



HAL
open science

Investigation de la méthodologie radiomics dans le diagnostic différentiel précoce : radionécrose versus progression après radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée d'oligo-métastases cérébrales

Anaïs Stefani

► To cite this version:

Anaïs Stefani. Investigation de la méthodologie radiomics dans le diagnostic différentiel précoce : radionécrose versus progression après radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée d'oligo-métastases cérébrales. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297485

HAL Id: hal-03297485

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297485v1>

Submitted on 18 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du Troisième Cycle de Médecine Spécialisée

par

Anaïs STEFANI

Le 9 Novembre 2018

**INVESTIGATION DE LA METHODOLOGIE RADIOMICS
DANS LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL PRECOCE : RADIONECROSE VERSUS
PROGRESSION APRES RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE
HYPOFRACTIONNEE D'OLIGO-METASTASES CEREBRALES**

Examineurs de la thèse :

Monsieur	Didier PEIFFERT	Professeur	Président
Monsieur	Luc TAILLANDIER	Professeur	Juge
Monsieur	Guillaume GAUCHOTTE	Professeur	Juge
Monsieur	Jean Marc CONSTANS	Professeur	Juge
Monsieur	Guillaume VOGIN	Maître de Conférences	Directeur
Monsieur	Fabien RECH	Docteur	Membre invité

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Anaïs STEFANI

Le 9 Novembre 2018

**INVESTIGATION DE LA METHODOLOGIE RADIOMICS
DANS LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL PRECOCE : RADIONECROSE VERSUS
PROGRESSION APRES RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE
HYPOFRACTIONNEE D'OLIGO-METASTASES CEREBRALES**

Examineurs de la thèse :

Monsieur	Didier PEIFFERT	Professeur	Président
Monsieur	Luc TAILLANDIER	Professeur	Juge
Monsieur	Guillaume GAUCHOTTE	Professeur	Juge
Monsieur	Jean Marc CONSTANS	Professeur	Juge
Monsieur	Guillaume VOGIN	Maître de Conférences	Directeur
Monsieur	Fabien RECH	Docteur	Membre invité



Président de l'Université de Lorraine
:
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : /

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude
CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE -
.Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard
FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain
GERARD.-.Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ.-.Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER -
Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François
KOHLER - Jacques LACOSTE -.Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel
LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ
- Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET
Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine
RASPIILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER
Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER -
Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI- Colette VIDAILHET
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

○ **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François
KOHLE

Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel
CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY
Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

**44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET
NUTRITION**

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

3^e sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian
RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur
Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^e sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Médecine générale) Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

○ **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

○ **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PÉROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^e sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^e sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^e sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5^e sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

○ **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS
Monsieur Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

○ **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

○ **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A Mon Maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT

Professeur de Cancérologie-Radiothérapie

Vous nous faites l'honneur de présider le jury cette thèse et de juger notre travail.

Je vous remercie pour l'ensemble de votre enseignement, votre bienveillance et la confiance que vous m'avez accordée tout au long de mon internat. Je considère comme un privilège de pouvoir apprendre l'oncologie-radiothérapie à vos côtés. Vous m'avez transmis votre approche clinique et pragmatique de notre art sans jamais perdre de vue l'intérêt de nos patients.

Votre présence et votre soutien dans les épreuves les plus difficiles de nos vies ont été profondément appréciés

Veillez recevoir, Monsieur et cher Maître, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes Juges,

Monsieur le Professeur Luc TAILLANDIER

Professeur de Neurologie

Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE,

Professeur en Anatomopathologie

Monsieur le Professeur Jean Marc CONSTANS

Professeur de Neuro-radiologie

Monsieur le Docteur Fabien RECH

Docteur en Neurochirurgie

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et de juger notre travail. Je vous en remercie.

A mon Maître, Juge et Directeur de Thèse,

Monsieur le Dr Guillaume VOGIN

Maitre de conférences en Oncologie-Radiothérapie

Je te remercie chaleureusement de m'avoir accordé ta confiance pour ce travail qui te tenait à cœur. Malgré tous tes projets en cours, tu m'as soutenue et encouragée dans ce travail. Tu as su me redonner confiance dans les moments d'incertitudes et n'a jamais douté de mes capacités. J'admire tes compétences cliniques et tes connaissances radiobiologiques mais aussi ta force de travail et ton empathie dans la relation avec les patients.

Grâce à ta passion et ton enthousiasme, j'ai pu découvrir le monde de la recherche, au travers d'un Master de radiobiologie que j'ai également mené sous ta bienveillance.

Ce fut un immense plaisir de travailler à tes côtés. Pour cela, tu as toute ma gratitude et mon profond respect.

J'espère que nous continuerons à travailler ensemble, tant sur le plan clinique, que radiobiologique et radiomique !

SERMENT d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

ABREVIATIONS	18
I. INTRODUCTION	19
1. Les métastases cérébrales	19
a. Epidémiologie	19
b. Le concept de maladie oligo-métastatique	20
2. Prise en charge des (oligo) MC sur le plan locorégional.....	20
a. La chirurgie	21
b. Irradiation encéphalique totale (IET).....	22
c. Radiothérapie stéréotaxique (RTS).....	23
3. Réponse tumorale après RTS : RADIONECROSE ou PROGRESSION ?	29
a. La radionécrose (RN).....	29
b. Facteurs de risque de RN	30
c. Challenge du diagnostic différentiel	30
d. Traitement de la RN.....	34
4. La méthodologie radiomique.....	35
a. Définition	35
b. Principes / Méthodes.....	35
c. Etat de l’art en Neuro-oncologie.....	38
d. Justification de l’étude	38
II. ARTICLE	40
1. Résumé en français.....	42
2. Abstract.....	43
3. Introduction	44
4. Material and methods	46
5. Results	50
6. Discussion.....	51
7. Figures – Tables	55

8. Supplementary	61
9. References	62
III. CONCLUSION	66
IV. ANNEXES	68
1. Classifications histopronostiques	68
2. Algorithme de prise en charge ANOCEF 2018.....	72
3. Recommandations de contourage des volumes cibles et des contraintes de doses afférentes aux organes à risque.	75
V. BIBLIOGRAPHIE DE LA THESE	76

ABREVIATIONS

ANOCEF : Association des Neuro-Oncologue d'Expression Française

BHE : Barrière Hemato Encéphalique

BSBM : Basic Score for Brain Metastases

DATECAN : Definition for the Assessment of Time To Event Endpoints in CANCER trials

DS GPA : Diagnosis-Specific-Graded Prognostic Assessment

EANO : European Association of NeuroOncology

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

GPA : Graded Prognostic Assessment

IET : Irradiation Encéphalique Totale

IGRT : Image Guided RadioTherapy

IK : Indice de Karnofsky

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LOOCV : Leave On Out Cross Validation

MC : Métastases Cérébrales

MEC : Maladie Extra-Cérébrale

OMS : Organisme Mondial de la Santé

P : Progression

TEP : Tomographie par Emission de Positrons

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

RANO : Response Assessment in Neuro-Oncology

RCS :Radiochirurgie Stéréotaxique

RN : RadioNecrose

ROI : Region Of Interest

RPA : Recursive Partitioning Analysis

RTGO : Radiation Therapy Oncology Group

RTS : Radiothérapie Stéréotaxique

RTSH : Radiothérapie Stéréotaxique Hypofractionnée

SIR : Score Index for Radiosurgery

SNC : Système Nerveux Central

I. INTRODUCTION

1. Les métastases cérébrales

a. Epidémiologie

Selon l’OMS, une métastase cérébrale (MC) est une tumeur dont l’origine est externe au système nerveux central (SNC) et qui s’étend secondairement à celui-ci, par voie hématogène (la plus courante) ou par invasion directe des tissus adjacents. Nous nous intéressons ici uniquement aux MC parenchymateuses. Elles représentent la majorité des tumeurs intracrâniennes. 15 à 40% des patients atteints de cancer – toutes histologies et primitifs confondus - développeront des MC¹, avec toutefois un tropisme plus marqué pour les cancers bronchiques, du sein ou les mélanomes. Le cancer bronchique est à l’origine à lui seul de 30 % à 50 % des cas¹. L’incidence des MC ne fait qu’augmenter notamment par l’efficacité des nouveaux traitements systémiques qui prolongent la survie des patients permettant au cancer de disséminer au niveau cérébral.² La dissémination cérébrale de la maladie est généralement associée à un pronostic péjoratif avec une survie limitée à un ou deux mois en cas de soins de support exclusifs.³

Toutefois, avec l’amélioration des thérapeutiques systémiques et locales, la survie peut apparaître prolongée chez certains patients dits « longs survivants ». Ces patients peuvent être identifiés grâce à des facteurs pronostiques tels que l’âge, l’état général et neurologique/fonctionnel, le nombre de MC, leur taille, le contrôle de la maladie primitive ou encore l’absence de métastases extra-cérébrales.

Plusieurs scores pronostiques utilisant ces différents facteurs ont été validés dans la littérature ; le score historique, le *Recursive Partitioning Analysis* (RPA) du *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG)⁴, modifié par Yamamoto et al.⁵ ; le *Score Index for Radiosurgery in Brain Metastases* (SIR) développé spécifiquement pour la radiothérapie stéréotaxique non fractionnée,⁶ le *Basic Score for Brain Metastases* (BSBM)⁷ et le *Graded Prognostic Assessment* (GPA)⁸ avec son évolution le *Disease-Specific Graded Prognostic Assessment* (DS-GPA) plus spécifique selon l’histologie de la tumeur primitive.⁹ Plus récemment ce score a été modifié par l’ajout de facteurs moléculaires comme le Lung-molGPA¹⁰ (Annexe 1).

Cette hétérogénéité pronostique peut permettre d’envisager une véritable stratégie personnalisée dans l’approche de la maladie cérébrale (oligo)métastatique.

b. Le concept de maladie oligo-métastatique

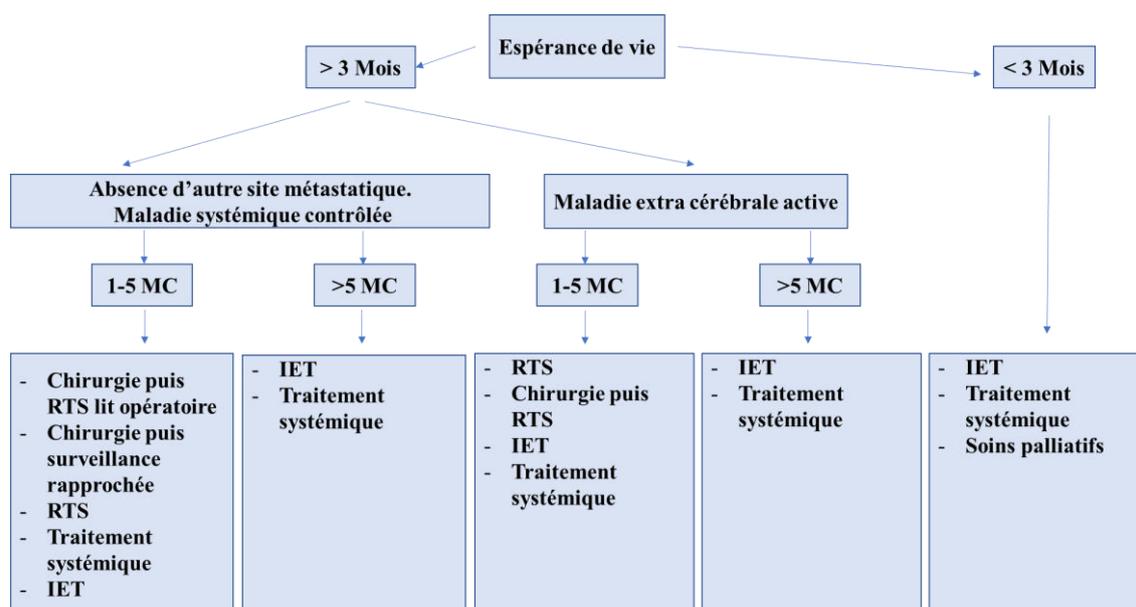
Historiquement les patients présentant un cancer métastatique étaient considérés comme non curables et bénéficiaient d'un traitement systémique palliatif et/ou de soins de support exclusifs. Durant les dernières décennies, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi (thérapies ciblées, immunothérapie, les techniques chirurgicales mini invasives et techniques radiothérapeutiques avancées), permettant l'émergence du concept de maladie oligo-métastatique.¹¹ Elle se caractérise par un nombre limité de métastases et de sites viscéraux atteints justifiant une stratégie locale plus agressive conjuguée avec une économie de lignes de traitement systémique afin de prolonger la survie de ces patients.

La définition de la maladie oligo-métastatique reste néanmoins inhomogène dans la littérature avec des caractérisations variables, entre un nombre absolu maximal de trois à cinq métastases et un à trois sites affectés. Le groupe DATECAN (*Definition for the Assessment of Time To Event Endpoints in CANcer trials*) de l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) en parallèle du *National Cancer Institute* travaillent à une harmonisation des définitions pour améliorer l'inter comparabilité des études cliniques.

2. Prise en charge des (oligo) MC sur le plan locorégional

La chirurgie et la radiothérapie stéréotaxique (RTS) sont les deux piliers du traitement focal des patients oligo-métastatiques au niveau encéphalique (1 à 5 MC). Des recommandations de prise en charge de l'*European Association of NeuroOncology* (EANO)¹² et de l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF)¹³ aident à la prise de décision (Figure 1).

Figure 1 : Algorithme de prise en charge des MC selon l'ANOCEF 2018.



L'espérance de vie est évaluée selon les différents facteurs pronostiques, utilisés par les scores cités plus haut. Cet arbre général reflète toutes les options thérapeutiques, qui sont à adapter selon le primitif (Annexe 2). Par exemple, pour un cancer du sein triple négatif, le traitement systémique n'est pas privilégié car son efficacité est limitée. Pour les cancers bronchiques à petites cellules, la chirurgie n'est pas retenue en première intention en raison d'une bonne réponse à la radio et/ou chimiothérapie. Dans le cadre d'un mélanome : l'irradiation encéphalique totale (IET) est peu efficace face à la relative radiorésistance de cette histologie.

a. La chirurgie

La chirurgie est un traitement local de référence des MC lorsque le rapport bénéfice risque est favorable. Il est recommandé d'effectuer une exérèse monobloc sous repérage tri dimensionnel.¹² La prise d'une marge de sécurité en périphérie directe de la métastase, quand elle est possible dans des zones non éloquentes est à envisager, ainsi que la réalisation de biopsies sur les berges d'exérèse.¹⁴ En zones éloquentes, la chirurgie en condition éveillée peut être discutée.¹⁵ Une IRM à 48h de la chirurgie est recommandée à la recherche d'un reliquat tumoral macroscopique.¹² Trois essais contrôlés randomisés ont évalué l'impact de la chirurgie en association à une IET comparé à l'IET seule chez des patients avec une MC unique. Un bénéfice de la chirurgie est mis en évidence en termes de survie globale.^{16,17} La 3^e étude¹⁸ n'a pas démontré cet effet. Cependant cette étude comportait davantage de patients avec maladie extra-cérébrale (MEC) non contrôlée, un état général précaire et une absence d'IRM pré opératoire rendant le caractère unique de la MC discutable.

L'indication de chirurgie radicale tend à s'équilibrer avec les indications de RTS au profit d'une chirurgie fonctionnellement conservatrice chez des patients sélectionnés. Il n'existe aucune étude randomisée qui compare la chirurgie à la RTS. Le choix entre ces 2 traitements se fait au cas par cas en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. L'intérêt de la chirurgie est également symptomatique avec un effet rapide sur la régression/résolution des symptômes parfois critiques.

De manière générale, la chirurgie peut être proposée jusqu'à 3 MC, privilégiée si la MC fait plus de 3 cm de diamètre, si elle est kystique et/ou s'il existe un œdème ou une compression tumorale symptomatique notamment en fosse postérieure. Son bénéfice est plus important en cas de MEC contrôlée et d'un bon état général selon l'EANO.¹²

En post opératoire l'IET n'est pas recommandée afin de préserver la qualité de vie du patient en raison du risque de toxicité neurocognitive. La RTS trouve ici tout son intérêt.¹⁹

b. Irradiation encéphalique totale (IET)

Initialement, le seul traitement radiothérapeutique des MC était l'IET qui offre une survie médiane de 3 à 6 mois. Aujourd'hui, sa place est toujours discutée car elle reste une option pour le contrôle local et le traitement symptomatique des MC en particulier diffuses. Elle est néanmoins controversée et remise en question en raison de l'absence de gain en termes de survie globale et du risque de dysfonction cognitive accrue chez les patients dits « longs survivants ». Les données disponibles dans la littérature à ce sujet sont limitées et parfois contradictoires avec, entre autres, un facteur de confusion entre la part des troubles cognitifs induits par la progression de la maladie et ceux radio-induits. Plusieurs études randomisées ont mis en évidence une toxicité neurocognitive après IET qui était auparavant méconnue compte tenu du mauvais pronostic et de la faible survie des patients métastatiques.¹²

L'IET reste le traitement de référence chez les patients multi-métastatiques cérébrales, ou à visée symptomatique chez les patients de mauvais pronostic, avec une estimation de survie globale inférieure à 3 mois soit un score DS-GPA < 1.5-2 selon l'origine du primitif.

