



HAL
open science

Facteurs pronostiques de la dégradation fonctionnelle après re-irradiation des récidives de glioblastome : expérience de l'Institut de Cancérologie de Lorraine

Nicolas Demogeot

► **To cite this version:**

Nicolas Demogeot. Facteurs pronostiques de la dégradation fonctionnelle après re-irradiation des récidives de glioblastome : expérience de l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298393

HAL Id: hal-03298393

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298393v1>

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>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Nicolas DEMOGEOT

Le 22 novembre 2019-10-27

**FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA DEGRADATION FONCTIONNELLE
APRES RE-IRRADIATION DES RECIDIVES DE GLIOBLASTOME :
EXPERIENCE DE L'INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE**

Examineurs de la thèse :

Monsieur	Didier PEIFFERT	Professeur	Président
Monsieur	Luc TAILLANDIER	Professeur	Juge
Monsieur	Guillaume VOGIN	Professeur	Directeur
Monsieur	Fabien RECH	Maître de Conférences	Juge
Monsieur	Philippe ROYER	Docteur	Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Pr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

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 - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - 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 - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - 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-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

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 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 - Professeur Antoine VERGER

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - 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 Mathias POUSSEL

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 LOZNIÉWSKI – 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 ALBUISSON - 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 Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

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

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 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 - Professeur Stéphane RENAUD

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

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

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 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

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

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

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

Docteur Bruno GRIGNON

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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 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
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

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

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

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

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

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

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

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

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

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

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

Docteure Éva FEIGERLOVA

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

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° 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 GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

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

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

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)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996) *Université de
Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
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 notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT

Professeur en Oncologie-Radiothérapie

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse et de juger notre travail. Nous vous sommes très reconnaissant de votre accueil et de votre bienveillance tout au long de ces quatre années.

Votre savoir et vos conseils nous ont guidé tout au long de notre parcours. Votre bienveillance ainsi que votre sens de l'enseignement nous ont été précieux.

Votre confiance en nous ainsi que votre soutien indéfectible ont été appréciés.

Nous vous prions de trouver dans ce travail, l'expression de notre considération et de notre profonde gratitude.

A nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur Luc TAILLANDIER

Professeur des Universités – Neurologie

Monsieur le Docteur Fabien RECH

Maître de Conférences des Universités – Neurochirurgie

Vous nous faites l'honneur de participer à notre jury de thèse et de juger notre travail.

Monsieur le Docteur Philippe ROYER

Nous vous remercions de juger notre travail. Vos compétences cliniques ainsi que votre dévouement à la formation des internes sont appréciés. Nous admirons votre côté humain, vos nombreuses connaissances cliniques et votre dynamisme au sein du service.

A titre personnel, je tiens à te remercier pour ton encadrement tout au long de ces quatre années, ta disponibilité et ton écoute, c'est un plaisir de travailler avec toi. Merci pour tes conseils toujours avisés mais aussi pour les week-ends, les soirées « geek », l'imitation de Superman au ski et j'en passe... C'est un honneur de pouvoir partager cette toge universitaire avec un Ami.

A notre Maître et Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Guillaume VOGIN

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail qui vous tenait particulièrement à cœur, pour vos connaissances sur le sujet et vos précieux conseils.

Nous admirons vos connaissances sur de multiples domaines de la radiothérapie, votre appétence pour la recherche, votre envie de transmettre votre passion pour la recherche ainsi que le dynamisme que vous mettez dans chacun de vos projets.

A nos aînés qui ont contribué à notre formation,

Radiothérapeutes :

Pr. Didier Peiffert
Dr. Véronique Beckendorf
Dr. Claire Charra-Brunaud
Dr. Valérie Bernier-Chastagner
Dr. Mihai Levitchi
Pr. Guillaume Vogin
Dr. Sophie Renard
Dr. Laetitia Tournier-Rangeard
Dr. Anne-Sophie Baumann
Dr. Anne-Agathe Serre
Dr. Philippe Royer
Dr. Jean-Christophe Faivre
Dr. Maria Jolnerovski
Dr. Marie-Hélène Maillot-Baron
Dr. Myriam Khadige
Dr. Marc Faraldi
Dr. Jean-François Py
Dr. Anaïs Stefani
Dr. Paul Jung
Dr. Ionel Cojocar

Oncologues médicaux :

Pr. Thierry Conroy
Dr. Lionnel Geoffrois
Dr. Céline Gavaille
Dr. Maria Rios
Dr. Mathilde Deblock
Dr. Lionel Uwer
Dr. Marie-Christine Kaminsky
Dr. Yolanda Fernandez
Dr. Christelle Clément-Duchene
Dr. Pierre Lehair
Dr. Marie François
Dr. Anne Kieffer
Dr. Aurélien Lambert
Dr. Vincent Massard
Dr. Cyril Abdeddaim
Dr. Camille Simon
Dr. Jean-Baptiste Aisenfarb
Dr. Julie Egea

Radiologues :

Dr. Philippe Henrot
Dr. Bruno Boyer
Dr. Philippe Troufléau
Dr. Guillaume Oldrini
Dr. Grégory Lesanne

Physiciens médicaux :

Dr. Isabelle Buchheit
Dr. Vincent Marchesi
Mr. Florent Courrech
Mr. Nicolas Villani
Mr. Noé Grandgirard
Mme. Lucie Guinement
Dr. Karine Herlevin
Dr. Sandrine Huger
Mme. Emilie Meknaci
Dr. Fleur Saunier

Médecins du SISSPO :

Dr. Hubert Rousselot
Dr. Nathalie Cretineau
Dr. Aline Henry
Dr. Cécile Delattre
Dr. Etienne Duflot
Dr. Catherine Lamouille
Dr. Pierre Cornillon

Chirurgiens :

Pr. Frédéric Marchal
Dr. Philippe Rauch
Dr. Jean-Luc Verhaeghe
Dr. Emilie Beulque
Dr. Julie Buhler
Dr. Sophie Cortese
Dr. Gilles Dolivet
Pr. Pascal Eschwege
Dr. Magali Fau
Dr. Judicaël Hotton
Dr. Léa Leufflen
Dr. Anthony Manuguerra
Dr. Romina Mastronicola
Dr. Lorraine Hejl
Dr. Bérengère Phulpin
Dr. Manuel Gomes David

A toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail :

A Julia, merci pour ton aide (bien que demandée très tardivement), ta réactivité ainsi que ton travail m'ont été précieux (et m'ont un peu sauvé quand même !). Ta bonne humeur en toutes circonstances, même quand on vient te demander de l'aide en étant dos au mur est un cadeau. Du fond du cœur merci !

A Katia, merci de m'avoir donné les clés de la neuro-oncologie pour des soirées recueils, de m'avoir donné quelques courriers manquants et de m'avoir prêté ton bureau.

A Nath, je ne peux compter le nombre de CD que tu as dû intégrer par ma faute. Ce travail ne ressort pas dans ce papier mais je te promets de faire quelque chose de toutes ces imageries. Merci aussi pour le semestre en radio où tu as été exceptionnelle avec moi.

A Amandine, pour cette nouvelle relecture mais aussi pour ta curiosité, ta bonne humeur (hormis quand tu cherches le sens de la vie la nuit), ta folie et ton écoute. Ne change rien !

A ceux qui m'ont accompagné pendant ces années :

Au Dr. Véronique Beckendorf, pour votre accueil au tout début de mon internat, vos connaissances sur l'ensemble de la radiothérapie, votre sens de la pédagogie, les longues conversations que nous avons pu avoir sur la radiothérapie mais aussi sur des sujets divers et variés tout autre comme votre amour pour les Vosges. Vous savez transmettre votre passion, merci de m'avoir donné envie de devenir radiothérapeute.

Au Dr. Claire Charra-Brunaud, pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre douceur. J'ai hâte de travailler avec vous.

Au Dr. Valérie Bernier, pour vos compétences et le sourire que vous arrivez à donner aux enfants malgré l'épreuve difficile qu'ils traversent.

A Mihai, merci pour ta disponibilité lors de mon passage spinalien, pour le temps que tu as pris pour m'apprendre les bases de la radiothérapie.

A Sophie, merci pour ta pédagogie et ta gentillesse. C'est un plaisir d'apprendre la radiothérapie ORL (ce n'était pas gagné d'avance vu mon appréhension) et la curiethérapie à tes côtés. Merci pour la confiance que tu m'accordes.

A Anne-Sophie, ma maman de la radiothérapie. Merci pour ta gentillesse, ta folie, ton soutien dans les moments de moins bien. Ton contact avec les patients ainsi que ta maîtrise de la radiothérapie sont un modèle pour moi. Je ne t'en veux (presque) pas pour le bureau.

A Anne-Agathe, mon mentor refoulé. Merci pour ta bonne humeur et ton humour. En écho à la thèse de JF, les trombones ce n'était pas moi non plus !

A Jean-Christophe, j'admire ton engagement dans le service, ta capacité à te dédoubler pour assumer tout un tas de responsabilités. Ton engagement pour la formation des internes tout comme ta volonté de faire bouger les choses sont plus qu'appréciés. Merci pour tout ce que tu m'as appris (y compris pour m'avoir fait utiliser mon google agenda).

A Maria, merci pour tes compétences, ta rigueur dans le travail et pour avoir pris le temps d'apprendre des choses au bébé interne d'Epinal.

A Myriam, merci pour tes compétences et pour le passage spinalien avec nos petits trajets Nancy-Epinal dans notre petite Zoé.

A JF, mon grand frère, mon lapinou, le co-interne idéal. Merci d'être la, tant au travail que dans la vie de tous les jours. Tu as été un modèle pour tout interne qui a fait son internat avec toi (le vrai papa des internes) malgré ton côté tête en l'air, et maintenant pour tout interne qui doit commencer son clinicat. Tes conseils sont toujours précieux pour moi et c'est un bonheur de te côtoyer au travail mais aussi en dehors. La prochaine étape ce sera les curiethérapies fraternelles. Encore Merci pour tout.

A Ninisse, pour cet internat où on se sera fui en stage mais où on aura passé beaucoup de bons moments en dehors de la radiothérapie.

A Paulou, ça a été un plaisir de partager mon internat avec toi, un peu moins de se faire gruger avec toi par le gros Py à Catan, on se rattrapera c'est promis !

Aux médecins d'oncologie médicale, de radiologie et du SSSPO :

Au Dr. Lionnel Geoffrois, pour votre savoir, votre transmission de connaissances, votre bienveillance à notre égard et vos bons conseils.

A Céline, pour ton accueil, ton écoute, tes connaissances et le temps que tu prends pour transmettre ton savoir.

A Yolanda, pour ta bonne humeur, ton sourire et nos pauses café ! Nos conversations dans le bureau du 2G vont me manquer.

A Anne, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance, tant pendant ton internat qu'actuellement.

A Vincent, j'espère ne pas t'y reprendre de si tôt à traumatiser un(e) de mes co-internes en te faisant vouvoyer. Merci pour ta confiance et pour ce que tu m'as appris pendant mes passages en oncologie médicale.

A JB, j'espère que tu ne m'en veux pas de n'avoir eu de cesse de prendre la place que tu aurais voulu avoir pendant ton internat. Merci pour ta bonne humeur, ton côté taquin mais aussi ton autodérision.

A Julie, pour ta bonne humeur contagieuse.

Aux médecins du service d'oncologie médicale pour vos connaissances et ce que vous m'avez appris : Pr. Thierry Conroy, Dr. Marie-Christine Kaminsky (tu le noteras, allez tu le notes, note le maintenant sinon tu vas oublier), Dr. Maria Rios, Dr. Lionel Uwer, Dr. Christelle Clément-Duchene, Dr. Pierre Lehair, Dr. Aurélien Lambert, Dr. Cyril Abdeddaim et Dr. Marie François.

A Nathalie, pour ton accueil au 1 Gallé, ton contact avec les patients et tout ce que tu as pu m'apprendre. Merci pour ta compréhension dans la dernière ligne droite avant la thèse.

Aux médecins du SSSPO pour vos enseignements, votre contact avec les patients, votre disponibilité, vos connaissances et les valeurs humaines que vous transmettez : Dr. Hubert Rousselot, Dr. Aline Henry, Dr. Etienne Duflot, Dr. Catherine Lamouille et Dr. Pierre Cornillon.

A Dr. Philippe Henrot, pour votre encadrement pendant 6 mois, votre sens pédagogique, vos connaissances encyclopédiques sur l'ORL. Ce fut un plaisir d'apprendre à vos côtés.

Aux médecins de l'imagerie médicale de l'ICL pour votre accueil : Dr. Philippe Troufléau, Dr. Bruno Boyer, Dr. Guillaume Oldrini, Dr. Grégory Lesanne.

A mes amis et co-internes (devenus grands pour certains) :

A Mathou, ma collègue maman des internes, quel bout de chemin parcouru ensemble et ce n'est pas fini! Tu as toute mon affection, et histoire de te mettre un peu la pression, tu es la prochaine sur la liste maintenant.

A la petite Visynette, pour ta bonne humeur permanente et les soirées mémorables nancéiennes et parisiennes passées ensemble.

A Nico, DD, un exemple d'altruisme, tu sais plaisanter tout en étant sérieux dans ton travail. Ne change rien mon poulain.

A Marie, William, Ida et Sophie que je connais encore peu pour le moment mais j'ai hâte de partager les semestres à venir avec vous. Aux plus anciens que j'ai peu connus, JPounet, Thomas le politicien, Nath et Julien.

A MA, mon bon vieux Mamad... Je me souviens encore ce premier tonus, à se retrouver à discuter de Bordeaux, nos bonnes soirées foot, nos terrasses pendant notre semestre de bizutage à l'ICL. Nos longues conversations foot et politique où on est presque trop d'accord vont me manquer! Quelle chance de partager mon internat ainsi que les foots (voir apéro-foot) avec toi, je te souhaite le plein de réussite dans l'année étudiante qui arrive pour toi.

A Nanou, un modèle d'organisation pour nous tous, merci pour tous tes engagements pour tes co-internes, la maman de notre promo.

A Math C2C, ne change rien à ta fantaisie et à ta gentillesse qui te rendent si unique, au risque de me répéter, je n'aurais pu espérer une meilleure promo d'internat.

A Carole, pour ta bienveillance, ton accueil pré-stage à Epinal était si rassurant.

A Maman Lolo, ma première co-interne de l'ICL, qu'est ce qu'on a rigolé au 2D. Je n'ai qu'un seul regret, notre PAT qui sera resté une proposition sans réponse.

A Chloé, j'admire ta gentillesse et ta douceur.

Aux Desijaud, mon compagnon de RCP et ma première externe, mes compagnons de squash et de voyage en Normandie. Merci Camille de m'avoir si bien chouchouté à mon arrivée à l'ICL, on a inversé les rôles le temps d'une semaine. A nous les nouvelles expéditions dans l'ICL dans 6 mois Guigui.

