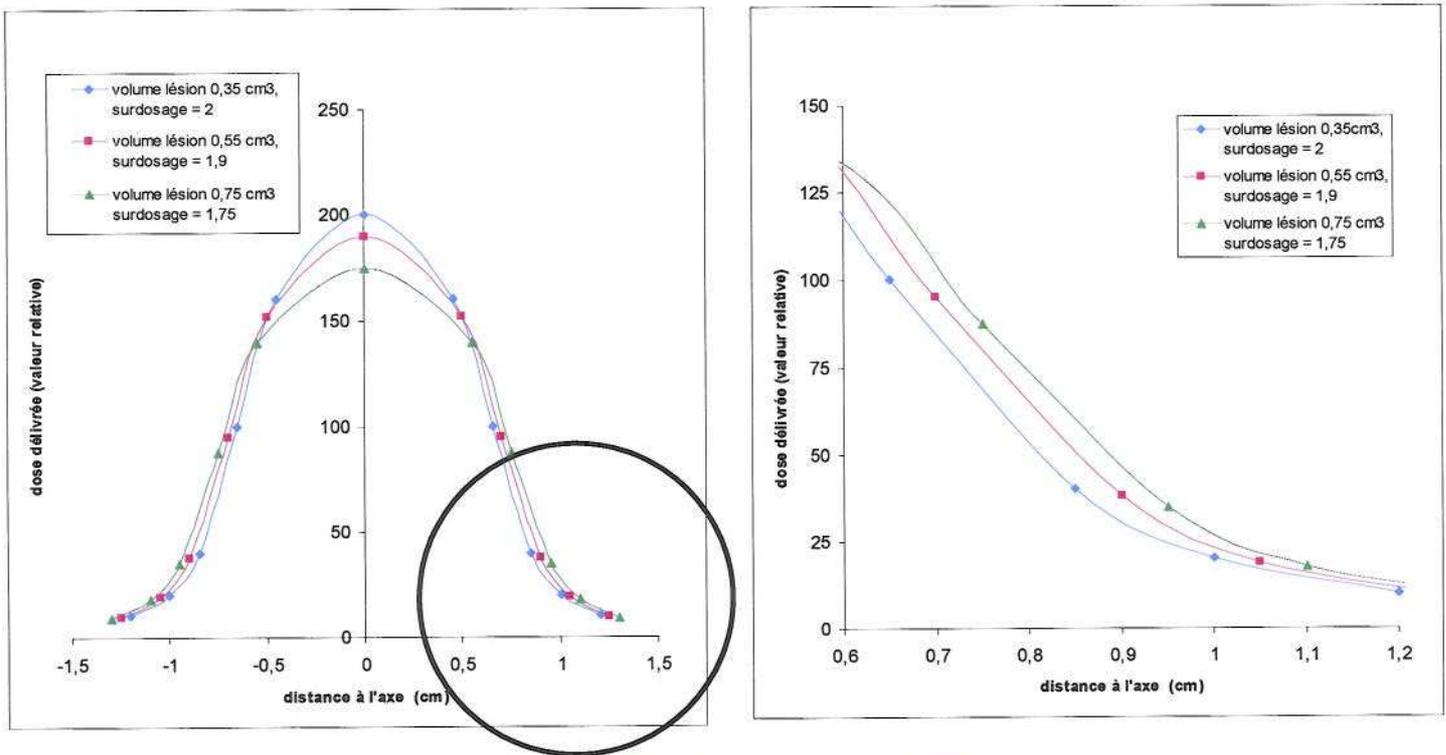


Figure II : Profil de dose pour trois faisceaux de petites dimensions, établis à partir de la même valeur de dose prescrite et en tenant compte du surdosage (valeurs relatives).

On constate qu'à une distance fixe de l'axe (c'est-à-dire du centre de la lésion sphérique de notre modèle), la dose reçue par le nerf trijumeau dans sa partie cisternale (Vc) augmente avec le volume de la lésion.