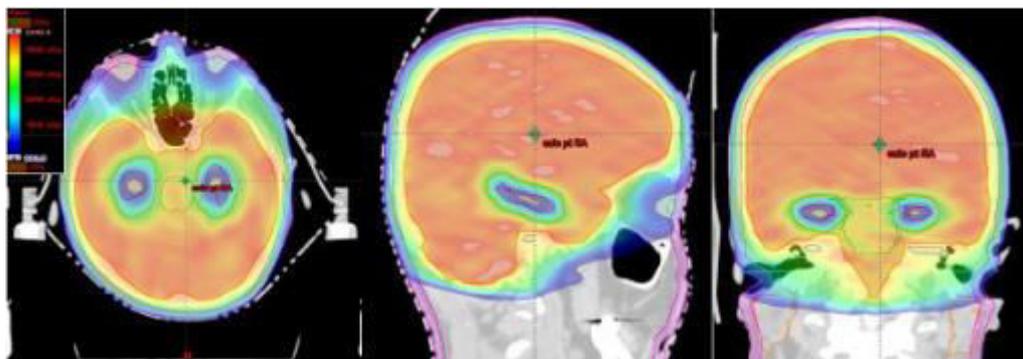
Malgré l'absence de bénéfice (neurologique ou en survie) des schémas d'IET modifiés²⁰, l'ANOCEF et le RTOG proposent plusieurs schémas de fractionnement selon l'objectif thérapeutique :

- 30 Gy en 10 fractions (classique, conventionnel)
- 37.5 Gy en 15 fractions (optimisé pour limiter le risque de séquelles tardives)
- 20 Gy en 5 fractions (schéma type radiothérapie palliative)

La dernière revue du Cochrane, décrit qu'un traitement très hypofractionné (12 Gy en 2 fractions) pourrait entraîner une moins bonne survie globale.²⁰

Afin de limiter ces toxicités radio-induites, il est possible de réaliser une IET avec épargne hippocampique (Figure 2). A ce jour, un essai de phase II, 0933 du RTOG²¹ a démontré des résultats encourageants avec 19% de détérioration cognitive à 4 mois pour les patients dans le bras innovant, ce qui se compare favorablement avec la RTS seule dans l'étude randomisée de Chang (24%) et l'association RTS + IET (52%).²² Le RTOG initie un essai de phase III (RTOG 1317) évaluant l'efficacité de la protection hippocampique chez des patients recevant une irradiation prophylactique cérébrale dans le cadre d'un cancer du poumon à petites cellules (25 Gy en 10 fractions). Un essai similaire est actuellement conduit aux Pays-Bas (NCT01780675), et un PHRC national évaluant l'épargne hippocampique lors de la réalisation d'une IET pour des patientes porteuses d'une MC unique opérée d'un cancer du sein est en cours (NCT01942980).

Figure 2 : IET avec épargne hippocampique réalisée par une technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.²³



c. Radiothérapie stéréotaxique (RTS)

i. Généralités

La RTS est une technique de haute précision utilisant un assemblage de dizaines voire centaines de faisceaux photoniques fins convergents permettant le traitement de volumes tumoraux de très petites tailles à forte dose (hypofractionnement - accélération) avec une grande précision (millimétrique). Ce traitement peut être délivré en une seule fraction - radiochirurgie stéréotaxique (RCS) - ou en un faible nombre de fractions (2 à 10) - radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (RTSH).

Le terme de RCS fut introduit en 1951 par Lars Leksell qui développa, en 1967, le premier appareil de RTS, nommé GammaKnife®. Cet appareil est composé de multiples sources de

Cobalt 60, réparties sur un hémisphère, émettant des photons γ de 1,17-1,33 MeV convergeant vers un même isocentre.

Les premiers développements de la RTS ont été dédiés au traitement de tumeurs cérébrales avec mise en place d'un cadre de stéréotaxie invasif afin d'immobiliser la tête du patient. Les avancées technologiques ont permis de se dispenser de cadre invasif grâce à l'utilisation de masques thermoformés et au guidage par l'image (IGRT). La RTS extra crânienne a pu se développer en particulier sur cibles mobiles grâce à des systèmes d'imagerie embarquée et aux systèmes de contrôle/mitigation du mouvement.

De nos jours, la RTS est réalisée à partir d'appareils :

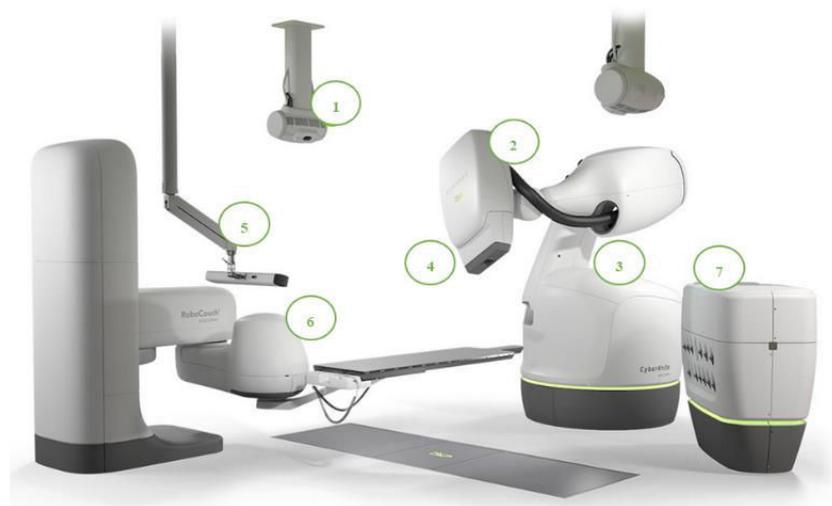
- dédiés à la stéréotaxie (Gammaknife®, Cyberknife®, MRIDian®)
- non dédiés à la stéréotaxie - ce sont des accélérateurs linéaires classiques avec collimateur multilames de faible largeur de lames intégré (Novalis TX®, TrueBeam STX®, Synergy®), additionnel ou encore circulaire. Ces systèmes de collimation permettent de satisfaire les contraintes géométriques et dosimétriques de la RTS.

ii. Le Cyberknife®

Le Cyberknife®, développé en 1987 par un neurochirurgien, John R. Adler, est un système de radiothérapie robotisée guidée par imagerie en temps réel. Il est constitué d'un accélérateur linéaire de 6 MV fixé sur un bras robotisé à 6 degrés de liberté. Un système d'imagerie, composé de 2 tubes à rayons X réalisant des clichés orthogonaux à 45°/135°, permet de suivre la cible en temps réel et donc de contrôler le positionnement du patient. Un système de localisation optique permet l'asservissement à la respiration et/ou aux mouvements (Figure 3)

Figure 3 : Composants du Cyberknife® version M6 (Accuray)

- 1 Imagerie par rayon X
- 2 Accélérateur
- 3 Bras robotisé
- 4 Collimateur
- 5 Caméras infrarouges (Synchrony™)
- 6 Table « RoboCouch »™
- 7 Accessoire de collimation



Dans ce contexte de haute précision, il est donc nécessaire de prioriser la qualité technique de l'IRM cérébrale pré thérapeutique, réalisée à une date la plus proche possible de la 1^{ère} séance de RTS, en général inférieure à un mois voire une semaine.

Afin de limiter les mouvements du patient et les erreurs de repositionnement, une contention optimale est nécessaire par masque thermoformé, conçu lors du scanner de centrage.

iii. RTS et MC

Indications

La RTS est indiquée chez les patients oligo-métastatiques avec une espérance de vie théorique supérieure ou égale à 3 mois et avec une maladie extra-cérébrale contrôlée soit un score DS GPA satisfaisant. La RTS exclusive est réalisée dans le but de préserver la qualité de vie et le statut neurocognitif en repoussant au maximum l'IET dans l'histoire naturelle de la maladie, ceci sans compromettre la survie globale. Il s'en suit une surveillance rapprochée par IRM trimestrielle. On distingue la RCS et la RTSH mais aucune étude randomisée n'a comparé ces deux modalités de traitement. Un projet final de PHRC coordonné par le Dr Vogin vient d'être déposé en ce sens (OligoBM-01).

Certaines études ont même démontré que la RTS pouvait être utilisée chez les patients présentant davantage de MC. L'étude prospective JLGK0901²⁴, incluant 1194 patients sans antécédent d'IET a démontré la non infériorité de la RCS en traitement initial de 5 à 10 MC comparé à 2 à 4 MC.

L'IET préalable ou adjuvante à la RTS est controversée et de moins en moins recommandée, notamment chez les patients de moins de 50 ans, en raison de l'absence d'impact sur la survie et d'un surcroît de toxicité²⁵. Son indication reste possible en situation de rattrapage.

En raison du risque de toxicité neuro-cognitive de l'IET et le risque élevé de rechute locale après exérèse neurochirurgicale, la RTS est une bonne indication de traitement adjuvant postopératoire dans le but de préserver la qualité de vie du patient.²⁶

L'efficacité intra crânienne des thérapies ciblées et de l'immunothérapie est peu connue car les patients avec MC sont souvent exclus des essais de phase III. Il est tout de même relevé une stabilisation des MC sans traitement local chez les patients sous immunothérapie. L'association de ces thérapies à la radiothérapie pourrait accroître leur efficacité mais aussi générer plus de toxicité. La RTS, en particulier, pourrait améliorer la réponse tumorale à l'immunothérapie par une augmentation du relargage d'antigènes tumoraux et par son impact sur le

microenvironnement tumoral. La combinaison RTS et immunothérapie pourrait également générer un effet abscopal de la radiothérapie.²⁷ La plupart des études démontrent peu de toxicité de la poursuite des thérapies ciblées ou de l'immunothérapie durant la RTS. Cependant il est parfois souligné une augmentation de la taille des lésions et du taux de radionécrose par mécanisme immunogène chez les patients sous immunothérapie. De plus, l'association RTS et anti-BRAF évaluée dans des petites séries a montré des résultats discordants en terme de toxicité et de contrôle local.

Aucune de ces associations n'a encore prouvé un bénéfice en contrôle local. Les résultats d'études prospectives sont attendus afin de confirmer la tolérance de l'association radiothérapie et thérapies ciblées ou immunothérapie.²⁸

Prescription

Dans la littérature, les doses prescrites sont très variables, de même que l'isodose de prescription. Selon les recommandations de l'ICRU 91, il est recommandé de préciser la dose à l'isocentre, la dose en périphérie de la MC, l'isodose de prescription, la D50% dans le *Planning Target Volume (PTV)*, la dose *near min*, la dose *near max*.

La RTSH est préférée si : métastase > 30 mm de plus grand diamètre et/ou proximité d'un organe à risque et/ ou irradiation antérieure et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires) s'il n'est pas possible de respecter les contraintes de la RCS détaillées Annexe 3.

- **RCS** : des recommandations claires ont fait suite à l'essai 90-05 du RTOG²⁹. La dose dépendrait du volume tumoral afin de limiter les toxicités pour les MC volumineuses ou proches des organes à risque : lésion de 0-20 mm : dose périphérique 1 x 24 Gy, lésion de 20-30 mm : dose périphérique 1 x 18 Gy, lésion >30 mm : dose périphérique 1 x 15 Gy (schéma fractionné préféré)
- **RTSH** : la dose totale délivrée doit respecter un équivalent radiobiologique d'au moins 40 Gy (rapport alpha/bêta de 12) afin d'obtenir une efficacité satisfaisante avec un contrôle local à 12 mois > 70%³⁰ Le nombre de fractions varie généralement de 3 à 5. Il n'existe aucune étude randomisée démontrant la supériorité d'un schéma d'irradiation hypofractionnée. Jimenez et al³¹.ont évalué l'impact de 22 schémas d'irradiation différents, chaque schéma peut être efficace et tolérable pour le traitement des MC. Le seul facteur associé au contrôle local était la dose totale prescrite, elle doit être au minimum de 25Gy

Les recommandations de contourage des volumes cibles et les contraintes de dose afférentes aux organes à risque sont disponibles Annexe 3.

iv. Résultats

L'efficacité de la RCS a largement été démontrée avec un taux de contrôle local à 70-90% à un an³². Moins de données sont disponibles pour la RTSH.

RTS en complément après IET

Une large étude contrôlée randomisée du RTOG³³ incluant 331 patients présentant 1 à 3 MC, a comparé l'IET seule ou en association avec une RCS. L'association d'une RCS augmentait le contrôle local et le pronostic fonctionnel à 6 mois, par rapport à l'IET seule. Un impact sur la survie est constaté uniquement chez les patients présentant une MC unique (6,5 versus 4,9 mois ; $p=0.0393$). Cette étude a été révisée en 2014 par Sperduto³⁴ qui a analysé les résultats selon le score DS-GPA et il existerait un impact sur la survie quel que soit nombre de MC chez les patients avec un score de 3.5 à 4.

RTS exclusive +/- IET adjuvante

Trois essais randomisés contrôlés de phase III ont comparé la RTS +/- associée à l'IET :

L'étude JROSC 99.1³⁵ a randomisé 132 patients présentant 1 à 4 MC avec un diamètre ≤ 3 cm et un indice de Karnofsky (IK) $\geq 70\%$. L'association des 2 traitements permettait un contrôle local et intra crânien total supérieur par rapport à la RCS exclusive. Il n'y avait pas d'impact sur la survie globale (7,5 versus 8 mois $p=0,42$). Un décès de cause neurologique était noté dans 22.8% des cas d'IET + RTS vs. 19.3% dans le groupe RTS seule. En 2015, une seconde analyse a été réalisée afin d'évaluer l'impact du score DS-GPA sur la survie globale.³⁶ Une amélioration de la survie globale significative était constatée chez les patients avec un score DS-GPA favorable ($>2,5$) dans le groupe RCS + IET.

L'essai d'Anderson²² dont l'objectif principal était l'évaluation comparative des fonctions neurocognitives a été clos précocement après randomisation de 58 patients RPA I-II en raison d'un déclin de la mémoire plus important dans le groupe RCS + IET à 4 mois de traitement.

L'essai de l'EORTC 22952-26001³⁷ a comparé l'IET adjuvante versus observation après RCS ou chirurgie chez 369 patients présentant 1 à 3 MC avec une maladie extra-cérébrale stable et un état général conservé. Le temps médian avant détérioration de l'état général (9.5 versus 10 mois) et la survie globale (10,7 versus 10,9 mois) étaient similaires entre le groupe observation ou IET. A 2 ans, l'IET (versus observation) permettait d'obtenir une diminution du nombre de récurrences locales, ($p<0.01$ après chirurgie et $p=0.04$ après RCS) et à distance de la lésion traitée ($p=0.008$ après chirurgie et $p=0.023$ après RCS). Cette étude a été révisée par Soffietti *et al.* pour mettre en évidence l'impact négatif de l'IET sur la fonction cognitive²⁶.

En conclusion, chez les patients oligo-métastatiques en bon état général, non opérables, avec une espérance de vie satisfaisante, les recommandations actuelles tendent à privilégier la RTS avec une surveillance rapprochée afin de retarder/éviter l'IET.

RTS post opératoire

L'efficacité de la RTS réalisée avant ou après la chirurgie a été évaluée récemment par plusieurs essais prospectifs.³⁸ Les doses utilisées ainsi que le fractionnement apparaissent très hétérogènes. Une seule étude randomisée¹⁹, récente a évalué l'efficacité de la RCS postopératoire comparée à l'IET en termes de survie et de cognition. 194 patients avec une seule MC réséquée et avec une cavité opératoire de moins de 5 cm de grand axe ont été randomisés. La survie sans détérioration cognitive était plus longue ($p < 0.0001$) chez les patients traités par RCS (médiane 3,7 mois vs. 3 mois), en revanche il n'existait pas de différence significative sur la survie globale entre les 2 groupes ($p = 0.7$).

Le risque de récurrence à distance étant plus élevé après RTS, une surveillance IRM stricte est nécessaire. En cas de récurrence à distance, un traitement par RTS pourra être réalisé ou une IET selon le nombre de MC.

RCS versus RTSH

Aucune étude randomisée comparant RCS et RTSH n'a été réalisée (PHRC récemment déposé). De nombreuses études rétrospectives ont néanmoins démontré un contrôle local comparable et un taux moindre de toxicité en faveur de la RTSH.^{39,40} La RTSH est préférée pour le traitement de larges MC (>3cm de diamètre) afin de limiter les toxicités secondaires à l'irradiation du tissu sain péritumoral. En effet leur fréquence apparaît dose dépendante. Il est important de raisonner en terme de volume tumoral métastatique cumulé plutôt qu'en nombre de MC. Kim et al⁴¹ ont évalué l'impact sur des MC de plus 14 cm³ ou plus de 10 cm³ si situées dans la fosse postérieure, chez 36 patients (40 MC). 6 schémas de RTSH ont été étudiés. Le contrôle local était de 90% avec l'absence de différence significative entre les patients porteurs d'une ou plusieurs MC, ou ayant bénéficié ou non d'une IET. Absence de toxicité significative notifiée (<10%).

RTS de rattrapage

La RTS peut également être indiquée en traitement de rattrapage en cas de récurrence locale après IET ou chirurgie ou même RTS. Dans ce contexte, il n'existe pas de recommandation en termes de dose, fractionnement ou marges.

v. Toxicité

10-40 % des patients présentent des complications après RTS⁴². Les réactions précoces sont transitoires, consécutives à l'inflammation cérébrale radioinduite et apparaissent en général après la 2^e semaine de traitement normo fractionné ou plus tôt après RTS : céphalées, nausées, vomissements témoignant parfois d'une hypertension intracrânienne, crises convulsives, aggravation des déficits neurologiques préexistants. Les effets secondaires tardifs sont représentés par les risques d'hémorragies, de troubles neurocognitifs, de leucoencéphalopathie ou de radionécrose (RN). L'émergence des troubles cognitifs radioinduits chez les patients longs survivants a un impact important dans la stratégie de prise en charge.

3. Réponse tumorale après RTS : RADIONECROSE ou PROGRESSION ?

a. La radionécrose (RN)

La RN est la complication tardive la plus invalidante après RT cérébrale. L'hypofractionnement la rend plus fréquente du fait des plus grandes difficultés des tissus sains à réparer les lésions radio induites de l'ADN. Une incidence actuarielle de 34% à 2 ans a été observée après RCS - symptomatique dans 10 à 17% des cas.⁴³ Le taux de RN après RTSH est mal documenté dans la littérature mais il apparaît plus faible dans les séries rétrospectives.^{39,40} La RN apparaît classiquement 9 à 16 mois après RTS, elle est rarement diagnostiquée dans les 3 premiers mois post traitement, où la question de pseudo-progression se pose. Les symptômes de RN sont aspécifiques et dépendent de la région fonctionnelle irradiée⁴⁴.