A Babane, la sportive de haut niveau de l'ICL, tant dans le vrai sport que dans les marathons en soirée. Ta bonne humeur est contagieuse, j'espère que tu parviendras à garder ton âme de radiothérapeute malgré le choix que tu as fait. Encore désolé pour le harcèlement de boîte mail, c'était trop tentant.

A Théo, pour ton contact avec les patients, ta gentillesse et ton amour pour la bière.

A mon Brunies, si on m'avait dit que mon trimestre au 2G se passerait comme ça... Je te suis reconnaissant pour ces 3 mois, j'ai passé un excellent trimestre en ta présence, tant professionnellement qu'humainement, dur dur de changer de service ensuite. Dommage qu'on ne puisse être qu'une fois dans le même stage, mais j'ai bon espoir que nos débriefs quotidiens et nos apéros du vendredi soir se pérennisent. Et n'oublie pas, je t'ai à l'œil !

Mais aussi Lauriane, Edwige (mon externe devenue grande), PO, Delphine et Charlotte.

A Chaton Gomes, notre mauvais joueur préféré, notre Gourcuff du soccer, tes insultes en portugais nous manquent sur le terrain ! Content de te voir de retour à la maison.

A Jean, pour ta franchise, ton humour, ta bonne humeur. Notre semestre en commun fut un plaisir, entre RCP, apéros et café.

A Lulu, pour tes si jolis bouquets (je n'irai pas plus loin pour éviter toute vulgarité dans ce papier), j'espère que tu vas encore réussir à me supporter pour les 5 mois à venir.

A Marc pour m'avoir donné les astuces du bébé interne pendant mon premier semestre à Epinal, pour tes coups de blues dans le monde obscur qu'est la radiothérapie pour toi et nos cafés sous la pluie au milieu des pigeons dans cette petite cour d'Epinal.

Sans oublier Dr. Yazoun, Johanna, Damien, Hortense, Marion, le Daude, Vincent, Célia, Sophie et Lorraine.

Aux services où j'ai grandi :

A l'équipe de radiothérapie d'Epinal pour votre accueil lors de mon premier et inoubliable semestre de radiothérapie. Vous avez été exceptionnels avec moi, merci pour tout ce que vous m'avez appris sur la physique et l'aspect technique de la radiothérapie et notamment **Fabien** pendant les premières semaines. Vous êtes une équipe au top !

Au 2 Daum ou vous avez été patientes pendant les deux premières semaines où j'étais un peu perdu. La pauvre **Fred** a du souffrir les deux premiers jours à faire infirmière et interne. Votre contact avec les patients que vous voyez revenir très souvent est exceptionnel. Merci tout particulièrement à **Séverine** qui ne se sera pas énervée avec moi pendant l'internat.

A l'équipe de radiologie ou malgré l'absence de patient j'ai su m'épanouir grâce à vous.

A toute l'équipe du 2 Gallé et plus particulièrement à **Chouchoute** pour m'avoir supporté avec mes mauvaises blagues et qui en aura toujours rigolé pendant 3 mois, pour ta poisse et tes blagues piquées à Nico ; à **Vava** pour tes sous-entendus à répétition et **Nico** pour tes blagues aussi mauvaises que les miennes et ton amour pour le foot.

A toute l'équipe de secrétaires du pôle d'oncologie médicale, votre aide nous est précieuse.

A l'équipe du 1 Gallé pour mon dernier passage en secteur, le bien être du patient est au cœur de vos préoccupations et vous brillez dans un exercice difficile. Merci à **Camille** pour ton humour et ton amour pour les PCA (non mais à quelle heure on fait 50 ampoules ?!) et à **Claire** pour ta proximité avec les patients et ton côté joueur. A **Anna** pour ton amour pour ton métier (et les bolus), ton soutien durant ces derniers mois, les (très) longues conversations, ta capacité légendaire à prendre rapidement des décisions et pour tous les moments de complicité.

A toute l'équipe du SISSPO qui m'a accueilli le temps de quelques semaines et qui est toujours disponible pour nous.

A toute l'équipe de radiothérapie et à la belle ambiance de ce service :

Aux manipulateurs en électroradiologie de la radiothérapie, vous nous apprenez les bases de la radiothérapie, de la dosimétrie avec notamment les rappels de base en matière de coloriage. Votre contact avec le patient et votre réassurance sont admirables.

A toute l'équipe de physique pour vos explications tout au long de l'internat mais aussi pour votre accueil lors du master 2, merci **Vincent** pour la confiance que tu m'as accordée très tôt et à **Sandrine** et **Noé** pour votre encadrement de très grande qualité.

A notre équipe de secrétaires qui est toujours là pour nous faciliter la vie et aux nombreux fous rires obtenus au secrétariat !

A toute l'équipe du 1 Daum et de curiethérapie pour votre gentillesse.

Enfin un merci à la petite troupe, **Juju** pour tes nombreuses explications, le temps que tu prends pour tout nouvel interne, mais surtout pour tes valeurs humaines et la curiosité qui va avec ; à **Lulu** notre organisatrice de soirées officielles ; **Flo** mon compère des fouts et l'organisateur des pokers et tarots ; **Max et Amandine** pour votre bienveillance, votre gentillesse, mais aussi les sorties vélo (bientôt les 100 !); **Rod** et **Didou** nos compagnons lettons (et aux sœurs de Didou !!) ; **Cédric** le roi des vacances au scanner et la terreur des nouveaux internes.

A tous ceux et celles que je n'ai pas pu citer mais qui m'ont aidé durant ces longues années.

Vous faites un métier difficile et êtes toujours là pour nous former, nous apprendre notre métier et nous transmettre les valeurs humaines qui en font toute la beauté. C'est une chance pour nous de se former auprès de vous et de pouvoir profiter de votre patience et votre indulgence à notre égard. On ne vous le dit probablement pas assez mais Merci.

A mes amis moldus de l'oncologie :

A Stéphane et Julie, mon plus lointain ami. Je te dois tellement avec cette première année que j'ai finalement bien vécu grâce à toi. Quelle chance d'avoir partagé ma scolarité, des premiers jours jusqu'à cette première année avec toi. Je vous souhaite plein de bonheur pour la suite et dans l'heureux événement qui arrive.

A Maxime, mon beauf préféré, le Dieu de la descente en vélo (mais pas que). A nos laborieux samedis soirs multiplex qui faisaient penser à autre chose que la médecine. Finalement cette même médecine qui aura eu raison de ma suprématie à Fifa.

A Jo, qui nous montre toujours ce qu'il ne faut pas faire pour éviter de se mettre dans le rouge.

Aux amis de très longue date que je ne vois que trop peu, à **Rosalie** (ma louloute d'amour), **Mélissa** (ma femme parfaite), **Nawel** (la femme géniale) et **Toto**.

A tout mon club de tennis de table qui m'a permis de me défouler un petit peu et plus particulièrement à **Lucas**.

A Virgil pour la parenthèse inattendue au milieu des montagnes corses dans la dernière ligne droite.

A mes collègues de l'externat, **Sacha** Schleck, LE Champion, je ne peux que te remercier pour tes précieux conseils sur les gains marginaux et à **Joris** (n'oublie pas l'anapen, c'est un PMZ !) et **Marie**. Nos petites soirées dominos du mardi étaient des bouffées d'oxygène en D4.

A mes compagnons de master 2, des bébés physiciens en or qui m'auront tant aidé : **Jade** ma prof de physique devenue padawan en médecine, j'admire ton courage et ta ténacité ; à mon autre prof **Oriane** et pépère **Fabian**, j'ai hâte de vous retrouver à Nancy ; aux deux bretons, le souffre douleur **Thomas** et l'humoriste de la promo **Etienne** (on a presque retourné la 107 !) et au petit versaillais de la promo **Arthur**.

A Sandrine et Daniel pour votre soutien tout au long de mon parcours.

A ma famille :

A mes parents, sans qui je ne serais rien. Merci pour votre soutien de tous les instants (notamment au bout de deux jours de première année), pour votre confiance aveugle, pour tout ce que vous m'apportez. Je suis fier d'être votre fils et ne vous dirais jamais assez combien je vous suis reconnaissant et vous aime.

A Benoît, qui a toujours cru en moi, le grand frère idéal avec tout ce que ça engendre en prise de tête, complicité. Un modèle pour moi depuis tout petit, merci pour ta gentillesse et la bienveillance que tu portes à ton petit frère. C'est un bonheur de pouvoir continuer à partager autant d'activités avec cette complicité malgré les années qui passent.

A ma grand-mère Josiane, merci d'être toujours là pour moi, même quand je me retrouve enfermé dehors sans les clés (bon je t'ai rendu la pareille depuis). Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu fais pour moi et pour les valeurs que tu nous as inculquées depuis tout petit.

A Bruno, Muriel et Gilles ainsi qu'Audrey.

A la mémoire de mes grands-parents.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis 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. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	24
1. Epidémiologie	24
2. Traitement initial	25
3. Qualité de survie	25
4. Place de la biologie moléculaire et de l'histologie	27
5. Prise en charge de la rechute	28
5.1. Traitements systémiques [19, 22, 23]	28
5.1.1. Chimiothérapie	28
5.1.1.1. Temozolomide.....	28
5.1.1.2. Nitrosourées.....	29
5.1.2. Anti-angiogénique.....	29
5.1.3. Combinaison de traitements systémiques.....	29
5.2. Traitements locaux.....	30
5.2.1. Chirurgie	30
5.2.2. Champs électriques alternatifs (TTF).....	31
5.2.3. Radiothérapie externe.....	31
5.2.3.1. Radiothérapie conventionnelle conformationnelle	32
5.2.3.2. Radiochirurgie.....	33
5.2.3.3. Radiothérapie stéréotaxique	33
5.2.3.3.1. Généralités.....	33
5.2.3.3.2. Le Cyberknife®.....	34
5.2.3.3.3. Indication et non indication.....	35
5.2.3.3.4. Résultats	38
5.2.3.3.5. Toxicité.....	38
5.2.3.3.6. Evaluation de la réponse tumorale	40
II. ARTICLE	43
1. Résumé en français.....	44
2. Abstract	45

3. Introduction.....	46
4. Materials and methods.....	47
5. Results	49
6. Discussion	51
7. Conclusion.....	53
8. References.....	54
9. Annexes	58
III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	63
IV. BIBLIOGRAPHIE.....	66

I. INTRODUCTION

1. Epidémiologie

Le glioblastome multiforme est la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente ainsi que le plus fréquent des gliomes tous stades confondus [1, 2]. Selon les pays, l'incidence varie de 0.59 à 3.69/100 000 et elle est estimée à 3.3/100 000 en France. L'âge médian au diagnostic est de 64 ans (63 ans en France [3]) avec une prédominance chez l'homme, avec un sex ratio de 1.5 en France [2, 3].

Le pronostic est sombre avec une survie médiocre : 0.05 à 4.7% de patients encore en vie à 5 ans du diagnostic [1].

Les recherches concernant les facteurs de risque sont infructueuses pour la plupart. Au niveau génétique, des syndromes de prédisposition génétique héréditaire ont été identifiés : la neurofibromatose de type 1, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Li Fraumeni et le syndrome de Turcot [4]. Le polymorphisme génétique peut aussi expliquer la survenue de glioblastome [5]. Cependant, ces facteurs génétiques expliquent moins de 5% des glioblastomes. A contrario, le terrain atopique est un facteur protecteur de glioblastome (réduction du risque jusqu'à 40 %), le rôle des anti-histaminiques est par contre discuté, les études étant discordantes. Les rayonnements ionisants sont identifiés comme étant un facteur de risque. Des études ont été réalisées sur les rayonnements non ionisants, les champs électromagnétiques, les agents chimiques professionnels et les pesticides, les résultats sont discordants et on ne peut actuellement conclure à une influence de ces facteurs sur la survenue des glioblastomes [1].

En France, la médiane de survie après diagnostic est de 24.2 mois [3]. Ce chiffre, élevé par rapport aux études antérieures, s'explique par une cohorte récente et donc une nouvelle organisation des soins avec un panel de traitements utilisables plus important. Cependant ce résultat est à nuancer du fait d'une forte proportion de patients opérés en France lors de la prise en charge initiale dans cette cohorte (seulement 13.3 % de biopsies stéréotaxiques dans cette population).

2. Traitement initial

Depuis 2005, le traitement de référence des glioblastomes pour les patients en bon état général (indice de Karnofsky (KPS) supérieur ou égal à 60-70%) est l'enchaînement résection chirurgicale, carcinologique dans la mesure du possible (suboptimale ou biopsie stéréotaxique par défaut), puis radiochimiothérapie concomitante avec Témzolomide 75 mg/m²/jour week-end compris suivi de Témzolomide adjuvant (6 cycles à plus forte dose : 150 mg/m²/jour 5 jours sur 28 pendant le premier cycle puis 200 mg/m²/jour 5 jours sur 28 à partir du deuxième cycle en cas de bonne tolérance) [6, 7].

Ce traitement a permis une augmentation de la médiane de survie globale de 12.1 à 14.6 mois avec une médiane de survie sans progression augmentée à 6.9 mois contre 5 mois auparavant.

Malgré cette avancée, les glioblastomes restent une pathologie globalement incurable avec des rechutes fréquentes au niveau local amenant à des contrôles par imagerie répétés : la référence est l'IRM avec des séquences T1 sans injection, T1 avec injection de gadolinium, T2 flair, T2 écho de gradient ainsi que des séquences multimodales (ADC, perfusion) voire une spectroscopie RM proton en cas de doute avec une pseudo-progression. L'IRM doit être réalisée dans les 3 plans de l'espace. Si la spectroscopie RM proton est insuffisante, un TEP aux acides aminés peut compléter le bilan. De plus, le TEP aux acides aminés sera une aide à la délimitation de la tumeur en cas de récurrence avérée en permettant de différencier une composante réactionnelle à la radiothérapie initiale de la composante tumorale.

Une imagerie de surveillance est réalisée tous les 3 mois après le traitement initial.

3. Qualité de survie

Comme dans toute pathologie incurable, la qualité de survie est à prendre en compte au moment de proposer un traitement au patient. En effet, il ne s'agit pas seulement de rallonger la survie « à n'importe quel prix » mais bien d'apporter une qualité de vie décente.

Les données concernant la qualité de survie dans le traitement des glioblastomes sont faibles : en 2015, Romero et al. ont utilisé un questionnaire (NIH PROMIS) de 7 items pour les patients (sélectionnés à différents temps de la prise en charge) et 6 items

pour les aidants. Le score moyen de la population pour ce questionnaire était de 50 dans la population générale. Ils ont retrouvé un score légèrement supérieur à la moyenne (52.1) chez les soignants et légèrement inférieur à la moyenne chez les patients (48.5). Le comparatif était fait avec les questionnaires EORTC (patients) et CQOLC (soignants), et ces deux questionnaires retrouvaient une qualité de vie diminuée pour les patients et les soignants [8].