Ceci montre que, pour des lésions de petit volume, la dose reçue par le nerf trijumeau dans sa partie cisternale (Vc) augmente avec le volume de la lésion.

II)- Variation de la dose reçue par le nerf trijumeau dans sa partie cisternale (Vc) avec le volume du neurinome, pour des lésions de gros volume (> 5 cm³)

Pour des neurinomes de gros volume, on constate cliniquement que le nerf trijumeau dans sa partie cisternale (Vc) est très proche de la lésion, voire collé à celle-ci, à une distance qui peut être constante.

Pour notre modèle, on supposera la distance entre l'enveloppe de la lésion et le nerf trijumeau dans sa partie cisternale (Vc) constante et égale à 3 mm (figure III).

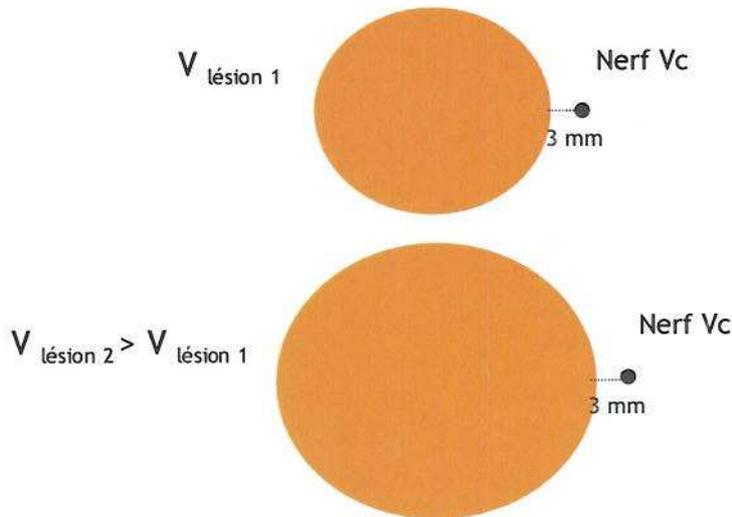


Figure III : Modélisation du neurinome et du nerf trijumeau dans sa partie cisternale (Vc), pour des neurinomes de gros volume

La pénombre des faisceaux variant peu avec les dimensions de ceux-ci, on peut considérer que la courbe isodose passant par le nerf trijumeau dans sa partie cisternale (Vc) est indépendante du volume du neurinome. La dose reçue par le nerf trijumeau dans sa partie cisternale (Vc) ne dépend donc que de la valeur de la dose délivrée, donc uniquement du surdosage. Or celui-ci diminue quand le volume de la lésion augmente.

Pour des neurinomes de gros volume, la dose reçue par le nerf trijumeau dans sa partie cisternale (Vc) décroît quand le volume de la lésion augmente.

III. Conclusion

Le modèle utilisé, simple mais cliniquement réaliste, montre que, pour des neurinomes de petit volume, la dose reçue par le nerf trijumeau dans sa partie cisternale (Vc) augmente avec le volume de la lésion. Dans ce cas, l'effet « volume » est prédominant.

A contrario, pour des neurinomes de gros volume, la dose reçue par le nerf Vc diminue quand le volume de la lésion augmente. Dans ces conditions, l'effet « surdosage » prédomine.

Ce modèle permet d'expliquer la variation de la dose $D_{50\%}$ reçue par le nerf trijumeau dans sa partie cisternale (Vc), observée sur les patients traités pour neurinome (figure IV).