La RN cérébrale est une atteinte vasculaire de la substance blanche, se développant dans le champ d'irradiation, secondaire à l'inflammation chronique du parenchyme cérébral, avec une tendance à l'extension spontanée.⁴⁵ Sa physiopathologie n'est pas encore élucidée. Plusieurs hypothèses ont été émises : atteinte initialement vasculaire puis gliale, inflammation chronique, rôle du système immunitaire. L'hypothèse vasculaire implique les dommages endothéliaux radioinduits associés à une libération de cytokines à l'origine de troubles microvasculaires, augmentant la perméabilité capillaire et créant ainsi un œdème extracellulaire vasogénique. L'occlusion des petits vaisseaux entraîne une ischémie aboutissant à terme à la nécrose tissulaire.⁴⁶ L'hypothèse de l'atteinte gliale, en particulier la destruction des cellules oligodendrogiales, qui sont très radiosensibles, engendre une démyélinisation et à terme un œdème avec nécrose fibrinoïde. Le facteur VEGF serait un des acteurs dans le développement de la RN, par son action sur la perméabilité vasculaire. L'analyse histologique de biopsie de RN a démontré une élévation du taux de VEGF dans les astrocytes autour du tissu nécrotique.⁴⁴

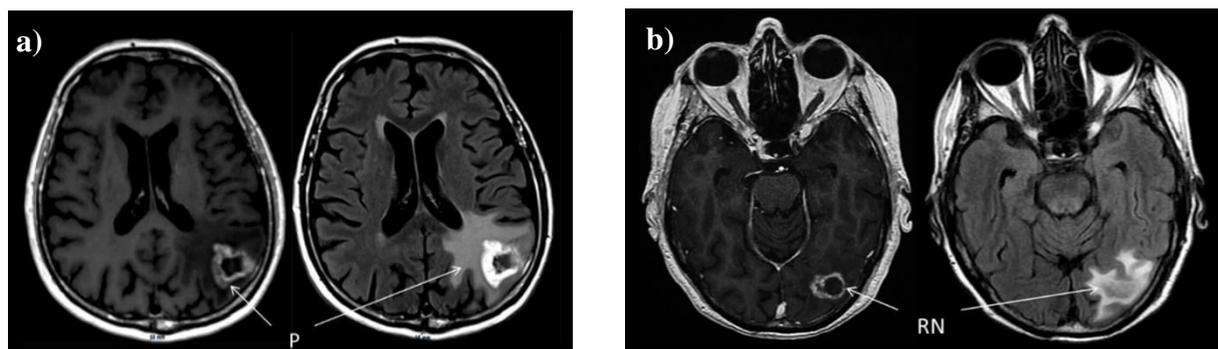
b. Facteurs de risque de RN

Les principaux facteurs de risque de RN identifiés sont : un large volume irradié, une dose d'irradiation élevée, une forte dose par fraction, un antécédent d'IET, et le volume cérébral sain recevant une isodose spécifique [volume cérébral sain exposé à la dose de 10-12 Gy (V₁₀-V₁₂) après RCS⁴⁷ et celui exposé à la dose de 18-21 Gy (V₁₈-V₂₁) après RTSH.⁴⁸] Dans la cohorte de Kohutek et al., le type histologique de la tumeur primitive apparaissait comme un facteur de risque.⁴³ L'impact des thérapies ciblées et de l'immunothérapie sur le risque de développement de RN n'est pas très bien connu. Peu d'essais cliniques ont évalué l'efficacité et la tolérance de la combinaison RTS et thérapies ciblées²⁸.

c. Challenge du diagnostic différentiel

Les caractéristiques cliniques et radiologiques de la RN sont très similaires à celle de la progression tumorale (P) rendant la discrimination de ces deux entités, très difficile (Figure 4).

Figure 4 : Suivi de MC par IRM conventionnelle



Séquence T1 injectée à Gauche et T2 FLAIR à Droite. **a)** P et **b)** RN.

Images similaires avec prise de contraste périphérique de la lésion et œdème péri-lésionnel.

Le gold standard pour le diagnostic de certitude est l'analyse anatomopathologique, bien que les prélèvements cérébraux soient souvent non réalisables en pratique clinique en raison de son caractère invasif et risqué. A l'analyse histologique, 50% des lésions sont de la RN pure, les 50% restant associent RN et cellules tumorales.⁴⁹

En l'absence de documentation histologique possible, les données cliniques et d'imagerie sont utilisées pour définir la probabilité de RN ou P.

Le groupe Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO-BM) a établi des critères d'évaluation de la réponse tumorale des MC⁵⁰ (Tableau 1), à partir de données cliniques et radiologiques (IRM) notamment basées sur les critères RECIST 1.1.⁵¹ L'évolution de chacune des lésions est mesurée.

Tableau 1 : Critères de réponse tumorale établis par le groupe RANO pour les métastases du système nerveux central (RANO group⁵⁰).

Critères	Réponse Complète	Réponse Partielle	Lésion stable	Progression
Lésions cibles (5 maximum) diamètre minimum 1 cm sur T1 injecté	Aucune	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres lésionnels par rapport à l'IRM initiale	Diminution $< 30\%$ par rapport à l'IRM initiale mais augmentation $< 20\%$ de la somme des plus grands diamètres lésionnels par rapport au nadir	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres lésionnels par rapport au nadir*
Lésions non cibles	Aucune	Stable ou réduction	Stable ou réduction	Progression
Nouvelle lésion	Aucune	Aucune	Aucune	Présente
Corticothérapie	Non	Stable ou diminuée	Stable ou diminution	/
Statut clinique	Stable ou amélioration	Stable ou amélioration	Stable ou amélioration	Aggravation
Critères pour statuer de la réponse tumorale	Tous	Tous	Tous	Au moins 1

* au moins une lésion a augmenté d'au moins 5 mm de diamètre

En cas de progression lésionnelle, aucun signe pathognomonique à l'IRM ne permet de distinguer une RN d'une P. D'autres investigations radiologiques sont donc nécessaires mais aucun critère d'imagerie n'est à l'heure actuelle validé ou suffisamment discriminant pour établir un diagnostic différentiel fiable entre P et RN.

La RN est évoquée à l'IRM conventionnelle lors d'une modification de la taille lésionnelle, dans le champ d'irradiation, avec un hyposignal central et une prise de contraste périphérique sur les séquences T1 injectées, et un hypersignal sur les séquences T2, avec un aspect de « *swiss cheese* » ou « *soap bubble* » décrit par Kumar et al.⁵², ce qui est tout à fait aspécifique.

D'autres paramètres d'IRM morphologique ont été étudiés tel que le « *lesion quotient* » (LQ) correspondant au rapport entre la section transversale maximale en T2 sur la section transversale maximale en T1 après injection. Un LQ $> 0,6$ orienterait vers une P alors qu'un LQ $< 0,3$ serait en faveur d'une RN.⁵³

Le « T1/T2 mismatch » correspond à un déséquilibre entre le volume lésionnel en T2 par rapport à la prise de contraste T1 et évoquerait plutôt une RN.⁵⁴ D'autres modalités d'IRM dites dynamiques peuvent être utilisées dans les centres de Neuro-radiologie de recours.⁵⁵

- L'IRM de diffusion mesure le mouvement des molécules d'eau sous forme du coefficient de diffusion apparente (ADC). Ce coefficient est diminué en cas de P et en raison de la densité cellulaire élevée, alors que dans la RN, les molécules d'eau se mobilisent plus facilement et donc l'ADC augmente.⁵⁶
- L'IRM de perfusion permet de mesurer le volume sanguin cérébral relatif (rCBV) ; l'acquisition est rapide et l'interprétation simple. Un rCBV élevé évoque une P en rapport avec l'augmentation de la néovascularisation nécessaire à la progression tumorale alors qu'un rCBV bas témoigne d'une RN avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 72%.⁵⁷
- La spectro-IRM permet d'étudier le signal des protons des métabolites tels que la choline (cho), la créatine (cr), les lactates, les lipides et le N-acétyl-aspartate (NAA). Les lactates et les lipides traduisent la présence d'ischémie et/ou nécrose. Les ratios cho/cr et cho/NAA seraient significativement plus élevés dans la P que la RN, ($p=0.001$ et $p=0.044$ respectivement). La spectro-IRM possède une sensibilité d'environ 95 % pour la prédiction de RN et une spécificité très variable⁵⁸. Un des problèmes de cette méthode est le manque de performance en cas de lésions mixtes.

Outre l'analyse morphologique des lésions cérébrales par IRM, l'imagerie TEP apporte une information complémentaire : l'évolution métabolique. Il permet d'évaluer la réponse tumorale au traitement et apporte notamment une aide dans le diagnostic différentiel entre P et séquelles tardives neuro-induites.

- Le TEP au (18F)-fluorodésoxyglucose (FDG) est d'abord limité en raison de la fixation physiologique du FDG par le parenchyme cérébral sain. De plus, réalisé trop précocement, il est observé une hyperfixation souvent due aux processus inflammatoires post-radiothérapie. Sa performance est améliorée en cas de corrélation avec l'IRM avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 86%.⁵⁵
- En revanche, l'imagerie TEP aux acides aminés permet un suivi plus sensible des lésions cérébrales en réponse aux différentes thérapeutiques. Les traceurs spécifiques amino-acides n'ont pas de fixation physiologique au niveau cérébral. Le TEP à la L-méthyl-11C-méthionine (11C-MET) a démontré une sensibilité de 92 % et une spécificité de 87% pour le diagnostic de P mais son utilisation est limitée du fait d'une demi-vie courte et donc sa faible disponibilité dans les services.⁵⁸

Le TEP au 6-fluoro-(18F)-L-DOPA (18F-FDOPA) est aussi capable de différencier une P d'une modification post-thérapeutique. Ciccone *et al.* démontre que le TEP au 18F-FDOPA offre une sensibilité supérieure (91,3%) à celle du rCBV (75,6%) dans le diagnostic différentiel de RN vs P après RCS de MC.⁵⁹

Le O-(2-[18F]-fluoroéthyl-l-tyrosine (18F-FET) notamment avec acquisitions dynamiques a des résultats très prometteurs avec une sensibilité allant jusqu'à 95% et une spécificité à 91% pour le diagnostic de P versus RN (augmentation rapide de la fixation dans la P et plutôt constante et progressive dans la RN).⁶⁰

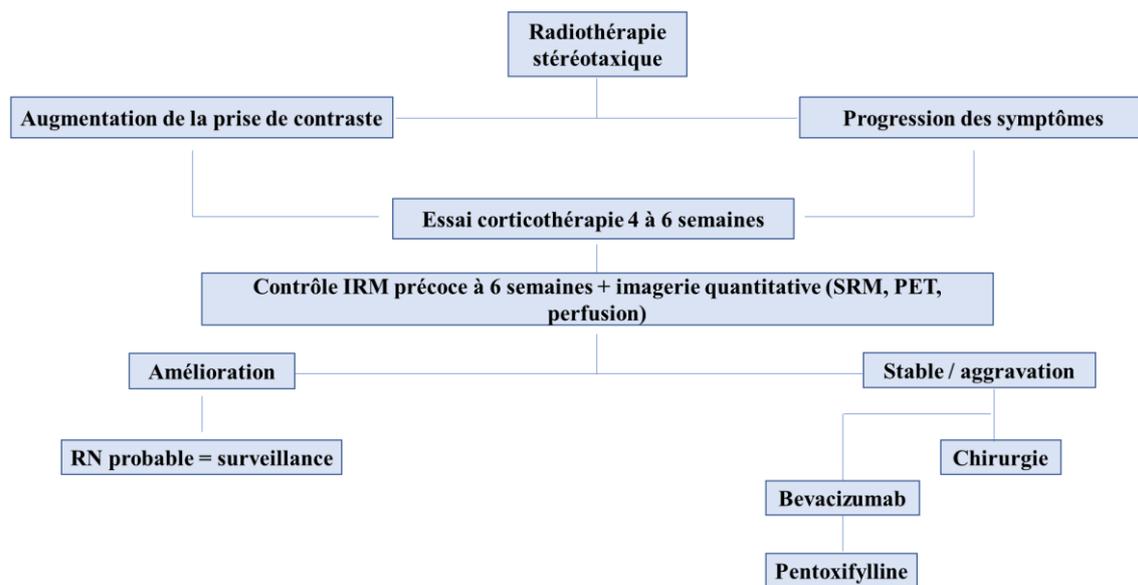
L'ANOCEF⁴⁴ propose ainsi des critères composites clinico-radiologiques orientant vers le diagnostic de RN (Tableau 2) et des arbres décisionnels ont été émis après une enquête américaine⁵⁸(Figure 5). Ces critères sont basés sur la répétition des examens.

Cette pratique entraîne donc un retard diagnostique et thérapeutique potentiellement préjudiciable dans la prise en charge du patient.

Tableau 2 : Critères d'aide au diagnostic de RN, ANOCEF⁴⁴

<p>Critères Cliniques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lésion initiale traitée à fortes doses de radiothérapie - délai \geq 3 mois - lésion suspecte dans les champs d'irradiation - sémiologie aspécifique
<p>Critères Radiologiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>IRM standard</u> : hyposignal central persistant et élargissement d'un rehaussement pré-existant en T1 gadolinium + hypersignal en T2, aspect « <i>swiss cheese</i> » ou « <i>soap bubble</i> » - <u>IRM dynamique</u> IRM de perfusion : diminution de la perfusion avec un rCBV < 2 Spectro IRM : augmentation NAA et Cho avec Cr stable - <u>Imagerie Nucléaire TEP</u> (acides aminés +++): faible hyperfixation
<p>Critères anatomopathologiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Présence concomitante de cellules tumorales et de nécroses possibles sur pièces opératoires - zones hypo cellulaires de RN et exsudats fibrineux avec des changements dégénératifs ou dystrophiques de la vascularisation, télangiectasies, épaissement hyalin des vaisseaux, nécrose fibrinoïde incluant des thromboses vasculaires. - anti-VEGF et HIF-1a exprimés dans les aires péri-nécrotiques en immunohistochimie.

Figure 5 : Arbre décisionnel : Diagnostic et prise en charge des patients post RTS : résultats des questionnaires de l'étude de Stockham⁵⁸



d. Traitement de la RN

Le traitement de 1^{ère} intention en cas de suspicion de RN est la corticothérapie à la dose de 1mg/kg/j pendant minimum 4 à 6 semaines avant nouveau contrôle IRM.⁵⁸ En cas d'échec de la corticothérapie, la chirurgie peut être proposée si elle est réalisable, et permet de plus un diagnostic histologique de certitude. Le Bevacizumab, anti-VEGF a été proposé comme traitement de la RN par son action anti-oedémateuse via la diminution de la perméabilité vasculaire. Il permet la prévention de l'angiogénèse par inhibition du VEGF et donc ralentit la progression de la RN. De plus, le bevacizumab peut aussi avoir une action tumoricide propre. Son utilisation est une option chez les patients avec RN symptomatique sévère, elle n'a pas été validée. Une revue récente du groupe Cochrane recense 2 essais contrôlés randomisés pour l'évaluation des traitements de la RN.⁶¹

- Une étude en double aveugle sur une petite cohorte de 14 patients a évalué l'effet du bevacizumab versus placebo et a démontré une amélioration symptomatique et radiologique dans le bras bevacizumab. En revanche 3 patients ont présenté des effets indésirables sévères dans ce bras.⁶²
- Un essai a comparé l'utilisation d'Edaravone (anti-oxydant, utilisé dans la sclérose latérale amyotrophique) en association à une corticothérapie, versus corticothérapie seule. Une nette réduction de l'œdème cérébral en T2 à l'IRM était constatée dans le bras Edaravone + corticoïdes, ainsi qu'une amélioration des symptômes neurologiques, en comparaison avec la corticothérapie seule (effet non significatif). Il n'y avait pas de différence en termes de toxicité entre les 2 bras.⁶³

Les effets indésirables de la corticothérapie et du bevacizumab sont à prendre en compte car ils sont non négligeables à long terme et peuvent altérer la qualité de vie du patient.

En cas de contre-indication à la chirurgie ou au bevacizumab, un traitement par Pentoxifylline + vitamine E peut être proposé mais avec une efficacité minimale. Aucune étude prospective randomisée n'a démontré un effet clinique ou radiologique net de cette association.⁵⁸ Les traitements anticoagulants ont montré des bénéfices modestes sur un nombre limité de patients non répondant aux corticoïdes.⁶⁴

Enfin, l'oxygénothérapie hyperbare peut être utilisée dans les cas de RN réfractaire et progressive, elle augmente la pression partielle en oxygène dans le tissu irradié mais n'a pas d'effet majeur sur la résolution des symptômes. Elle est peu utilisée en routine.⁶⁵

Une autre option thérapeutique, l'ablation thermique par laser guidée par IRM a été évaluée dans une étude prospective multicentrique incluant 42 patients avec RN ou P confirmée histologiquement. Ce traitement comporte peu de risques et semble efficace pour la RN avec 100% de contrôle local et plus de 80% de survie à 6 mois.⁶⁶

Le traitement de la P utilise les mêmes thérapies que lors de la prise en charge de la maladie métastatique cérébrale initiale et ne seront pas détaillés ici.

En résumé, le diagnostic différentiel entre RN et P est un véritable challenge mais reste indispensable car la stratégie de prise en charge de ces deux entités est très différente.

4. La méthodologie radiomique

Les techniques d'imageries actuelles apparaissent insuffisantes pour être utilisées comme outil prédictif de réponse aux traitements. C'est dans ce contexte que s'est développée la méthode radiomique (*radiomics*) en oncologie. Le suffixe « -omics » est un générique, d'abord utilisé en biologie pour définir les techniques biologiques à haut débit pour identifier un ensemble exhaustif de gènes, protéines, ... de façon compartimentale.

a. Définition

La radiomique est une méthode d'analyse quantitative permettant l'extraction à haut débit d'un grand nombre de paramètres quantitatifs à partir d'images médicales non spécifiques, afin d'obtenir des informations prédictives et/ou pronostiques.⁶⁷

b. Principes / Méthodes

La méthode radiomique peut être divisée en différentes étapes comme décrites par les équipes de V.Kumar⁶⁸ et P.Lambin⁶⁷ (voir Figure 2 de l'article).