En 2016, Sagberg et al. ont étudié l'évolution du KPS sur la prise en charge initiale du patient. Ils ont estimé qu'un KPS supérieur ou égal à 70% était équivalent à une indépendance fonctionnelle. 23 patients sur les 30 de l'étude avaient une indépendance fonctionnelle au début du traitement. Une échelle de 5 items (soins corporels, mobilité, activités de tous les jours, anxiété/dépression, douleur) classés sur 3 niveaux a été remplie 1 mois après la chirurgie, puis à 2 mois et tous les 2 mois ensuite. Un déficit après la chirurgie a été retrouvé comme étant un mauvais facteur pronostique pour la qualité de survie du patient sur l'ensemble de sa prise en charge. Ceci amenait à une progression rapide et un décès (d'autant plus si le déficit était permanent donc perdurait 30 jours après la chirurgie). Un déficit cognitif préalable à la prise en charge était aussi assimilé à une moins bonne qualité de survie. Par contre, aucun retentissement de la radiochimiothérapie ni de la chimiothérapie adjuvante sur la qualité de survie des patients n'avait été trouvé [9].

Une étude a été réalisée sur la qualité de survie après ré-irradiation stéréotaxique de gliome, il s'agit de l'étude de Antje Ernst-Stecken en 2006. 15 patients ont reçu une radiothérapie stéréotaxique de 35 Gy (5 fractions de 7 Gy sur l'isodose 90%). L'évaluation était réalisée par le questionnaire EORTC QLQ- C30 version 3.0 [10]. Les patients présentaient des gliomes de haut grade (mais la prise en charge initiale pouvait concerner des gliomes de bas grade qui se sont transformés en grade III). C'était une étude prospective. Sur les 15 patients, 10 s'estimaient en meilleure condition (statut OMS) après la ré-irradiation, 3 en moins bonne, 1 patient était stable sur le plan général et le dernier n'avait pas rempli son questionnaire. Pour ce qui était des capacités physiques, elle était diminuée chez les trois mêmes patients mais stable chez les patients qui s'estimaient en meilleure forme. Il est à noter que la dégradation s'était faite exclusivement chez des patients atteints de glioblastome (3 patients parmi les 10 atteints de glioblastome). Ils en avaient conclu que la qualité de survie était maintenue sur les 9 mois suivant la ré-irradiation [11].

En 2017, une étude portant sur 110 patients a étudié la qualité de survie à l'aide de deux questionnaires (EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-BN20) dans différents traitements de la récurrence des glioblastomes (ré-irradiation, nouvelle chirurgie ou chimiothérapie). Cette étude concernait les gliomes de haut grade dans 5 centres, le traitement était délivré selon les recommandations locales de chaque centre. Il n'y a pas eu de baisse de la qualité de survie globale trouvée pour les différents traitements, que ce soit en deuxième ou troisième ligne, et ce malgré la progression de la maladie. Concernant la radiothérapie, 19 patients sur les 110 en ont eu, sans détail sur les modalités du traitement. Un des biais de l'étude est le fait que les patients ayant eu une baisse de l'état général auraient pu sortir de l'étude du fait d'une incapacité à remplir les questionnaires du fait de leur altération de l'état général. Enfin, les effectifs dans les sous-groupes de patients sont faibles, amenant à prendre avec précaution l'absence de dégradation de la qualité de survie [12].

A notre connaissance, il n'existe cependant pas d'étude de qualité de survie ou d'indépendance fonctionnelle chez les patients ayant bénéficié d'une ré-irradiation stéréotaxique pour une récurrence de glioblastome.

4. Place de la biologie moléculaire et de l'histologie

L'OMS distingue différents sous-types de glioblastome [13]:

- IDH non mutés :
 - ☒ A cellules géantes ;
 - ☒ Gliosarcome ;
 - ☒ Epithéloïde ;
- IDH mutés ;
- NOS (Not Otherwise Specified) : le statut IDH est manquant soit par absence de recherche, soit car non interprétable sur le prélèvement.

Les glioblastomes IDH mutés jouissent d'un meilleur pronostic que les glioblastomes non IDH mutés (hazard ratio de 0.297, IC 95 % = 0.157 – 0.564, p = 0.00021) [14]. Une codéletion 1p/19q peut s'ajouter à une mutation IDH, rendant le pronostic encore plus favorable. Ceci correspond à la perte complète du 1p et 19q secondaire à une translocation (1;19) [15].

Concernant la réponse au traitement, il est intéressant de rechercher une méthylation du promoteur de la O(6)-méthylguanine-ADN méthyltransférase (MGMT).

Elle protège la cellule tumorale contre les dommages cytotoxiques des chimiothérapies alkylantes, comme le témozolomide. Sa méthylation entraîne une diminution de l'expression de MGMT et de la réparation des lésions induites par le témozolomide : c'est donc un facteur prédictif de réponse aux agents alkylants [16].

5. Prise en charge de la rechute

L'évolution naturelle de la maladie est une série de récives locales, au niveau cérébral, la plupart du temps au sein de la zone irradiée à forte dose [17] menant à une altération progressive de l'état général puis au décès du patient.

Il n'existe, à ce jour, aucun consensus sur la prise en charge des récives de glioblastome rendant les pratiques hétérogènes [18–20]. Chaque décision doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire en la présence des représentants d'au moins trois spécialités médicales: la neurochirurgie, la neuro-oncologie, la radiothérapie auxquelles il convient de rajouter si possible la neuroradiologie et l'anatomopathologie.

Dans la majorité des cas (78 %), la récive survient dans le champ d'irradiation de la radiothérapie initiale ou à moins de 2 cm de celui-ci [21].

5.1. Traitements systémiques [19, 22, 23]

5.1.1. Chimiothérapie

Peu de chimiothérapies sont efficaces du fait du faible passage de la barrière hémato-encéphalique par les chimiothérapies. De plus, les résultats des différentes chimiothérapies sont décevants, ne permettant qu'une efficacité limitée au niveau de la survie sans progression ainsi que de la survie globale. Les chimiothérapies envisageables sont principalement les agents alkylants : le témozolomide et les nitrosourés (carmustine, lomustine, fotémustine) ; mais aussi les inhibiteurs des topoisomérases (irinotécan et etoposide), la procarbazine, les platines (carboplatine) et la vincristine.

5.1.1.1. Temozolomide

En cas de pause thérapeutique entre la chimiothérapie d'entretien et la récive, une reprise du témozolomide peut s'envisager et ceci d'autant plus que le promoteur MGMT est méthylé. Le témozolomide présente l'avantage d'avoir un bon passage de la

barrière hémato-encéphalique et peu de toxicités. Il peut être administré dans le schéma standard (5 jours par mois) ou sous forme métronomique afin de saturer la MGMT.

Cette chimiothérapie permet un taux de survie sans progression à 6 mois variant de 26 à 58.3% avec une médiane de survie globale allant de 5.1 à 13 mois.

Il est important de refaire une recherche sur le statut du promoteur de MGMT à la rechute car il est susceptible de changer entre la prise en charge initiale et la récurrence (change pour environ 11.2% des patients). Ceci peut avoir un impact sur le choix de la thérapeutique utilisée pour la rechute.

5.1.1.2. Nitrosourées

La carmustine, la lomustine et la fotémustine peuvent être utilisées dans la prise en charge des récurrences de glioblastome. Le taux de survie sans progression à 6 mois varie de 18 à 52% avec une médiane de survie globale allant de 6 à 11 mois.

Les toxicités sont d'ordre hématologique (surveillance assidue de l'hémogramme) et pulmonaire (fibrose pulmonaire).

5.1.2. Anti-angiogénique

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le VEGF circulant. Les essais l'utilisant en monothérapie retrouvent un taux de survie sans progression à 6 mois allant de 18 à 43% avec une médiane de survie globale de 6.5 à 10.5 mois. Il est le seul anti-angiogénique utilisé en pratique clinique. La survie globale n'est donc pas impactée par la prise de bévacizumab seule au contraire de la survie sans progression.

Par ailleurs, le bévacizumab a une action anti-oedémateuse (notamment utilisée dans la radionécrose) qui permet une réduction de la dose de corticoïdes administrée au patient. Son arrêt est associé à un effet rebond.

Les toxicités sont d'ordre cardiovasculaire (hypertension, thromboembolique, dysfonction ventriculaire gauche), rénale (protéinurie) ou encore cutané (retard à la cicatrisation).

5.1.3. Combinaison de traitements systémiques

Une association du bévacizumab avec les agents alkylants est souvent pratiquée. Elle repose sur des études trouvant, concernant le témozolomide associé au bévacizumab, un taux de survie sans progression à 6 mois de 7 à 22% et une médiane de survie globale de 3.6 à 8.5 mois ; concernant les nitrosourées, toutes molécules

confondues, les médianes de survie sans progression et de survie globale varient respectivement de 4.2 à 11 mois et de 9.1 à 13.1 mois.

L'association bévacizumab-irinotécan est l'association la plus explorée. Le taux de survie sans progression à 6 mois varie de 28 à 50.3% avec une médiane de survie globale variant de 6.7 à 9.7 mois. La réponse ainsi que la survie sans progression sont améliorées par la prise des deux molécules de manière conjointe comparée à la prise de bévacizumab seule.

Le bévacizumab a été associé au carboplatine mais il donne des résultats insatisfaisants en terme d'efficacité comparativement au bévacizumab seul avec une toxicité augmentée.

Au final aucune de ces associations ne montre de bénéfice de survie globale comparé au bévacizumab ou à une chimiothérapie seule.

5.2. Traitements locaux

5.2.1. Chirurgie

Elle doit être proposée devant toute rechute de glioblastome. Il n'y a pas de critère de sélection spécifique concernant les patients pour qui une chirurgie serait le plus profitable, elle est donc envisagée en fonction des comorbidités et de la zone atteinte (les zones fonctionnelles sont à éviter). Elle doit être aussi large que possible afin d'augmenter le temps avant la récurrence suivante.

En cas de sélection des patients en fonction de facteurs pronostiques ou de scores pronostiques (KPS \geq 70%, âge jeune, absence d'envahissement des zones fonctionnelles, lésion unifocale, absence d'envahissement de l'épendyme et volume tumoral réduit), elle est bénéfique [24–27]. Deux scores ont ainsi été développés selon ces éléments [24, 27].

Elle présente une efficacité comparable à une chimiothérapie si elle est réalisée seule. Par contre une chirurgie suivie d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie présenterait une efficacité augmentée [28].

Une chirurgie éveillée avec cartographie de stimulation peut être envisagée en cas d'atteinte de zone fonctionnelle : elle permet de limiter l'étendue de la résection et ainsi de limiter le risque de séquelle neurologique [29]. La méta-analyse de P.C. De Witt Hamer montre un bénéfice de ce type de chirurgie (déficit neurologique tardif de 3.4 %, IC 95 = 2.3 - 4.8 %, pour la chirurgie éveillée contre 8.2 %, IC 95 = 5.7 - 11.4 %, pour la

chirurgie classique, odds ratio de 0.39, IC 95 = 0.23 – 0.64 avec une meilleure qualité d'exérèse).

La chirurgie d'exérèse peut être suivie de la pose d'implants de carmustine. Néanmoins, les données concernant une éventuelle augmentation de la survie dans la prise en charge des récidives de glioblastome restent discordantes et aucun standard n'est défini [30, 31].

5.2.2. Champs électriques alternatifs (TTF)

L'alternance des champs électriques, délivré au moyen d'électrodes étanches, a un effet inhibiteur important sur le taux de croissance d'une variété de cellules tumorales d'animaux, d'humains et de rongeurs. Cet effet affecte préférentiellement les cellules à croissance rapide, lors de la division cellulaire [32].

Ce traitement offre des résultats semblables à la chimiothérapie en monothérapie tout en présentant une meilleure tolérance. Des études précliniques suggèrent qu'en cas d'utilisation de champs électriques basses fréquences pendant la chimiothérapie, l'efficacité de cette dernière pourrait être augmentée [33].

Peu d'essais existent actuellement en évaluation de ce traitement dans les récurrences de glioblastome et les données existantes sont remises en question par l'absence de dispositif placebo permettant une évaluation en aveugle, bien que la survie globale ne puisse être influencée par cette donnée [34].

Dans un essai de 2017, l'association TTF et témozolomide a permis d'obtenir une médiane de survie globale de 21 mois contre 16 mois pour le témozolomide seul. Les taux de survie étaient de 43% contre 31% à 2 ans, 26% contre 16% à 3 ans et 13% contre 5% à 5 ans [35].

Un essai de phase 3 est actuellement mené en France, randomisant les champs électriques alternatifs seuls contre le témozolomide seul dans les récidives de glioblastome.

5.2.3. Radiothérapie externe

Pendant de nombreuses années les réirradiations ont été évitées devant la crainte d'une toxicité inacceptable. Du fait de l'amélioration des systèmes de repérage et de la balistique des traitements, puis du développement des traitements stéréotaxiques, la radiothérapie est entrée dans le panel des traitements disponibles pour les récidives

de glioblastome [36, 37]. Face au risque de radionécrose, il est recommandé de délivrer une dose équivalente cumulée (EQD2) de 100 Gy maximum [38].

Dans les standards applicables à toute technique de radiothérapie, il est recommandé de ne pas ré-irradier une lésion dans les 6 mois qui suivent la radiothérapie initiale [11, 39, 40].

Des revues de la littérature ont permis de classifier la technique d'irradiation en fonction de la taille tumorale [41–43]:

- < 12ml : Radiochirurgie et dose totale équivalente < 65 Gy ;
- < 35ml : Radiothérapie stéréotaxique fractionnée et dose totale équivalente < 50 Gy: 25 Gy en 5 fractions ;
- <50ml : Radiothérapie conformationnelle conventionnelle et dose totale de 36 Gy en 18 fractions.

Une chimiothérapie peut être administrée de manière concomitante ou en entretien après la radiothérapie [18, 28, 44–46]. Les données concernant la survie globale et la survie sans progression sont discordantes selon les études et l'utilisation d'un traitement systémique (agents alkylants ou bévacizumab) en cas de ré-irradiation reste donc soumise à discussion lors des réunions de concertation pluridisciplinaire. Ceci est d'autant plus le cas que la toxicité est augmentée par l'adjonction d'un traitement systémique [18, 33, 41].

5.2.3.1. Radiothérapie conformationnelle conventionnelle

Elle peut se pratiquer à l'aide d'un accélérateur LINAC ou d'une Tomothérapie, de manière normo-fractionnée ou hypo-fractionnée, plusieurs schémas sont donc possibles : 22 Gy en 8 fractions, 24 Gy en 8 fractions, 30 Gy en 10 fractions, 35 Gy en 10 fractions, 36 Gy en 18 fractions, 36 Gy en 20 fractions. Dans ces schémas, l'équivalence de dose EQD2 ne dépasse pas les 100 Gy et aucune radionécrose n'a été constatée dans les études répertoriées [18, 36].

La difficulté de mise en œuvre de ce traitement repose dans la grande quantité de cerveau sain compris dans le champ d'irradiation, conduisant ainsi à une forte dose délivrée à une partie importante de cerveau et donc à des risques augmentés d'effet secondaire. L'escalade de dose est donc limitée et l'effet thérapeutique modéré.

En 2013, Combs et al. ont traité une cohorte de 89 patients avec une médiane de 36 Gy en 18 fractions. Ils ont trouvé une médiane de survie globale de 8 mois après ré-irradiation (allant de 1 à 168 mois). La survie sans progression n'était pas évaluée [47].

Sur une autre cohorte multicentrique de 325 patients cette fois, Combs et al. ont utilisé un schéma médian de 36 Gy en 20 fractions. Ils ont retrouvé une médiane de survie globale après ré-irradiation de 7.5 mois. Cette étude visait à valider les scores pronostiques de Combs original et actualisé de Kessel. La survie sans progression n'était pas étudiée dans cette étude non plus [47-49].

5.2.3.2. Radiochirurgie

Il s'agit d'une radiothérapie stéréotaxique effectuée en une dose unique. Cette technique utilise un fort gradient de dose ce qui rend possible le traitement à une dose forte avec une faible dose délivrée aux organes à risque [36, 37, 50].

En 2008, une étude portant sur 114 patients traités par radiochirurgie, avec une dose médiane de 16 Gy (12 – 50 Gy) sur l'isodose 50%, a montré une médiane de survie sans progression de 4.6 mois et une médiane de survie globale après radiochirurgie de 13 mois pour les patients ayant une récurrence de glioblastome [51].

5.2.3.3. Radiothérapie stéréotaxique

5.2.3.3.1. Généralités

La radiothérapie stéréotaxique (RTS) est une autre méthode de traitement utilisant un plus grand nombre de faisceaux avec différents degrés d'angulation. Le principe de cette modalité de radiothérapie est que les faisceaux sont convergents et se recoupent au sein de la cible à traiter. Ceci permet une dose par fraction plus importante au sein de la tumeur avec une épargne des organes à risque conservée du fait d'une plus forte décroissance de dose.

Cette technique est très précise (précision millimétrique) et nécessite une masse de faible volume afin que la recoupe des faisceaux puisse se faire à l'intérieur de la tumeur. Elle permet un étalement du traitement plus réduit du fait de plus fortes doses par fraction.

Différentes techniques de RTS se sont développées au fur et à mesure des années et on classe les appareils utilisés en deux catégories [52]:

- non dédiés : appareils de type accélérateur linéaire ou tomothérapie qui, à l'aide de différentes technologies (collimateurs multilames de faible largeur de lame, collimateurs circulaires) permettent de réaliser une technique de stéréotaxie au niveau des contraintes géométriques et donc dosimétriques. Elles gardent cependant un effet gradient de dose limité du fait de l'obligation de réaliser des faisceaux coplanaires ;
- dédiés : appareils créés uniquement pour réaliser une RTS (Novalis TX®, TrueBeam STX®, Vero®, Versa HD®, Cyberknife®, MRIDian®).

5.2.3.3.2. *Le Cyberknife®*

Il s'agit d'un accélérateur linéaire de 6 MV monté sur un bras robotisé permettant des angulations multiples grâce à ses six degrés de liberté. Un mini-collimateur multilames constitué de 82 lames de 2.5mm de largeur est présent sur la dernière version de l'appareil (modèle M6) permettant une distribution de dose encore plus précise. Au total 1000 à 6000 incidences sont possibles à l'aide du bras robotisé ce qui permet d'arriver à une précision de 0.1mm/0.1°.

Un système d'imagerie embarquée, composé de deux tubes à rayons X, permet de repositionner le patient tout au long du traitement (qui dure environ 45 mn) afin d'obtenir une précision optimale.

L'algorithme utilisé pour le recalage du système d'imagerie est l'algorithme 6D-Skull qui utilise une segmentation de la boîte crânienne [52]. Afin de limiter les mouvements, le patient porte un masque thermoformé qui est fixé à la table de traitement.

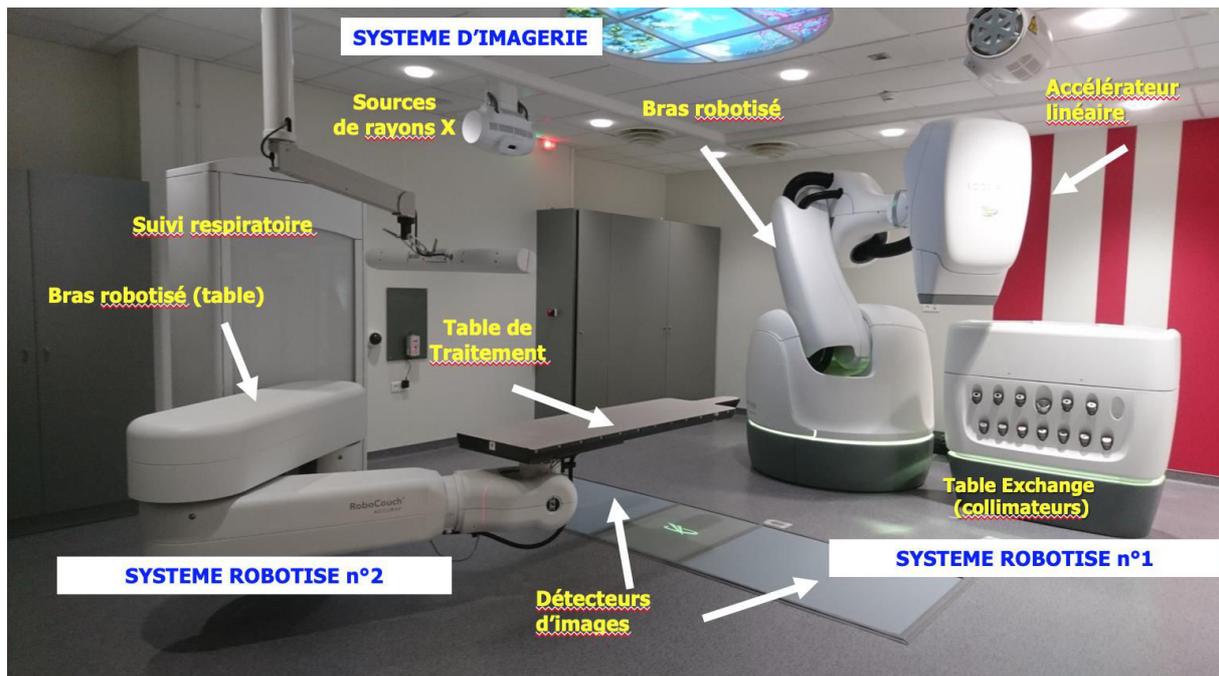


Figure 1 : Cyberknife® modèle M6 de l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

5.2.3.3.3. Indication et non indication

A ce jour, il n'existe pas de consensus concernant l'utilisation de la radiothérapie dans les récidives de glioblastome.

De nombreuses études ont évalué cette technique, révélant une bonne tolérance avec une efficacité comparable aux traitements systémiques.

Cette radiothérapie peut suivre une nouvelle chirurgie, être accompagnée de traitements systémiques ou être délivrée seule.

Pour être réalisable, la lésion doit être limitée, il faut tenir compte des irradiations antérieures pour arriver à une dose totale reçue tolérable (afin d'éviter un risque de toxicité trop important), un bon état général (KPS supérieur ou égal à 60 ou 70% selon les études) ainsi que la jeunesse du patient seraient plus favorables (moins de 60 ou 70 ans selon les études) [18, 53–57].

A partir de ces données, des scores pronostiques ont été créés afin d'aider à la prise de décision. Cependant, ces scores n'ont pas tous été validés en cohorte extérieure (le score de Combs modifié n'est pas validé sur une cohorte externe et le score de Krauze est trop compliqué du fait de nombreux paramètres pour être appliqué en pratique clinique) [18].

Tableau 1 : Scores pronostiques après ré-irradiation des récidives et glioblastome

Score	Variable	Valeur de variable	Pronostic
Combs [47]	Histologie (grade)		0 : Excellent
	2	0	1 : Bon
	3	1	2 : Modéré
	4	2	3-4 : Mauvais
	Age (années)		
	< 50	0	
	≥ 50	1	
	Intervalle entre STUPP et ré-irradiation (mois)		
	≤ 12	1	
	> 12	0	
Combs modifié [48]	Histologie (grade)		0-1 : a : excellent
	2	0	2-3 : b : bon
	3	1	4-5 : c : modéré
	4	2	6-7 : d : mauvais
	Age (années)		
	< 50	0	
	≥ 50	1	
	Intervalle entre STUPP et ré-irradiation (mois)		
	≤ 12	1	
	> 12	0	
	Ré-opération		
	Oui	0	
	Non	1	
	KPS (%)		
	< 80	1	
≥ 80	0		
PTV (ml)			
≤ 47	0		
> 47	1		
Chun [59]	Histologie (grade)		Après ré-opération
	3	0	0-1 : faible risque, pas de bénéfice de la ré-irradiation
	4	1	2-3 : haut risque, bénéfice à ré-irradier
	Age (années)		
	≤ 50	0	
	> 50	1	
	MGMT méthylation		
Oui	0		
Non	1		
Niyazi [60]	Histologie (grade)		Formule :
	2-3	0	$RRRS = 0.013Age + 0.25Grade - 0.9KPS$
	4	1	
	Age (années)		
	Valeur absolue	Valeur absolue	$RRRS \leq -0.2$: bon pronostic
	KPS (%)		$RRRS > -0.2$ et < 0.5 : pronostic intermédiaire
	< 70	0	$RRRS \geq 0.05$: mauvais pronostic
≥ 70	1		

Krauze [58]	Age (années)		Score ≤ 15 : mauvais pronostic
	> 60	1	Score ≥ 16 : bon pronostic
	50-60	2	
	< 50	3	
	KPS (%)		
	< 50	1	
	50-70	2	
	>70	3	
	Histologie (grade)		
	4	1	
	3	2	
	2	3	
	Symptômes		
	Nécessité de corticoïdes	1	
	Présents sans corticoïdes	2	
	Absents	3	
	Taille tumorale (cc)		
	> 500 ou maladie diffuse	1	
	20-500	2	
	<20	3	
	Distance récidive-maladie initiale (cm)		
	< 1	1	
	1-3	2	
	> 3	3	
	Atteinte diffuse		
	Autre prise contraste (T1 gadolinium)	1	
	Œdème diffus (T2 FLAIR)	2	
	Absence de signe autre que la récidive	3	
	Localisation organes à risque (cm par rapport à la récidive)		
	< 1	1	
1-3	2		
> 3	3		
Dose aux organes à risque (% contrainte de dose)			
< 90% de la contrainte de dose	1		
+/- 10% de la contrainte de dose	2		
> 10% au dessus de la contrainte de dose	3		
Intervalle entre STUPP et ré-irradiation (années)			
< 1	1		
1-3	2		
3	3		

5.2.3.3.4. Résultats

De nombreuses études existent concernant la ré-irradiation des récurrences de glioblastome avec une importante hétérogénéité au niveau des techniques, de la dose délivrée, du moment opportun pour délivrer la radiothérapie dans la prise en charge des différentes récurrences au cours de l'histoire de la maladie ou encore de l'inclusion de l'ensemble des gliomes de haut grade dans certaines études.

Pour ce qui est des études se rapprochant de la nôtre, en 2014, Yazici et al. ont mené une étude sur 37 patients avec une récurrence de glioblastome. Ces patients ont été traités par RTS avec un Cyberknife®, ils présentaient tous un KPS \geq 60%, 11 ont reçu de la chimiothérapie et la dose délivrée était de 14 à 32 Gy en 1 à 5 fractions. La survie globale médiane était de 35.5 mois, la survie globale médiane après ré-irradiation était de 10.6 mois et la survie sans progression médiane de 7.9 mois [61].

Dincoglan et al. ont réalisé une étude avec une homogénéité de dose (25 Gy en 5 fractions) en 2015. Cette irradiation était faite à l'aide d'un accélérateur non dédié (arcthérapie) chez des patients avec un indice de Karnofsky de plus de 60%. La survie globale médiane était de 22.4 mois, la survie médiane après ré-irradiation de 10.3 mois et la survie sans progression médiane de 5.8 mois [62].

En 2018, Gigliotti et al. ont relevé, dans une cohorte de 25 patients traités à l'aide d'un accélérateur linéaire par radiochirurgie ou stéréotaxie fractionnée (médiane de 25 Gy en 5 fractions), une survie globale médiane de 39 mois, une survie globale médiane après ré-irradiation de 9 mois et une survie sans progression médiane de 6 mois [63].

5.2.3.3.5. Toxicité

La radiothérapie stéréotaxique fractionnée est un traitement bien toléré. Les effets secondaires possibles sont :

- généraux avec des céphalées voire une hypertension intracrânienne du fait d'un œdème cérébral secondaire à la radiothérapie ;
- focaux en rapport avec un œdème péri-lésionnel et donc liés à la localisation de la lésion irradiée (crises d'épilepsie, déficit moteur ou sensitif, céphalées localisées, flou visuel) [59, 61–68].

Le risque principal concernant la toxicité à long terme est la radionécrose : il s'agit d'une nécrose du tissu cérébral sain au pourtour de la tumeur irradiée. Son incidence varie de 3 à 24% dans le cadre des glioblastomes. Le diagnostic peut se faire de manière histologique ou par l'imagerie : elle se manifeste par une prise de contraste périphérique avec un centre nécrotique dans la zone de la dose maximum. Le suivi par imagerie se fait pendant 4 à 9 mois par IRM : si la lésion est stable ou régresse, elle est assimilée à une lésion post-radique. Ceci étant, une détérioration transitoire peut aussi être observée. Au total, les caractéristiques en imagerie classique sont voisines de celle d'une récurrence, amenant donc à réaliser des imageries plus spécifiques : IRM multimodale, spectroscopie et TEP aux acides aminés. Au niveau clinique, les symptômes sont en rapport avec l'effet de masse induit par l'œdème vasogénique au pourtour de la lésion. Les traitements des radionécroses sont les corticoïdes et l'avastin à visée anti-œdémateuse voir l'exérèse chirurgicale à visée décompressive en cas d'effet de masse symptomatique [69].

La tolérance est évaluée en prenant en compte l'équivalence de dose du fait de l'hétérogénéité des techniques et schémas de ré-irradiation (radiothérapie conventionnelle et stéréotaxique, schéma normo-fractionné ou hypo-fractionné, dose par fraction, nombre de fraction) selon le modèle EQD2 qui donne la dose équivalente dans le schéma 2 Gy par fraction. Cette formule est tirée du modèle linéaire quadratique [70]. Cette valeur cumulative EQD2 augmente en fonction de la modalité de traitement : 81.6 à 102.8 Gy pour la ré-irradiation conventionnelle, 86.1 à 133.9 Gy pour la radiothérapie stéréotaxique fractionnée et 111.6 à 150 Gy pour la radiochirurgie. Cette augmentation de la dose de rayonnement ne s'est pas traduite par une augmentation de l'incidence de la radionécrose, ce qui est probablement liée à une diminution du volume de traitement : en effet, plus le volume irradié est faible, plus la dose de tolérance semble élevée. Il n'a pas été établi d'influence du temps entre la radiothérapie initiale et la ré-irradiation sur le risque de survenue de radionécrose [71].

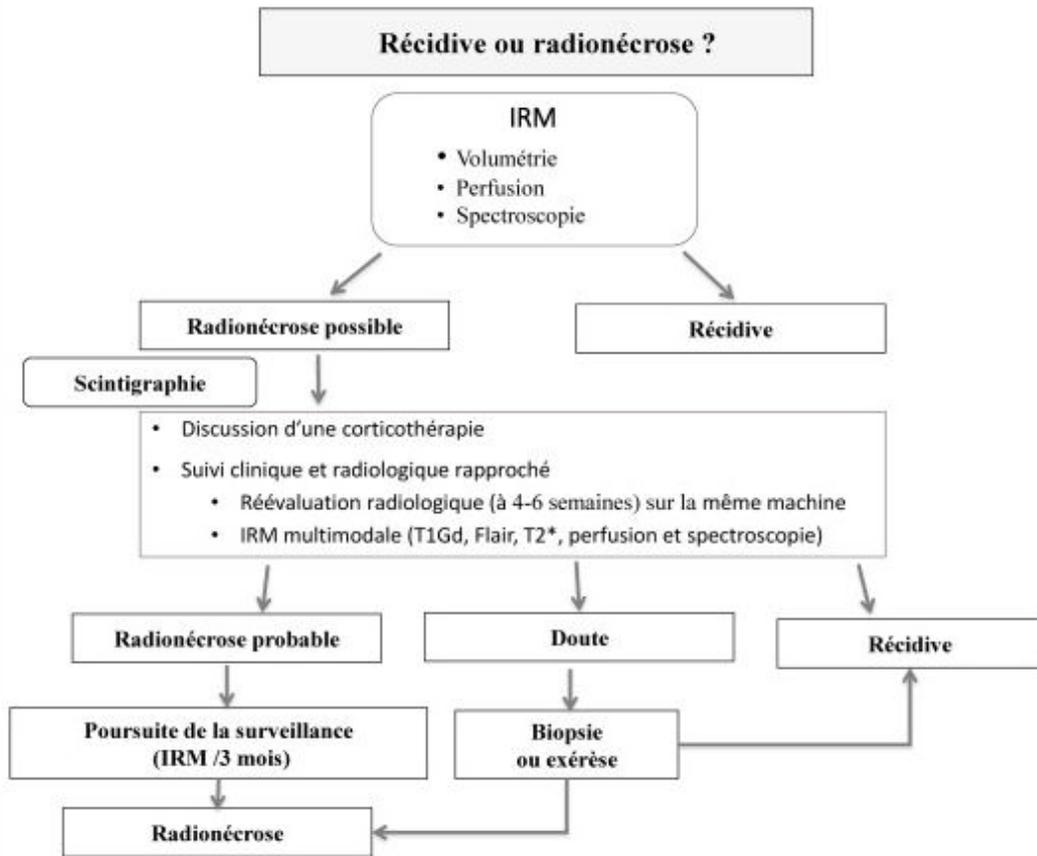


Figure 2 : Démarche diagnostique, clinique et radiologique, du diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence tumorale (Raimbault et al., 2014, Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle) [69].

5.2.3.3.6. Evaluation de la réponse tumorale

L'évaluation de l'efficacité du traitement s'effectue par l'imagerie selon les critères RANO [72] ainsi qu'à l'aide de la clinique : une imagerie peut être faite à 1 mois de la fin du traitement puis tous les 3 mois. En présence de symptômes cliniques réfractaires à la corticothérapie, pouvant ainsi faire suspecter une progression tumorale, une nouvelle imagerie est effectuée de manière plus rapprochée.

L'imagerie de référence est l'IRM avec injection de produit de contraste gadoliné. Si elle est contre-indiquée, un scanner peut être réalisé à la place.

Sur les imageries précoces (dans les 3 mois après le traitement), une majoration de la prise de contraste de la lésion peut être constatée sans réelle progression : il peut s'agir d'une « pseudo-progression ». Une corticothérapie à dose adaptée entraînant une régression des symptômes ou une imagerie par IRM multimodale ou PET (acides

aminés) peuvent aider à la différencier d'une réelle progression. De plus, le PET aux acides aminés peut permettre de différencier une éventuelle radionécrose de la progression tumorale [73].

Tableau 1 : Critères RANO [72].

Réponse	Critères cliniques	Critères IRM
Réponse complète	Demande tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - amélioration ou stabilité clinique - sevrage complet des corticoïdes (sauf posologie de substitution) 	Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables prenant le contraste (T1 gadolinium) pendant au moins 4 semaines Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR
Réponse partielle	Demande tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - amélioration ou stabilité clinique - dose stable ou diminuée des corticoïdes 	Pas de nouvelles lésions Diminution de 50% ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen de référence Pas de nouvelles lésions mesurables ou non mesurables Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes
Stabilité	Demande tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - absence de réponse complète, partielle ou de progression - dose stable ou diminuée des corticoïdes 	Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes

Progression

Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur (épilepsie, effets adverses de médicaments, complication des traitements, accident vasculaire, infection)

Augmentation de la dose des corticoïdes rendue nécessaire par la détérioration clinique

Augmentation de 25% ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen ayant mesuré les dimensions tumorales les plus faibles (soit avant le traitement, soit au moment de la meilleure réponse)

Augmentation du signal T2/FLAIR non lié à une comorbidité : irradiation, démyélinisation, accident ischémique, infection, épilepsie, modifications postopératoires, autres effets des traitements

Toutes nouvelles lésions mesurables ou non mesurables

Absence de nouvelle évaluation IRM liée au décès ou à la détérioration neurologique

II. ARTICLE

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

Original article

Title

Prognostic factors of autonomy loss after robotic Fractionated Stereotactic reirradiation in adult glioblastoma recurrence: a retrospective study.

Authors list

N. Demogeot^a, J. Salleron^b, F. Rech^c, L. Taillandier^d, P. Royer^a, G. Vogin^e

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

b Department of Biostatistics and Data Management, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

c Department of Neurosurgery, CHU de Nancy, Nancy, France

d Department of Neuro-Oncology, CHU de Nancy, Nancy, France

e Department of Radiation Oncology, Affiliation Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France et Centre François Baclesse, Esch-sur-Alzette, Luxembourg

Corresponding author

Nicolas Demogeot

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

Tel. +336 23 59 25 07

Email: n.demogeot@nancy.unicancer.fr

1. Résumé en français

Introduction : Le pronostic des récurrences de glioblastome est sombre et les options thérapeutiques locales ou systémiques de cette maladie sont limitées. La qualité de survie après un deuxième traitement local peut être améliorée. Il n'existe pas de critère de sélection permettant de stratifier selon le bénéfice attendu de ces traitements. Cette étude vise à identifier les facteurs pronostiques d'une diminution de l'indice de Karnofsky après une Radiothérapie Stéréotaxique robotisée Fractionnée.

Matériel et méthode : Cette étude rétrospective concernait les patients pris en charge par Radiothérapie Stéréotaxique robotisée Fractionnée d'Octobre 2010 à Novembre 2017 pour une récurrence de glioblastome. Le critère de jugement principal était de déterminer les facteurs pronostiques d'une baisse de l'indice de Karnofsky.

Résultats : 59 patients ont reçu une dose de 25 Gy en 5 fractions, avec un traitement délivré 5 jours sur 7 (isodose 80%). Le suivi médian après l'initiation de la ré-irradiation était de 8.8 mois. La survie globale médiane était de 25.8 mois, la survie globale médiane après ré-irradiation de 8.8 mois, la survie sans progression médiane et la survie sans institutionnalisation médiane de 3.9 et 7.7 mois respectivement. Une chirurgie initiale (complète ou subcomplète) était associée à une meilleure survie sans progression (HR = 0.48 [0.27 ; 0.86], p = 0.013). Une augmentation du PTV (Planning Target Volume) était associée à une baisse de l'indice de Karnofsky (HR = 1.57 [1.19 ; 2.08], p = 0.002). Seulement deux toxicités aiguës de grade 3 ont été observées, pour aucune de grade 4. La durée médiane entre la radiothérapie initiale et la ré-irradiation était de 10.7 mois.

Conclusion : La taille du PTV est prédictive d'une baisse de l'indice de Karnofsky dans le traitement des récurrences de glioblastome par Radiothérapie Stéréotaxique Fractionnée.

2. Abstract

Introduction: The prognosis of recurrent glioblastoma (GBM) is poor with limited options of palliative local or systemic treatments. The quality of residual survival could be improved by a second local treatment. Yet it is not currently possible to identify which patients can benefit from this approach. This study aims to evaluate the prognostic factors of a decreased of Karnofsky Performance Status (KPS) after Fractionated Stereotactic Body Reirradiation (fSBReRT).

Methods: We retrospectively collected the patients treated with fSBReRT for recurrent GBM at the Institut de Cancérologie de Lorraine between October 2010 and November 2017. The primary endpoint was to determine the prognostic factors of a KPS impairment.

Results: 59 patients were identified and received a dose of 25 Gy in 5 sessions spread on five to seven days (isodose 80%). The median follow-up since fSBReRT initiation was 8.8 months. The median overall survival was 25.8 months, the median overall survival after fSBReRT was 8.8 months, median progression free survival and institutionalization free survival were respectively 3.9 and 7.7 months. Initial surgery was associated with the best progression free survival (HR = 0.48 [0.27 ; 0.86], p = 0.013). A larger PTV (Planning Target Volume) was associated with KPS decrease (HR = 1.57 [1.19 ; 2.08], p = 0.002). We reported only two patients with early grade 3 toxicity and no grade 4. The median time from the end of primary radiotherapy to the fSBReRT initiation was 10.7 months.

Conclusion: PTV volume predicts KPS impairment in the treatment of recurrent glioblastoma with fSBReRT.

3. Introduction

Glioblastoma (GBM) is the most common primary central nervous system neoplasm. Concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) chemotherapy plus radiotherapy (RT) is the standard of care for adult patients with newly diagnosed glioblastoma aged up to 70 and in good general and neurological condition [1, 2]. However, the prognosis remains poor with a median survival of 14.6 months and a progression free survival of 6.9 months mostly due to local recurrence. RT dose escalation has failed to increase local control; in the majority of cases, the recurrence is located within the high-dose radiation field [3]. The treatment of GBM local recurrences is based on several reasonable options in the absence of standard: surgery when feasible (20 to 30% of patients), re-irradiation [4], alternating electric field and systemic treatment with anti-angiogenic, immunotherapy or chemotherapy in a palliative intent [5–11]. Reirradiation on a reduced target volume can be offered to more patients with an acceptable tolerance and a median overall survival from 7 to 14.1 months [12–19]. Different dose schedules have been proposed mostly depending on the relapse volume [20–22]. The most recommended schedule is 25 Gy in 5 fractions (isodose 80%) using fSBReRT for tumor \leq 35 cc [21–23]

Some factors are known to affect favorably progression free survival (PFS): i.e. KPS \geq 70 % (or \geq 60 %), reduced tumor volume, age \leq 60 or 70 years, local recurrence and long time between initial radiotherapy and first recurrence [24–28]. However, the therapeutic benefit remains difficult to appreciate in those situations. The quality of survival must be the first concern due to the life-limiting nature of GBM relapse and the presence of specific symptoms related to neurological deterioration. Only small series reported this outcome [29, 30].

Here we focused on the prognostic factors of functional independence after re-irradiation for GBM recurrence.

4. Materials and methods

Patient selection

We selected all consecutive patients with recurrent GBM treated from October 2010 to November 2017 with fSBReRT (Cyberknife® (Accuray Inc.)) at the Institut de Cancérologie de Lorraine. Patients were retrieved from hospital database. The inclusion criteria were: local recurrence, age > 18 years, histologically confirmed grade IV GBM, initial treatment according to international recommendations with conventional fractionation, relapse located at the supratentorial level and KPS \geq 60 % at the time of reirradiation. The recurrence was assessed with RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) criteria on quarterly MR imaging [31].

Treatment

Only the first re-irradiation was considered in the present study. fSBReRT was delivered at a dose of 25 Gy, 5 Gy per fraction spread on five to seven days, normalized on the 80 % isodose. The gross tumor volume (GTV) was defined as the T1-enhanced region on an MRI dated less than four weeks merged with simulation CT. An isotropic margin of 1-2mm was added to define the planning target volume (PTV). Organ at risk included brainstem, optic nerve, chiasm, lens, pituitary and healthy brain. Chemotherapy could be delivered after re-irradiation according to the tumor board.

Follow up

After re-irradiation, patients were evaluated clinically and with MRI at 1 and 3 months after the completion of re-irradiation and at least every 3 months beyond.

Data collection

Demographic data, initial treatment characteristics and clinical data at re-irradiation were retrieved from medical records. The Karnofsky Performance Status (KPS) and the Activity of Daily Living (ADL) were evaluated at each consultation.

Headache, mobility, weight, seizure occurrence, intracranial hypertension, steroid dosage and sensorimotor defect were recorded at the recurrence. Acute toxicity was assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 during the re-irradiation.

Statistical study

Qualitative parameters were described as frequency and percentage. For quantitative parameters, the normality of the distribution was investigated by the Shapiro Wilks test and was described as mean with standard deviation or median and range accordingly. Performance status and activity level impairment were defined as the loss of 10 points and 1 point on KPS and ADL scales respectively [24]. The censoring events were radiological progression according to RANO criteria [31] or death whatever the event happening first. Prognostic factors of KPS impairment were investigated using bivariate Cox proportional hazards model. Parameters with a p-value less than 0.2 were introduced in a multivariate Cox proportional hazards model. Parameters with backward selection were selected in order to obtain the final multivariate model.

The censoring events were local recurrence according to RANO criteria or death whatever the event happening first. Institutionalization free survival corresponded to the time interval between the day of re-irradiation to the day of institutionalization or death whatever the event happening first.

Progression free survival (PFS) was defined as the time interval between the day of re-irradiation to the day of radiological progression or death whatever the event happening first. Prognostic factors of PFS were assessed using the same method as described for KPS decrease.

Overall survival was computed since GBM initial diagnosis but also since re-irradiation initiation.

Institutionalization free survival (PFS) was defined as the time interval between the day of re-irradiation to the day of institutionalization or death whatever the event happening first.

Statistical analysis was performed using SAS software, version 9. (SAS Institute Inc., Cary, NC). The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$.

5. Results

From October 2010 to November 2017, 59 patients with glioblastoma experienced local recurrence after an initial treatment. Patient characteristics are presented in table 1. As the first primary treatment, 20 patients (34%) endured stereotactic biopsy, 28 (47%) subtotal resection and 11 (19%) gross total resection. All patients completed the initial chemoradiation procedure. The reirradiation characteristics are presented in table 2. The median KPS at recurrence was 90 % (60-100%). 31 (53%) patients received systemic treatment following the re-irradiation: 12 (20%) Temozolomide, 5 (9%) Bevacizumab, 4 (7%) Fotemustine, 1 (2%) Nivolumab, 4 (7%) Fotemustine with Bevacizumab, 3 (5%) Temozolomide with Bevacizumab, 2 (3%) Belustine with Bevacizumab. 45 (76%) patients were re-irradiated on the first recurrence, 10 (17%) on the second recurrence (6 systemic therapy and 4 surgery), 3 (5%) on the third recurrence (systemic therapy) and 1 (2%) on the fourth recurrence (systemic therapy).

The median follow-up since fSBReRT initiation was 8.8 months (from 3 to 54 months). The median time from the end of primary radiotherapy to the first recurrence and fSBReRT initiation was 9.5 months (1.3-65 months) and 10.7 months (2-67 months) respectively. The median time from the recurrence diagnosis and fSBReRT initiation was 1 month (from 0.1 to 3.5 months). All patients completed the re-irradiation in this study. Two patients were still alive at the time of analysis.

The incidence of KPS impairment was 51.9% at 24 months after fSBReRT. In bivariate analysis, adverse prognostic factors of KPS impairment were headaches (HR = 2.44 [1.07 ; 5.59], p = 0.035) and large PTV volume (continuous data) (HR = 1.57 [1.19 ; 2.08], p = 0.002) (table 3). The only one that remained significant in multivariate analysis was PTV volume. Six months after re-irradiation, 37.8% (95%CI = 23.5%-56.7%) of patients had ADL impairment and the median institutionalization free survival time was 7.7 months (95% CI = 6.1-8.8) (figure 2).

The median progression free survival time was 3.9 months (95% CI = 3.3-5.2). In bivariate analyses, adverse prognostic factors of PFS were initial stereotactic biopsy (no surgery) (HR = 0.48 [0.27 ; 0.86], p = 0.013) and steroids administration (HR = 1.81 [1.04 ; 3.16], p = 0.037) (table 4). The only one that remained significant in multivariate analysis was initial stereotactic biopsy.

The median overall survival since diagnosis and fSBReRT was 25.8 months (95% CI = 22-29.7) and 8.8 months (95% CI = 7.4-10.9) respectively (figure 2).

Twenty-four patients experienced toxicity during/within three months following the re-irradiation : seventeen grade 1 (12 headache, 3 seizure, 1 motor defect and 1 intracranial hypertension), five grade 2 (2 headaches, 2 intracranial hypertension, 1 motor deficiency) and two grade 3 (2 intracranial hypertension).

6. Discussion

KPS is a major prognostic marker in neurooncology [32]. However, a small number of studies assessed the evolution of KPS in the treatment of GBM recurrence. In our knowledge, this study is the first to document the evolution of KPS and ADL after fSBReRT and the related hypothetic prognostic factors for KPS. PTV volume correlated adversely - probably due to the increasing amount of healthy brain re irradiated.

The institutionalization free survival since re-irradiation was 7.7 months: the KPS impairment did not lead to an institutionalization with dependency on caregivers. This could be explained by a minor decrease of KPS, the majority of patients lost 10 or 20 points on KPS.

The median overall survival was 25.8 months - 8.8 months from fSBReRT - and the median progression free survival time was 3.9 months. These results confirm those reported [12–19, 21, 33–37].

Comparisons with other studies were difficult in particular due to the heterogeneity of re-irradiation modalities reported. On the contrary the patients included in our study were treated very homogeneously and benefited of fSBReRT as a first treatment of recurrence with or without systemic therapy. Three studies could be compared with ours. In 2014, Yazici et al. reported 37 patients with KPS \geq 60 %, treated with fSBReRT ranging from 14 to 32 Gy (1 – 5 fractions)[13]. The median overall survival after initial diagnosis and fSBReRT was 35.5 and 10.6 months respectively. The median progression free survival following fSBReRT was 7.9 months.

Dincoglan et al. reported 28 patients with KPS \geq 60 %, re-irradiated with fSRT (fractionated stereotactic radiotherapy) with arctherapy and a RT dose of 25 Gy in 5 fractions over 5 consecutive days for all patients. Dose was prescribed to the 85-95% isodose line encompassing the PTV [14] . All patients received systemic therapy after the re-irradiation. The median overall survival after initial diagnosis and fSBReRT was 22.4 and 10.3 months respectively. The median progression free survival was 5.8 months.

Gigliotti et al. reported 25 patients who received a median reirradiation dose of 25Gy in 5 fractions with linear accelerator (radiosurgery or fSRT) according to tumor's size [17] The median overall survival after initial diagnosis and fSBReRT was 39 and 9 months

respectively. Median progression free survival following re-irradiation was 6 months. The major difference between those 3 studies and ours lies in the initial treatment as almost all patients were initially operated in the two first studies knowing that surgery is a favorable prognostic factor. For Gigliotti et al., the study was on high-grade gliomas with anaplastic astrocytoma.

We reported only two patients with early grade 3 toxicity confirming the acceptable tolerance profile of fSBReRT in GBM relapse [12–19, 38]. Noteworthy, we did not report late toxicity such as radionecrosis in the present study due to the life span of our patients.

Isocitrate dehydrogenase (IDH)-1/2 mutation, and O6 -methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation are well-known prognostic factors of GBM that could not be collected due to the retrospective design of our study [5–7, 22, 26, 38]. With these limits, our study is the largest reported so far - with a homogenous population. We aimed to approach the description of the quality of survival in recurrent GBM. This study opens prospects for prospective collection of quality of life data in this situation to support decision making when multiples treatment options are possible.

In view of the low toxicity incidence, a study on the localization of recurrence after the fSBReRT could justify a dose escalation study: if the recurrence is in the radiation field, a higher dose could increase the PFS. Another possibility with this low toxicities would be to carry out a PET FDOPA before fSBReRT in order to perform dose painting.

7. Conclusion

SBRReRT shows a favorable therapeutic ratio in the treatment of recurrent glioblastoma. SBRReRT can induce KPS impairment especially in high volume relapses. Future prospective studies based on Patient Reported Outcomes are needed since KPS is only a reflection of quality of survival. A therapeutic algorithm involving reirradiation, surgery, systemic therapy and best supportive care could be proposed based on performance status and the relapse volume to help decision-making.

8. References

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987-996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
2. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10:459-466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
3. Oppitz U, Maessen D, Zunterer H, et al (1999) 3D-recurrence-patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 53:53-53. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(99\)00117-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(99)00117-6)
4. Chatzikonstantinou G, Zamboglou N, Archavlis E, et al (2018) CT-guided interstitial HDR-brachytherapy for recurrent glioblastoma multiforme: a: a 53:53:53. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(99\)00117-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(99)00117-6) anal1-1179. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1358-3>
5. Seystahl K, Wick W, Weller M (2016) Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. *Crit Rev Oncol Hematol* 99:389-399. <https://doi.org/10.1016>.
6. Le Rhun E, Rhun EL, Taillibert S, Chamberlain MC (2015) The future of high-grade glioma: Where we are and where are we going. *Surg Neurol Int* 6:S9:S9 where are we going. *Surg Neurol Int* 6:S96:
7. Gallego O (2015) Nonsurgical treatment of recurrent glioblastoma. *Curr Oncol* 22:e273-281. <https://doi.org/10.3747/co.22.2436>
8. Niyazi M, Siefert A, Schwarz SB, et al (2011) Therapeutic options for recurrent malignant glioma. *Radiother Oncol* 98:1-98: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.11.006>
9. Kamiya-Matsuoka C, Gilbert MR (2015) Treating recurrent glioblastoma: an update. *CNS Oncol* 4:91-91. *Radiother Oncol* 98:1-98:98: 6:S96:S9
10. Birk HS, Han SJ, Butowski NA (2017) Treatment options for recurrent high-grade gliomas. *CNS Oncol* 6:616:61: <https://doi.org/10.2217/cns.14.55> *rol Int* 6:S11.
11. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, et al (2017) European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *The Lancet Oncology* 18:e33003/2152-7806.1513319)00117-6 anal1-1179. <https://doi.org/10.1016>.
12. Klobukowski L, Falkov A, Chelimo C, Fogh SE (2018) A Retrospective Review of Re-irradiating Patientsve care in adults with glioma. *The Lancet Oncology* 18:e33003/2152-7806.1513319)00117-6 anal1-1179. <https://doi.org/10.1016>.

13. Yazici G, Cengiz M, Ozyigit G, et al (2014) Hypofractionated stereotactic reirradiation for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 120:117–123. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1524-0>
14. Dincoglan F, Beyzadeoglu M, Sager O, et al (2015) Management of patients with recurrent glioblastoma using hypofractionated stereotactic radiotherapy. *Tumori* 101:179–184. <https://doi.org/10.5301/tj.5000236>
15. Pinzi V, Orsi C, Marchetti M, et al (2015) Radiosurgery reirradiation for high-grade glioma recurrence: a retrospective analysis. *Neurol Sci* 36:1431–1431. *Tumori* 101:179–184. [h0.1007/s10072-015-2172-7](https://doi.org/10.1007/s10072-015-2172-7)
16. Br utigam E, Lampl C, Track C, et al (2019) Re-irradiation of recurrent glioblastoma as part of a sequential multimodality treatment concept. *Clin Transl Oncol* 21:582–589. [h0.1007/s10072-015-2172-7](https://doi.org/10.1007/s10072-015-2172-7). *J.50002368.05.17.*
17. Gigliotti MJ, Hasan S, Karlovits SM, et al (2018) Re-Irradiation with Stereotactic Radiosurgery/Radiotherapy for Recurrent High-Grade Gliomas: Improved Survival in the Modern Era. *Stereotact Funct Neurosurg* 96:289–295. <https://doi.org/10.1159/000493545>
18. Aktan M, Koc M, Kanyilmaz G (2015) Survival following reirradiation using intensity-modulated radiation therapy with temozolomide in selected patients with recurrent high grade gliomas. *Ann Transl Med* 3:304. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.29>
19. Zemlin A, MA, M/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.29ng reirradiation using intensity-modulated radiation therapy with temozolomide in selected patients with recurrent high grade gliomas. *Ann Funct* 20.
20. Nieder C, Andratschke NH, Grosu AL (2016) Re-irradiation for Recurrent Primary Brain Tumors. *Anticancer Res* 36:4985–4985. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11067>
21. Scoccianti S, Francolini G, Carta GA, et al (2018) Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions. *Crit Rev Oncol Hematol* 126:80–91. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.024>
22. Kim IH (2019) Appraisal of re-irradiation for the recurrent glioblastoma in the era of MGMT promotor methylation. *Radiat Oncol J* 37:1–37. <https://doi.org/10.3857/roj.2019.00171>
23. Sulman EP, Ismaila N, Armstrong TS, et al (2017) Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 35:361–369. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7562>
24. Sacko A, Hou M-M, Temgoua M, et al (2015) Evolution of the Karnofsky Performance Status throughout life in glioblastoma patients. *J Neurooncol* 122:567–573. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1749-6>

25. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, et al (2010) Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 28:3048304810.1007/s11001.org/10.1200/JCO.2009.25.6941
26. Weinberg BD, Boreta L, Braunstein S, Cha S (2018) Location of subventricular zone recurrence and its radiation dose predicts survival in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 138:549:549/10.1200/JCO.2009.25.6941eline60-018-2822-8
27. Audureau E, Chivet A, Ursu R, et al (2018) Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioblastoma: a decision-tree-based model. *J Neurooncol* 136:565:565ol 138:549:549/10.1200/JCO.2009.25.6941eline28. Zwirner K, Paulsen F, Schittenhelm J, et al (2017) Prognostic parameters and outcome after re-irradiation for progressive glioblastoma. *Acta Neurol Scand* 136:239ol 136:565:565ol 138:549:549/10.1200/JC
29. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, et al (2007) Survival and quality of life after hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 81:287–294. <https://doi.org/10.1007/s11060-006-9231-0>
30. St ckelmaier L, Renovanz M, Kt O, Lambrecht U, et al (2007) Survival and quality e Gliomas: Results of a Prospective Multicenter Study on Health-Related Quality of Life. *World Neurosurg* 102:383g 102 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.02.061>
31. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al (2010) Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 28:1963–1972. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3541>
32. Li J, Wang M, Won M, et al (2011) Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:623:6233 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.012>
33. Taunk NK, Moraes FY, Escorcía FE, et al (2016) External beam re-irradiation, combination chemoradiotherapy, and particle therapy for the treatment of recurrent glioblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 16:347–358. <https://doi.org/10.1586/14737140.2016.1143364>
34. Patel M, Siddiqui F, Jin J-Y, et al (2008) Salvage reirradiation for recurrent glioblastoma with radiosurgery: radiographic response and improved survival. *J Neurooncol* 92:185. <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9752-9>
35. Minniti G, Armosini V, Salvati M, et al (2011) Fractionated stereotactic reirradiation and concurrent temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 103:683–691. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0446-8>
36. Fokas E, Wacker U, Gross MW, et al (2009) Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas : a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy? *Strahlenther Onkol* 185:235:235 <https://doi.org/10.1007/s00066-009-1753-x>

37. Lederman G, Wronski M, Arbit E, et al (2000) Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme Using Fractionated Stereotactic Radiosurgery and Concurrent Paclitaxel. American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials 23:155-159
38. Chun S-J, Park S-H, Park C-K, et al (2018) Survival gain with re-Op/RT for recurred high-grade gliomas depends upon risk groups. Radiother Oncol 128:254rk C-K, et al (2018) Survival gain with re-Op/RT fo

9. Annexes

Table 1 : Patients characteristics at diagnosis and at the time of recurrence for the 59 patients

Age at diagnosis	61 ± 10
Male	32(54)
Surgical procedure	
Biopsy	20 (34)
Subtotal resection	28 (47)
Complete resection	11 (19)
Initial RTCT	59 (100)
Initial adjuvant systemic therapy	
Temozolomide	52 (88)
Bevacizumab	1 (2)
Nivolumab	1 (2)
Temozolomide with Bevacizumab	4 (6)
Temozolomide with Nivolumab	1 (2)
KPS at recurrence	
60	1 (2)
70	10 (17)
80	9 (15)
90	35 (59)
100	4 (7)
ADL at recurrence	
6	53 (90)
5	2 (3)
4	1 (2)
3	2 (3)
2	1 (2)
Multifocality at recurrence	
Yes	5 (8)
No	54 (92)
Steroids at recurrence	
Yes	14 (24)
No	45 (76)
Antiepileptic medication at recurrence	
Yes	35 (59)
No	24 (41)
Headaches	
Yes	14 (25)
No	45 (75)
Motor deficiency	
Yes	9 (15)
No	50 (85)
Intracranial hypertension	
Yes	0 (0)
No	59 (100)
Adjuvant systemic treatment after re-irradiation	
Temozolomide	12 (20)
Bevacizumab	5 (8)
Fotemustine	4 (7)
Temozolomide with Bevacizumab	3 (5)
Fotemustine with Bevacizumab	4 (7)
Belustine with Bevacizumab	2 (3)
Nivolumab	1 (2)

Results : mean± standard deviation or frequency (percentage)

KPS : Karnofsky Performance Status ; ADL : Activity of Daily Living

Table 2 : Treatment characteristics of the re-irradiation.

	Median	Minimum	Maximum
Total dose (Gy)	25	25	25
Maximum dose at plan (Gy)	31.25	31.13	35.71
Number of beams	101	56	164
Conformity Index	1.28	1.14	2.1
GTV-PTV margin (mm)	2	1	3
PTV volume (cc)	11.4	1.1	60.7

PTV : Planning Target Volume

Table 3 : Prognostic factors of KPS impairment after re-irradiation : bivariate analyses

Variable	Hazard Ratio [95% CI]	P
Gender		
Woman	1	
Man	0.88 [0.40 ; 1.98]	0.763
Initial surgery		
No	1	
Yes	1.20 [0.48 ; 3.03]	0.697
Motor deficiency		
No	1	
Yes	1.32 [0.45 ; 3.88]	0.615
Antiepileptic medication		
No	1	
Yes	0.71 [0.32 ; 1.59]	0.405
Headaches		
No	1	
Yes	2.44 [1.07 ; 5.59]	0.035
Age (years)		
≤ 60	1	
> 60	1.0 [0.45 ; 2.24]	1
Steroids		
No	1	
Yes	1.47 [0.64 ; 3.38]	0.363
PTV volume (cc)		
Continuous data*	1.57 [1.19 ; 2.08]	0.002
KPS		
< 90	1	
≥ 90	1.51 [0.60 ; 3.81]	0.388
Time RTCT-fSBReRT (months)		
≥ 12	1	
< 12	1.36 [0.59 ; 3.10]	0.473
Number of recurrences before re-irradiation		
0	1	
≥ 1	1.27 [0.50 ; 3.20]	0.617
Multifocality		
No	1	
Yes	1.66 [0.49 ; 5.62]	0.412

CI : confidence interval

* HR computed for an increased of 10cc

PTV: Planning Target Volume

KPS: Karnofsky Performance Status

RTCT: Radiochemotherapy

fSBReRT: Fractionated Stereotactic Body Reirradiation

Table 4: Prognosis factors of a decreased of PFS: bivariate analyses

Variable	Hazard Ratio [95% CI]	P
Gender		
Woman	1	
Man	0.85 [0.50 ; 1.47]	0.566
Initial surgery		
No	1	
Yes	0.48 [0.27 ; 0.86]	0.013
Motor deficiency		
No	1	
Yes	1.42 [0.68 ; 2.94]	0.350
Antiepileptic medication		
No	1	
Yes	1.17 [0.69 ; 1.98]	0.567
Headaches		
No	1	
Yes	0.86 [0.46 ; 1.61]	0.645
Age (years)		
≤ 60	1	
> 60	0.67 [0.40 ; 1.13]	0.135
Steroids		
No	1	
Yes	1.81 [1.04 ; 3.16]	0.037
PTV volume (cc)		
Continuous data*	1.14 [0.90 ; 1.44]	0.269
KPS		
< 90	1	
≥ 90	1.01 [0.58 ; 1.73]	0.985
Time between RCCT-Re-irradiation (months)		
≥ 12	1	
< 12	0.60 [0.35 ; 1.01]	0.055
Number of recurrence before re-irradiation		
0	1	
≥ 1	1.84 [0.98 ; 3.44]	0.056
Multifocality		
No	1	
Yes	1.18 [0.47 ; 2.99]	0.715

CI : confidence interval

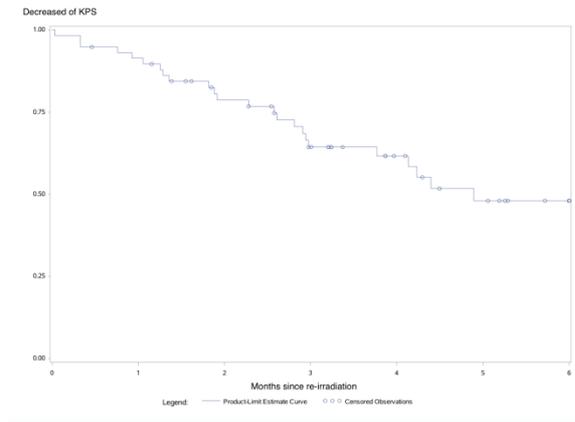
* HR computed for an increased of 10cc

PTV: Planning Target Volume

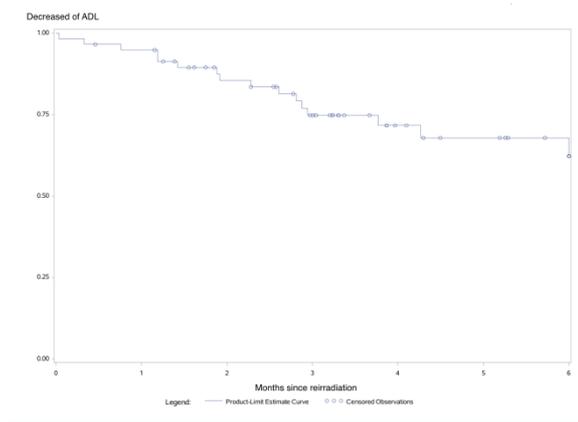
KPS: Karnofsky Performance Status

RTCT: Radiochemotherapy

fSBReRT: Fractionated Stereotactic Body Reirradiation

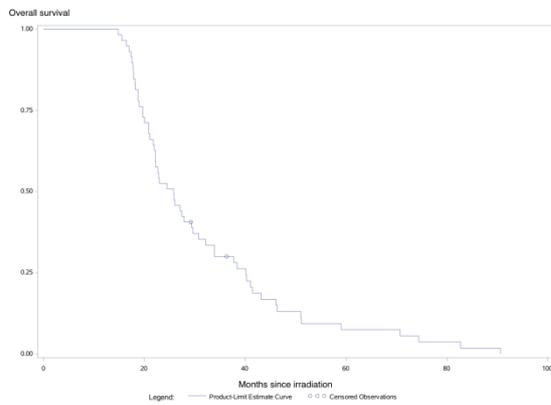


a

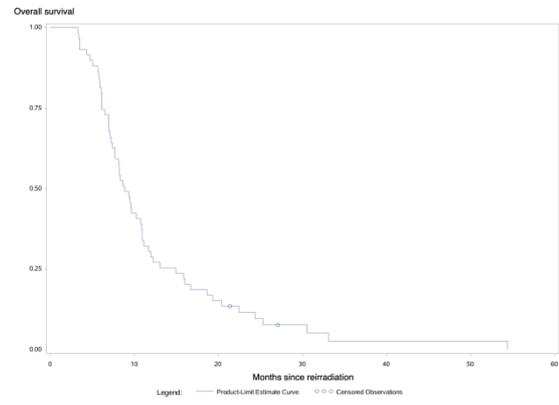


b

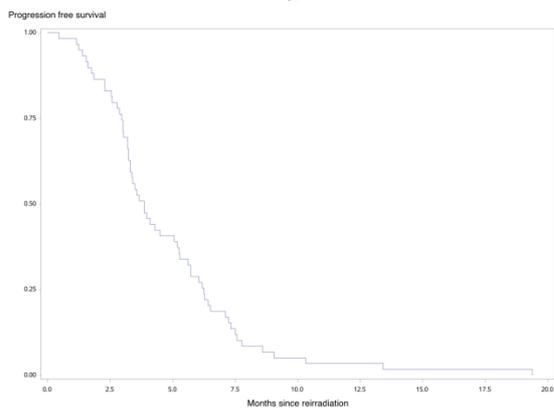
Figure 1: Decreased of KPS (a) and ADL (b) between stereotactic fractionated radiotherapy and recurrence



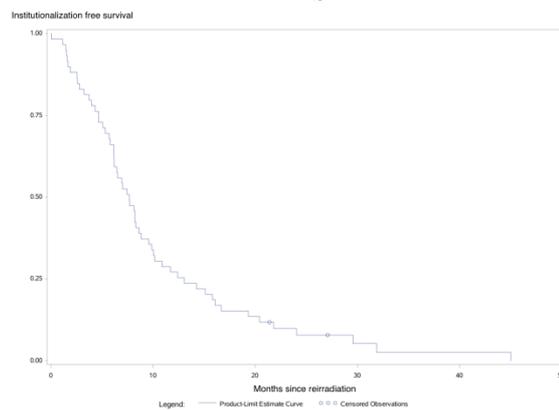
a



b



c



d

Figure 2: (a) Overall survival from diagnosis. (b) Overall survival from re-irradiation. (c) Progression free survival. (d) Institutionalization free survival.

III. Conclusion et perspectives

Sur cette cohorte de 59 patients, au total 24 patients ont présenté une baisse de leur KPS avant d'avoir présenté une récurrence et 16 une baisse de leur autonomie selon la grille ADL (Activity of Daily Living). La taille du PTV (donnée continue) lors de la ré-irradiation stéréotaxique des récurrences de glioblastome à l'Institut de Cancérologie de Lorraine est donc le seul facteur pronostique de baisse du KPS sans récurrence après la fin du traitement.

Pour ce qui est des critères usuels de survie, la survie globale (médiane de 25.8 mois), la survie globale après ré-irradiation (médiane de 8.8 mois) et la survie globale sans progression (médiane de 3.9 mois) sont du même ordre que les résultats de la littérature. La survie sans progression est influencée par un seul paramètre parmi ceux analysés dans cette étude : la réalisation ou non d'une chirurgie lors de la prise en charge initiale. La comparaison avec les études se rapprochant le plus de la nôtre (la présence d'une hétérogénéité des traitements, de par la technique stéréotaxique ou non, l'appareil qui peut être dédié ou non, la dose par fraction ainsi que le nombre de fractions rend la comparaison stricte difficile) montre des différences sur le taux de patients opérés initialement, sur la dose délivrée à la ré-irradiation ou sur le volume ré-irradié. Ces différences peuvent expliquer la différence en terme de survie. Pour ce qui est de la chirurgie, ceci valide donc le critère retrouvé dans notre étude. Par ailleurs, le KPS n'est pas retrouvé comme un facteur pronostique dans notre étude du fait de la sélection des patients : en effet ils ont tous un KPS > 50%, ce qui est le seuil selon les études (seuil à 50 ou 60% selon les différentes études). De même, l'influence de la taille du PTV est discutée (avec un seuil à 35cc), mais dans notre étude seul 3 patients avait un PTV supérieur à 35cc.

Un autre marqueur de l'indépendance étudié est la survie sans institutionnalisation. Ce marqueur permet de juger du temps avant que le patient ne soit plus capable de gérer ses activités de la vie courante seul ou avec un accompagnant non médical. La médiane est de 7.7 mois ce qui est très proche de la médiane de survie globale après ré-irradiation. Ce marqueur permet de dire que les patients ne sont institutionnalisés que dans un contexte de fin de vie. Bien que le KPS diminue, le seuil

ayant été fixé à une diminution de 10 points, ceci ne se manifeste pas forcément par une altération majeure de l'autonomie amenant à une institutionnalisation. Aujourd'hui une prise en charge conjointe entre l'oncologue et des équipes spécialisées en soins de support, réalisée de manière précoce, comme ceci est de plus en plus le cas, permettra peut-être une évaluation par une équipe plus experte en matière de dépendance et d'aides à domicile et ainsi un changement de cette donnée (par une meilleure adaptation du domicile ou pas une institutionnalisation plus précoce).

Pour ce qui est des toxicités aiguës, un très faible nombre de toxicités de grade 3 ou 4 en cours de traitement a été retrouvé (2 toxicités de grade 3 et aucune de grade 4). Ceci est conforme aux données de la littérature et valide le fait que la ré-irradiation stéréotaxique est un traitement bien toléré. Aucune radionécrose n'a été retrouvée, probablement du fait de la durée de survie courte des patients suivis pour une récurrence de glioblastome, une relecture iconographique est toutefois en cours pour valider ce résultat. Une étude sur le lieu de la récurrence (dans le champs de ré-irradiation ou hors champs) pourrait permettre de réaliser une escalade de dose au vu de ce faible taux de toxicités : en effet, en cas de contrôle local insuffisant, une dose plus élevée pourrait augmenter la survie sans progression. De plus, la réalisation d'un PET aux acides aminés pourrait permettre de réaliser une escalade de dose plus ciblée au moment de la planification du traitement de ré-irradiation (« dose painting ») sur la zone la plus active métaboliquement dans le but d'augmenter le contrôle local sans augmenter la dose sur l'ensemble du PTV.

Comme vu précédemment, la part de la biologie moléculaire et de l'histologie dans la prise en charge des glioblastomes augmente. Un recueil de ces données pourrait permettre de juger de leur importance dans le pronostic fonctionnel et vital des patients tout au long de leur prise en charge. Il en est de même pour la localisation topographique de la récurrence ayant entraînée la ré-irradiation.

Enfin, concernant la qualité de survie, bien que cette étude montre une dégradation de l'état général non attribuable à l'évolution de la maladie chez environ 40% des patients traités, celle-ci ne se manifeste pas forcément par une perte d'autonomie selon la grille ADL. De plus, la qualité de survie n'étant pas évaluée en pratique clinique dans le suivi

de ces patients, il n'était pas possible de l'évaluer en rétrospectif. Il serait donc intéressant de comparer les différents traitements de récurrence des glioblastomes (y compris les soins de support exclusifs) sur le versant qualité de survie dans une étude prospective dans le but d'avoir un arbre décisionnel basé sur la qualité de survie en plus de la survie sans progression et de la survie globale lors de la décision thérapeutique. L'étude de L. Stöckelmaier allait en ce sens mais n'a pu conclure à une hiérarchisation des différentes possibilités thérapeutiques du fait du nombre insuffisant de patients dans les différents sous-groupes de l'étude [12].

IV. Bibliographie

1. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al (2014) The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-oncology* 16:896–913. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou087>
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al (2017) CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro-oncology* 19:v1–v88. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox158>
3. Clavreul A, Soulard G, Lemée J-M, et al (2019) The French glioblastoma biobank (FGB): a national clinicobiological database. *J Transl Med* 17:. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1859-6>
4. Goodenberger ML, Jenkins RB (2012) Genetics of adult glioma. *Cancer Genet* 205:613–621. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2012.10.009>
5. de Andrade M, Barnholtz JS, Amos CI, et al (2001) Segregation analysis of cancer in families of glioma patients. *Genet Epidemiol* 20:258–270. [https://doi.org/10.1002/1098-2272\(200102\)20:2<258::AID-GEPI8>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1098-2272(200102)20:2<258::AID-GEPI8>3.0.CO;2-N)
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
7. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10:459–466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
8. Romero MM, Flood LS, Gasiewicz NK, et al (2015) Validation of the National Institutes of Health Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Survey as a Quality-of-Life Instrument for Patients with Malignant Brain Tumors and Their Caregivers. *Nurs Clin North Am* 50:679–690. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2015.07.009>
9. Sagberg LM, Solheim O, Jakola AS (2016) Quality of survival the 1st year with glioblastoma: a longitudinal study of patient-reported quality of life. *J Neurosurg* 124:989–997. <https://doi.org/10.3171/2015.4.JNS15194>
10. Fayers P, Bottomley A (2002) Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer* 38:125–133. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00448-8](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00448-8)
11. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, et al (2007) Survival and quality of life after hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 81:287–294. <https://doi.org/10.1007/s11060-006-9231-0>

12. Stöckelmaier L, Renovanz M, König J, et al (2017) Therapy for Recurrent High-Grade Gliomas: Results of a Prospective Multicenter Study on Health-Related Quality of Life. *World Neurosurg* 102:383–399. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.02.061>
13. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
14. Sanson M, Marie Y, Paris S, et al (2009) Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 27:4150–4154. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.9832>
15. Boots-Sprenger SHE, Sijben A, Rijntjes J, et al (2013) Significance of complete 1p/19q co-deletion, IDH1 mutation and MGMT promoter methylation in gliomas: use with caution. *Mod Pathol* 26:922–929. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.166>
16. Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, et al (2015) Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 129:829–848. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1432-1>
17. Oppitz U, Maessen D, Zunterer H, et al (1999) 3D-recurrence-patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 53:53–57. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(99\)00117-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(99)00117-6)
18. Kim IH (2019) Appraisal of re-irradiation for the recurrent glioblastoma in the era of MGMT promoter methylation. *Radiat Oncol J* 37:1–12. <https://doi.org/10.3857/roj.2019.00171>
19. Gallego O (2015) Nonsurgical treatment of recurrent glioblastoma. *Curr Oncol* 22:e273-281. <https://doi.org/10.3747/co.22.2436>
20. Hundsberger T, Hottinger AF, Roelcke U, et al (2016) Patterns of care in recurrent glioblastoma in Switzerland: a multicentre national approach based on diagnostic nodes. *J Neurooncol* 126:175–183. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1957-0>
21. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, et al (1989) Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:1405–1409. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90941-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90941-3)
22. Kamiya-Matsuoka C, Gilbert MR (2015) Treating recurrent glioblastoma: an update. *CNS Oncol* 4:91–104. <https://doi.org/10.2217/cns.14.55>
23. Seystahl K, Wick W, Weller M (2016) Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. *Crit Rev Oncol Hematol* 99:389–408. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.018>
24. Park C-K, Kim JH, Nam D-H, et al (2013) A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology* 15:1096–1101. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not069>

25. Chaichana KL, Zadnik P, Weingart JD, et al (2013) Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. *J Neurosurg* 118:812–820. <https://doi.org/10.3171/2012.9.JNS1277>
26. Bauchet L, Zouaoui S, Darlix A, et al (2015) Patterns of care for 1,602 patients with newly diagnosed glioblastoma. *JCO* 33:e13005–e13005. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e13005
27. Park JK, Hodges T, Arko L, et al (2010) Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 28:3838–3843. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.0582>
28. Birk HS, Han SJ, Butowski NA (2017) Treatment options for recurrent high-grade gliomas. *CNS Oncol* 6:61–70. <https://doi.org/10.2217/cns-2016-0013>
29. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, et al (2012) Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 30:2559–2565. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.4818>
30. Hart MG, Grant R, Garside R, et al (2011) Chemotherapy wafers for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* CD007294. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007294.pub2>
31. Pallud J, Audureau E, Noel G, et al (2015) Long-term results of carmustine wafer implantation for newly diagnosed glioblastomas: a controlled propensity-matched analysis of a French multicenter cohort. *Neuro-oncology* 17:1609–1619. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov126>
32. Kirson ED, Gurchich Z, Schneiderman R, et al (2004) Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res* 64:3288–3295
33. Kirkpatrick JP, Sampson JH (2014) Recurrent Malignant Gliomas. *Semin Radiat Oncol* 24:289–298. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.06.006>
34. Fabian D, Guillermo Prieto Eibl MDP, Alnahhas I, et al (2019) Treatment of Glioblastoma (GBM) with the Addition of Tumor-Treating Fields (TTF): A Review. *Cancers (Basel)* 11:. <https://doi.org/10.3390/cancers11020174>
35. Mehta M, Wen P, Nishikawa R, et al (2017) Critical review of the addition of tumor treating fields (TTFields) to the existing standard of care for newly diagnosed glioblastoma patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 111:60–65. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.005>
36. Niyazi M, Siefert A, Schwarz SB, et al (2011) Therapeutic options for recurrent malignant glioma. *Radiother Oncol* 98:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.11.006>

37. Amelio D, Amichetti M (2012) Radiation therapy for the treatment of recurrent glioblastoma: an overview. *Cancers (Basel)* 4:257–280. <https://doi.org/10.3390/cancers4010257>
38. Mayer R, Sminia P (2008) Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:1350–1360. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.015>
39. Combs SE, Debus J, Schulz-Ertner D (2007) Radiotherapeutic alternatives for previously irradiated recurrent gliomas. *BMC Cancer* 7:167. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-167>
40. Fokas E, Wacker U, Gross MW, et al (2009) Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas: a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy? *Strahlenther Onkol* 185:235–240. <https://doi.org/10.1007/s00066-009-1753-x>
41. Scoccianti S, Francolini G, Carta GA, et al (2018) Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions. *Crit Rev Oncol Hematol* 126:80–91. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.024>
42. Kazmi F, Soon YY, Leong YH, et al (2019) Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol* 142:79–90. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03064-0>
43. Sulman EP, Ismaila N, Armstrong TS, et al (2017) Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 35:361–369. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7562>
44. Minniti G, Armosini V, Salvati M, et al (2011) Fractionated stereotactic reirradiation and concurrent temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 103:683–691. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0446-8>
45. Tipping M, Eickhoff J, Ian Robins H (2017) Clinical outcomes in recurrent glioblastoma with bevacizumab therapy: An analysis of the literature. *J Clin Neurosci* 44:101–106. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.06.070>
46. Shi W, Scannell Bryan M, Gilbert MR, et al (2018) Investigating the Effect of Reirradiation or Systemic Therapy in Patients With Glioblastoma After Tumor Progression: A Secondary Analysis of NRG Oncology/Radiation Therapy Oncology Group Trial 0525. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.08.038>
47. Combs SE, Edler L, Rausch R, et al (2013) Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma. *Acta Oncol* 52:147–152. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.692882>

48. Kessel KA, Hesse J, Straube C, et al (2017) Modification and optimization of an established prognostic score after re-irradiation of recurrent glioma. *PLoS ONE* 12:e0180457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180457>
49. Combs SE, Niyazi M, Adeberg S, et al (2018) Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an established prognostic score-report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK). *Cancer Med* 7:1742–1749. <https://doi.org/10.1002/cam4.1425>
50. Redmond KJ, Mehta M (2015) Stereotactic Radiosurgery for Glioblastoma. *Cureus* 7:e413. <https://doi.org/10.7759/cureus.413>
51. Kong D-S, Lee J-I, Park K, et al (2008) Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas. *Cancer* 112:2046–2051. <https://doi.org/10.1002/cncr.23402>
52. Marchesi V, Dedieu V, Lacornerie T, Buchheit I (2014) Appareillage et technologies de repositionnement en radiothérapie stéréotaxique extracrânienne. *Cancer/Radiothérapie* 18:253–257. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.03.012>
53. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, et al (2010) Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 28:3048–3053. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.6941>
54. Sacko A, Hou M-M, Temgoua M, et al (2015) Evolution of the Karnosky Performance Status throughout life in glioblastoma patients. *J Neurooncol* 122:567–573. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1749-6>
55. Audureau E, Chivet A, Ursu R, et al (2018) Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioblastoma: a decision-tree-based model. *J Neurooncol* 136:565–576. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2685-4>
56. Zwirner K, Paulsen F, Schittenhelm J, et al (2017) Prognostic parameters and outcome after re-irradiation for progressive glioblastoma. *Acta Neurol Scand* 136:239–245. <https://doi.org/10.1111/ane.12719>
57. Mann J, Ramakrishna R, Magge R, Wernicke AG (2017) Advances in Radiotherapy for Glioblastoma. *Front Neurol* 8:748. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00748>
58. Krauze AV, Peters C, Cheng J, et al (2017) Re-irradiation for recurrent glioma- the NCI experience in tumor control, OAR toxicity and proposal of a novel prognostic scoring system. *Radiat Oncol* 12:191. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0930-9>
59. Chun S-J, Park S-H, Park C-K, et al (2018) Survival gain with re-Op/RT for recurred high-grade gliomas depends upon risk groups. *Radiother Oncol* 128:254–259. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.05.024>

60. Niyazi M, Adeberg S, Kaul D, et al (2018) Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival: A multicenter DTKK/ROG analysis. *Radiother Oncol* 127:121–127. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.01.011>
61. Yazici G, Cengiz M, Ozyigit G, et al (2014) Hypofractionated stereotactic reirradiation for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 120:117–123. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1524-0>
62. Dincoglan F, Beyzadeoglu M, Sager O, et al (2015) Management of patients with recurrent glioblastoma using hypofractionated stereotactic radiotherapy. *Tumori* 101:179–184. <https://doi.org/10.5301/tj.5000236>
63. Gigliotti MJ, Hasan S, Karlovits SM, et al (2018) Re-Irradiation with Stereotactic Radiosurgery/Radiotherapy for Recurrent High-Grade Gliomas: Improved Survival in the Modern Era. *Stereotact Funct Neurosurg* 96:289–295. <https://doi.org/10.1159/000493545>
64. Klobukowski L, Falkov A, Chelimo C, Fogh SE (2018) A Retrospective Review of Re-irradiating Patients' Recurrent High-grade Gliomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 30:563–570. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.05.004>
65. Pinzi V, Orsi C, Marchetti M, et al (2015) Radiosurgery reirradiation for high-grade glioma recurrence: a retrospective analysis. *Neurol Sci* 36:1431–1440. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2172-7>
66. Bräutigam E, Lampl C, Track C, et al (2019) Re-irradiation of recurrent glioblastoma as part of a sequential multimodality treatment concept. *Clin Transl Oncol* 21:582–587. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1957-6>
67. Aktan M, Koc M, Kanyilmaz G (2015) Survival following reirradiation using intensity-modulated radiation therapy with temozolomide in selected patients with recurrent high grade gliomas. *Ann Transl Med* 3:304. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.29>
68. Zemlin A, Märten B, Wiese B, et al (2018) Timing of re-irradiation in recurrent high-grade gliomas: a single institution study. *J Neurooncol* 138:571–579. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2824-6>
69. Raimbault A, Cazals X, Lauvin M-A, et al (2014) Radionécrose après traitement des gliomes malins et des métastases cérébrales : un challenge diagnostique en IRM. </data/revues/22115706/v95i10/S2211570614002811/>
70. Barendsen GW (1982) Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:1981–1997. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(82\)90459-x](https://doi.org/10.1016/0360-3016(82)90459-x)

71. Sminia P, Mayer R (2012) External Beam Radiotherapy of Recurrent Glioma: Radiation Tolerance of the Human Brain. *Cancers (Basel)* 4:379–399. <https://doi.org/10.3390/cancers4020379>
72. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al (2010) Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 28:1963–1972. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3541>
73. Law I, Albert NL, Arbizu J, et al (2019) Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:540–557. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4207-9>

VU

NANCY, le 18 octobre 2019

Le Président de Thèse

NANCY, le 21 octobre 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10963

NANCY, le 24 octobre 2019

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : Le pronostic des récurrences de glioblastome est sombre et les options thérapeutiques locales ou systémiques de cette maladie sont limitées. La qualité de survie après un deuxième traitement local peut être améliorée. Il n'existe pas de critère de sélection permettant de stratifier selon le bénéfice attendu de ces traitements. Cette étude vise à identifier les facteurs pronostiques d'une diminution de l'indice de Karnofsky après une Radiothérapie Stéréotaxique robotisée Fractionnée.

Matériel et méthode : Cette étude rétrospective concernait les patients pris en charge par Radiothérapie Stéréotaxique robotisée Fractionnée d'Octobre 2010 à Novembre 2017 pour une récurrence de glioblastome. Le critère de jugement principal était de déterminer les facteurs pronostiques d'une baisse de l'indice de Karnofsky.

Résultats : 59 patients ont reçu une dose de 25 Gy en 5 fractions, avec un traitement délivré 5 jours sur 7 (isodose 80%). Le suivi médian après l'initiation de la ré-irradiation était de 8.8 mois. La survie globale médiane était de 25.8 mois, la survie globale médiane après ré-irradiation de 8.8 mois, la survie sans progression médiane et la survie sans institutionnalisation médiane de 3.9 et 7.7 mois respectivement. Une chirurgie initiale (complète ou subcomplète) était associée à une meilleure survie sans progression (HR = 0.48 [0.27 ; 0.86], p = 0.013). Une augmentation du PTV (Planning Target Volume) était associée à une baisse de l'indice de Karnofsky (HR = 1.57 [1.19 ; 2.08], p = 0.002). Seulement deux toxicités aiguës de grade 3 ont été observées, pour aucune de grade 4. La durée médiane entre la radiothérapie initiale et la ré-irradiation était de 10.7 mois.

Conclusion : La taille du PTV est prédictive d'une baisse de l'indice de Karnofsky dans le traitement des récurrences de glioblastome par Radiothérapie Stéréotaxique Fractionnée.

TITRE EN ANGLAIS : Prognostic factors of autonomy loss after robotic Fractionated Stereotactic reirradiation in adult glioblastoma recurrence: a retrospective study.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2019

MOTS CLEFS : Glioblastome – Récidive – Radiothérapie Stéréotaxique – Cyberknife – Indice de Karnofsky

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY