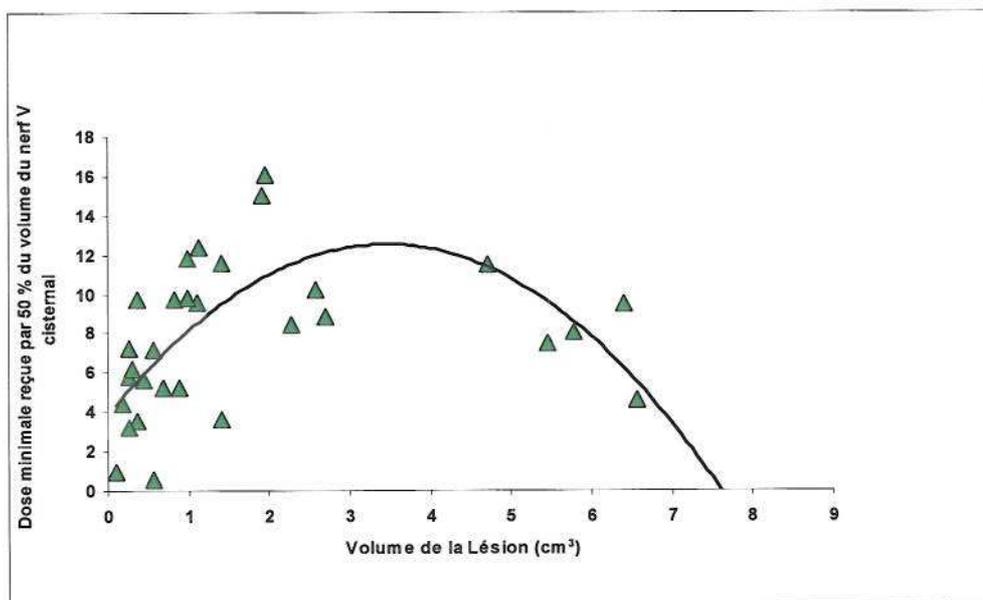


Figure IV : Dose minimale reçue par 50 % du volume du nerf trijumeau dans sa partie cisternale (Vc), en fonction du volume de la lésion, pour les patients traités pour neurinome

ANNEXE 3

Références bibliographiques

1. Références bibliographiques pour le traitement des neurinomes par radiochirurgie

- Combs SE, Volk S, Schulz-Ertner D, Huber PE, Thilmann C, Debus J. Management of acoustic neuromas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) : long-term results in 106 patients treated in a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 : 75-81 (2005).
- Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Lunsford LD. Evolution in technique for vestibular schwannoma radiosurgery and effect on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 : 275-280 (1996).
- Flickinger JC. What is the optimal dose and fractionation for stereotactic irradiation of acoustic neuromas ? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 : 311-312 (2002).
- Friedman WA, Bradshaw P, Myers A, Bova FJ. Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 105 : 657-661 (2006).
- Hasegawa T, Fujitani S, Katsumata S, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: analysis of 317 patients followed more than 5 years. *Neurosurgery* 57 : 257-265 (2005).
- Koh ES, Millar BA, Ménard C, Michaels H, Heydarian M, Ladak S, McKinnon S, Rutka JA, Guha A, Pond GR, Laperriere NJ. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuroma: single-institution experience at The Princess Margaret Hospital. *Cancer* 109 : 1203-1210 (2007).
- Linskey ME, Flickinger JC, Lunsford LD. Cranial nerve length predicts the risk of delayed facial and trigeminal neuropathies after acoustic tumor stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25 : 227-233 (1993).
- Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, Niranjan A, Williamson R, Martin JJ, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: an analysis of tumor control, complications, and hearing preservation rates. *Neurosurgery* 60 : 460-468 (2007).
- Meijer OW, Vandertop WP, Baayen JC, Slotman BJ. Single-fraction vs. fractionated linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 1390-1396 (2003).
- Paek SH, Chung HT, Jeong SS, Park CK, Kim CY, Kim JE, Kim DG, Jung HW. Hearing preservation after gamma knife stereotactic radiosurgery of vestibular schwannoma. *Cancer* 104 : 580-590 (2005).
- Pollock BE. Management of vestibular schwannomas that enlarge after stereotactic radiosurgery: treatment recommendations based on a 15 year experience. *Neurosurgery* 58 : 241-8 (2006).
- Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Bauch CD, Mandrekar JN, Krecke KN, Johnson CH. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 59 : 77-85 (2006b).
- Williams JA. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 : 500-504 (2002).

2. Références bibliographiques pour le traitement des malformations artério-veineuses par radiochirurgie

- Anderson WS, Wang PP, Rigamonti D. Case of microarteriovenous malformation-induced trigeminal neuralgia treated with radiosurgery. *J Headache Pain* 7:217-221 (2006).
- Colombo F, Pozza F, Chiarego G, Francescon P, Casentini L, De Luca G. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: current status. *Acta Neurochir Suppl* 65: 5-9 (1994)
- Flickinger JC. An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:879-885 (1989).
- Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Kassam A, Phuong LK, Liscak R, Pollock B. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformations in patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:1143-1148 (2000).

- Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:273-278 (1998).
- Friebs GM, Park MC, Goldman MA, Zerris VA, Noren G, Sampath P. Stereotactic radiosurgery for functional disorders. *Neurosurg Focus* 23:E3, 1-7 (2007).
- Izawa M, Hayashi M, Chernov M, Nakaya K, Ochiai T, Murata N, Takasu Y, Kubo O, Hori T, Takakura K. Long term complications after gamma knife surgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 102 Suppl:34-37 (2005).
- Karlsson B, Lax I, Söderman M. Factors influencing the risk for complications following Gamma Knife radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Radiother Oncol* 43:275-280 (1997).
- Kjellberg RN. Isoeffective dose parameters for brain necrosis in relation to proton radiosurgical dosimetry. Dans : Stereotactic cerebral irradiation (INSERM symposium N° 12). Editeur Szila G, Amsterdam, Elsevier/North Biomedical Press, pp 157-166 (1979).
- Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 102:316-319 (1951).
- Levegrün S, Hof H, Essig M, Schlegel W, Debus J. Radiation-induced changes of brain tissue after radiosurgery in patients with arteriovenous malformations : correlations with dose distribution parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:796-808 (2004).
- Levy EI, Niranjana A, Thompson TP, Scarrow AM, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Radiosurgery for childhood intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 47:834-840 (2000).
- Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz A, Flickinger JC. Black holes, white dwarfs and supernovas: imaging after radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 70 Suppl 1:2-10 (1998).
- Miyawaki L, Dowd C, Wara W, Goldsmith B, Albright N, Gutin P, Halbach V, Hieshima G, Higashida R, Lulu B, Pitts L, Schell M, Smith V, Weaver K, Wilson C, Larson D. Five year results of LINAC radiosurgery for arteriovenous malformations: outcome for large AVMS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:1089-1106 (1999).
- Morikawa M, Numaguchi Y, Rigamonti D, Kuroiwa T, Rothman MI, Zoarski GH, Simard JM, Eisenberg H, Amin PP. Radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: assessment of early phase magnetic resonance imaging and significance of gadolinium-DTPA enhancement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34:663-675 (1996).
- Sutcliffe JC, Forster DM, Walton L, Dias PS, Kemeny AA. Untoward clinical effects after stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. *Br J Neurosurg* 6:177-185 (1992).
- Pedroso AG, De Salles AEF, Tajik K, Golish R, Smith Z, Frighetto L, Solberg T, Cabatan-Awang C, Selch MT. Novalis shaped beam radiosurgery of arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 101:425-434 (2004).
- Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Maitz A, Kondziolka D. Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 42 : 1239-1244 (1998).
- Pollock BE, Gorman DA, Brown PD. Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus, and brainstem. *J Neurosurg* 100 : 210-214 (2004).
- Raza SM, Jabbour S, Thai QA, Pradilla G, Kleinberg LR, Wharam M, Rigamonti D. Repeat stereotactic radiosurgery for high-grade and large intracranial arteriovenous malformations. *Surg Neurol* 68:24-34 (2007).
- Rahimi-Movaghar V, Flickinger JC. Principles and practice of gamma knife radiosurgery: a review. *East Afr Med J* 83:393-400 (2006).
- Sai Kiran NA, Kale SS, Vaishya S, Kasliwal MK, Gupta A, Sharma MS, Sharma BS, Mahapatra AK. Gamma Knife surgery for intracranial arteriovenous malformations in children: a retrospective study in 103 patients. *J Neurosurg* 107:479-484 (2007).
- Sirin S, Kondziolka D, Niranjana A, Flickinger JC, Maitz AH, Lunsford LD. Prospective staged volume radiosurgery for large arteriovenous malformations : indications and outcomes in otherwise untreatable patients. *Neurosurgery* 58:17-27 (2006).
- Solberg TD, DeSalles AAF, Medin PM, DeMarco JJ, Selch MT. Technical aspects of LINAC radiosurgery for the treatment of small functional targets. *J Radiosurg* 1:115-127 (1998).
- Steiner L, Leksell L, Greitz T, Forster DM, Backlund EO. Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Report of a case. *Acta Chir Scand* 138:459-64 (1972).

- Treuer H, Kocher M, Hoevels M, Hunsche S, Luyken K, Maarouf M, Voges J, Müller RP, Sturm V. Impact of target point deviations on control and complication probabilities in stereotactic radiosurgery of AVMs and metastases. *Radiother Oncol* 81:25-32 (2006).
- Voges J, Treuer H, Sturm V, Büchner C, Lehrke R, Kocher M, Staar S, Kuchta J, Müller RP. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:1055-1063 (1996).
- Zabel-Du-Bois A, Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, Debus J. Stereotactic linac-based radiosurgery in the treatment of cerebral arteriovenous malformations located deep, involving corpus callosum or brainstem. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:1044-1048 (2006).
- Zadeh G, Andrade-Souza YM, Tsao MN, Scora D, Armstrong D, Humphreys R, Rutka J, Drake J, Dirks P, Schwartz ML. Pediatric arteriovenous malformations: University of Toronto experience using stereotactic radiosurgery. *Childs Nerv Syst* 23:195-199 (2007).

3. Références bibliographiques pour le traitement des méningiomes par radiochirurgie

- Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M, Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 3105-3112 (2003).
- Barami K, Grow A, Brem S, Dagnew E, Sloan AE. Vascular complications after radiosurgery for meningiomas. *Neurosurg Focus* 22 : E9 (2007).
- Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 80 : 3114-3120 (1995).
- Choi JY, Chang JH, Chang JW, Ha Y, Park YG, Chung SS. Radiological and hormonal responses of functioning pituitary adenomas after gamma knife radiosurgery. *Yonsei Med J* 44 : 602-607 (2003).
- Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56, 801-806 (2003).
- Gilliot O, Khalil T, Irthum B, Zasadny X, Verrelle P, Tauveron I, Pontvert D. Radiotherapy of pituitary adenomas: state of the art. *Ann Endocrinol (Paris)* 68, 337-348 (2007).
- Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T, Strassmann G, Engenhart-Cabillic R. Stereotactic radiotherapy of meningiomas: symptomatology, acute and late toxicity. *Strahlenther Onkol* 182, 382-388 (2006).
- Kano H, Takahashi JA, Katsuki T, Araki N, Oya N, Hiraoka M, Hashimoto N. Stereotactic radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas. *J Neurooncol* 84, 41-47 (2007).
- Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Long-term results of stereotactic gamma radiosurgery of meningiomas. *Surg Neurol* 55, 325-331 (2001).
- Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *J Neurosurg* 97, 422-428 (2002).
- Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G. Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76, 1425-1430 (2005).
- Leber KA, Bergloff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 88, 43-50 (1998).
- Lee JY, Niranjan A, McInerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 97, 65-72 (2002).
- Mattozo CA, De Salles AA, Klement IA, Gorgulho A, McArthur D, Ford JM, Agazaryan N, Kelly DF, Selch MT. Stereotactic radiation treatment for recurrent nonbenign meningiomas. *J Neurosurg* 106, 846-854 (2007).

- Metellus P, Regis J, Muracciole X, Fuentes S, Dufour H, Nanni I, Chinot O, Martin PM, Grisoli F. Evaluation of fractionated radiotherapy and gamma knife radiosurgery in cavernous sinus meningiomas: treatment strategy. *Neurosurgery* 57, 873-886; discussion 873-886 (2005).
- Molitch ME, Thorner MO, Wilson C. Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 996-1000 (1997).
- Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Bricolo A, Gerosa M. Radiosurgical treatment of cavernous sinus meningiomas: experience with 122 treated patients. *Neurosurgery* 51, 1153-1159; discussion 1159-1161 (2002).
- Pan L, Zhang N, Dai JZ, Wang EM. Gamma knife radiosurgery for torsion spasm. Report of two cases. *J Neurosurg* 93 Suppl 3, 189-190 (2000).
- Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55, 1000-1005 (2003).
- Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ, Leavitt JA. Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. *Neurosurgery* 49, 1029-1037; discussion 1037-1028 (2001).
- Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, Foote RL, Brown PD, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55, 1177-1181 (2003).
- Stevenaert A, Perrin G, Martin D, Beckers A. [Cushing's disease and corticotrophic adenoma: results of pituitary microsurgery]. *Neurochirurgie* 48, 234-265 (2002).
- Wen PY, Drappatz J. Novel therapies for meningiomas. *Expert Rev Neurother* 6, 1447-1464 (2006).
- Zhang N, Pan L, Wang BJ, Wang EM, Dai JZ, Cai PW. Gamma knife radiosurgery for cavernous hemangiomas. *J Neurosurg* 93 Suppl 3, 74-77 (2000).

4. Références bibliographiques pour le traitement des adénomes hypophysaires par radiochirurgie

- Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M, Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 3105-3112 (2003).
- Barami K, Grow A, Brem S, Dagneu E, Sloan AE. Vascular complications after radiosurgery for meningiomas. *Neurosurg Focus* 22, E9 (2007).
- Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 80, 3114-3120 (1995).
- Choi JY, Chang JH, Chang JW, Ha Y, Park YG, Chung SS. Radiological and hormonal responses of functioning pituitary adenomas after gamma knife radiosurgery. *Yonsei Med J* 44, 602-607 (2003).
- Duma CM, Lunsford LD, Kondziolka D, Harsh GR, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. *Neurosurgery* 32, 699-704 (1993).
- Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56, 801-806 (2003).
- Gilliot O, Khalil T, Irthum B, Zasadny X, Verrelle P, Tauveron I, Pontvert D. Radiotherapy of pituitary adenomas: state of the art. *Ann Endocrinol (Paris)* 68, 337-348 (2007).
- Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T, Strassmann G, Engenhardt-Cabillic R. Stereotactic radiotherapy of meningiomas: symptomatology, acute and late toxicity. *Strahlenther Onkol* 182, 382-388 (2006).
- Kano H, Takahashi JA, Katsuki T, Araki N, Oya N, Hiraoka M, Hashimoto N. Stereotactic radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas. *J Neurooncol* 84, 41-47 (2007).

- Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Long-term results of stereotactic gamma radiosurgery of meningiomas. *Surg Neurol* **55**, 325-331 (2001).
- Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *J Neurosurg* **97**, 422-428 (2002).
- Kong DS, Lee JI, Lim do H, Kim KW, Shin HJ, Nam DH, Park K, Kim JH. The efficacy of fractionated radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: long-term results of 125 consecutive patients treated in a single institution. *Cancer* **110**, 854-860 (2007).
- Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G. Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**, 1425-1430 (2005).
- Leber KA, Bergloff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* **88**, 43-50 (1998).
- Lee JY, Niranjan A, McLnerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* **97**, 65-72 (2002).
- Mattozo CA, De Salles AA, Klement IA, Gorgulho A, McArthur D, Ford JM, Agazaryan N, Kelly DF, Selch MT. Stereotactic radiation treatment for recurrent nonbenign meningiomas. *J Neurosurg* **106**, 846-854 (2007).
- Mauermann WJ, Sheehan JP, Chernavsky DR, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife surgery for adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary adenomas after bilateral adrenalectomy. *J Neurosurg* **106**, 988-993 (2007).
- Metellus P, Regis J, Muracciole X, Fuentes S, Dufour H, Nanni I, Chinot O, Martin PM, Grisoli F. Evaluation of fractionated radiotherapy and gamma knife radiosurgery in cavernous sinus meningiomas: treatment strategy. *Neurosurgery* **57**, 873-886 (2005).
- Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E 3rd, Kaiser UB, Richardson GE, Black PM, Loeffler JS. Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **42**, 573-580 (1998).
- Molitch ME, Thorner MO, Wilson C. Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 996-1000 (1997).
- Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Bricolo A, Gerosa M. Radiosurgical treatment of cavernous sinus meningiomas: experience with 122 treated patients. *Neurosurgery* **51**, 1153-1159; discussion 1159-1161 (2002).
- Pan L, Zhang N, Dai JZ, Wang EM. Gamma knife radiosurgery for torsion spasm. Report of two cases. *J Neurosurg* **93 Suppl 3**, 189-190 (2000).
- Pollock BE, Cochran J, Natt N, Brown PD, Erickson D, Link MJ, Garces YI, Foote RL, Stafford SL, Schomberg PJ. Gamma Knife Radiosurgery for Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas: Results from a 15-Year Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2007a) Oct 27; [Epub ahead of print].
- Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg* **106**, 833-838 (2007b).
- Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **55**, 1000-1005 (2003).
- Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenoma. *J Neurosurg* **97**, 408-414 (2002).
- Shin M, Kurita H, Sasaki T, Tago M, Morita A, Ueki K, Kirino T. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus. *J Neurosurg* **93 Suppl 3**, 2-5 (2000).
- Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ, Leavitt JA. Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. *Neurosurgery* **49**, 1029-1037 (2001).
- Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, Foote RL, Brown PD, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **55**, 1177-1181 (2003).

- Stevenaert A, Perrin G, Martin D, Beckers A. [Cushing's disease and corticotrophic adenoma: results of pituitary microsurgery]. *Neurochirurgie* **48**, 234-265 (2002).
- Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, Duma C, Alexander E 3rd, Kooy HM, Flickinger JC. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **27**, 215-221 (1993).
- Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rodahl E, Thorsen F, Schreiner T, Aanderud S, Lund-Johansen M. Gamma knife stereotactic radiosurgery for acromegaly. *Eur J Endocrinol* **157**, 255-263 (2007).
- Wen PY, Drappatz J. Novel therapies for meningiomas. *Expert Rev Neurother* **6**, 1447-1464 (2006).
- Zhang N, Pan L, Wang BJ, Wang EM, Dai JZ, Cai PW. Gamma knife radiosurgery for cavernous hemangiomas. *J Neurosurg* **93 Suppl 3**, 74-77 (2000).

5. Références bibliographiques pour le traitement des métastases cérébrales par radiochirurgie

- Alexander III E, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive non invasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* **84** : 34-40 (1995).
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ. *Lancet* **363** : 1665-1672 (2004).
- Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, Sawamura Y, Miyasaka K. 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* **56** : 793-800 (2003).
- Auchter RM, Lamond JP, Alexander III E, Buatti JM, Chappell RC, Friedman WA et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for respectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **35** : 27-35 (1996).
- Breneman JC, Warnick RE, Albright RE, Kukiatinant N, Shaw J, Armin D et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. Results of a single institution series. *Cancer* **79** : 551-557 (1997).
- Chao S, Barnett GH, Liu SW, Reuther AM, Toms SA, Vogelbaum MA, Videtic GM, Suh JH. Five-year survivors of brain metastases: a single-institution report of 32 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **66** : 801-809 (2006).
- Chidel MA, Suh JH, Reddy CA, Chao ST, Lundbeck MF, Barnett GH. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **47** : 993-999 (2000).
- Coia LR, The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **23** : 229-238 (1992).
- D'ambrosio et al., Agazzi S. Prognosis in patients presenting with brain metastasis from an undiagnosed primary tumor. *Neurosurg Focus* **22** : E7 (2007).
- DeAngelis LM, Mandell LR, Thaler HT, Kimmed DW, Galicich JH, Fuks Z, et al. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery* **24** : 798-805 (1988).
- DiLuna ML, King JT Jr, Knisely JP, Chiang VL. Prognostic factors for survival after stereotactic radiosurgery vary with the number of cerebral metastases. *Cancer* **109** : 135-45 (2007).
- Emery E, Redondo A, Rey A. Le traitement chirurgical des métastases cérébrales. *Neurochirurgie* **45** : 375-381 (1999).
- Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, Sauer R, Grabenbauer G. Phase II of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity. *Radiother Oncol* **81** : 18-24 (2006).
- Engenhart R, Kimmig BN, Höver KH, Wowra B, Romahn J, Lorenz WJ et al. Long-term follow-up for brain metastases treated by percutaneous stereotactic single high-dose irradiation. *Cancer* **71** : 1353-1361 (1993).
- Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **28** : 797-802 (1994).
- Joseph J, Adler JR, Cox RS, Hancock SL. Linear accelerator based stereotactic radiosurgery for brain metastases : the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* **14** : 1085-1092 (1996).

- Kihlstrom L, Karlsson B, Lindqvist C. Gamma Knife surgery for cerebral metastases. Implication for survival based on 16 years experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 1 : 45-50 (1993).
- Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factor in patients with brain metastases : a review of 1,292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 : 795-803 (1999).
- Lutterbach J, Cyron D, Henne K, Osterlag CB. Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases. *Neurosurgery* 52 : 1066-1074 (2003).
- Metha MP, Rozental JM, Levin AB, Mackie TR, Kubsad SS, Gehring MA et al. Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24 : 619-625 (1992).
- Moriarty TM, Loeffler JS, Black PM, Shrieve DC, Wen PY, Fine HA, et al. Long-term follow-up of patients treated with stereotactic radiosurgery for single or multiple brain metastases. *Radiosurgery* 1 : 83-91 (1995).
- Noel G. La radiothérapie des métastases cérébrales. *Cancer Radiothérapie* 10 : 437-443 (2006).
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322 : 494-500 (1990).
- Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 16 : 3563-3569 (1998).
- Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol* 148 : 477-487 (1992).
- Runge VM, Kirsch JE, Burke VJ. High-dose gadoteridol in MR imaging of intracranial neoplasms. *J Magn Reson Imaging* 2 : 9-18 (1992).
- Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Bahary JP, Kline R, Wharam M, Schultz C, Davey P, Loeffler J, Del Row J, Marks L, Fisher B, Shin K. Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumors and brain metastases: initial report of radiation therapy oncology group protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34 : 647-654 (1996).
- Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N. 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* 47 : 291-298 (2000).
- Shiau CY, Sneed PK, Shu HKG, 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* 37 : 375-383 (1997).
- Szeifert GT, Atteberry DS, Kondziolka D, Levivier M, Lunsford LD. Cerebral metastases pathology after radiosurgery: a multicenter study. *Cancer* 106 : 2672-2681 (2006).
- Valéry CA, Cornu P, Noël G, Duyme M, Boisserie G, Sakka LJ, Mazon JJ, Effenterre RV. Predictive factors of radiation necrosis after radiosurgery for cerebral metastases. *Stereotact Funct Neurosurg* 81 : 115-119 (2003).
- Valéry ChA, Noël G, Duyme M, Boisserie G, Mazon JJ, Cornu P, Van Effenterre R. [First-line radiosurgery of brain metastases. Interest and results of reduced dose]. *Neurochirurgie* 50 : 11-20 (2004).
- Walker AE, Robin M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors : the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology* 35 : 219-226 (1985).
- Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma : a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 93 : 9-18 (2000).
- Young RF, Jacques DB, Dumas C, Rand RW, Henderson J, Vermeulen SS, et al. Gamma Knife radiosurgery for treatment of multiple brain metastases: a comparison of patients with single versus multiple lesions. *Radiosurgery* 1 : 92-101 (1995).
- Young RF. Radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Semin Surg Oncol* 14 : 70-8 (1998).
- Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients : natural history and results of treatment. *Cancer* 48 : 384-94 (1981).