- Acquisition de l'image +/- prétraitement de l'image
- Segmentation de la région d'intérêt (« *region of interest* » ROI)
- Extraction et analyse des paramètres (« *feature* ») de l'image
- Analyse informatique adéquate

i. Acquisition des images

La reproductibilité et la comparabilité des images sont des facteurs importants en radiomique, et sont dépendantes de l'acquisition et la reconstruction de ces dernières, pouvant être à l'origine d'artéfacts d'analyse. Ces phénomènes sont difficiles à gérer lors d'études sur bases de données construites rétrospectivement. Ainsi, bien que primordiale, la standardisation se heurte souvent à la diversité physique et informatique de la multitude de machines et de constructeurs retrouvée en pratique clinique. Afin de pallier cette hétérogénéité, une étape de pré-traitement d'images est recommandée pour diminuer au maximum le bruit (voir Matériels et méthodes de l'article). La solution serait une standardisation des protocoles d'acquisition a priori.

ii. Segmentation

La segmentation des images en ROI est une étape cruciale pour l'analyse informatique. Il peut s'agir d'une lésion tumorale, de tissu normal ou d'une structure anatomique. La méthode de segmentation doit être précise, reproductible et comporter le minimum d'intervention d'un opérateur, comme c'est le cas avec les méthodes automatiques. Néanmoins, ces dernières demandent une forte différence de signal entre la lésion et le fond pour être robustes. La segmentation reste le plus souvent manuelle, par manque d'outils de segmentation performants, amenant à un problème de variabilité inter et intra-observateurs. Des méthodes de segmentation semi-automatique ont été développées récemment, plutôt rapides et performantes.⁶⁸

iii. Extraction des paramètres

Une fois la lésion segmentée, on peut en extraire les paramètres de la ROI, ils sont divisés en 3 catégories : 1) sémantiques/quantitatives tels que la forme, la taille, le contour... 2) premier ordre (ou index d'histogramme) décrivant la distribution des valeurs des voxels sans considérer les relations spatiales (moyenne, minimum, entropie...) 3) second ordre (ou paramètres de texture) qui mesurent l'hétérogénéité intra tumorale, décrivant les relations spatiales entre les voxels, calculées à partir de matrices capturant la distribution d'intensité spatiale. Les paramètres extraits peuvent être regroupés en familles, comme décrits par Aerts et al⁶⁹ (voir Matériels et Méthodes de l'article).

iv. Sélection des paramètres

Lorsque le nombre de paramètres extraits est supérieur au nombre d'échantillons de l'étude, le nombre de modèles constructibles devient infini et amène à un sur-ajustement du modèle final à l'échantillon utilisé pour sa construction. Il faut donc appliquer des méthodes de réduction des dimensions, par exemple, la sélection de variables. Il s'agit d'une méthode qui vise à sélectionner les paramètres les plus pertinents de l'évènement. 3 approches existent⁷⁰, les méthodes filtrantes, [enveloppantes, et intégrées (non développées ici)] Les méthodes filtrantes sont indépendantes des méthodes de classification, efficaces et robustes, elles minimisent le risque de sur-ajustement. Elles évaluent la corrélation entre un paramètre et la prédiction. Elles reposent sur un critère de sélection particulier qui s'appuie une ou plusieurs statistique(s) particulière(s) des variables étudiées. Elles se divisent en 2 catégories : univariées où le critère de sélection considère la pertinence des paramètres en ignorant la redondance des paramètres, contrairement aux méthodes dites multivariées.

v. Algorithmes d'apprentissage

L'apprentissage automatique est une science du domaine de l'intelligence artificielle. Les méthodes basées sur l'apprentissage automatique consistent à modéliser une règle de décision, à l'aide d'un algorithme, concernant un objectif spécifique au sein d'une population à partir d'un échantillon de cette population, appelé bases de données d'apprentissage.

Il existe de multiples méthodes, avec chacune ses avantages et inconvénients. On distingue 2 grands types d'apprentissages automatiques :

- supervisé : algorithme de régression (non développé ici) ou de classification. Le modèle est appris sur des données étiquetées au préalable par un « expert ». Dans notre étude, nous mettons en place des algorithmes supervisés de classification (2 classes : radionécrose ou progression), nos données étant étiquetées par analyse histologique, gold-standard communément admis dans notre problématique.
- non supervisé : l'algorithme ne connaît ni les étiquettes ni le nombre de classes et leur nature

Une fois le modèle généré par l'apprentissage automatique, il faut évaluer sa performance de prédiction. Un modèle d'apprentissage doit être testé par une autre base de données (*validation set*) que celle ayant servi à sa construction (*training set*) sinon l'erreur sera sous-estimée. Lorsqu'une cohorte indépendante n'est pas disponible, on peut évaluer le modèle à partir d'une approche de validation interne, à l'aide de techniques d'échantillonnage. Celle ici utilisée est la méthode « *Leave One-Out Cross Validation* » ou LOOCV : l'apprentissage est réalisé sur n-1

échantillon et le test est réalisé sur l'échantillon restant. Ce processus est réalisé n fois et permet d'obtenir la performance moyenne du modèle.

c. Etat de l'art en Neuro-oncologie

La revue de la littérature de Yip et Aerts⁷¹ objective que de nombreux travaux étayent l'intérêt clinique de la radiomique en cancérologie. Plusieurs paramètres radiomiques ont montré leur utilité dans la stadification de la maladie par leur capacité à différencier de manière significatives les stades précoces et avancés de la maladie, permettant ainsi de mieux identifier les patients, pour ensuite sélectionner le traitement le mieux adapté. D'autres ont permis la caractérisation tissulaire avec la discrimination du tissu sain versus tumoral, la prédiction de survie, la prédiction d'un profil génomique et même l'évaluation de la réponse tumorale aux traitements.⁷²

À terme, ces modèles pourraient être considérés comme des outils à la fois pronostiques, prédictifs de la réponse aux traitements, notamment aux thérapies ciblées, mais également comme outil de sélection des thérapies ciblées. Par exemple, dans les glioblastomes, cette méthode a montré que l'augmentation de la prise de contraste reflète l'expression de gènes impliqués dans l'hypoxie, et pourrait permettre de sélectionner les patients candidats aux antiangiogéniques.⁷³ Outre le caractère prédictif, cet outil est capable de définir des phénotypes tumoraux. En effet, l'analyse des images de 1019 patients atteints de cancer ORL a permis de mettre en évidence une corrélation avec l'analyse génomique de ces tumeurs.⁶⁹ Ils suggèrent qu'à terme, cette nouvelle analyse quantitative radiologique pourrait remplacer des techniques biologiques coûteuses. Plus récemment, cette même équipe a montré que la radiomique avait une valeur prédictive concernant l'évolution de la maladie. En effet, à partir de deux populations distinctes de patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire (cohorte d'apprentissage, $n = 98$ et cohorte de validation, $n = 84$), 35 paramètres d'imagerie étaient corrélés avec la survenue de métastases et 12 à la survie.⁷⁴

d. Justification de l'étude

La radiomique peut également être appliquée en radiothérapie qui comme toute action thérapeutique comporte un risque d'effets secondaires. Par exemple, la pneumopathie radioinduite se traduit par des caractéristiques scanographiques qui sont corrélées à la dose délivrée. Ces modifications de densité du parenchyme pulmonaire ont également été décrites par TEP scanner. Récemment une analyse qualitative radiologique a été corrélée avec une analyse quantitative radiomique chez des patients traités par radiothérapie pour un cancer de l'œsophage afin d'évaluer si une analyse de texture des modifications parenchymateuses

pulmonaires radioinduites pouvaient être corrélée avec la survenue d'une pneumopathie radioinduite tardive. Les auteurs ont trouvé 20 paramètres d'intérêt du parenchyme pulmonaire entre le scanner pré-radiothérapie et celui effectué 120 jours après la fin du traitement. 12 de ces paramètres étaient significativement corrélés avec la survenue d'une pneumopathie radioinduite de grade 2 ou plus.⁷⁵ Il serait donc intéressant de développer la méthodologie radiomique dans cette optique. Aucune signature « omics » n'est validée à ce jour, pour prédire le risque de survenue d'effets secondaires radioinduits tardifs sévères, ni pour prédire la réponse à l'irradiation. Le diagnostic de RN est un véritable challenge en pratique clinique. D'où l'intérêt de notre étude pilote qui vise à utiliser la méthodologie radiomique dans le diagnostic différentiel précoce de la RN versus P après RTS d'oligo-métastases cérébrales. A notre connaissance, seules 3 études rétrospectives⁷⁶⁻⁷⁸ ont utilisé une méthode radiomique afin d'essayer de différencier RN et P après RTS de MC. Les résultats sont encourageants et seront discutés dans l'article suivant.

II. ARTICLE

Cette thèse d'exercice de Médecine est présentée au format d'une thèse-article.

Original article

Title Radiomics method in the differential diagnosis of radionecrosis versus progression after fractionated stereotactic body radiotherapy for brain oligometastasis

Authors list

Anais Stefani*^a, Liza Hettal*^b, Julia Salleron^c, Florent Courrech^a, Isabelle Behm-Ansmant^b, Guillaume Gauchotte^d, Guillaume Vogin^{ab}.

^a Department of Radiation Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France

^b CNRS UMR 7365 IMoPA, University of Lorraine, Biopôle, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France

^c Département of Biostatistics and Data Management, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France

^d Département of pathology, CHRU Nancy, France, INSERM U954, Université de Lorraine

Corresponding author

Guillaume VOGIN

Academic Department of Radiation Therapy & Brachytherapy

Lorraine Institute of Cancerology – Alexis-Vautrin CLCC [Centre de lutte contre le cancer – Cancer Center] – Unicancer

6 avenue de Bourgogne – CS 30 519

Vandoeuvre-lès-Nancy cedex, F-54 511, France

Email: g.vogin@nancy.unicancer.fr

Keywords : brain metastases, stereotactic radiotherapy, radionecrosis, recurrence, radiomics

MeSH terms: radiotherapy – radiosurgery – neoplasm metastasis – brain – diagnosis, differential – radiation – necrosis – recurrence – adults – magnetic resonance imaging

1. Résumé en français

Contexte et objectif de l'étude. La radiothérapie stéréotaxique (RTS) est recommandée dans le traitement des oligo-métastases cérébrales chez des patients avec une maladie extra-cérébrale contrôlée offrant un bon contrôle local. Lorsque la lésion ciblée augmente de volume sur l'imagerie du suivi standard, il apparaît difficile de différencier progression (P) et radionécrose (RN). En dehors de la confirmation histologique, la prise de décision peut alors apparaître inappropriée et retardée. Les paramètres d'imagerie quantitative extraits des examens de routine pourraient être intéressants. Nous proposons d'explorer la valeur ajoutée de la méthode *radiomics* dans la démarche diagnostique différentielle de ces deux entités.

Matériel et méthodes. 20 patients ayant reçu une RTS pour métastases cérébrales, tous primitifs confondus, ont été inclus rétrospectivement (8 RN documentées, 12 P documentées). A l'aide du logiciel IBEX, 1766 paramètres radiomics ont été extraits de la première IRM T1-gadolinium post-RTS présentant une modification du volume lésionnel. Une sélection de variables et un apprentissage sur les 1, 5 et 10 meilleures variables par famille sectionnée ont été conduits selon la méthodologie de Aerts *et al.* (*Nature Comm.*, 2014). 7 méthodes de sélection de variables et 12 méthodes d'apprentissage ont été évaluées. La performance de classification a été mesurée à l'aide du Kappa de Cohen, calculé après une validation interne par leave-one-out-cross-validation. Toutes les analyses ont été réalisées sur R.

Résultats. La meilleure classification a été obtenue par la combinaison du score de sélection de variables *Chi square score* et d'un algorithme *Bagging* pour l'apprentissage (AUC = 0,83). La performance de prédiction de RN était de 75% (6 cas sur 8 prédits) et de 91% pour les P (11 cas sur 12 prédits). La prédiction du statut du patient est en accord fort avec le statut réel (histologique) du patient avec un Kappa de Cohen à 0,68.

Conclusion. La méthode *radiomics* semble capable de discriminer de manière probante, précoce et non invasive RN et P après RTS de métastases cérébrales. Cette étude aux résultats prometteurs est une preuve de concept. Ces données sont à étendre à une plus large cohorte afin de définir un modèle robuste pour aider à la prise de décision dans cette situation clinique délicate.

2. Absract

Background Stereotactic radiotherapy (SRT) is recommended for treatment of brain oligometastasis (BoM) in patients with controlled primary disease. Where contrast enhancement enlargement occurs during follow-up, distinguishing between radionecrosis and progression is a real challenge. Without pathological confirmation, decision-making may be inappropriate and delayed. Quantitative imaging features extracted from routinely performed examinations could be of interest. We proposed to explore the added value of the radiomics method for the differential diagnosis of these two entities.

Methods Twenty patients who received SRT for BoM, from any primary location, were included (8 radionecrosis, 12 progressions, pathologically confirmed). We assessed the clinical relevance of 1766 radiomic features, extracted with IBEX software, from the first T1-weighted postcontrast MRI after SRT showing a lesion modification. We evaluated 7 feature-selection methods and 12 classification methods in terms of respective predictive performance. The classification accuracy was measured with Cohen's Kappa after leave-one-out cross validation.

Results The best predictive power reached was a Cohen's Kappa of 0.68 (overall accuracy of 85%), expressing a strong agreement between the algorithm prediction and the histological gold standard. The prediction accuracy for radionecrosis was 75% and 91% for progression. The area-under-curve reached 0.83 using a bagging algorithm trained with the Chi-square score features set.

Conclusion The radiomics method seems able to discriminate radionecrosis from progression in an accurate, early, and noninvasive way. This promising study is a proof of concept prior to a larger prospective study to define a robust model to support decision-making in BoM.

3. Introduction

Brain metastases are the most common brain tumors,¹ with lung cancer the leading primary.² Patients with brain metastases experience variable survival and functional abilities according to well-known prognostic factors and the volume and location of the lesion(s) in the brain.^{3,4} The concept of brain oligometastasis (BoM), defined by the presence of one to four or five brain metastases, has emerged and led to consideration of alternative therapeutic approaches.^{5,6} BoM can be managed with surgery, radiation, systemic therapy, and/or supportive care eventually combined.^{7,8}

Stereotactic radiotherapy (SRT) has emerged as an alternative for selected patients with controlled primary disease, a significant life expectancy, and appropriate target lesion(s) volume.⁷⁻⁹ The therapeutic ratio is achieved by precisely and accurately delivering a very high dose of radiation in one (stereotactic radiosurgery (SRS)) or a few (hypofractionated stereotactic radiotherapy (HSRT)) sessions to a limited, well-defined volume. Overall, SRT leads to a local control rate of 70 to 90% at 12 months.¹⁰ HSRT can be particularly beneficial for patients with large lesions or lesions located near critical structures.¹¹⁻¹³

The main complication following SRT is brain radionecrosis (RN), a coagulative necrosis affecting mostly white matter. RN is observed as a focal enlargement of an enhancing lesion occurring inside or in the margins of the radiation field after a free interval of several months. An actuarial incidence of RN up to 34% two years after SRS was recently reported – symptomatic and sometimes lethal or severely debilitating in 10–17% of the patients.¹⁴ RN incidence appears to be lower after HSRT.^{10,12} Although the development of RN is currently unpredictable, the following risk factors have been identified: total dose and fraction size, lesion volume and related volume of brain irradiated, and prior whole-brain irradiation.

During the follow-up after SRT for BoM, focal enlargement of a target lesion can be related to RN or tumor progression (P) (Figure 1). The two entities can moreover coexist in the same lesion.¹⁵ According to the Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases (RANO-BM) working group, none of the available standard morphologic imaging approaches – even combined – is accurate enough to distinguish between these two entities, exposing patients to an inadequate diagnostic hypothesis, treatment, and outcome.¹⁶ Additional insights can be acquired with advanced (and costly) imaging modalities. Nonetheless, pathology is still best suited to this situation, but involves an invasive procedure with a debatable risk-benefit ratio. The French Neuro-Oncologists Organization (ANOCEF) has thus produced a diagnostic algorithm based on clinical and imaging criteria repeated over time.¹⁷

More accurate noninvasive procedures are therefore needed. In the radiomics-based approach, raw imaging data – such as pixel intensity, shape, and texture – are extracted from (standard-of-care) medical images to assess the characteristics of human tissue noninvasively.^{18,19} Specific molecular patterns can be expressed early in terms of macroscopic image-based features that can be captured on imaging. Radiomics has been successfully used to decipher prognostic features and, in healthy tissue, to facilitate patient-specific characterization of radiation-induced damage in lung.^{20,21}

The applicability of this method has been studied in the field of neuroradiology.^{22,23} Zhang et al. recently used radiomics to distinguish RN from P after gamma knife SRS, using the lesion evolution between two follow-up images.²⁴

The aim of our study is to differentiate between RN and P using data extracted from the very first follow-up MRI collected after HSRT for BoM displaying lesion enhancement. We aimed to establish a proof of concept that the radiomics method could provide an earlier and more robust lesional diagnosis than current practices in that setting.

4. Material and methods

Patients: We retrospectively selected patients who benefited from HSRT for BoM in the Lorraine Comprehensive Cancer Center, Nancy, France, from 2008 to 2017 and underwent surgery for their irradiated lesion. The inclusion criteria were: age > 18 years old, newly diagnosed BoM from any primary location, irradiation with SRT, histological confirmation of the diagnosis, BoM defined by fewer than five brain metastases (at least one measuring 5 mm (or more) in the axial plane (short-axis diameter) but not exceeding 4 cm in the largest diameter), lesion modification defined on follow-up MRI, KPS $\geq 70\%$, and (eventually) concurrent stable or decreasing dose of corticosteroids. WBRT (prior, concurrent, or following SRT), chemotherapy, and P diagnosis obtained after reirradiation were accepted. Patients were excluded in the following cases: i) no MRI follow-up; ii) RN diagnosis obtained after reirradiation. Pathologic specimens were reviewed blind by an external expert neuropathologist from the RENOP network (French network of pathologists involved in neuro-oncology).

SRT conditions: BoM were treated using a CyberknifeTM G4 system (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) (6 MV energy beams). A dose of 23.1 Gy in three fractions spread over three consecutive days was prescribed on the 70% isodose envelope, except in cases of reirradiation. In the latter case, a dose of 6 Gy in a single fraction was prescribed on the 80% isodose envelope. A senior radiation oncologist with expertise in neuro-oncology manually delineated the gross tumor volume (GTV) on the planning CT scan merged with 3D axial gadolinium-enhanced T1-weighted postcontrast MRI sequences. A margin of 1–2 mm was applied to obtain the planning target volume (PTV).

MRI: All MR images were acquired with a 1.5T or 3T MRI system during routine quarterly follow-up visits at 6 centers. The morphological axial 3D gadolinium-enhanced T1-weighted postcontrast MRI sequences performed prior to SRT and during the follow-up were collected. The radiomics signature was built from imaging features extracted from a single high-quality standardized gadolinium-enhanced T1-weighted MRI. We analyzed the very first MRI displaying an enlargement of a pre-existing enhancing target lesion, or a suspect enhancement of the target lesion, inside or in the margins of the radiation field (event), before any outcome was stated either according to the clinical and MRI ANOCEF criteria for RN or according to the RANO group definition of progressive disease.^{16,17}

Region of interest (ROI) segmentation. A senior radiation oncologist, a member of ANOCEF and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Brain Tumor Group (EORTC-BTG) with 10 years of experience in neuro-oncology, manually delineated each

evolving lesion using IBEX software on the reference axial T1-weighted MRI sequence blinded for each patient.²⁵

Image preprocessing. Images were preprocessed using IBEX software²⁵ in order to make them comparable. We used BitDepthRescale_Range (bit depth set to 8) to standardize the intensity histograms and Resample_VoxelSize to harmonize the number of voxels within each image.

Data extraction. As illustrated in Figure 2, 1766 variables characterizing tumor phenotype were extracted from MRI using IBEX software.²⁵ According to Aerts et al.²⁰ these variables could be divided into four families: tumor intensity, shape, and texture, and grey-level features. Tumor intensity characteristics use first-order statistics, calculated from the histogram of all tumor voxel intensity values. Shape features consist of features based on the tumor shape (compactness, volume, etc). Textural features quantify intratumor heterogeneity and are calculated in all three dimensions within the lesion volume. Grey-level features deal with the spatial relationships of given grey-level pixels within the original image. All features were standardized using Z-score normalization, in order to analyze them whatever their original scale. Features with a censorship rate greater than 50% were discarded.

Feature selection. We used seven feature-selection methods based on filter approaches as ranking criterion. The filter approach is applied to prevent overfitting of the prediction to the sample (compared to wrapper or embedded methods) and due to its efficiency in terms of processing time. We computed seven univariate indexes (Fisher score (FSCR), Relief (RELF), T-score (TSCR), Chi-square score (CHSQ), Wilcoxon (WLCX), Gini index (GINI), mutual information maximization (MIM)) reflecting the feature relevance while ignoring the feature redundancy.

Supervised machine learning. In machine learning, classification is considered as a supervised learning task of inferring a function from labelled training data.²⁶ In our study, the training data consisted of an input vector represented by the features with the highest ranks extracted from MRI (see **Feature selection**), and an output built with the outcome or histological analysis of their lesion. The classification algorithm (classifier) infers a function from the training data, which can be used for predicting the labels of unseen observations. We used 12 different classifiers: Decision tree (DT), naïve Bayesian (BY), discriminant analysis (DA), generalized linear models (GLM), multiple adaptive regression splines (MARS), nearest neighbors (NN), neural networks (NNet), partial least square and principle component regression (PLSR), random forests (RF), support vector machines (SVM), bagging (BAG) and boosting (BST). These classifiers are trained using a leave-one-out cross-validation method. Publicly available

implementations along with reported parameter configurations were used in the analysis, which ensured an unbiased evaluation of these methods.²⁷ All classifiers were implemented using the R caret package.²⁸

Predictive performance of feature-selection and classification methods. In order to investigate and compare different feature-selection and classification methods, we used a three-dimensional parameter grid for the analysis. For each of the seven feature-selection methods, we created three subsets, of 1, 5, or 10 chosen variables among each feature family. These subsets were then evaluated by their kappa statistic computed with each machine-learning classifier and a leave-one-out cross-validation method. Cohen's Kappa value was chosen over simple accuracy because it takes into account the possibility of the agreement between prediction and reality occurring by chance. The number of retained features within each family was assessed by a T-test on the Kappa values obtained in each condition.

Statistical analysis. Best selected variables within each family of radiomic variables were compared within each group with a nonparametric Wilcoxon test to assess whether our two groups originated from the same distribution. All statistical analyses were conducted with R statistical language version 3.3.3.

Delta-radiomics signature. We applied the model based on delta-radiomics features as defined by Zhang et al. on 14 patients.²⁴ Using IBEX, we extracted four variables (energy and variance from direct intensity features, and high grey-level run emphasis and short-run high grey-level emphasis from a 2.5D grey-level run-length matrix) from two consecutive follow-up T1-weighted MRIs. The first image set was the one used in our model, and the second was the one that was available immediately after. Delta-radiomics features were normalized in order to take into account the diversity in time differences between the two MRI. Next, we input these variables into a RUSBoost algorithm implemented on R, using the RUSBoost package²⁹ tuned with 150 learners and proportions of RN and P in each iteration similar to the cohort's (respectively 40% and 60%). We were not able to add the HOG skewness feature extracted from T2-weighted MRI to the model as this sequence is not routinely performed in our center and was available for very few patients. Performance comparison was assessed using a Chi-square test.

Tumor board diagnoses. We retrospectively collected medical conclusions from multidisciplinary tumor boards (pathologists, neurologists, medical and radiation oncologists, neuroradiologists, and neurosurgeons). Imaging reports edited by expert academic senior neuroradiologists (conventional MRI sequences +/- spectroscopic or perfusion sequences) were

also gathered. Decision-making was based on all clinical and radiological available data, as in daily practice. Two types of conclusion were extracted from these data, RN and P, and compared to our bioinformatic model.

Ethics. All patients have been managed according to good clinical practice and all patients signed an informed consent form to be treated. This retrospective study was approved by the local institutional review board on April 2017 and has been declared to the French National Data Protection Commission (CNIL).

5. Results

The analyses were conducted on 20 patients: 8 RN and 12 P. Table 1 summarizes the patient characteristics. The average follow-up period before the occurrence of an event was 10.5 months. The median age in our sample was 57.6 years old. At the time of SRT, the patients showed KPS $\geq 70\%$. All patients experienced a DS-GPA (diagnosis-specific graded prognostic assessment) score ≥ 2.5 or ≥ 1.5 for breast cancer.^{30,31} The most common primary tumor location was non-small cell lung cancer. Patients were assigned to standard treatment, either with SRT alone (n=9, 45%), SRT associated with WBRT (n=2, 10%), SRT after WBRT (n=9, 45%), or SRT associated with chemotherapy (n=2, 10%).

After selecting the best variable in each feature family (shape, intensity, texture, grey levels) according to each of the seven feature-selection scores, we subsequently obtained seven sets composed of four variables. The latter were used to predict the patient's outcome, either RN or P, through 11 supervised machine-learning algorithms. The best prediction power reached was a Cohen's Kappa of 0.68 (Figure 5 suppl data), expressing a strong agreement between the algorithm prediction and the patient's actual diagnosis assessed by the histological gold standard. The prediction accuracy for RN was 75% (6 out of 8 cases were predicted), and 91% for P (11 out of 12 cases were predicted), for an area-under-curve (AUC) of 0.83 (Figure 3). This score was reached for a bagging algorithm trained with the Chi-square score features set. Selecting 5 or 10 features per family did not improve the accuracy of the training (p-value > 0.05).

The selected variables in the Chi-square score features set were roundness (shape), energy (intensity), complexity (texture), and difference entropy (grey levels). There was no significant difference between each group for all selected variables (Figure 4). Taken together, these results suggest that the highlighted variables are not able to discriminate RN from P on their own, only when they are input into models built with machine-learning algorithms.

Before surgery, only 11 out of 20 patients (55%) had an available diagnosis in their medical chart (see details in Table 2). Indeed, the medical team were unable to come to a diagnosis for the nine other patients, sending them directly to surgery. Of cases with a given diagnosis, the overall accuracy of medical expertise was 54.5%. P was predicted in 100% of cases (6/6), whereas RN was never identified (0/5).

6. Discussion

Patients with BoM are eligible for an ablative and curative treatment such as SRT. To limit adverse events, HSRT rather than SRS is used on larger lesions.

One of the most disabling complications after SRT is cerebral RN. Due to the growing incidence of BoM in survivors and the widespread use of SRT, the prevalence of cerebral RN is increasing. RN mimics the symptoms and MRI pattern of tumor recurrence, but their management differs greatly. The underlying mechanisms and the risk of developing RN have not yet been fully elucidated. RN should be suspected in patients with enlarging lesions more than 3 months post SRT.

Differentiating between RN and P is a real challenge in current practice. The gold standard remains pathology, but very few patients are eligible for the required intervention. Other quantitative MRI approaches have been developed, such as spectroMRI, perfusion and diffusion MRI,³² but also other imaging techniques such as amino-acid PET, with 11C-methyl-L-methionine,³³ O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine,^{34,35} or L-3,4-dihydroxy-6-[18F]-fluorophenylalanine.³⁶ These advanced imaging modalities provide notable help without totally solving the differential diagnosis issue, because there are no current standardized discriminating criteria.³⁷ A diagnosis algorithm has been proposed after a US survey on the management of RN³⁸ and by the ANOCEF in France.¹⁷ Moreover, additional examinations result in increased cost and can lead to delay in treatment due to the lack of availability of certain examinations in daily practice.

In this proof of concept, we evaluated the performance of the radiomics approach to distinguish between RN and P after HSRT in BoM management, using T1-weighted post-contrast MRI sequences. First radiomics studies in brain tumors, focusing particularly on primary tumors, have used this methodology for diagnosis, prognosis, or classification of brain tumor subtypes.²³ To our knowledge, only three studies have evaluated this method for the differential diagnosis of RN and P on MRI in BoM. Other teams use different imaging techniques for the same purpose, such as Lohmann et al., who demonstrated, in a retrospective study, that textural feature analysis based on O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET helps to improve discrimination between P and RN with an accuracy of 85%.³⁹

Our aim was to obtain an effective model, especially earlier in the natural history of the disease, to enhance both diagnostic probability and bring about earlier appropriate treatment. Our method is based on that of Aerts et al.,²⁰ highlighted in lung cancer. In our study, the highest accuracy in classification was obtained by combining the Chi-square variable selection score

with a bagging algorithm for learning (AUC = 0.83). Our method appears able to differentiate between RN and P with a prediction of the patient's status in strong agreement with the actual (histological) status of the patient (Cohen's Kappa 0.67).

We accepted WBRT and CyberknifeTM reirradiation to best reflect current clinical practice. However, currently treatment of BoM patients with SRT alone is preferred because of the lack of improvement in overall survival and a deterioration of cognitive functions when WBRT is .⁴⁰A meta-analysis of three randomized controlled trials comparing SRS alone versus SRS and WBRT in patients with one to four brain metastases confirmed that the omission of WBRT did not adversely impact distant brain relapse rates.⁴¹All patients in our study were treated with HSRT. However, no standard exists for decision-making between SRS and HSRT,¹¹⁻¹³ but HSRT appears to be a safe and efficient alternative treatment to SRS.⁴² Concerning CyberknifeTM reirradiation, two patients with a recurrence were reirradiated by CyberknifeTM before surgery. Our model, based on the very first suspicious MRI, carried out before the second irradiation, was able to allocate the right diagnosis to our patients several weeks or months before surgery. This demonstrates a strong point of our analysis, which is the precocity of the diagnosis.

Our model did not take into account feature changes over time between two images (delta-radiomics) as recently studied by Zhang et al.²⁴ They were able to show that a combination of several radiomic textural features (direct intensity and intensity histogram, grey-level co-occurrence matrix, grey-level run-length matrix, geometric shape, neighborhood grey-tone difference matrix, histogram of oriented gradients) from T1-weighted postcontrast and T2-weighted MRI scans had great potential for the best prediction for distinguishing RN from P in patients treated with Gamma Knife radiosurgery (AUC=0.73), with a better accuracy prediction for P. We applied their model to a cohort of 14 patients (6 RN and 8 P) in our study (details in Table 2) with an available valid T1-weighted postcontrast MRI. Despite a 100% P prediction accuracy, this model could not predict any of the RN we documented (AUC=0.5). These results suggest that our model is better for RN prediction and is equally good at predicting P (Chi-square test, $p = 0.02$ and $p = 0.30$, respectively), achieving this at an earlier time point. Nevertheless, despite the T2-extracted feature being the less informative, we were not able to include it in this validation as the sequences were available for very few patients. Indeed, this sequence is not routinely performed in our centers; T2-FLAIR sequences are preferred. Moreover, we did not use the same analytical software and the small sample size of our cohort may have led to overfitting of our model. Thus, these results must be taken with caution.

We compared the performance of our method to the decision made by senior neuroradiologists in the weekly multidisciplinary brain tumor board. Unlike Tiwari et al.,⁴³ who analyzed the feasibility of differentiating RN from P using computer-extracted texture features, our medical team exploited all available clinical and imaging data, and not only the image of interest. Under these conditions, 100% of P were predicted but no RN. Considering these results, a bioinformatics model could be a very useful tool in clinical practice to bolster decision-making. Compared to other studies,^{24,43,44} one of the strengths of our study was the confirmation of RN or P for all patients by pathology, the gold standard, which allowed a definite diagnosis. The homogeneity of the delivered dose by HSRT in our cohort should be noted, implying the type of entity that develops (RN or P) is independent of the therapeutic modalities of HSRT.

Our study had some limitations. First, it was retrospective and monocentric with non-standardized imaging procedures and a small patient sample due to the rarity of the two pathologic entities and the requirement for histological evidence. One must keep in mind that the use of small cohorts can lead to overfitting of the output model and overoptimistic predictive statistics, particularly when the leave-one-out cross-validation method is used, despite it being the standard with this type of cohort. Accurate performance statistics can only be computed on an external validation cohort. We chose not to use data augmentation to keep our data as close as possible to the clinical reality.

The MRI follow-up procedure was variable between imaging centers, including unequal posttreatment delay, different vendors, uncalibrated parameters leading to variability in image acquisition, etc., because of the retrospective aspect of the study. This well-reflects the reality of clinical practice, but is not ideal in model development, as it may add confusion factors. To compensate for this heterogeneity, we preprocessed the images, by resampling all the intensity diagrams to the same number of bits and by harmonizing the number of voxels. The field of MR image standardization is vast and new,⁴⁵ and we deliberately chose to keep the harmonization simple for easier comparison and further development. Nevertheless, we did not alter the lesion images in any other way; notably, we did not edit the borders of the delineated lesions, following the methodology of Aerts et al.²⁰ We chose to include only the T1-weighted postcontrast MRI in this study as this modality is frequently used in current practice. Obviously, additional quantitative MRI sequences could be informative to find a combination model, which could be more powerful for our objective. Finally, as in other similar studies, lesion segmentation was carried out manually, and thus may be biased by interindividual and intraindividual variability.

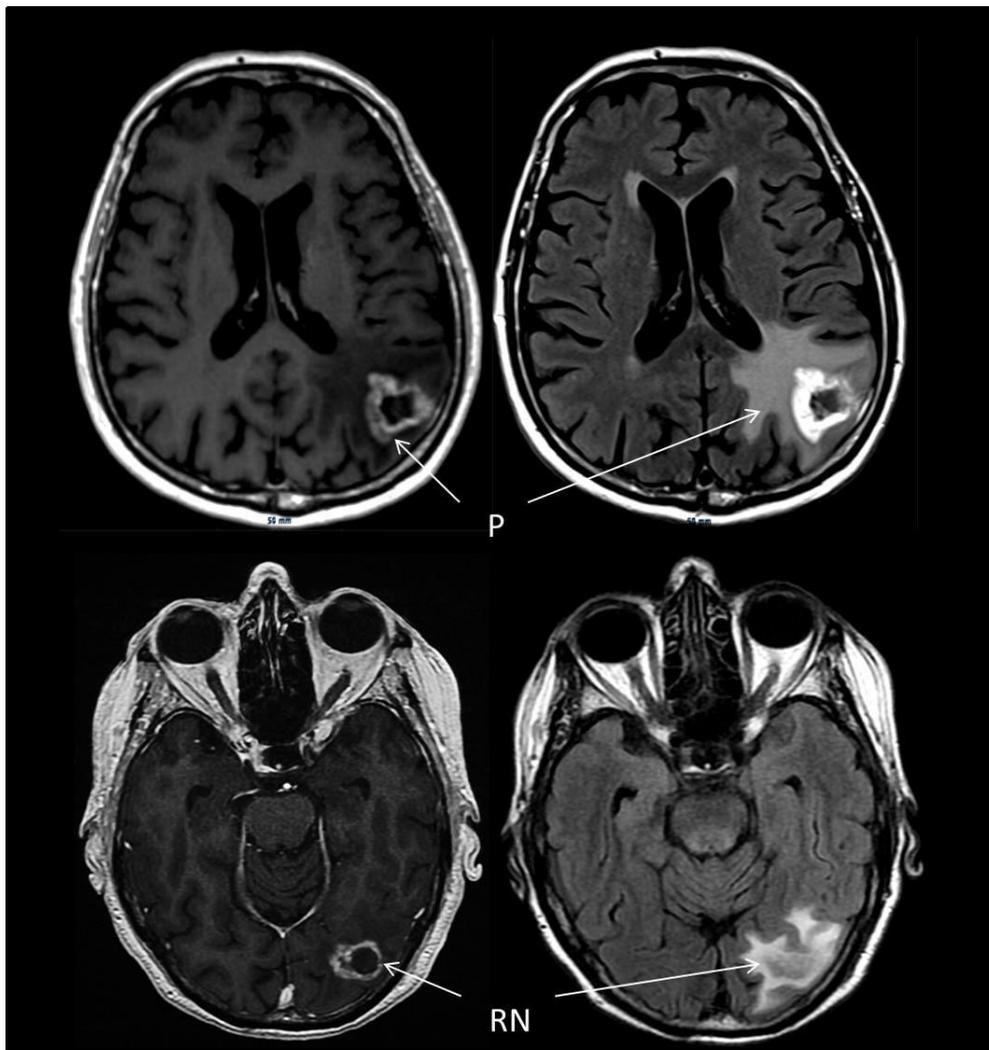
One of the main challenges when applying artificial intelligence to health is the use of nonexplicit models. Indeed, unlike any regression model which displays all its variables and coefficients, and which can be easily understood, machine-learning algorithms may appear to be obscure black boxes without any sense of the phenomenon mechanistics.⁴⁶ Nevertheless, their power in image classification has been largely documented⁴⁷ and can improve patient care. Moreover, these models can be easily integrated into various clinical software such as Oncoradiomics® or Aquilab®.

In conclusion, our model is able to discriminate between RN and P in an accurate, early, and noninvasive way. This tool may help decision-making in cases of lesional contrast enlargement after SRT. Nevertheless, this model must be taken as a proof of concept, as its robustness has not been assessed on an external validation cohort. Based on the reported results here, we will collect standardized multimodal imaging data prospectively to confirm our findings. Our project paves the way to build bigger databases in order to develop a reliable signature to discriminate between these two outcomes.

7. Figures – Tables

Figure 1 Conventional MR images used in current clinical practice:

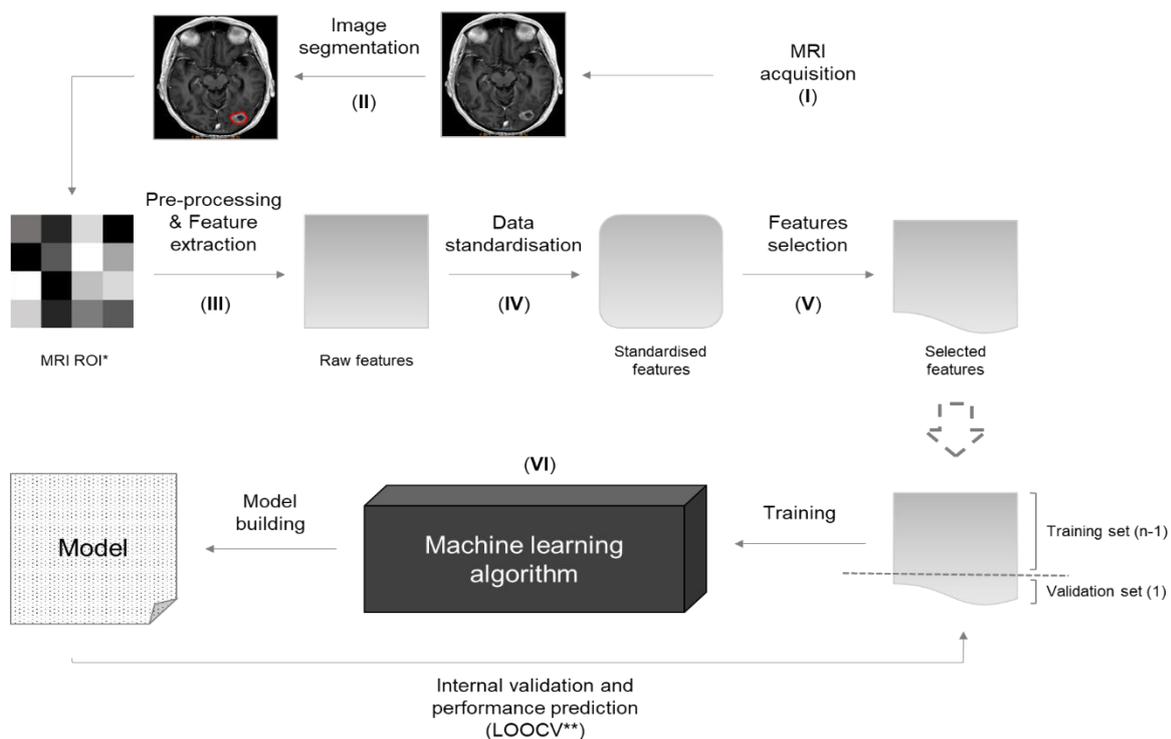
Brain metastasis progression (up) and radionecrosis lesion (down) on both T1-weighted postcontrast sequence (left) and T2 FLAIR sequence (right): Similar images with a peripheral enhancement of the lesion associated with a perilesional edema.



Abbreviations: P = Progression; RN = Radionecrosis

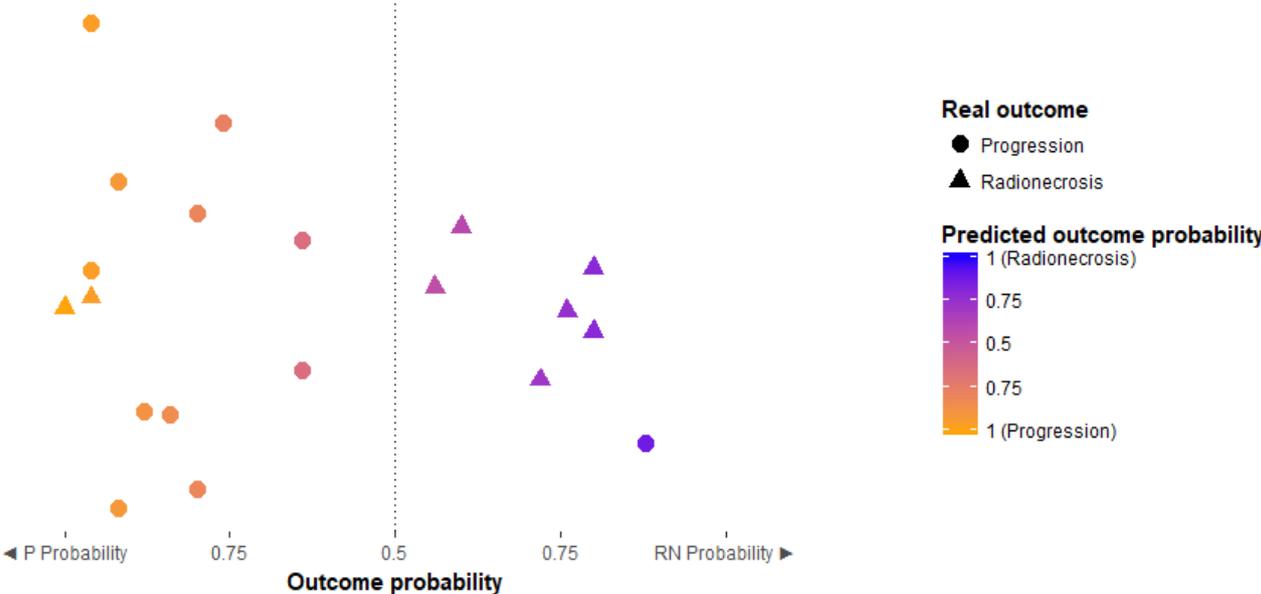
Figure 2 Building the radiomics model: Workflow

- (I) Acquisition of MR images
- (II) Radiation oncologist contoured the lesion area on all T1-weighted postcontrast slices designated the ROI
- (III) Raw features were extracted from within the ROI, quantifying lesion intensity, shape, texture, and grey-level features (the four families of variables, according to Aerts et al.²⁰)
- (IV) Data standardization after image preprocessing: All features were standardized using Z-score normalization, in order to analyze them whatever their original range.
- (V) Feature selection: Seven feature-selection methods
- (VI) Feature analysis: The selected features were then analyzed for outcome correlation and compared with our pathological data. Twelve different classifiers were used; classifiers were trained using a leave-one-out cross-validation method.



Abbreviations: LOOCV = Leave-one-out cross validation; ROI = Region of interest

Figure 3 Best performance of predicting outcome probability compared to actual histological outcome. Training with one feature per family



Abbreviations: P = Progression; RN = Radionecrosis

Figure 4 Histograms illustrating the accuracy of selected variables to discriminate progression from radionecrosis

Selected variables in the Chi-square score features set: roundness (shape), energy (intensity), complexity (texture), and difference entropy (grey levels). Analysis with one variable per family.

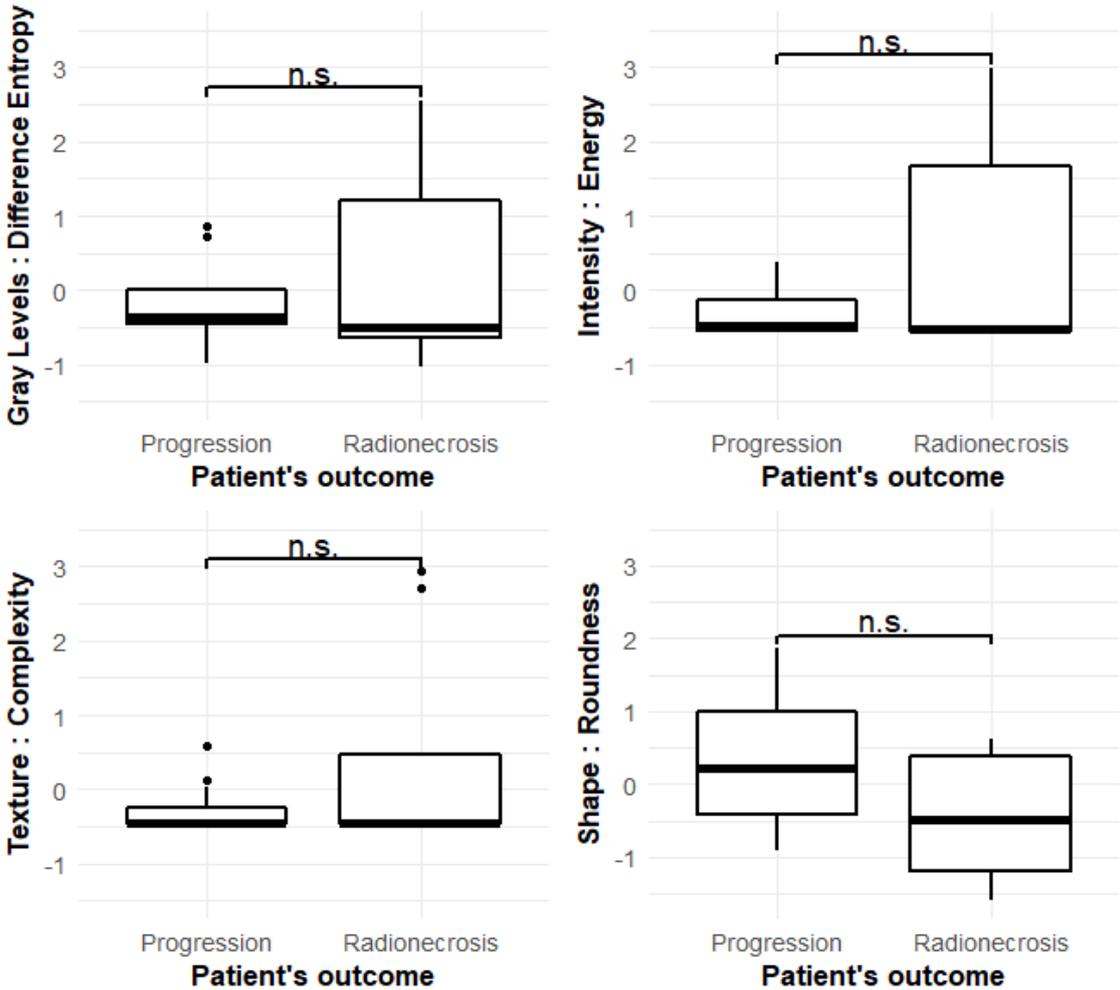


Table 1: Patients, tumour(s) and treatment(s) characteristics (n=20)

VARIABLE	DATA
Age at SRT	56.6 (27.0-78.2) *
Sex	
- Male	10
- Female	10
Diagnosis (histology)	
- Radionecrosis	8
- Recurrence	12
Smoking	
- Yes	5
- No	6
- Weaned	9
Comorbidities	
- High Blood Pressure	9
- Diabete	2
- Artheriopathy	3
- Inflammatory disease	1
Primary Histology	
- Breast	2
- Renal	1
- Lung	15
- Melanoma	1
- Other	1
Brain Metastasis	
- Unique	15
- > 1	5
- Volume (cc) PTV	10.67 (1-38.6) *
Extra-cerebral metastasis	
- Yes	1
- No	19
DS GPA score	
- ≤ 1	0
- 1.5-2.5	2
- ≥ 3	18
BM treatment	
- Prior surgery	3
- Concomittant systemic treatment	2
<i>Radiotherapy modality :</i>	
- SRT alone	9
- SRT after WBRT	9
- SRT + WBRT	2
Interval between SRT and MRI modification (months)	10.5 (1.8 – 36.6) *
Interval between SRT and surgery (months)	15.3 (5.9-37.9) *

*Average (range)

Abbreviations: DS GPA = Diagnosis-specific graded prognostic assessment; PTV = Planning target volume; SRT = Stereotactic radiotherapy; WBRT = Whole-brain radiotherapy

Table 2 Comparison of our algorithm to Zhang’s delta-radiomics algorithm²⁴ and to the medical team’s conclusions

	Our algorithm	Delta radiomics (Zhang, 2017)	Medical team
Dataset	Our cohort	Our cohort	Our cohort (11/20)
Data used	T1-w MRI at 1 time point	T1-w MRI at 2 time points	All data available (radiological and clinical)
RN accuracy	75 %	* ↔	0 %
P accuracy	91 %	ns ↔	100 %

ns = non-significant, * = significant

Abbreviations: P = Progression; RN = Radionecrosis; T1-w MRI = T1-weighted postcontrast magnetic resonance imaging

8. Supplementary

Figure 5 Heatmap illustrating the Cohen's kappa of each of the feature-selection methods (rows) and classification algorithms (columns) for the best variable selected by family of radiomic features.

	<i>DT</i>	<i>BST</i>	<i>BY</i>	<i>DA</i>	<i>BAG</i>	<i>RF</i>	<i>NNet</i>	<i>SVM</i>	<i>NN</i>	<i>PLSR</i>	<i>GLM</i>	<i>MARS</i>
CHSQ	0.08	0.26	0.11	0.22	0.68	0.44	0.31	0.09	-0.03	0.00	0.14	-0.10
FSCR	0.06	-0.05	0.05	-0.15	0.04	0.17	0.17	0.04	-0.25	0.00	-0.19	-0.10
GINI	-0.05	0.00	-0.32	-0.44	-0.17	-0.19	-0.16	-0.28	-0.10	0.00	-0.48	0.00
MIM	-0.14	-0.10	-0.22	-0.30	0.20	0.14	-0.30	-0.52	-0.21	0.00	-0.33	0.00
RELF	-0.16	-0.28	-0.18	0.13	0.04	0.16	0.32	0.05	0.12	0.00	0.20	-0.10
TSCR	0.48	0.57	0.32	0.17	0.47	0.47	0.15	0.29	0.15	0.00	0.24	0.51
WLCX	0.00	0.00	-0.07	-0.52	-0.17	-0.36	-0.24	-0.10	-0.18	0.00	-0.52	0.00

Abbreviations: BAG = Bagging; BST = Boosting; BY = Naïve Bayesian classifier; CHSQ = Chi-square score; DA = Discriminant analysis; DT = Decision tree; FSCR = Fisher score; GINI = Gini index; GLM = Generalized linear models; MARS = Multiple adaptive regression splines; MIM = Mutual information maximization; NN = Nearest neighbors; NNet = Neural networks; PLSR = Partial least square and principle component regression; RELF = Relief; RF = Random forests; SVM = Support vector machines; TSCR = T-score; WLCX = Wilcoxon.

9. References

1. Patel TR, Knisely JPS, Chiang VLS. Management of brain metastases: surgery, radiation, or both? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(4):933-947.
2. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer.* 1996;78(8):1781-1788.
3. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases. *JAMA Oncol.* 2017;3(6):827-831.
4. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, et al. Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(4):812-816.
5. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):134-141.
6. Maclean J, Fersht N, Singhera M, et al. Multi-disciplinary management for patients with oligometastases to the brain: results of a 5 year cohort study. *Radiation Oncology.* 2013;8(1):156.
7. Soffiatti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncology.* 2017;19(2):162-174.
8. Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, et al. [ANOCEF guidelines for the management of brain metastases]. *Cancer Radiother.* 2015;19(1):66-71.
9. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(1):37-46.
10. Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 2014;117(2):295-301.
11. Kim Y-J, Cho KH, Kim J-Y, et al. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):483-489.
12. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3–9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(4):1142-1148.
13. Fokas E, Henzel M, Surber G, Kleinert G, Hamm K, Engenhart-Cabillic R. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 2012;109(1):91-98.

14. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol.* 2015;125(1):149-156.
15. Telera S, Fabi A, Pace A, et al. Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease. *J Neurooncol.* 2013;113(2):313-325.
16. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):e270-278. 4
17. Le Rhun E, Dhermain F, Vogin G, Reyns N, Metellus P. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(8):903-914.
18. Lambin P, van Stiphout RGPM, Starmans MHW, et al. Predicting outcomes in radiation oncology--multifactorial decision support systems. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(1):27-40.
19. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(12):749-762.
20. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun.* 2014;5:4006.
21. Cunliffe A, Armato SG, Castillo R, Pham N, Guerrero T, Al-Hallaq HA. Lung texture in serial thoracic computed tomography scans: correlation of radiomics-based features with radiation therapy dose and radiation pneumonitis development. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(5):1048-1056.
22. Kotrotsou A, Zinn PO, Colen RR. Radiomics in Brain Tumors: An Emerging Technique for Characterization of Tumor Environment. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2016;24(4):719-729.
23. Zhou M, Scott J, Chaudhury B, et al. Radiomics in Brain Tumor: Image Assessment, Quantitative Feature Descriptors, and Machine-Learning Approaches. *AJNR Am J Neuroradiol.* October 2017.
24. Zhang Z, Yang J, Ho A, et al. A predictive model for distinguishing radiation necrosis from tumour progression after gamma knife radiosurgery based on radiomic features from MR images. *Eur Radiol.* November 2017.
25. Zhang L, Fried DV, Fave XJ, Hunter LA, Yang J, Court LE. IBEX: an open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics. *Med Phys.* 2015;42(3):1341-1353.
26. Mohri M, Rostamizadeh A, Talwalkar A. *Foundations of Machine Learning.* MIT Press; 2012.
27. Fernández-Delgado M, Cernadas E, Barro S, Amorim D. Do we Need Hundreds of Classifiers to Solve Real World Classification Problems? *Journal of Machine Learning Research.* 2014;15:3133-3181.

28. Kuhn M. Building Predictive Models in R Using the caret Package. *Journal of Statistical Software*. 2008;028(i05). <https://ideas.repec.org/a/jss/jstsof/v028i05.html>. Accessed September 3, 2018.
29. Seiffert C, Khoshgoftaar TM, Hulse JV, Napolitano A. RUSBoost: A Hybrid Approach to Alleviating Class Imbalance. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics - Part A: Systems and Humans*. 2010;40(1):185-197.
30. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(3):655-661.
31. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):419-425.
32. Chuang M-T, Liu Y-S, Tsai Y-S, Chen Y-C, Wang C-K. Differentiating Radiation-Induced Necrosis from Recurrent Brain Tumor Using MR Perfusion and Spectroscopy: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0141438.
33. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, et al. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med*. 2008;49(5):694-699.
34. Galldiks N, Stoffels G, Filss CP, et al. Role of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med*. 2012;53(9):1367-1374.
35. Ceccon G, Lohmann P, Stoffels G, et al. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro-oncology*. 2017;19(2):281-288.
36. Cicone F, Minniti G, Romano A, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(1):103-111.
37. Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(3):449-457.
38. Stockham AL, Ahluwalia M, Reddy CA, et al. Results of a questionnaire regarding practice patterns for the diagnosis and treatment of intracranial radiation necrosis after SRS. *J Neurooncol*. 2013;115(3):469-475.
39. Lohmann P, Stoffels G, Ceccon G, et al. Radiation injury vs. recurrent brain metastasis: combining textural feature radiomics analysis and standard parameters may increase 18F-FET PET accuracy without dynamic scans. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2916-2927.
40. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1037-1044.

41. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(4):710-717.
42. Lesueur P, Lequesne J, Barraux V, et al. Radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases from radioresistant primaries (melanoma and renal cancer). *Radiat Oncol*. 2018;13(1):138.
43. Tiwari P, Prasanna P, Wolansky L, et al. Computer-Extracted Texture Features to Distinguish Cerebral Radionecrosis from Recurrent Brain Tumors on Multiparametric MRI: A Feasibility Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(12):2231-2236.
44. Larroza A, Moratal D, Paredes-Sánchez A, et al. Support vector machine classification of brain metastasis and radiation necrosis based on texture analysis in MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(5):1362-1368.
45. Shinohara RT, Sweeney EM, Goldsmith J, et al. Statistical normalization techniques for magnetic resonance imaging. *Neuroimage Clin*. 2014;6:9-19.
46. Castelvechi D. Can we open the black box of AI? *Nature*. 2016;538(7623):20-23.
47. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks. In: Pereira F, Burges CJC, Bottou L, Weinberger KQ, eds. *Advances in Neural Information Processing Systems 25*. Curran Associates, Inc.; 2012:1097–1105. <http://papers.nips.cc/paper/4824-imagenet-classification-with-deep-convolutional-neural-networks.pdf>. Accessed September 3, 2018.

III CONCLUSION

Le diagnostic différentiel entre RN et P après irradiation stéréotaxique de MC est un véritable défi dans notre pratique quotidienne. La distinction de ces 2 entités est d'une importance majeure dans la prise en charge de nos patients car leur prise en charge diffère radicalement. Le retard voire l'erreur diagnostique peu(ven)t avoir un impact dramatique sur la qualité de vie du patient et parfois même sur sa survie. Le gold standard pour le diagnostic de RN reste l'histologie mais une intervention chirurgicale neurologique est rarement envisageable. En effet, les possibles complications post-interventionnelles peuvent être préjudiciable si les lésions se trouvent dans une zone à risque fonctionnelle. Les techniques d'imagerie actuelles, bien que très évoluées, avec l'imagerie quantitative / dynamique (parfois indisponibles ou coûteuses) ne permettent pas, de nos jours, d'obtenir un diagnostic de certitude.

La méthodologie radiomique, est particulièrement intéressante dans cet objectif, d'évaluation de la réponse tumorale aux différentes thérapeutiques. Des études ont déjà démontré la faisabilité de ce type de méthode sur des localisations extra-cérébrales.⁷⁵ Notre objectif était d'investir la méthodologie radiomique dans le diagnostic différentiel précoce RN versus P après RTS d'oligo-métastases cérébrales.

A travers cette étude pilote originale, nous avons démontré que notre modèle radiomique est capable de différencier la RN d'une P de manière probante, précoce et non invasive. En effet la prédiction de notre modèle, reposant sur la toute première modification lésionnelle à l'IRM de suivi permet un diagnostic très précoce dans l'évolution naturelle de la maladie. Par exemple, nous avons pu prédire de manière correcte, plusieurs semaines à plusieurs mois avant la chirurgie, le diagnostic de 2 patients en progression. Ces résultats sont très encourageants, comme ceux déjà décrits dans la littérature.⁷⁶⁻⁷⁸ Néanmoins, l'interprétation de ces conclusions doit rester prudente, cette étude démontrant une preuve de concept. Notre analyse a été réalisée sur un nombre de patients restreint ne permettant pas de valider nos résultats sur une cohorte interne différente. La performance de notre algorithme d'apprentissage présente un biais d'optimisme inhérent à l'utilisation d'une validation interne par LOOCV. Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, notre base de données présente de grandes variations dans l'acquisition des images, nuisant à la reproductibilité et la performance de l'algorithme. De plus la performance de notre modèle n'a pas été évaluée sur une cohorte externe.

Cependant nos résultats ouvrent des pistes de réflexion sur les possibilités d'amélioration de la performance de notre méthode radiomique. Il est important de veiller à l'homogénéité des

images. Les méthodes de pré-traitement d'images sont probablement insuffisantes pour pallier cette contrainte. Il est alors primordial de mettre en place une standardisation des protocoles d'acquisition des images IRM afin d'obtenir des données homogènes et reproductibles, de faciliter l'apprentissage et, donc d'améliorer la prédiction de l'algorithme. Il serait également intéressant d'utiliser d'autres séquences IRM (T2, perfusion) ou l'imagerie PET aux acides aminés, pertinents dans la distinction RN et P. La combinaison de plusieurs séquences voire différentes modalités d'imagerie pourrait permettre d'améliorer les performances diagnostiques de notre modèle et aboutir à des résultats plus robustes.

Afin de confirmer nos résultats, nous allons collecter des données d'imagerie, standardisées, multimodales, de manière multicentrique et prospective dans le cadre d'un projet de PHRC national (OligoBM-01). Ceci dans le but d'augmenter le nombre d'échantillons analysés et d'améliorer la reproductibilité de l'analyse ce qui permettra d'obtenir une prédiction plus performante.

Actuellement, les traitements locaux des MC se doivent d'être, certes, radicaux, mais aussi fonctionnellement pertinents. Quelques études ont déjà évalué l'intérêt d'une épargne hippocampique lors d'une IET dans la diminution du risque de toxicité neurocognitive.²¹ D'autres zones fonctionnelles si elles sont irradiées pourraient impacter sur la fonction cognitive. La définition de nouveaux organes à risque dit « fonctionnels » en radiothérapie est en développement (zones éloquentes, faisceaux de substances blanches) afin de réduire au maximum le risque de neurotoxicité radioinduite (grâce à des méthodes de tractographie par exemple). La neurochirurgie fonctionnelle est déjà bien développée, il serait intéressant et pertinent d'utiliser ce principe en radiothérapie afin de guider et focaliser notre traitement. Concernant la RTS cérébrale, à visée ablatrice voire curative, il est important de prévenir au mieux les effets secondaires tardifs tels que la RN. L'établissement d'une cartographie cérébrale en fonction du risque de RN selon les zones anatomiques pourrait nous permettre de limiter l'apparition de cette séquelle, tant redoutée.

En conclusion, en cas de modification lésionnelle découverte sur une IRM de suivi standard après RTS de MC, notre méthode radiomique pourrait à terme, aider à la prise de décision diagnostique. Il serait possible d'intégrer facilement cet outil à un logiciel de radiologie afin de pouvoir aider à la prise de décision de manière précoce.

IV. ANNEXES

1. Classifications histopronostiques

a. Classification DS-GPA⁹ *Sperduto et al. 2010*

CBNPC : Survie médiane (mois) par GPA : 0-1.0=3.0 ; 1.5-2.0=5.5 ; 2.5-3.0=9.4 ; 3.5-4.0= 14.8						
Facteur pronostic	Score GPA					Score du patient
	0	0.5	1			
Âge (années)	>60	50-80	<50			
Index de Karnofsky	<70	70-80	90-100			
Métastases extra-crâniennes	présent	-	absent			
Nb de métastase	>3	2_3	1			
Mélanome : Survie médiane (mois) par GPA : 0-1.0=3.4 ; 1.5-2.0= 4.7 ; 2.5-3= 8.8 ; 3.5-4=13.2						
Facteur pronostic	Score GPA					Score du patient
	0	1.0	2.0			
Index de Karnofsky	<70	70-80	90-100			
Nb de métastases	>3	2-3	1			
Cancer du sein : Survie médiane (mois) par GPA : 0-1.0 = 3.4 ; 1.5-2= 7.7 ; 2.5-3.0= 11.3 ; 3.5-4.0=14.8						
Facteur pronostic	Score GPA					Score du patient
	0	0.5	1.0	1.5	2	
Index de Karnofsky	≤50	60	70-80	90-100	n/s	
Sous type	Basal	n/s	lumA	HER2	lumB	
Âge (années)	≥60	<60	n/a	n/a	n/a	

Médianes de survie selon le DS-GPA et la tumeur primitive.

Localisation	DS-GPA 0-1.0	DS-GPA 1.5-2.0	DS-GPA 2.5-3.0	DS-GPA 3.5-4.0
Pulmonaire CBNPC	3.2	5.49	9.43	14.78
Pulmonaire CBPC	2.79	4.90	7.67	17.05
Mélanome	3.38	4.70	8.77	13.23
Cancer du sein	3.25	7.70	15.07	25.30

b. Classification GPA⁸ Sperduto et al. 2008

Score GPA	0	0.5	1
Âge	>60 ans	50-59 ans	<50 ans
Index de Karnofsky	<70	70-80	>80
Nombre de métastases cérébrales	>3	2-3	1
Métastases extra-cérébrales	oui	-	non

c. Classification RPA⁴ et médianes de survie *Gaspar et al.1997*

	RPA I	RPA II	RPA III
Index de Karnofsky	≥70	≥70	<70
Âge	≤65 ans	>65 ans	Indifférent
Tumeur primitive contrôlée	Oui	Non	Indifférent
Métastases extra-crâniennes	Non	Oui	Indifférent
	Tous les facteurs	Ni RPA II, ni RPA III	Un seul facteur

Médianes de survie globale : RPA I : 7.1 mois, RPA II : 4.2 mois, RPA III : 2.3 mois.

d. Classification RPA corrigée²⁴ et médianes de survie *Yamamoto et al.2012*

	0	1
Index de Karnofsky	90-100%	70% ou 80%
Métastases extra-crâniennes	Non	Oui
Tumeur primitive contrôlée	Oui	Non

II-a : somme des 3 facteurs = 0 ou 1

II-b : somme des 3 facteurs = 2

II-c : somme des 3 facteurs = 3 ou 4

Médiane de survie : 15.6 à 19.7 mois

Médiane de survie : 8.4 mois

Médiane de survie : 5.2 à 3.5 mois

e. Classification SIR⁶ *Weltman et al.2000*

	0	1	2
Age	<59	51-59	<51
Karnofsky	≤50	60-70	>70
Maladie systémique	Progression	Stable ou réponse partielle	Réponse complète ou absente
Volume de la lésion la plus importante	>13 cm ³	5-13 cm ³	<5 cm ³
Nombre de métastases	>2	1	1

Somme des valeurs de chaque paramètre : classe 1 (0-3), classe 2 (4-7), classe 3 (8-10).

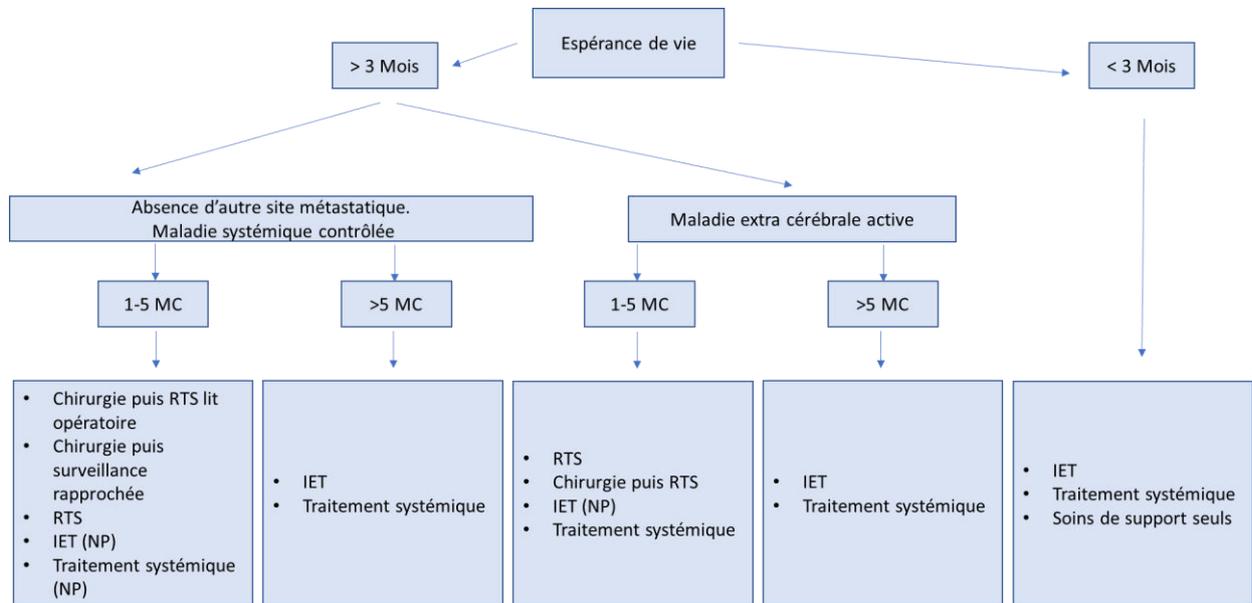
f. Classification BSBM⁷ *Lorenzoni et al. 2004*

Variable / Score	0	1
KPS	<80	80-100
Maladie métastatique extracérébrale	Oui	Non
Tumeur primitive contrôlée	Oui	Non
Total	0	3

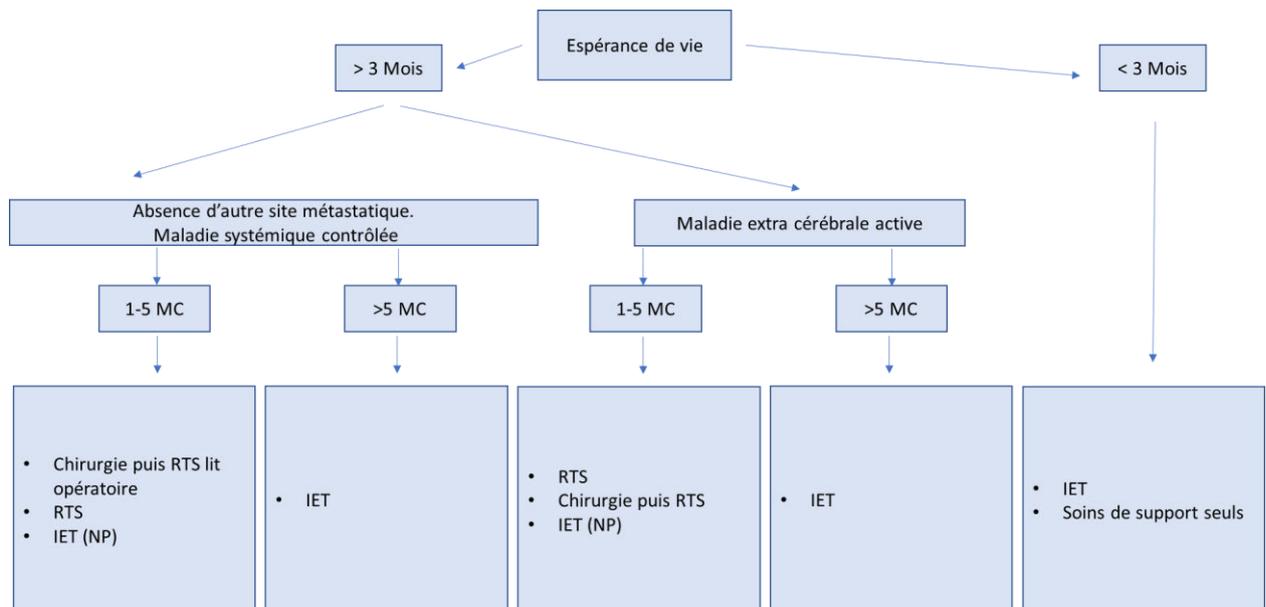
Le score varie de 0 à 3 points. Plus le score est élevé, meilleure est la survie.

2. Algorithme de prise en charge ANOCEF 2018

a. Cancer du sein NON triple négatif

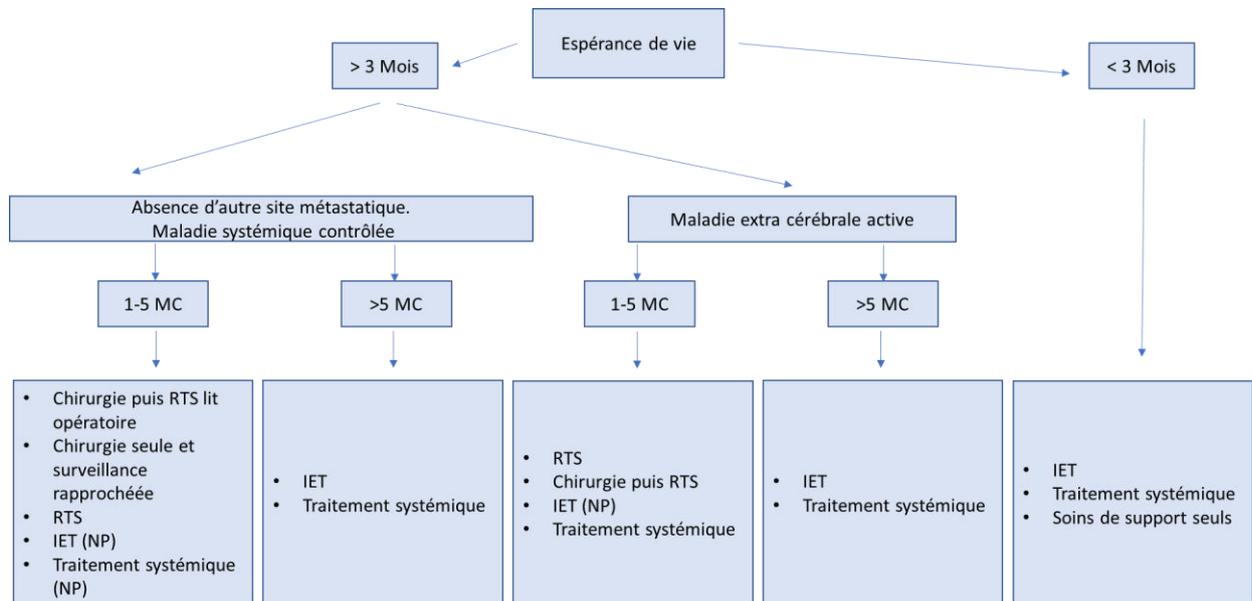


b. Cancer du sein Her2 négatif

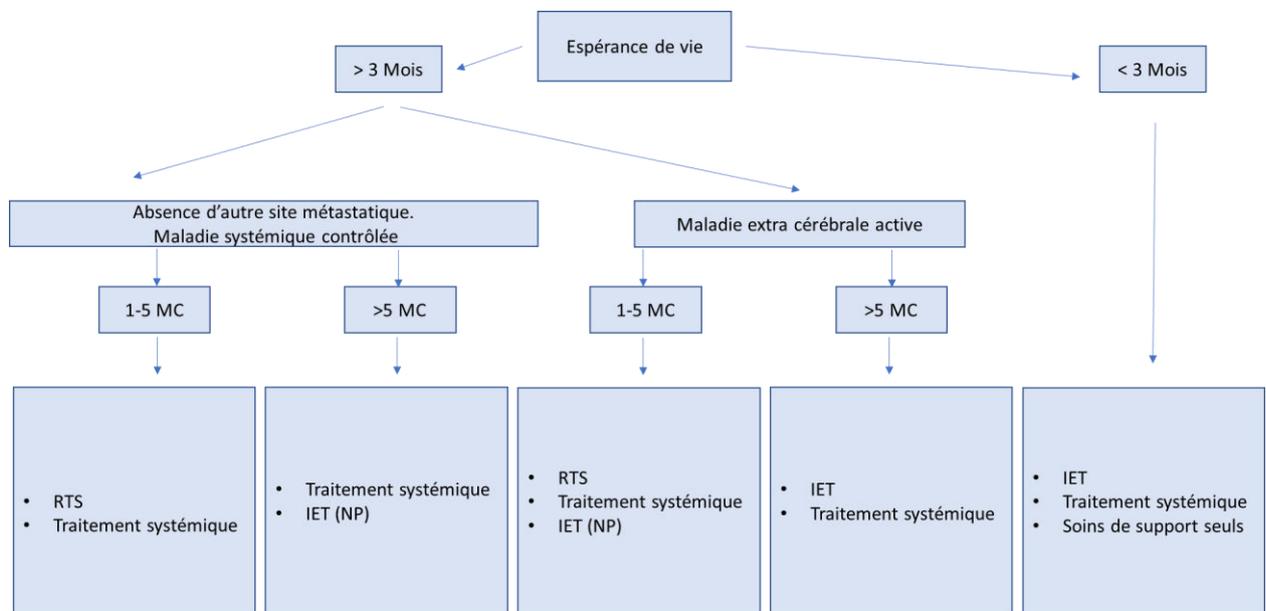


IET : irradiation encéphalique total, RTS : radiothérapie stéréotaxique NP : non privilégié

c. Cancer bronchique non à petites cellules

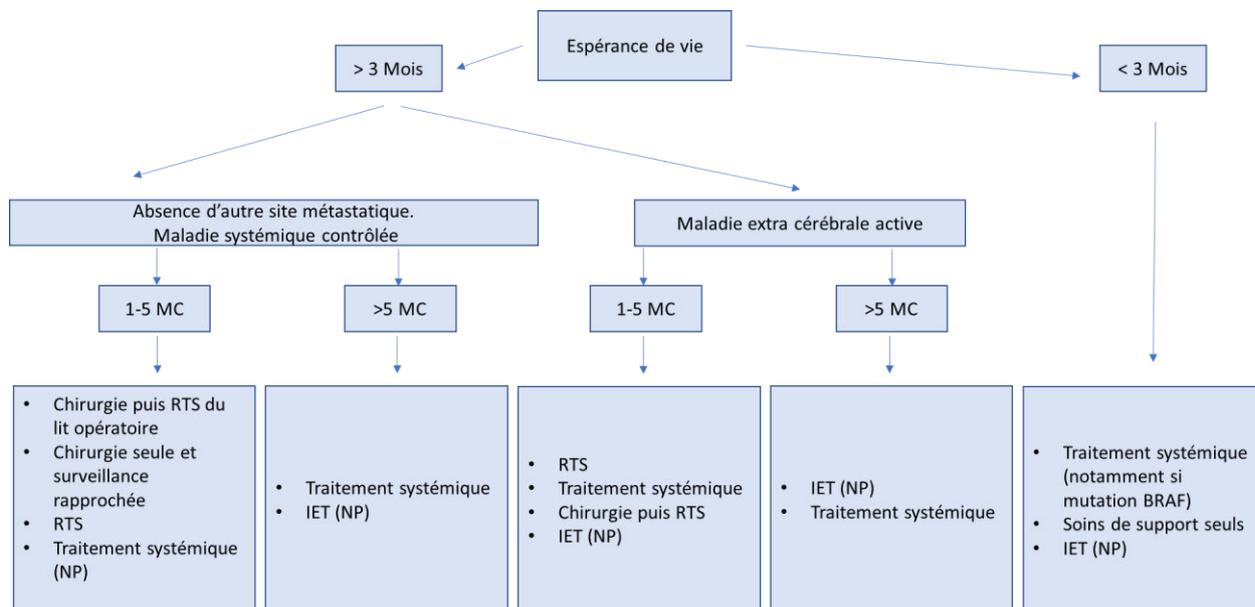


d. Cancer bronchique à petites cellules



IET : irradiation encéphalique total, RTS : radiothérapie stéréotaxique NP : non privilégié

e. Mélanome



IET : irradiation encéphalique total, RTS : radiothérapie stéréotaxique NP : non privilégié

3. Recommandations de contourage des volumes cibles et des contraintes de doses afférentes aux organes à risque.

a. Délimitation du volume cible

Le *Gross Tumor Volume* (GTV) correspond à la prise de contraste sur les séquences IRM T1 injectée, sans prise en compte de l'œdème cérébral associé. Le *Clinical Target Volume* (CTV) est égal au GTV et *Planning Target Volume* (PTV) correspond au CTV + marge de 1 à 2 mm.³⁰

b. Les limites de dose dans les organes à risque

Les contraintes de doses suivent les propositions de la SFRO dans le rapport RECORAD.⁷⁹

- RCS

- parenchyme sain : V12 Gy (volume de tissus sains [encéphale - GTV] recevant 12 Gy) < 3,4 cm³ (risque de radionécrose quasi nul). si V12 Gy > 7.9cm³ → RTSH

- tronc cérébral : dose maximale de 15 Gy, volume maximal traité à plus de 10 Gy inférieur à 0,5 cm³ (V10 Gy < 0,5 cc)

- voies optiques : dose maximale de 10 Gy, volume maximal traité à plus de 8 Gy inférieur à 0,2 cm³ (V8 Gy < 0,2 cc)

- RTSH - 3 fractions

- diamètre lésionnel maximal (GTV) 45–50 mm (risque de radionécrose inférieur à 10 %)

- tronc cérébral : dose maximale de 23,1 Gy, volume maximal traité à plus de 18 Gy inférieur à 0,5 cm³ (V 18Gy < 0,5 cc)

- voies optiques : dose maximale de 17,4 Gy, volume maximal traité à plus de 15,3 Gy inférieur à 0,2 cm³ (V 15.3Gy < 0,2 cc)

V. BIBLIOGRAPHIE DE LA THESE

1. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996;78(8):1781-1788.
2. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1):48-54. doi:10.1007/s11912-011-0203-y
3. Weissman DE. Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review. *J Clin Oncol*. 1988;6(3):543-551. doi:10.1200/JCO.1988.6.3.543
4. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(4):745-751.
5. Yamamoto M, Sato Y, Serizawa T, et al. Subclassification of recursive partitioning analysis Class II patients with brain metastases treated radiosurgically. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(5):1399-1405. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.018
6. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(5):1155-1161.
7. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(1):218-224. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.017
8. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):510-514. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.074
9. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(3):655-661. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.025
10. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases. *JAMA Oncol*. 2017;3(6):827-831. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3834
11. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.8
12. Soffiatti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncology*. 2017;19(2):162-174. doi:10.1093/neuonc/now241
13. Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, et al. [ANOCEF guidelines for the management of brain metastases]. *Cancer Radiother*. 2015;19(1):66-71. doi:10.1016/j.canrad.2014.11.006
14. Yoo H, Kim YZ, Nam BH, et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg*. 2009;110(4):730-736. doi:10.3171/2008.8.JNS08448

15. Groshev A, Padalia D, Patel S, et al. Clinical outcomes from maximum-safe resection of primary and metastatic brain tumors using awake craniotomy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;157:25-30. doi:10.1016/j.clineuro.2017.03.017
16. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494-500. doi:10.1056/NEJM199002223220802
17. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993;33(6):583-590. doi:10.1002/ana.410330605
18. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer.* 1996;78(7):1470-1476.
19. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1049-1060. doi:10.1016/S1470-2045(17)30441-2
20. Tsao MN, Xu W, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1:CD003869. doi:10.1002/14651858.CD003869.pub4
21. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3810-3816. doi:10.1200/JCO.2014.57.2909
22. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1037-1044. doi:10.1016/S1470-2045(09)70263-3
23. Pokhrel D, Sood S, Lominska C, et al. Potential for reduced radiation-induced toxicity using intensity-modulated arc therapy for whole-brain radiotherapy with hippocampal sparing. *J Appl Clin Med Phys.* 2015;16(5):131-141. doi:10.1120/jacmp.v16i5.5587
24. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):387-395. doi:10.1016/S1470-2045(14)70061-0
25. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(4):710-717. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.10.024
26. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol.* 2013;31(1):65-72. doi:10.1200/JCO.2011.41.0639

27. Franchino F, Rudà R, Soffietti R. Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain. *Front Oncol*. 2018;8:161. doi:10.3389/fonc.2018.00161
28. Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun E, Noël G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. *Ann Oncol*. 2017;28(12):2962-2976. doi:10.1093/annonc/mdx408
29. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(2):291-298.
30. Wiggeraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, Struikmans H. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol*. 2011;98(3):292-297. doi:10.1016/j.radonc.2011.01.011
31. Jimenez RB, Alexander BM, Mahadevan A, et al. The impact of different stereotactic radiation therapy regimens for brain metastases on local control and toxicity. *Adv Radiat Oncol*. 2017;2(3):391-397. doi:10.1016/j.adro.2017.05.008
32. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(1):48-59. doi:10.1016/j.ctrv.2013.05.002
33. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1665-1672. doi:10.1016/S0140-6736(04)16250-8
34. Sperduto PW, Shanley R, Luo X, et al. Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(3):526-531. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.07.002
35. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483-2491. doi:10.1001/jama.295.21.2483
36. Aoyama H, Tago M, Shirato H, Japanese Radiation Oncology Study Group 99-1 (JROSG 99-1) Investigators. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):457-464. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1145
37. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):134-141. doi:10.1200/JCO.2010.30.1655
38. Minniti G, Soltys SG, Halasz LM, et al. Stereotactic Radiosurgery for Resected Brain Metastases: New Evidence Supports a Practice Shift, but Questions Remain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(3):535-538. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.08.024

39. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3–9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(4):1142-1148. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.03.013
40. Kim Y-J, Cho KH, Kim J-Y, et al. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):483-489. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.05.033
41. Kim JW, Park HR, Lee JM, et al. Fractionated Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery for Large Brain Metastases: A Retrospective, Single Center Study. *PLoS ONE.* 2016;11(9):e0163304. doi:10.1371/journal.pone.0163304
42. Williams BJ, Suki D, Fox BD, et al. Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications. *J Neurosurg.* 2009;111(3):439-448. doi:10.3171/2008.11.JNS08984
43. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol.* 2015;125(1):149-156. doi:10.1007/s11060-015-1881-3
44. Le Rhun E, Dhermain F, Vogin G, Reyns N, Metellus P. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(8):903-914. doi:10.1080/14737175.2016.1184572
45. Kamada K, Mastuo T, Tani M, et al. Effects of stereotactic radiosurgery on metastatic brain tumors of various histopathologies. *Neuropathology.* 2001;21(4):307-314.
46. Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, et al. Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol.* 2014;10(7):1277-1297. doi:10.2217/fon.13.271
47. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(4):996-1001. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.006
48. Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 2014;117(2):295-301. doi:10.1007/s11060-014-1388-3
49. Telera S, Fabi A, Pace A, et al. Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease. *J Neurooncol.* 2013;113(2):313-325. doi:10.1007/s11060-013-1120-8
50. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):e270-278. doi:10.1016/S1470-2045(15)70057-4
51. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026

52. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology*. 2000;217(2):377-384. doi:10.1148/radiology.217.2.r00nv36377
53. Dequesada IM, Quisling RG, Yachnis A, Friedman WA. Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? A radiographic-pathological study. *Neurosurgery*. 2008;63(5):898-903; discussion 904. doi:10.1227/01.NEU.0000333263.31870.31
54. Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo J, Zorro O, Flickinger JC, Lunsford LD. T1/T2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2010;66(3):486-491; discussion 491-492. doi:10.1227/01.NEU.0000360391.35749.A5
55. Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(3):449-457. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.05.015
56. Cha J, Kim ST, Kim H-J, et al. Analysis of the layering pattern of the apparent diffusion coefficient (ADC) for differentiation of radiation necrosis from tumour progression. *Eur Radiol*. 2013;23(3):879-886. doi:10.1007/s00330-012-2638-4
57. Barajas RF, Chang JS, Segal MR, et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology*. 2009;253(2):486-496. doi:10.1148/radiol.2532090007
58. Stockham AL, Ahluwalia M, Reddy CA, et al. Results of a questionnaire regarding practice patterns for the diagnosis and treatment of intracranial radiation necrosis after SRS. *J Neurooncol*. 2013;115(3):469-475. doi:10.1007/s11060-013-1248-6
59. Cicone F, Minniti G, Romano A, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(1):103-111. doi:10.1007/s00259-014-2886-4
60. Ceccon G, Lohmann P, Stoffels G, et al. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro-oncology*. 2017;19(2):281-288. doi:10.1093/neuonc/now149
61. Chung C, Bryant A, Brown PD. Interventions for the treatment of brain radionecrosis after radiotherapy or radiosurgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD011492. doi:10.1002/14651858.CD011492.pub2
62. Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(5):1487-1495. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.12.061
63. Tang Y, Rong X, Hu W, et al. Effect of edaravone on radiation-induced brain necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: a randomized controlled trial. *J Neurooncol*. 2014;120(2):441-447. doi:10.1007/s11060-014-1573-4

64. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold SC. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology*. 1994;44(11):2020-2027.
65. Bui Q-C, Lieber M, Withers HR, Corson K, van Rijnsoever M, Elsaleh H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(3):871-878. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.04.019
66. Ahluwalia M, Barnett GH, Deng D, et al. Laser ablation after stereotactic radiosurgery: a multicenter prospective study in patients with metastatic brain tumors and radiation necrosis. *J Neurosurg*. May 2018:1-8. doi:10.3171/2017.11.JNS171273
67. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441-446. doi:10.1016/j.ejca.2011.11.036
68. Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1234-1248. doi:10.1016/j.mri.2012.06.010
69. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014;5:4006. doi:10.1038/ncomms5006
70. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJWL. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Sci Rep*. 2015;5:13087. doi:10.1038/srep13087
71. Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol*. 2016;61(13):R150-166. doi:10.1088/0031-9155/61/13/R150
72. Kickingereder P, Andronesi OC. Radiomics, Metabolic, and Molecular MRI for Brain Tumors. *Semin Neurol*. 2018;38(1):32-40. doi:10.1055/s-0037-1618600
73. Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(13):5213-5218. doi:10.1073/pnas.0801279105
74. Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol*. 2015;114(3):345-350. doi:10.1016/j.radonc.2015.02.015
75. Cunliffe A, Armato SG, Castillo R, Pham N, Guerrero T, Al-Hallaq HA. Lung texture in serial thoracic computed tomography scans: correlation of radiomics-based features with radiation therapy dose and radiation pneumonitis development. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(5):1048-1056. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.11.030
76. Zhang Z, Yang J, Ho A, et al. A predictive model for distinguishing radiation necrosis from tumour progression after gamma knife radiosurgery based on radiomic features from MR images. *Eur Radiol*. November 2017. doi:10.1007/s00330-017-5154-8
77. Tiwari P, Prasanna P, Wolansky L, et al. Computer-Extracted Texture Features to Distinguish Cerebral Radionecrosis from Recurrent Brain Tumors on Multiparametric MRI: A Feasibility Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(12):2231-2236. doi:10.3174/ajnr.A4931

78. Larroza A, Moratal D, Paredes-Sánchez A, et al. Support vector machine classification of brain metastasis and radiation necrosis based on texture analysis in MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(5):1362-1368. doi:10.1002/jmri.24913
79. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. [Delineation of organs at risk and dose constraints]. *Cancer Radiother*. 2016;20 Suppl:S36-60. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.032

VU

NANCY, le 08 octobre 2018
Le Président de Thèse

NANCY, le 11 octobre 2018
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10499

NANCY, le 15 octobre 2018

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUMÉ DE LA THÈSE

Contexte et objectif de l'étude. La radiothérapie stéréotaxique (RTS) est recommandée dans le traitement des oligo-métastases cérébrales chez des patients avec une maladie extra-cérébrale contrôlée offrant un bon contrôle local. Lorsque la lésion ciblée augmente de volume sur l'imagerie du suivi standard, il apparaît difficile de différencier progression (P) et radionécrose (RN). En dehors de la confirmation histologique, la prise de décision peut alors apparaître inappropriée et retardée. Les paramètres d'imagerie quantitative extraits des examens de routine pourraient être intéressants. Nous proposons d'explorer la valeur ajoutée de la méthode *radiomics* dans la démarche diagnostique différentielle de ces deux entités.

Matériel et méthodes. 20 patients ayant reçu une RTS pour métastases cérébrales, tous primitifs confondus, ont été inclus rétrospectivement (8 RN documentées, 12 P documentées). A l'aide du logiciel IBEX, 1766 paramètres radiomics ont été extraits de la première IRM T1-gadolinium post-RTS présentant une modification du volume lésionnel. Une sélection de variables et un apprentissage sur les 1, 5 et 10 meilleures variables par famille sectionnée ont été conduits selon la méthodologie de Aerts *et al.* (*Nature Comm.*, 2014). 7 méthodes de sélection de variables et 12 méthodes d'apprentissage ont été évaluées. La performance de classification a été mesurée à l'aide du Kappa de Cohen, calculé après une validation interne par leave-one-out-cross-validation. Toutes les analyses ont été réalisées sur R.

Résultats. La meilleure classification a été obtenue par la combinaison du score de sélection de variables *Chi square score* et d'un algorithme *Bagging* pour l'apprentissage (AUC = 0,83). La performance de prédiction de RN était de 75% (6 cas sur 8 prédits) et de 91% pour les P (11 cas sur 12 prédits). La prédiction du statut du patient est en accord fort avec le statut réel (histologique) du patient avec un Kappa de Cohen à 0,68.

Conclusion. La méthode *radiomics* semble capable de discriminer de manière probante, précoce et non invasive RN et P après RTS de métastases cérébrales. Cette étude aux résultats prometteurs est une preuve de concept. Ces données sont à étendre à une plus large cohorte afin de définir un modèle robuste pour aider à la prise de décision dans cette situation clinique délicate.

TITRE EN ANGLAIS: Radiomics method in the differential diagnosis of radionecrosis versus progression after fractionated stereotactic body radiotherapy for brain oligometastasis

THÈSE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2018

MOTS CLEFS : métastases cérébrales – radiothérapie stéréotaxique – radionécrose – récurrence radiomics

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCE