

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2012

Thèse N° 157/12

APPORT DE LA RADIOCHIRURGIE GAMMA KNIFE® DANS LE TRAITEMENT DES METASTASES CEREBRALES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/12/2012

PAR

M. ABBOUD HILAL

Né le 01 Avril 1984 à Taza

Médecin interne du CHU de Rabat-Salé

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Métastase cérébrale - Radiochirurgie Gamma Knife - Control local - Survie

JURY

M. ARKHA YASSER.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Neurochirurgie	
M. . BNEZAGMOUT MOHAMMED.....	JUGES
Professeur agrégé de Neurochirurgie	
M. EL MESBAHI OMAR.....	
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
M. MAAROUFI MUSTAPHA.....	
Professeur agrégé de Radiologie	

PLAN

Liste des abréviations	3
Introduction.....	4
Matériel et méthodes	24
Population étudiée	25
Procédure de la radiochirurgie au CNRNS.....	26
Fiche d'exploitation.....	32
Résultats	35
Discussion	61
I-Rappel physiopathologique.....	63
II-Epidémiologie.....	69
II.1 - incidence	69
II.2 - âge et sexe	69
II.3- tumeur primitive	70
III-Anatomopathologie	71
III.1 - nombre.....	71
III.2- Topographie des métastases cérébrales	71
-aspects macroscopiques.....	72
-aspects microscopiques	73
IV-Clinique	75
IV.1 -métastase cérébrale asymptomatique.....	75
IV.2 -phase initiale	75
IV.3 -phase d'état	78
V-Examens complémentaires	79
V.1 -TDM cérébrale	79
V.2 -IRM cérébrale	80

V.3-Artériographie cérébrale	83
V.4-Biopsie stéréotaxique	83
V.5-Bilan d'extension systémique	84
VI-Traitement et évolution	85
A-traitement médical	85
B-radiochirurgie	88
B.1- Méthodes	88
B.2-Résultats	90
-Survie	90
-Control tumoral	91
-Complications	93
-Place de la radiochirurgie	95
C-Radiothérapie conventionnelle	98
C.1-Méthodes	98
C.2- Résultats	100
C.3-Complications	103
D-traitement neurochirurgical	104
D.1- Objectifs	104
D.2- Indications	105
D.3-Résultats	106
E- place de la chimiothérapie	108
Conclusion	112
Résumés de thèse	114
Bibliographie	121

Liste des abréviations

BAT	: brain around the tumor
CNRNS	: centre national de réhabilitation et des neurosciences
FCP	: fosse cérébrale postérieure
GADO	: gadolinium
GK	: gamma Knife
Gy	: gray
IRM	: imagerie par résonnance magnétique
KPS	: Karnofsky performance score
LGK	: Leksell Gamma Knife
LINAC	: linear Accelerator
MAV	: malformation artérioveineuse
MC	: métastase cérébrale
MeV	: méga électro volt
MPR	: multiplanar reconstruction
MTX	: methotrexate
ORL	: otorhinolaryngologie
RPA	: recursive partitioning analysis
RTE	: radiothérapie externe
RTOG	: radiation therapy oncology group
SRS	: stereotactic radiosurgery
TDM	: tomodensitométrie
WBRT	: whole brain radiation therapy

INTRODUCTION

La radiochirurgie est le terme popularisé par Lars Leksell en 1949 pour désigner une méthode permettant de focaliser de petits faisceaux ionisants dans un volume intracérébral dans le but d'éradiquer une tumeur ou un processus pathologique.

Plusieurs définitions ont été données à cette technique au fur de son évolution depuis les années soixante jusqu'à présent.

Définitions :

- Définition de Lars Leksell :

La radiochirurgie stéréotaxique est une technique non-invasive de destruction des tissus ou des lésions intracrâniennes qui sont inaccessibles ou inadaptés à la chirurgie ouverte (70).

- Börje Larsson :

Co-inventeur du Gamma Knife a élargi cette définition aboutissant à : la radiochirurgie signifie tout type d'application de rayonnements ionisants, en biologie ou en médecine clinique expérimentale, visant la destruction complète et précise des structures cibles choisies contenant les cellules saines et / ou pathologique sans dégâts significatifs concomitants ou tardifs au niveau des tissus adjacents (71).

- La définition moderne

A été homologuée aux Etats-Unis. Le Conseil de l'AANS, le comité exécutif du Congrès des neurochirurgiens et le conseil d'administration de l'American Society for Therapeutic Radiology et d'oncologie se sont mis d'accord sur une définition contemporaine de la radiochirurgie stéréotaxique.

La radiochirurgie stéréotaxique est une discipline à part entière qui utilise des rayonnements ionisants externes dans certains cas pour inactiver ou éliminer définie cible définie dans la tête ou la colonne vertébrale et sans qu'il soit nécessaire de procéder à une incision. La cible est définie par imagerie stéréotaxique de haute résolution. Pour garantir la qualité des soins aux patients la procédure implique une approche pluridisciplinaire avec une équipe composée d'un neurochirurgien, radio-oncologue, et physicien médical. "(72)

Cet énoncé est également publié en ligne sur www.AANS.org.

Le caractère "chirurgical" de ce procédé naît de l'important gradient de dose entre le volume cible et les tissus sains voisins et la précision balistique permise par l'utilisation d'un cadre stéréotaxique. Le cadre stéréotaxique est mis en place de façon invasive (vis implantées) ou non sur le crâne du patient avant la réalisation des différentes étapes d'imagerie (IRM, scanner, angiographie) et laissé jusqu'à la réalisation de l'irradiation pour garder un repère géométrique invariable.(55)

L'usage a réservé le terme de radiochirurgie au fait de délivrer le traitement en une fraction et préfère le terme de radiothérapie stéréotaxique en cas de traitements fractionnés.

Cette technique a connu ces dernières décennies un vif engouement et a vu ses indications se multiplier. Le Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences de RABAT, riche de l'étroite collaboration entre les équipes de neurochirurgie, neuroradiologie, radiochirurgie et radiothérapie, s'est lancé dans cette technique à partir du 10 juin 2008.

Nous présenterons les principes généraux, physiques et radio biologiques régissant la radiochirurgie stéréotaxique. Nous rapporterons les résultats cliniques et radiologiques obtenus au niveau de notre formation dans l'une des principales indications : les métastases cérébrales et les comparerons à ceux de la littérature médicale et aux autres options thérapeutiques.

I/ RADIOCHIRURGIE STEREOTAXIQUE : PRINCIPES GENERAUX

I.A/ Principes physiques de la radiochirurgie :

La radiochirurgie stéréotaxique (Stereotactic RadioSurgery ou SRS) obtient le gradient de dose élevé indispensable à la protection des tissus sains environnants en faisant concourir en un petit volume (1 à 30 cm³) de nombreux multi-faisceaux ionisants avec une précision géométrique de l'ordre d'un 10^{ème} de millimètre permise par l'utilisation d'un cadre stéréotaxique (61).

1/ Nature des faisceaux ionisants :

Les radiations ionisantes utilisées sont de deux types: photons ou particules lourdes

1. a / Photons :

Les photons utilisés en radiochirurgie peuvent être de deux types : rayons gamma ou rayons X

α / Les rayons gamma :

Ø Principe de la radiochirurgie Gamma Knife® (GK)

On utilise ici les rayons gamma, d'origine nucléaire, obtenus par désintégration du Cobalt 60. Le principe est celui d'un "casque" hémisphérique de 18 tonnes renfermant un grand nombre (179 pour les premières générations: modèle U, et 192 pour la dernière génération perfeXion™) de mini-sources de Cobalt 60 permettant l'utilisation de faisceaux de rayons gamma convergents. La première génération de Gamma Knife (179 sources) produisait une dosimétrie de forme discoïde, la deuxième produit une forme sphérique et la dernière sous forme conique. L'optimisation d'une dosimétrie prévisionnelle permet de définir la balistique des faisceaux et la dose à délivrer par faisceau. Chaque faisceau correspond à l'ouverture de l'alcôve renfermant une mini-source de Cobalt. Il s'agit de la forme classique de radiochirurgie. (58)

Leksell Gamma Knife® C

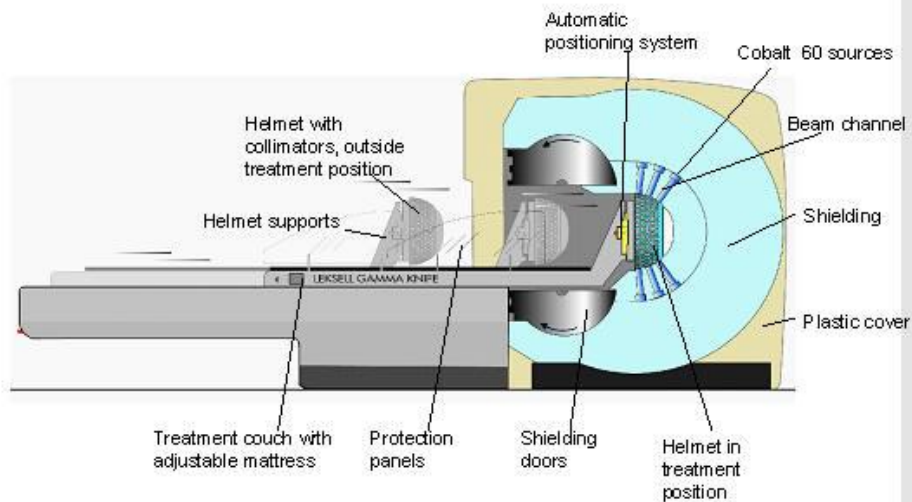


Figure 1: Schéma représentant un Gamma Knife® modèle C.

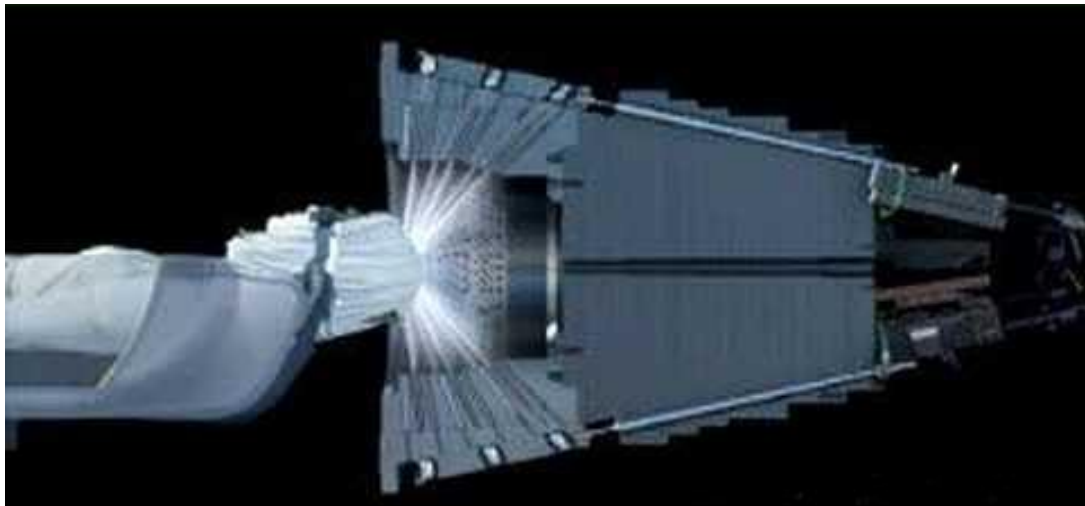


Figure 2: Schéma représentant la dosimétrie sous forme conique de la dernière génération du Gamma Knife perfeXion™ (Elekta Instrument AB. Stockholm. Sweden)

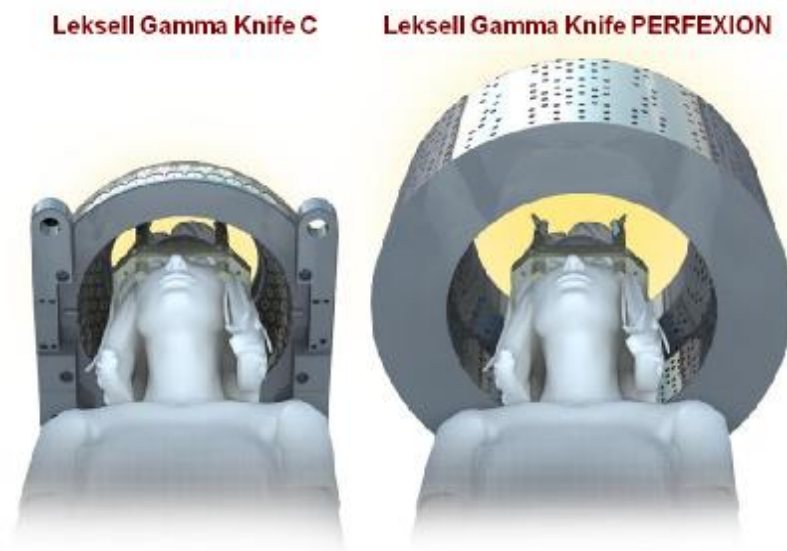


Figure 3 : Schéma comparant les collimateurs du Gamma Knife, model C® versus perfeXion™

Cobalt 60: Radiation source for the Gamma Knife®



Figure 4: Les sources du cobalt 60 utilisées en radiochirurgie

N.B :L'iconographie est prise du site internet de l'université libre de Bruxelles

Ø Historique

Leksell a développé une machine dédiée à la radiochirurgie, le Gamma-Unit ou Gamma Knife. Il s'agit d'une coque hémisphérique de plomb contenant un grand nombre de sources de Cobalt 60 (179 pour la première génération) permettant la délivrance de faisceaux de rayons gamma convergents avec obtention d'une dosimétrie de forme discoïde.

La première utilisation clinique en 1968 eu lieu à Linpôking, site de construction suédois du Gamma Knife. L'indication était un craniopharyngiome.

Professor Lars Leksell with the first Gamma Knife - 1968



Figure 5 : Le professeur LARS LEKSELL avec le premier appareil Gamma Knife en 1968.

Les années 70 furent celles du développement des indications par des neurochirurgiens suédois dans le cadre de tumeurs de la base du crâne et de malformations artérioveineuses. Le premier Gamma Knife de deuxième génération (201 sources de Cobalt 60) permettant l'obtention d'une dosimétrie sphérique fut développé en 1975 à Stockholm. En 1999 est apparu le modèle C du Gamma Knife. Ce nouveau modèle bénéficie des avancées en terme de dosimétrie et de robotique.

Il possède un système de positionnement automatique qui optimise la réalisation de traitements multicentriques ainsi que la durée des procédures. Les Etats Unis eurent le cinquième Gamma Knife au monde en 1987 à l'université de Pittsburgh. La France s'est dotée de son premier Gamma Knife en 1992 au C.H.U. de la Timone à Marseille. Le Maroc s'est doté de son premier Gamma Knife de dernière génération : Gamma Knife® perfeXion™ en 2008 au Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences à Rabat.

Vers 2000, 123 appareils Gamma Knife étaient opérationnels à travers le monde et plus de 257 appareils jusqu'à 2012.

First installation of Gamma Knife® Model U 1987



Figure 6: Gamma Knife® MODEL U 1987

First installation of Gamma Knife[®] Model B 1996



Figure 7: Gamma Knife MODEL B 1996

First installation of Gamma Knife[®] C 1999



Figure 8: Gamma Knife MODEL C 1999



Figure 9: dernier model Gamma Knife® perfeXion™ (Elekta Instrument AB. Stockholm .Sweden)

N.B: iconographie prise su site internet d'Elekta®

Ø Avantages

Système dédié très précis

Ø Limites

Coût: Le Gamma Knife® (Elekta Instrument AB. Stockholm. Sweden) est onéreux à l'achat (5millions d'euros) et à l'entretien (les sources de Cobalt doivent être remplacées tous les 5 à 7 ans).

Usage unique: Le Gamma Knife est un système dédié à la radiochirurgie crânienne.

β/ Les rayons X :

Ø Principe de l'accélérateur linéaire (LINAC) :

On utilise les rayons X, d'origine électronique, obtenus par percussion d'un faisceau d'électrons accélérés sur une cible de Tungstène dans un Accélérateur Linéaire ou LINAC.

Les faisceaux peuvent être dynamiques avec intersection d'arcs non coplanaires en un volume cible, l'arc-thérapie ou statiques.

Ø Historique :

Les LINAC furent développés simultanément au Royaume Uni et aux Etats-Unis dans les années 50 et devinrent des outils très appréciés de radiothérapie conventionnelle(59). Il s'agit de machines dans lesquelles des électrons sont accélérés à une vitesse proche de celle de la lumière et viennent frapper une cible d'un alliage de métaux lourds en produisant un faisceau de rayons X, qui, une fois collimaté, peut être focalisé sur une cible biologique à des fins thérapeutiques.

Le concept de radiochirurgie à partir de LINAC fut développé par Leksell et al. dans les années 50 mais rapidement abandonné devant la faible énergie des photons et le manque de précision mécanique des premiers LINAC.

En 1982, J. Barcia-Salorio, neurochirurgien espagnol initia les études sur l'utilisation de LINAC dans la radiochirurgie appliquée au traitement des MAV et de l'épilepsie. En 1984, Betti et Derechinsky décrivirent un système de radio chirurgie à partir de LINAC.

En 1985, Colombo et al. ont rapporté leur système". En 1988, Winston et Lutz ont amélioré les éléments responsables de la position stéréotaxique et ont étudié la précision mécanique des différents éléments. Les premières radiochirurgies par LINAC en France et aux Etats-Unis furent réalisées en 1986 respectivement à l'hôpital Tenon de Paris et au Women's Hospital de Boston.



Figure 10 : accélérateur linéaire ou LINAC (site internet de Brainlab[®])

Ø Avantage :

Coût : Un LINAC, dont le coût moyen est de 500 mille euros, peut être adapté à la radiochirurgie pour un prix allant de 45 mille euros à 275 mille euros en fonction des modifications à apporter.

Versatilité: Un LINAC peut être utilisé à d'autres fonctions (radiothérapie classique) ou dans d'autres organes (radiochirurgie extra-cranienne).

Conformation : la stéréotaxie évolue vers un élargissement de ses indications cliniques. Des tumeurs de taille plus élevée et de forme complexe vont pouvoir être irradiées de façon stéréotaxique en utilisant des champs fixes non coplanaires associés à de la modulation d'intensité des faisceaux. Le LINAC peut également être utilisé pour réaliser une radiothérapie en condition stéréotaxique qui contribue également à l'élargissement des indications cliniques.

Ø Inconvénients :

La précision est plus controversée en ce qui concerne l'utilisation du LINAC et nécessite une assurance qualité onéreuse en temps humain. Selon Hartmann elle

peut également être inférieure au millimètre dans des conditions d'utilisation de routine à condition de se prêter à un programme d'assurance qualité rigoureux. Aucun n'estime qu'une imprécision de l'ordre du millimètre n'est cliniquement pas perceptible compte-tenu de celle avec laquelle est définie de façon radiologique le volume cible, sauf peut-être pour les indications de la radiochirurgie fonctionnelle.

1. b / Particules lourdes :

Dès les années 50 des particules lourdes chargées (proton, hélium, ions de néon ou de carbone)" ou non (neutrons 10) ont été utilisées pour l'irradiation de processus pathologiques intracérébraux.

Ø Principes :

Les particules lourdes ont une efficacité de transfert linéique supérieure, un taux d'ionisation diffusé bien inférieur permettant un gradient de dose encore plus élevé. Les dosimétries de différents plans de traitement ont été comparées (protons, hélium, ions de néon et de carbone, Gamma Knife et LINAC arc-thérapie). L'étude des histogrammes dose-volume (HDV) d'après les traitements réalisés par protons, ions de carbone ou photons

de 8 MV montre que le volume cible est irradié de façon quasi identique avec une dose uniforme à $\pm 5\%$ sur tout le volume (100 % du volume recevant plus de 90 % de la dose).

On se rend également compte que le facteur influençant le plus les HDV est la taille du volume cible. Pour les particules chargées (proton, ions carbone), le volume de tissu normal irradié à 80 % est à peu près le tiers de celui de la cible, pour les photons, il est égal à celui de la cible. La différence en terme de volume absolu entre les deux types d'irradiation devient donc significative lorsque le volume de la cible augmente.

Ø Historique :

Les premières expériences d'irradiation de cibles intra-cérébrales profondes à l'aide de protons remontent aux années 50 avec les travaux des équipes des laboratoires de Lawrence Livermore à Berkeley et de Borge Larsson à Uppsala (Suède). La première irradiation d'une tumeur maligne à l'aide de pic de Bragg eu lieu en 1957. A partir de 1958 les faisceaux de protons furent utilisés dans le cadre de radiochirurgie fonctionnelle pour des patients atteints de maladie de Parkinson avancées. En 1961, Kjellberg débuta la Bragg-peak radiochirurgie à base de protons à Cambridge.

En 1985 Fabrikant et al initièrent l'utilisation de faisceaux d'ions hélium pour le traitement de MAV à Berkeley.

En France l'utilisation de particules lourdes à des fins thérapeutiques a été développée au Centre de Protonthérapie d'Orsay avec la création d'un syndicat inter-hospitalier en 1990 et au Centre Antoine-Lacassagne à Nice (protonthérapie et neutronthérapie) en 1972.

2 / Nature du repère géométrique invariable :

Classiquement, ce repère géométrique invariable est donné par la fixation d'un anneau stéréotaxique dans les os du crâne du patient. Il permet de définir les coordonnées spatiales de la tumeur et des organes à risque pendant l'acquisition des examens d'imagerie (angiographie, scanner et IRM) et assure la contention de la tête du patient.

Il peut également s'agir, comme pour la radiothérapie en condition stéréotaxique, d'un cadre repositionnable simplement posé de façon non invasive sur le crane du patient.

3/ Nature des méthodes d'imagerie :

La détermination des volumes cibles et à risque fait appel au scanner et, selon les cas, à l'artériographie en cas de malformation Artéριοveineuse ou à l'IRM. Besom Kondziolka a révélé par des tests intra-observateurs sur 41 patients (53 cibles) une bonne concordance entre les coordonnées de la cible déterminées selon IRM et celles d'après scanner (environ 2 mm ce qui correspond à une différence d'un pixel(60). La possibilité qu'offre l'IRM de définir avec plus grande précision le volume cible fait oublier le risque potentiel d'avoir des inexactitudes liées aux artéfacts magnétiques. Pour Noebehesh, l'IRM est même meilleure que le scanner ou l'angiographie pour la détermination du volume de la MAV. Le fait de réaliser une balistique de traitement d'un schwannome vestibulaire en fonction des données du scanner était un facteur de mauvais pronostic d'après les études multivariées en terme de perte de l'audition et de complications par rapport aux patients traités avec une balistique définie selon des données d'IRM.

Des méthodes de fusion d'image entre scanner et IRM ont été proposées afin de se prémunir d'éventuelles erreurs de localisations à l'IRM liées à des artéfacts dus à des distorsions du champ magnétique.

4/ Nature du fractionnement: unique ou multiple :

L'un des principes fondateurs de la radiothérapie, dont l'indication est quasi exclusivement le traitement de tumeurs malignes, est le fractionnement permettant aux tissus sains de réparer les lésions de leur ADN alors que les cellules tumorales n'en ont pas le temps : c'est l'effet différentiel. Il serait également justifié par la possibilité de réoxygénation qu'il donne à la tumeur la rendant ainsi plus radiosensible : c'est l'effet oxygène.

La radiochirurgie, est une irradiation qui se fait en une fraction unique et n'utilise pas ce principe.

Plusieurs équipes se sont ainsi intéressées à l'irradiation de processus pathologiques intracérébraux de façon fractionnée en utilisant un cadre stéréotaxique : on l'appelle la radiothérapie en condition stéréotaxique.

5/ Nature de l'irradiation: arc-thérapie ou champs fixes :

La radiochirurgie stéréotaxique par LINAC consiste en l'irradiation de multi-faisceaux qui peut se faire selon deux modes: arc-thérapie ou champs statiques.

L'arc-thérapie se fait en déterminant un isocentre ou volume de concours de plusieurs arcs non coplanaires. Différentes méthodes ont été développées pour améliorer la conformation à des volumes cibles à forme complexe non sphérique. Il s'agit de techniques à isocentres multiples ou de techniques où la taille du collimateur est optimisée arc par arc ou même une pondération et un diamètre de collimation optimisé arc par arc . Leavitt a développé un système de collimation dynamique à chaque incrémentation du bras du LINAC le long de sa course d'arc-thérapie.

La technique par champs fixes fait appel à des mini-faisceaux statiques avec microcollimateur multi-lames ou caches personnalisés avec ou sans modulation de l'intensité de l'irradiation à l'intérieur des champs qui consiste à moduler, à l'intérieur des champs, la dose à délivrer. Le micro-collimateur multi-lames est un collimateur fait à partir de multiples lames de Tungstène, individuellement motorisées, qui façonnent la forme du faisceau.

Adler et al. ont développé un système appelé CYBER KNIFE qui utilise un robot-bras à 6 axes de rotation pour positionner un LINAC de 6 MeV de telle façon qu'il vise la cible. Ici on n'utilise pas de cadre rigide stéréotaxique mais on utilise de façon extemporanée deux écrans orthogonaux de radiographie permettant de définir la position de la tête du patient à tout instant et d'en déduire la position que doit adopter le robot-bras.

I.B/ Principes radiobiologiques :

Expression de la dose prescrite

Il existe plusieurs façons d'exprimer la dose prescrite en radiochirurgie.

Les résultats publiés dans la littérature rapportent généralement la dose périphérique, le volume recevant cette dose et la dose maximale.

II/ Efficacité :

II.A/ Effet anti-tumoral :

L'effet des radiations ionisantes dépend de la nature des tissus irradiés. Ceux qui prolifèrent lentement ou à réponse tardive et ceux qui prolifèrent rapidement ou à réponse rapide. D'après les notions de radiobiologies utilisées en cancérologie, résumées par l'équation linéaire quadratique dérivée des courbes de survie de cellules mammifères, nous savons que le fractionnement permet d'épargner les tissus à réponse tardive et d'augmenter la destruction des tissus à réponse rapide. C'est cet effet différentiel qui permet d'augmenter le ratio thérapeutique lorsqu'on irradie les tumeurs à prolifération rapide(58).

Inversement, dans le cadre de pathologies à prolifération tissulaire lente comme les malformations artério-veineuses et autres tumeurs bénignes, l'utilisation d'une fraction d'irradiation unique permet de préserver les tissus à réponse rapide.

Ces considérations radiobiologiques ont poussé certains auteurs à développer la radiothérapie en condition stéréotaxique (traitement fractionné) pour les tumeurs malignes cérébrales primitives (tumeurs gliales) ou non (métastases) et la radiochirurgie (fraction unique) pour les tumeurs bénignes.

Le modèle linéaire quadratique

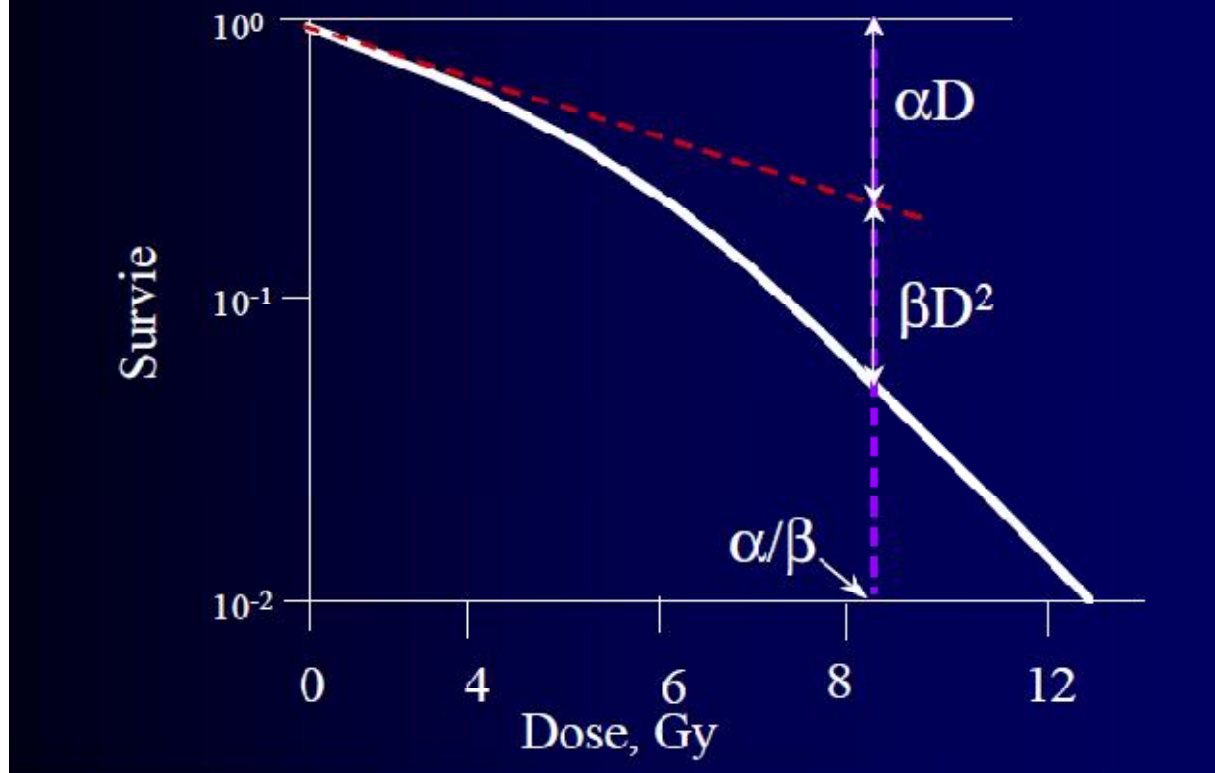


Figure 11 : le modèle linéaire quadratique : $S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$

S : fraction de cellules survivantes,

D ; α et β sont des constantes,

Le rapport α/β tend à être supérieur pour les tissus répondant précocement (10Gy) que pour les tissus répondant tardivement (3Gy).

II.B/ Effet anti-angiomateux :

L'utilisation de radiations ionisantes dans le cadre de MAV est liée à leur capacité d'induire une inflammation des parois des vaisseaux. Cette inflammation se caractérise par une augmentation de l'activité fibroblastique, une prolifération de cellules endothéliales avec une augmentation du dépôt de collagène au niveau de la média des vaisseaux et une fibrose de

l'adventice. L'évolution se fait vers un aspect anatomo-pathologique similaire à une endartérite oblitérante pouvant mener jusqu'à la thrombose.

III/ Tolérance :

On distingue les effets indésirables de la radiothérapie en deux classes chronologiques(54).

III.A/ Aiguë :

Elle peut être définie comme étant tout effet indésirable survenant pendant les trois premiers mois. Ces effets indésirables sont fréquents mais mineurs et régressifs (18 à 35 %) à type de céphalée (11 à 22 %), nausées ou vomissements (6 à 21 %), troubles de l'équilibre ou vertige (6 %), exacerbation des symptômes qui sont le plus souvent mineurs. Ils sont liés à un œdème cérébral aigu et sont améliorés par l'utilisation de corticoïdes. Rares sont les effets indésirables plus sévères à type de déficit neurologique justifiant une hospitalisation (0,25%).

La tolérance de la radiothérapie dépend d'un certain nombre de facteurs parmi lesquels on trouve le volume irradié, la dose et la localisation de la cible.

III.B/ Tardive :

Au niveau du parenchyme cérébral : nécrose cérébrale (radionécrose)

Le risque de complication augmente avec le volume cérébral. En cas d'irradiation pancérébrale.

Dose /volume

En cas d'irradiation en fraction unique, la dose maximale tolérable est inférieure. L'étude anatomo-pathologique portant sur les singes subissant des irradiations d'encéphale in-toto montre qu'à 10 Gy il n'y a pas d'anomalie histologique, à 15 Gy apparaissent des microfoci de nécrose de matière blanche et à 20 Gy des lésions nécrotiques diffuses, fatales pour l'animal".

Nous avons peu d'information concernant l'irradiation en fraction unique d'encéphale in-toto chez l'homme. Une étude du RTOG comparant différents protocoles d'irradiation d'encéphale

in-toto pour métastases cérébrales a montré que 10 Gy pouvaient être délivrés sans complications à court terme. Le suivi à long terme n'a pas pu être étudié, la majorité des patients étant décédés dans les mois suivant l'irradiation.

MATERIEL ET METHODES

Population étudiée

Analyse de la base de données de façon prospective des patients traités par radiochirurgie gamma Knife pour des métastases cérébrales sur une période de trois ans, entre juin 2008 et juin 2011 au niveau de l'unité de radiochirurgie Gamma Knife au Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences à RABAT.

Seront détaillés les aspects épidémiologiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques de nos malades tout en les comparant aux données de la littérature.

Les outils d'analyse utilisés :

1. Excel 2003
2. SPSS for Windows 18.0 2007

Ce travail a comme objectif :

1. évaluation des résultats de la technique en se basant sur la réponse et la durée de survie.
2. apport de cette technique depuis son introduction au MAROC.

La procédure de radiochirurgie au Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences à RABAT

A / Introduction

La radiochirurgie, telle qu'elle est pratiquée au CNRNS de Rabat, suit une procédure définie. Elle implique la participation d'un :

- Neurochirurgien
- Neuroradiologue
- Radiothérapeute
- Physicien

Expliquant le terme de multidisciplinarité souvent utilisé pour la qualifier.

Les 4 étapes de la radiochirurgie sont :

1. Fixation du cadre : repère spatial invariable (figure A).
2. Imagerie: repérage du volume cible (figure B).
3. Dosimétrie: définition de la balistique (figure C).
4. Traitement: irradiation (figure D).

Ces quatre étapes sont réalisées le même jour car elles doivent vérifier un impératif: le cadre stéréotaxique, qui permet de garder un repère spatial invariable, doit être laissé en place pendant toute la procédure, de l'acquisition morphologique (scanner, angiographie et IRM) au traitement.

Différentes sortes de marqueurs radio-opaques, fixés au cadre stéréotaxique, servent à la visualisation du repère orthonormé invariable sur l'imagerie. Il s'agit de localisateurs en forme de carré en angiographie et de "Z" au scanner. La position du patient est le décubitus dorsal.

B/ La chronologie

Première consultation auprès du neurochirurgien.

Analyse et discussion du dossier par l'équipe multidisciplinaire.

Hospitalisation en neurochirurgie le matin de la procédure ou la veille au maximum.

Au cours de ces consultations, toutes les informations concernant le déroulement des opérations et les effets indésirables possibles sont données au patient.

Le jour du traitement radiochirurgical :

.7h30 mise en place du cadre stéréotaxique sous anesthésie locale au bloc opératoire ou sous sédation voir même anesthésie générale pour les patients claustrophobes et les enfants.



FIGURE 12 : pose du cadre stéréotaxique a l'aide de vis implantées dans la tables externe de la voute sous anesthésie locale.

Le cadre stéréotaxique est fixé, dans un plan transversal, par 4 pointes vissées dans la table externe de la voûte crânienne.

Le patient est acheminé par la suite à l'unité d'IRM : des séquences spécifiques seront traitées:

- Séquences T1 3D (Multiplanar Reconstruction : MPR) +injection du Gadolinium.
- Séquence de transfert de magnétisation : MTC +injection du Gadolinium.

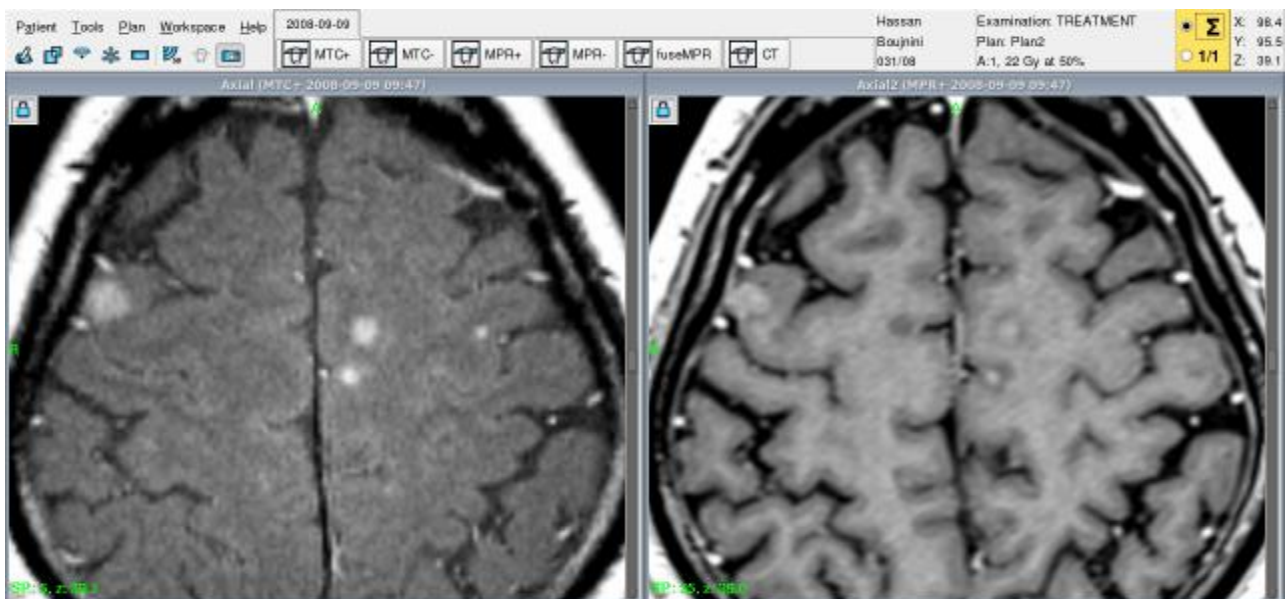


Figure 13 : séquence MTC+ à gauche et séquence MPR+ a droite



FIGURE 14 : Le patient est acheminé avec le cadre stéréotaxique à l'IRM ou vont être réalisées des séquences particulières: RPM+, MTC+.

Une détermination des marqueurs situés sur le cadre stéréotaxique est effectuée automatiquement et validée par le neuroradiologue et le neurochirurgien.

Après repérage des marqueurs, le neurochirurgien détermine la cible sur les coupes IRM

.8h00 : Réalisation de la dosimétrie par le neurochirurgien, le radiothérapeute et le physicien.

L'utilisation d'une option particulière : Dynamics shapping, permet d'épargner les structures sensibles telles que les voies visuelles et la cochlée.

Les coordonnées du centre de la cible sont vérifiées pour prévenir toute erreur.

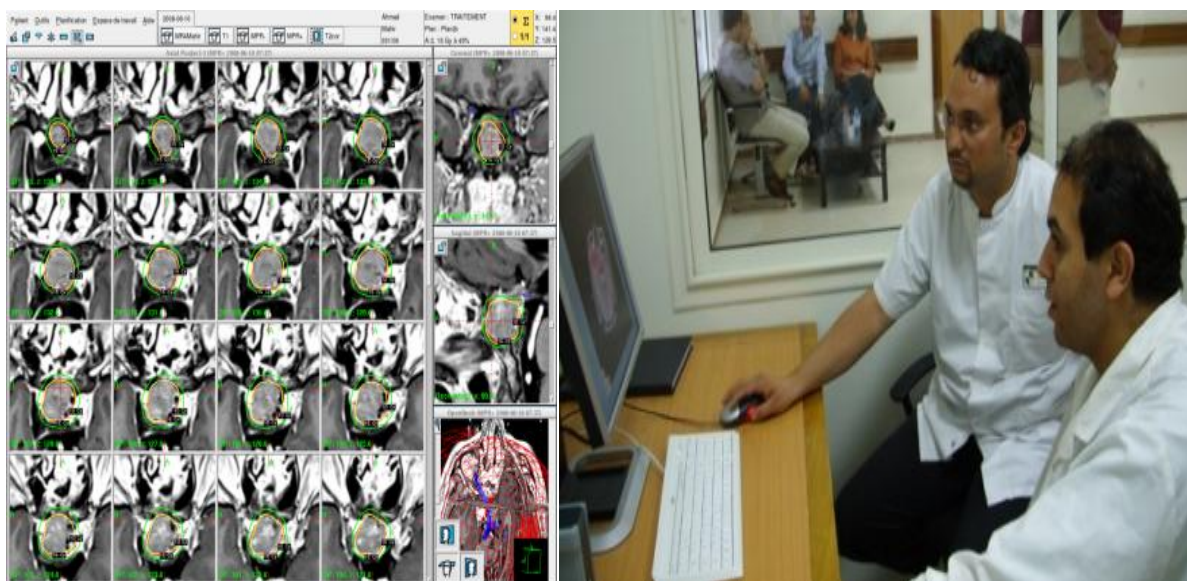


FIGURE 15 :Réalisation d la dosimétrie par l'équipe de radiochirurgie du CNRNS.

.9h00 : irradiation du patient sous surveillance médicale.



.14h00 retour en neurochirurgie où le cadre stéréotaxique est déposé



FIGURE 16 : fin de la procédure et dépose du cadre stéréotaxique

Le retour à domicile se fait le soir même ou le lendemain au maximum.

C/ Prescription de la dose :

La prescription de la dose se fait de façon concertée entre le radiothérapeute et le neurochirurgien en fonction de la dose à délivrer à la périphérie du volume cible. Cette dose dépend des caractéristiques de la lésion

§ Nature (MAV, SV, méningiome ou métastase)

§ Taille

§ Localisation (protection d'organes à risques voisins tels que les voies optiques et les zones cérébrales fonctionnelles)

Généralement pour les métastases cérébrales la dose prescrite est de 15 à 22 Gy.

D/Matériel utilisé :

Cadre Stéréotaxique : cadre de Leksell (G frame).

IRM: 1.5 teslas.

Dosimétrie : traitement des images sur console Gamma plan®.

Traitement: Gamma Knife® perfeXion™ (Elekta Instrument AB. Stockholm. Sweden).

N.B : iconographie prise au CNRNS à RABAT.

FICHE D'EXPLOITATION

Fiche d'exploitation des dossiers des métastases cérébrales traitées par
radiochirurgie gamma Knife

Û IDENTITE :

Numéro du dossier :

Médecin traitant :

Nom et prénom :

Age : Sexe : F ☐ M ☐

Adresse :

Téléphone :

Profession :

Couverture sociale : oui ☐ non ☐

Type :

CNOPS : ☐

CNSS : ☐

AUTRE : ☐

Û DATE DU TRAITEMENT :

1^{er} traitement

2eme traitement

3eme traitement

Û TABLEAU CLINIQUE ET KARNOVSKY :

GCS

DEFICIT oui non ☐

AV

OP : oui ☐ non ☐

Û HISTOLOGIE OU CANCER PRIMITIF :

Sein ☐

Poumon ☐

Digestif ☐

Autres : mélanome ☐ prostate ☐ thyroïde ☐

Û ETAT DU PRIMITIF :

contrôlé ☐

non contrôlé ☐

Û RPA : I ☐ II ☐ III ☐

Û LOCALISATION CEREbraLE :

Sus tentorielle :

Frontal : ☐

pariétal : ☐

Fronto pariétal : ☐

temporal : ☐

Temporo pariétal : ☐

occipital : ☐

Sous tentorielle :

Hémisphère cérébelleux : ☐

tronc cérébral : ☐

ü AUTRES METASTASES :

OS : ☐

GG : ☐

FOIE : ☐

SURRENALE : ☐

POUMON : ☐

ü NOMBRE DE METASTASES

UNIQUE : ☐

MULTIPLE : <3 ☐

3----10 ☐

>10 ☐

Œdème péri lésionnel : oui ☐ *non* ☐

ü VOLUME GLOBAL CALCULE :

ü DATE DU TRAITEMENT RADIOCHIRURGIE GAMMA KNIFE :

ü DOSE DELIVREE :

ü TRAITEMENT PREALABLE A LA RADIOCHIRURGIE:

WBRT : OUI ☐ *NON* ☐

Dose

Délai WBRT à radiochirurgie

CHIMIOOTHERAPIE : oui ☐ *non* ☐

CHIRURGIE : OUI ☐ *NON* ☐

Type de chirurgie : DVP ☐ *biopsie* ☐ *exérèse* ☐

NOMBRE DE CHIRURGIES :

Qualité d'exérèse : partielle ☐ *totale* ☐

Délai : chirurgie à radiochirurgie

ü TRAITEMENT PREALABLE DU PRIMITIF :

Radiothérapie : OUI ☐ *NON* ☐

chimiothérapie : OUI ☐ *NON* ☐

chirurgie OUI ☐ NON ☐

EVOLUTION DU NEO PRIMITIF :

Favorable : ☐ défavorable : ☐

ü EVOLUTION ET CONTROLE :

DATE	CLINIQUE	RADIOLOGIE	
		Volume tumoral	nouvelle lésion
3mois	GCS : DEFICIT : AV : FO : KARNOVSKY :		Oui ☐ non ☐
6mois	GCS : DEFICIT : AV : FO : KARNOVSKY :		Oui ☐ non ☐
12mois	GCS : DEFICIT : AV : FO : KARNOVSKY :		Oui ☐ non ☐
18mois	GCS : DEFICIT : AV : FO : KARNOVSKY :		Oui ☐ non ☐

ü COMPLICATIONS :

.Œdème péri lésionnel : oui ☐ non ☐

Délai d'apparition :

Taille :

Engagement : oui ☐ non ☐

Traitement de l'œdème :

Evolution :

.Nécrose tumorale : oui ☐ non ☐

ü DECES :

Cause de décès :

Délai par rapport au néo primitif :

Délai par rapport à la radiochirurgie :

ü SURVIE GLOBALE :

RESULTATS

A/Epidémiologie :

- Nombre total de patients traités entre juin 2008 et juin 2011: 450 patients.

Tableau I : répartition des patients traités au CNRNS entre JUIN 2008 et JUIN 2011.

PATHOLOGIE	NOMBRE DE PATIENTS
Malformations Artérioveineuses	134
méningiomes	92
Métastases cérébrales	74
Neurinomes de l'acoustique	45
Tumeurs sellaires :	37
Adénomes hypophysaires	27
craniopharyngiomes	10
gliomes	24
Autres :	44
Parkinson	6
Cavernomes	11
Tumeurs pinéales	7
Autres tumeurs	20

- Nombre de patients traités pour métastases cérébrales: 74 patients (16.44%)

Soit la troisième indication de traitement par radiochirurgie Gamma Knife après les MAV et les méningiomes au CNRNS de RABAT.

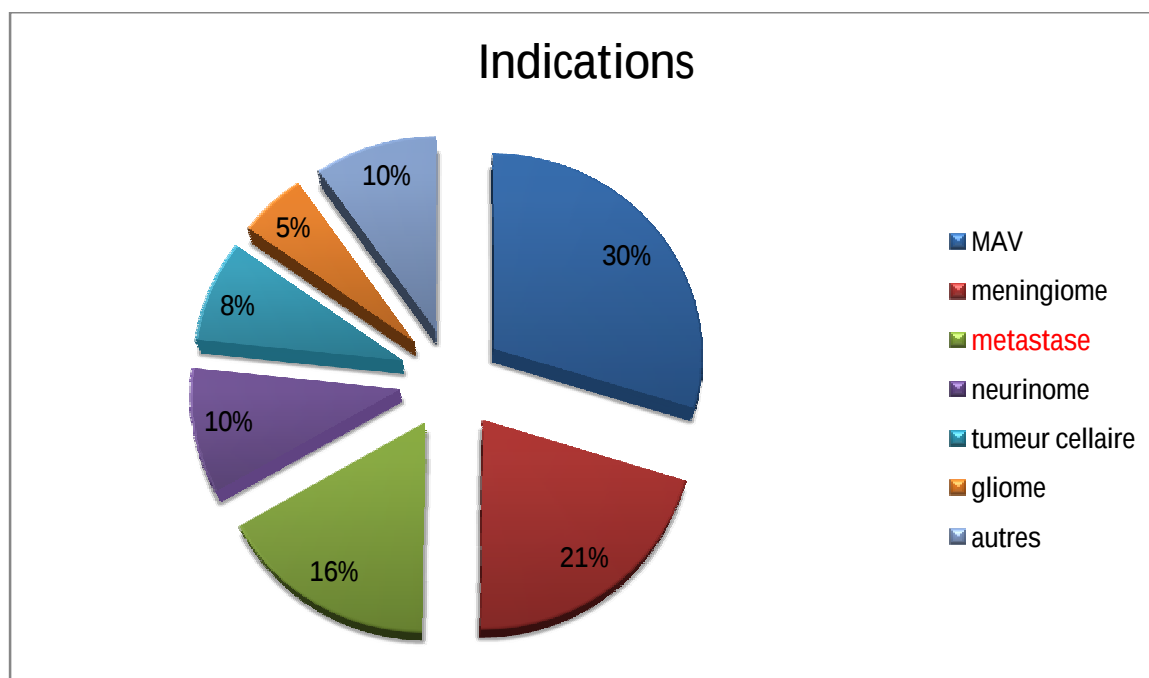


Figure 17 : répartition des patients traités au CNRNS.

A.1/Répartition des patients selon le sexe (figure ...)

L'analyse de notre série montre une légère prédominance féminine par un effectif de 40 femmes et 34 hommes.

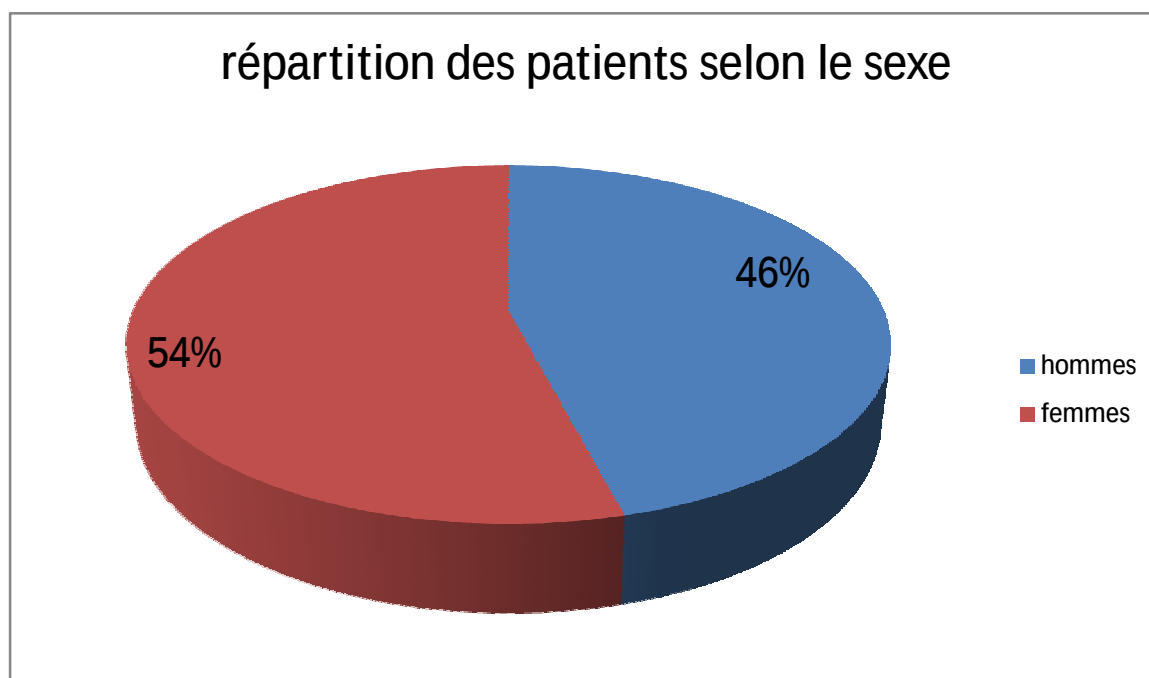


Figure 18 : répartition des patients selon le sexe :

A.2/ Répartition des patients selon l'âge (tableau II)

L'âge de nos patients varie entre 29 et 83ans, avec un âge moyen de 56.90 ans.

La répartition des patients selon les tranches d'âge est la suivante :

Tableau II : répartition des patients selon l'âge

	Inf. à 40ans	40 - - 60ans	60 - - 80ans	Sup à 80ans
hommes	1	14	17	1
femmes	3	30	7	1
TOTAL	4	44	24	2

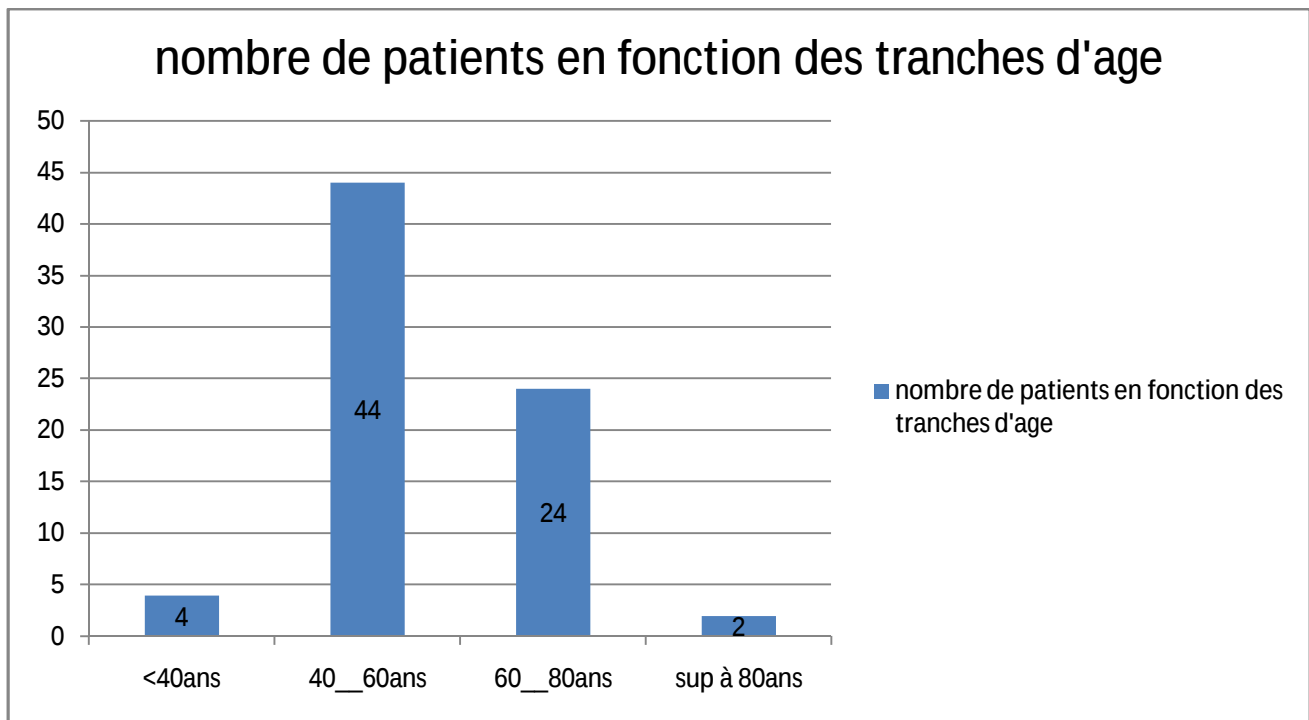


Figure 18 : répartition des patients selon les tranches d'âges

L'analyse de la répartition des patients selon les tranches d'âges montrent une prédominance nette du sexe féminin entre 40 et 60ans contre une prédominance masculine entre 60 et 80ans.

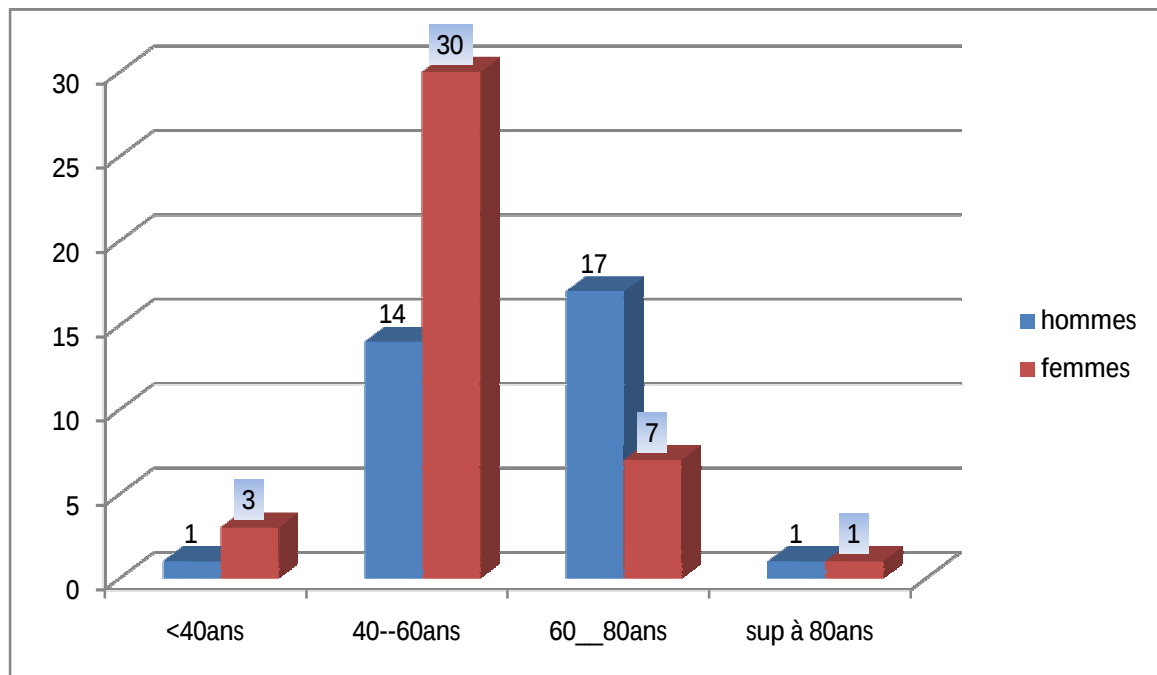


Figure 18 : répartition des sexes selon les tranches d'âge.

B/ ETUDE CLINIQUE :

B.1/Signes cliniques :

Les signes cliniques révélant la métastase cérébrale sont dominés par le syndrome d'hypertension intracrânienne, le syndrome cérébelleux, l'épilepsie et les signes déficitaires.

D'autres signes peuvent révéler la maladie métastatique tels que les troubles visuels ; les vertiges ou plus rarement encore des troubles de comportement ou de mémoire.

Parfois la métastase est recherchée par un bilan d'extension cérébral devant des signes neurologiques minimes, surtout chez les patients traités et suivi pour la tumeur primitive.

Ainsi dans notre série les signes révélateurs sont : (figure....)

Tableau III : signes d'appel clinique en fonction de leur fréquence.

Signes cliniques	Nombre de patients	pourcentage
HYPERTENSION INTRACRANIENNE :	52	54.73%
SIGNES DEFICITAIRES :	13	13.68%
. monoparésie	1	1.05%
. hémiparésie	9	9.47%
. hémiplégie	3	3.15%
EPILEPSIE :	9	9.47%
SYNDROME CEREBELLEUX :	9	9.47%
AUTRES :	12	12.63%
. syndrome alterne du tronc cérébral	2	2.10%
. troubles visuels	7	7.36%
. névralgie faciale	1	1.05%
. troubles des fonctions supérieures	2	2.10%

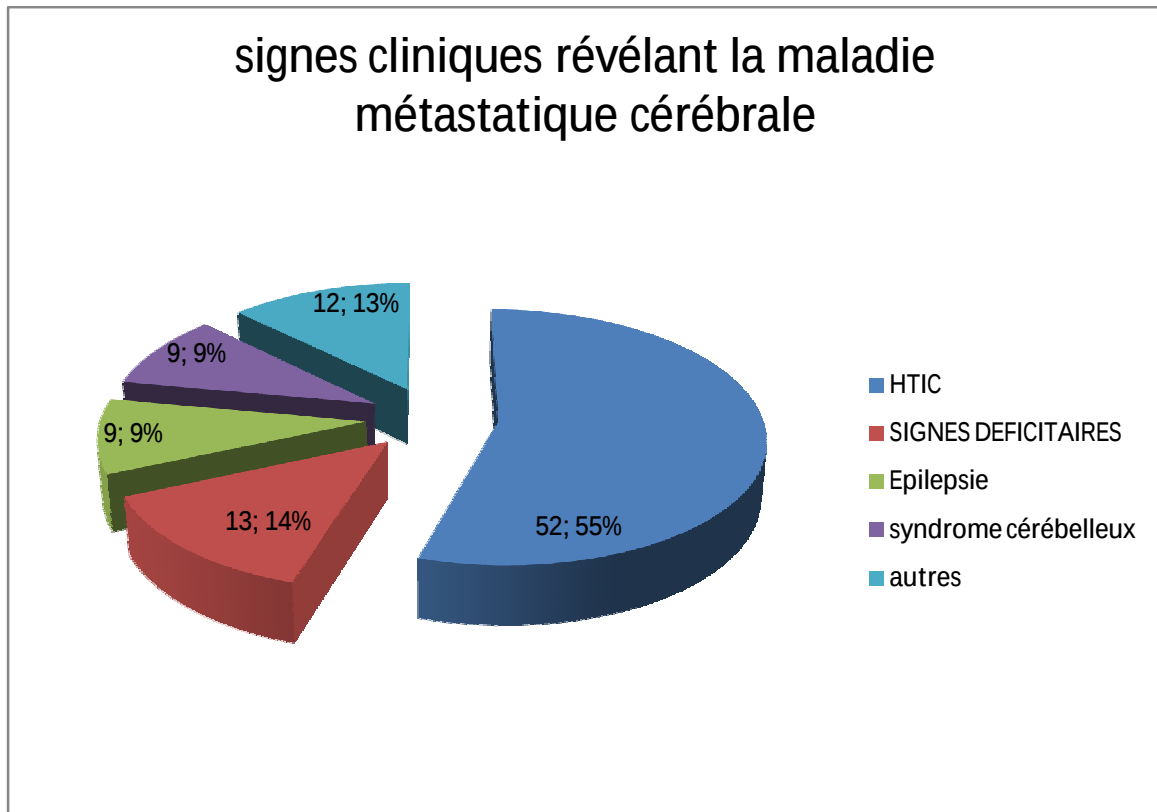


Figure 19 : répartition des signes cliniques révélant la maladie cérébrale.

B.2/ REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SCORE RPA :

Nous avons utilisé, pour la sélection ainsi que la décision thérapeutique de nos patients, un score pronostique largement utilisé dans la littérature; c'est le score RPA : recursive partitioning analysis.

C'est un score simple et facilement reproductible ; il tient compte de l'âge du patient, de son état général évalué le plus souvent par le score de KARNOFSKY (figure...), ainsi que l'évolution de la tumeur primitive (contrôlée ou non) et l'existence ou non de localisations extra cérébrales.

GROUPES RPA

Tableau IV : le score RPA

Indice de KARNOFSKY $\geq 70\%$ Age < 65ans Absence de métastases extra crâniennes Tumeur primitive contrôlée	RPA I
Indice de KARNOFSKY $\geq 70\%$ Et/ou Age > 65ans Et/ou présence de métastases extra crâniennes Et/ou tumeur primitive non contrôlée	RPA II
Indice de KARNOFSKY < 70%	RPA III

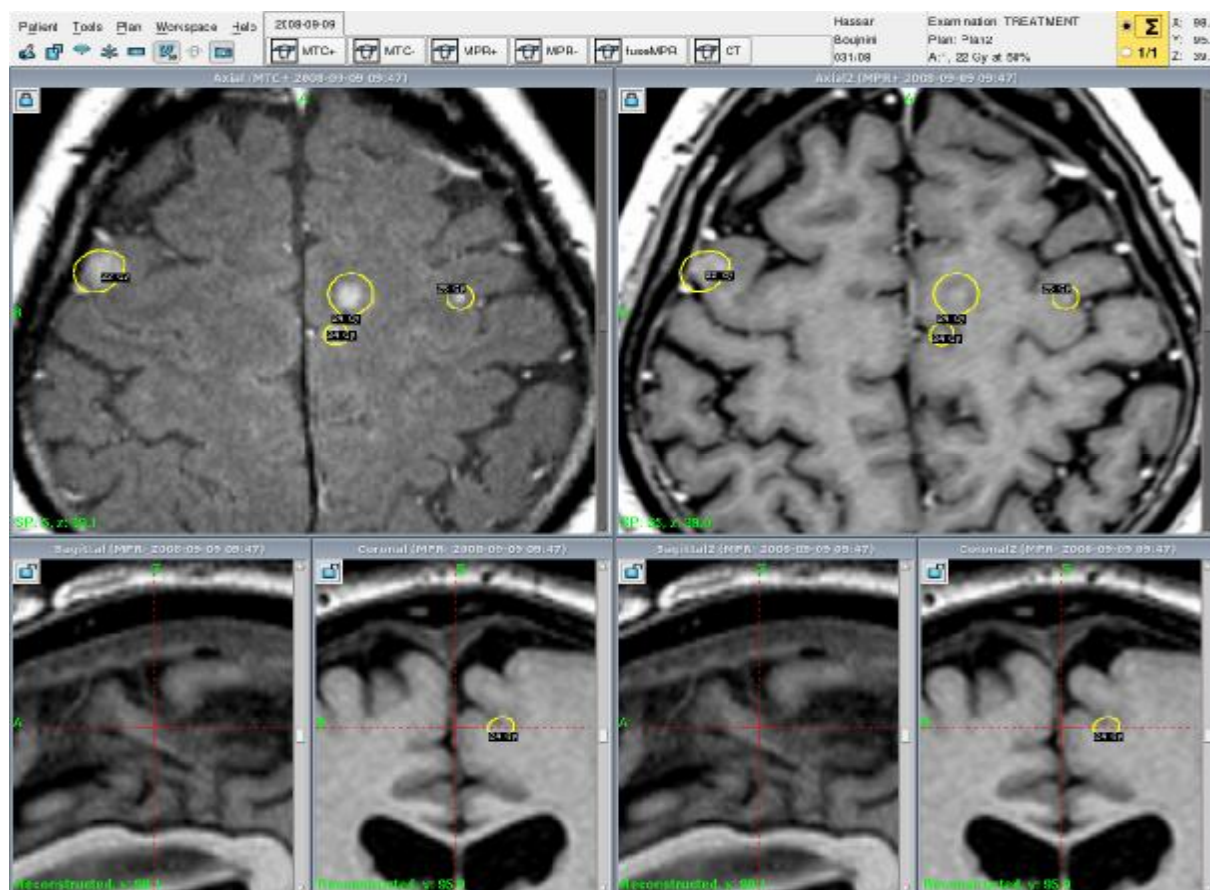


Figure19 : exemple de métastases cérébrales hémisphériques bilatérales.

(A gauche IRM cérébrale MTC+, à droite MPR+) (iconographie au CNRNS à RABAT)

Tableau V : score de Karnofsky

SCORE (OU INDICE) DE KARNOFSKY

Description simplifiée	Score	État global	Critères
Peut mener une activité normale sans prise en charge particulière	100%	Asymptomatique	État général normal, sans symptômes ou signes de la maladie
	90%	Symptômes mineurs	Activités normales, mais signes ou symptômes mineurs de la maladie
	80%	Légèrement limité	Activités normales, mais avec des efforts
Incapable de travailler, mais reste autonome et le séjour au domicile est possible	70%	Assure ses besoins personnels	Peut s'occuper de lui-même, mais incapable de mener une activité normale ou de travailler
	60%	Besoin d'assistance ponctuelle	Nécessite une aide occasionnelle, mais peut assurer la plupart de ses soins personnels
	50%	Besoin d'assistance constante	Nécessite une aide importante, avec des soins médicaux fréquents
	40%	Handicapé	Semi-autonome, nécessite une assistance médicale constante. Confiné au lit plus de 50% du temps de veille
Incapable de s'occuper de lui-même	30%	Sévèrement handicapé	Hospitalisation indiquée, bien que le décès ne soit pas imminent
	20%	Très handicapé	Hospitalisation permanente nécessaire, avec besoin d'un traitement de soutien intensif
État terminal	10%	Moribond	Processus fatal progressant rapidement
	0%	Décès	

Tous les patients traités étaient compris soit dans le groupe RPA I soit le groupe RPA II :

RPA I : 60 patients.

RPA II : 14 patients.

Aucun patient traité du Groupe RPA III.

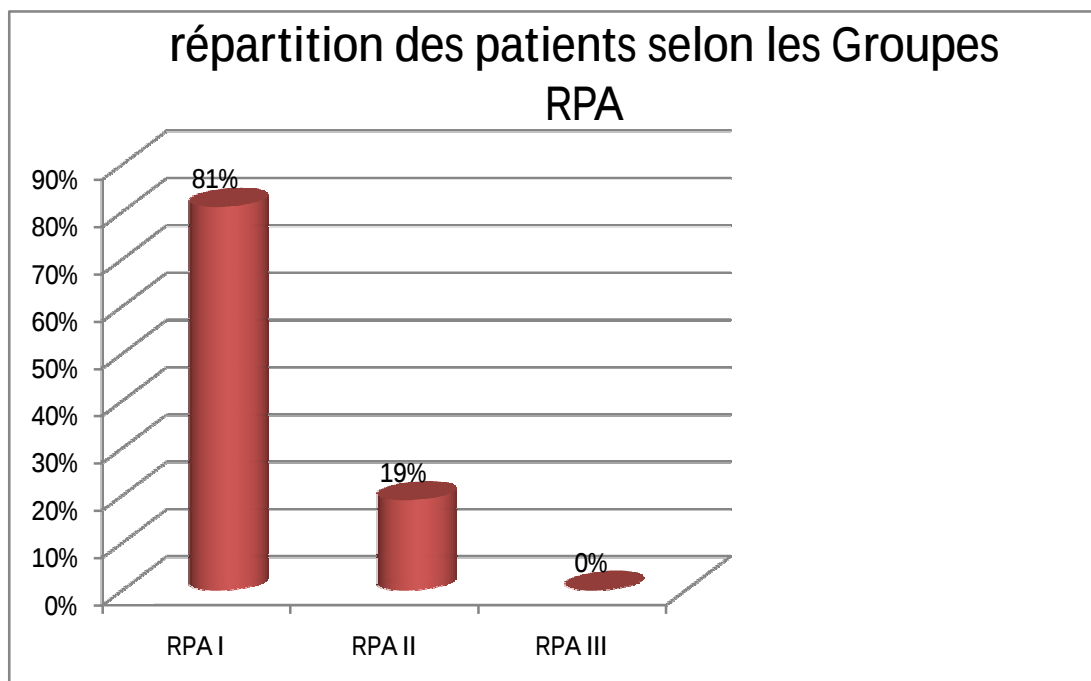


Figure 20 : répartition des patients selon les groupes RPA.

B.3/ LOCALISATION TUMORALE :

La localisation tumorale intéresse l'encéphale en totalité, cependant la prédominance de la localisation supratentorielle est nette.

La répartition des métastases cérébrales dans l'encéphale était la suivante :

Tableau VI : répartition des métastases cérébrales selon la localisation.

localisations		pourcentage
Supra tentorielle : 70%	Hémisphérique : 61 localisations	61%
	Carrefour ventriculaire : 5 localisations	5%
	Pinéale : 3 localisations	3%
	Sellaire : 1 localisation	1%
Infra tentorielle : 30%	Tronc cérébral : 4 localisations	4%
	Cérébelleuse : 26 localisations	26%
	Hémisphérique : 21 localisations Vermienne : 5 localisations	

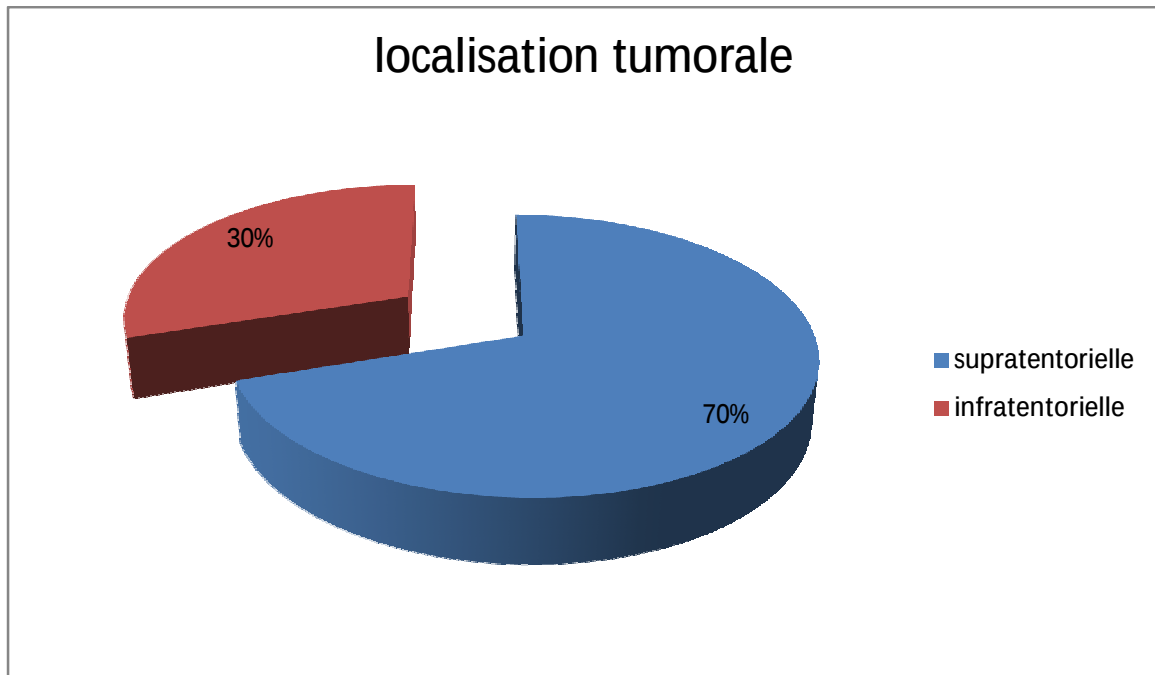


Figure 21 : répartition des métastases selon la localisation cérébrale.

Localisation supratentorielle :

Pour la localisation supratentorielle les hémisphères cérébraux sont le siège préférentiel des métastases cérébrales avec 87% des localisations, suivis du carrefour ventriculaire, la région pinéale et la selle turcique.

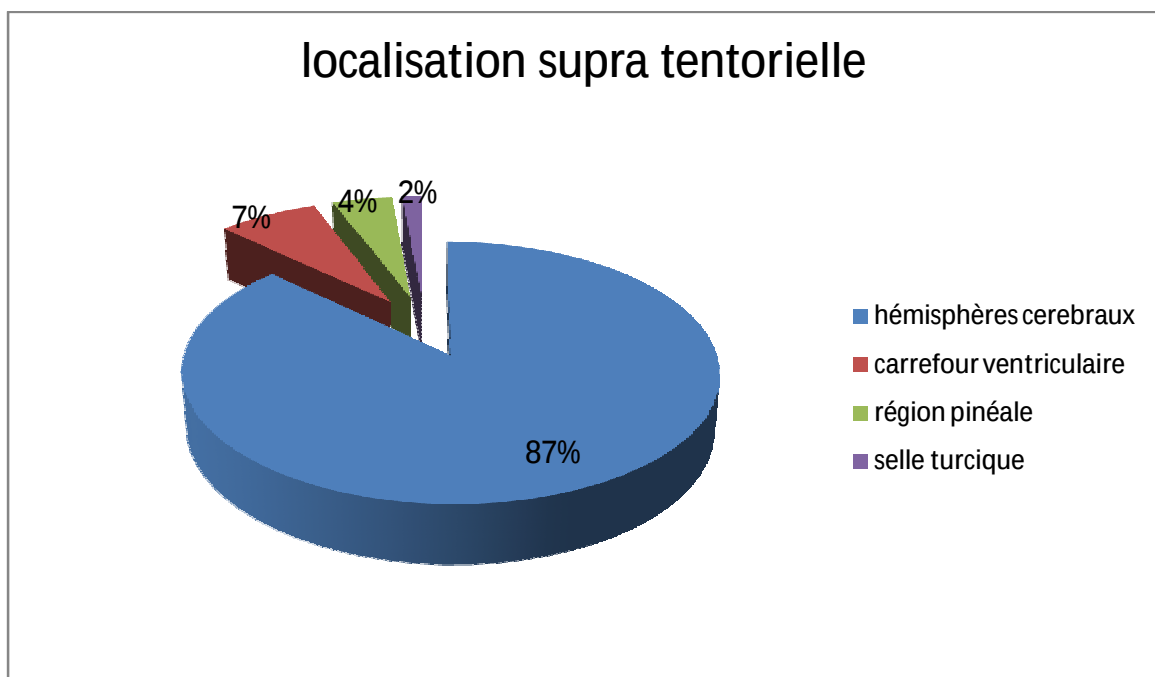


Figure 22 : répartition des métastases supratentorielles.

Localisation infratentorielle :

Pour les localisations de la fosse cérébrale postérieure ; il existe une nette prédominance des hémisphères cérébelleux, cependant la localisation au niveau du tronc cérébral n'est pas rare.

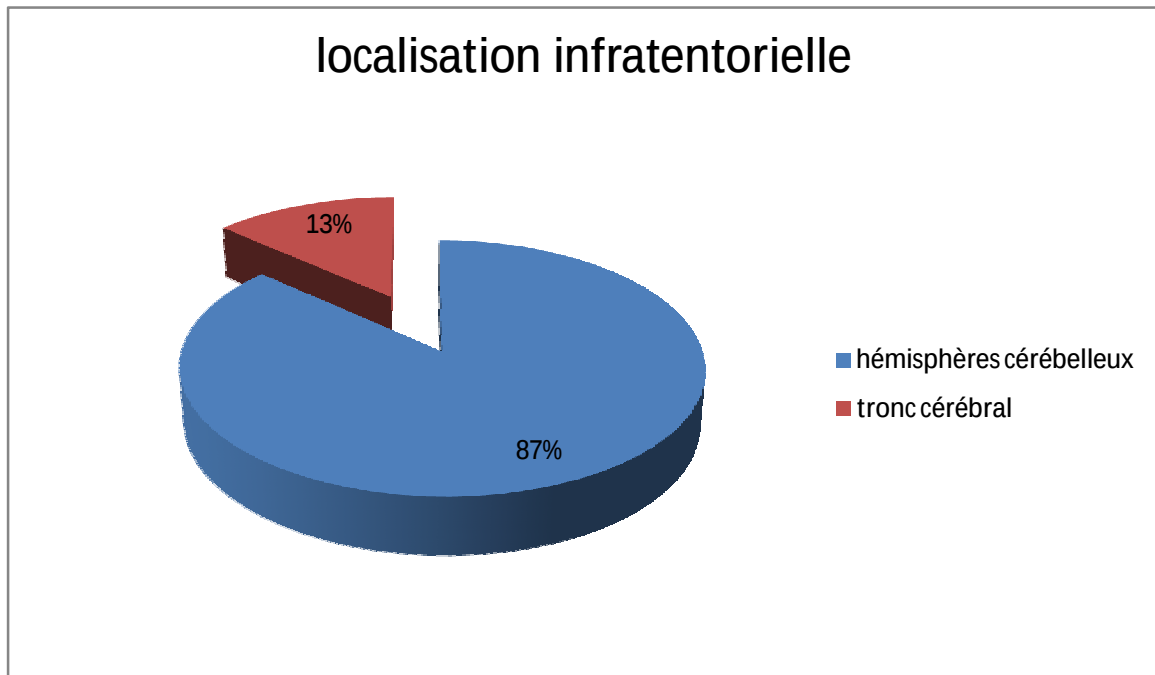


Figure 23 : répartition des métastases infratentorielles.

B.4/ HISTOLOGIE DE LA TUMEUR PRIMITIVE (tableau VII)

Dans notre série les tumeurs métastatiques au niveau de l'encéphale sont dominées par les cancers du sein 39.18% et du poumon 37.83%, viennent ensuite les tumeurs de la sphère ORL, les tumeurs d'origine digestive et rénale, d'autres tumeurs comme le néo du col utérin peuvent rarement métastaser au niveau de l'encéphale mais ne sont pas exceptionnelles.

Cependant la tumeur primitive n'a pas été retrouvée chez 5 de nos patients malgré un bilan exhaustif à la recherche du néo primitif.

Tableau VII : répartition des tumeurs primitives

Tumeur primitive		pourcentage
SEIN :	29patients	39.18%
POUMON :	28 patients	37.83%
Sphère ORL : Thyroïde : 2 patients Glande salivaires : 1 patient Larynx : 1 patient	4 patients	5.4%
UROLOGIQUE : Rein : 2patients Prostate : 1patient	3patients	4.05%
Tube digestif : Œsophage : 1patient Colon : 1patient	2 patients	2.70%
Gynécologique (col utérin) :	1 patiente	1.35%
Autres : Mélanome : 1 patient épendymome de la FCP : 1 patient	2 patients	2.70%
Inconnue :	5patients	6.75%

HISTOLOGIE :

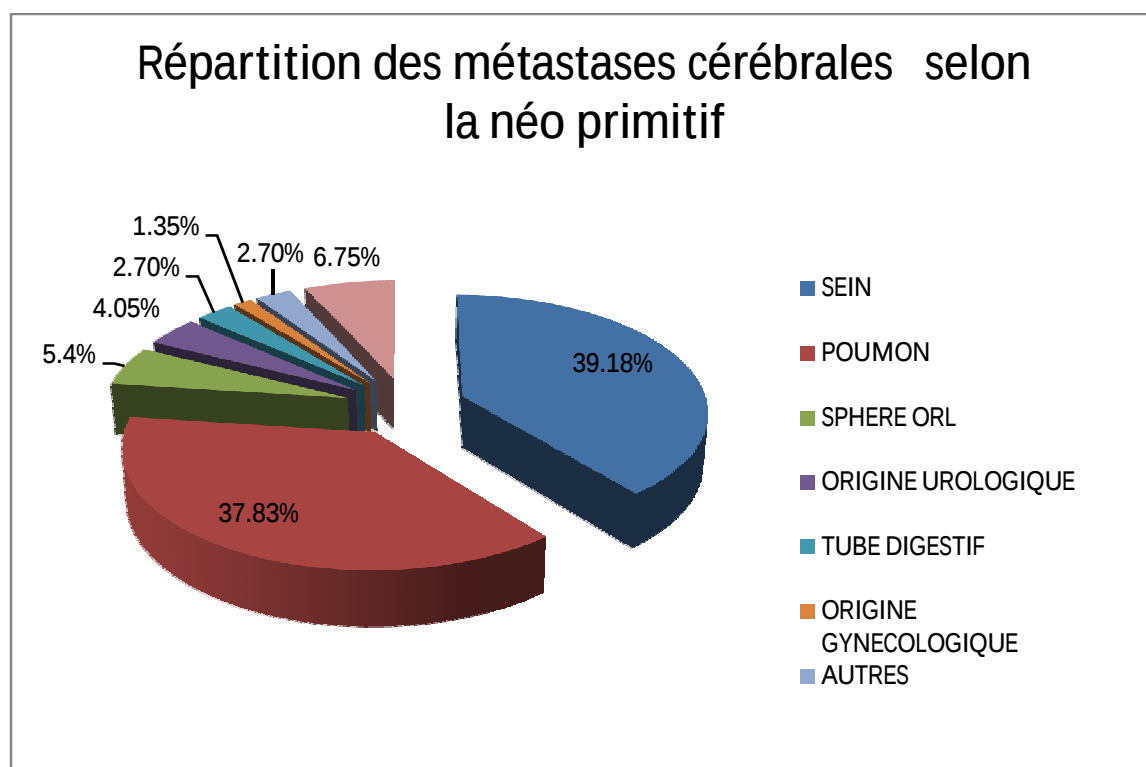


Figure 24 : répartition des métastases selon le néo primitif.

B.5/ LOCALISATION EXTRA CEREBRALE :

La localisation extra cérébrale est notée chez 13 patients soit 17.56% de nos patients.

Elle est répartie de la manière suivante :

Tableau VIII : répartition des localisations extra cérébrales.

Localisation extra cérébrale	nombre	pourcentage
médiastinale	5	38.46%
Osseuse : (rachis, cotes, crane)	7	53.84%
foie	1	7.69%

LOCALISATION EXTRA CEREBRALE EN FONCTION DE LA TUMEUR PRIMITIVE :

(tableau IX)

L'origine mammaire est retrouvée essentiellement dans les localisations extra cérébrale osseuse, quant a l'origine pulmonaire elle est retrouvée essentiellement dans les localisations extra cérébrales médiastinales et hépatique.

Tableau IX : répartition des localisations extra cérébrales en fonction du néo primitif.

Localisation extra cérébrale	Fréquence de la tumeur primitive
7 métastases osseuses	SEIN : 6/7 soit 85.71% POUMON : 1/7 soit 14.28%
5 métastases médiastinales	POUMON : 5/5 soit 100%
1 métastase hépatique	POUMON : 1/1 soit 100%

B.6/ REPARTITION DES METASTASES EN FONTION DU NOMBRE : (figure)

La métastase cérébrale était unique chez 33 patients dans notre série et multiple chez 41 patients.

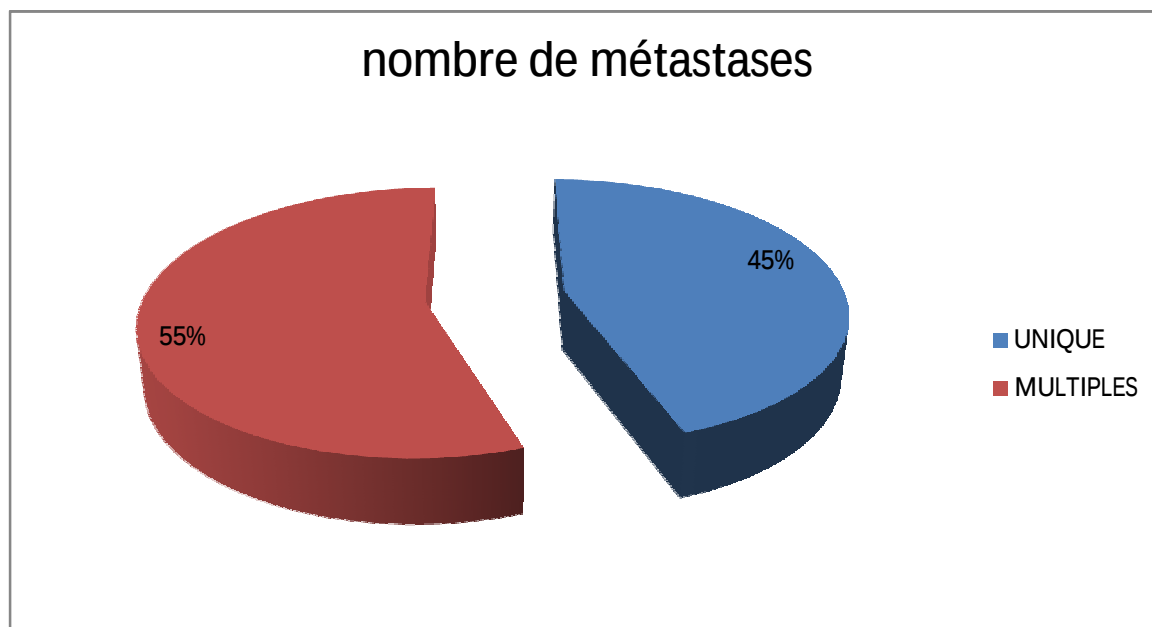


Figure 25 : répartition des métastases cérébrales en fonction du nombre.

Répartition des métastases selon le nombre :

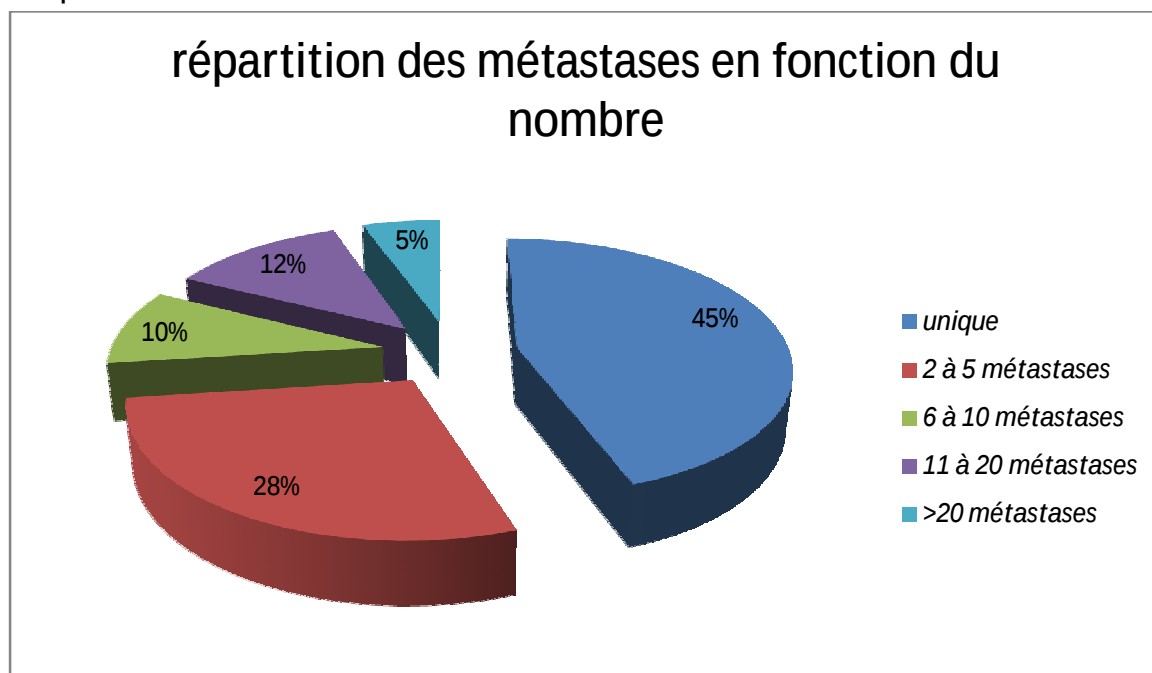


Figure 26 : répartition des métastases selon le nombre.

- Nous avons traité au total 399 métastases cérébrales chez 74 patients avec un nombre moyen de 5.39 métastases/patient.
- Le nombre total de procédures thérapeutiques chez nos patients est de 82 procédures.
- Dans notre série 8 patients ont bénéficié de deux séances de radiochirurgie, ceci est dû à l'apparition de nouvelles localisations qui étaient infra radiologiques lors du premier planning de radiochirurgie chez 7 patients, et au nombre élevé de métastases cérébrale (50 métastases cérébrales) chez 1 patient.

C/VOLUME LESIONNEL :

- Le volume moyen est de 3.22 cc avec des extrêmes allant de 0.01cc à 60cc

D/DOSE :

La dose délivrée variait en fonction du volume tumoral ainsi que la localisation cérébrale

Dans notre série elle est de 10Gy à 25Gy avec une dose moyenne de 21.18Gy

E/ EVOLUTION :

E.1/ MODALITES DE SURVEILLANCE :

Le Protocol de surveillance des patients traités par radiochirurgie GammaKnife pour métastases cérébrales consiste en un suivi régulier, avec control clinique et radiologique (IRM avec gado) tous les trois mois, toutefois le patient a la possibilité de signaler tout changement de son état clinique et de consulter à tout moment. Par ailleurs un suivi oncologique avec control de l'évolution du primitif est recommandé dans tous les cas.

Le suivi et le control de nos patients a objectivé les résultats suivants :

E.2/ SURVIE MOYENNE :

La survie moyenne est de 8.03 mois (33.72 semaines) avec une extrême allant jusqu'à 39 mois (163.8 semaines).

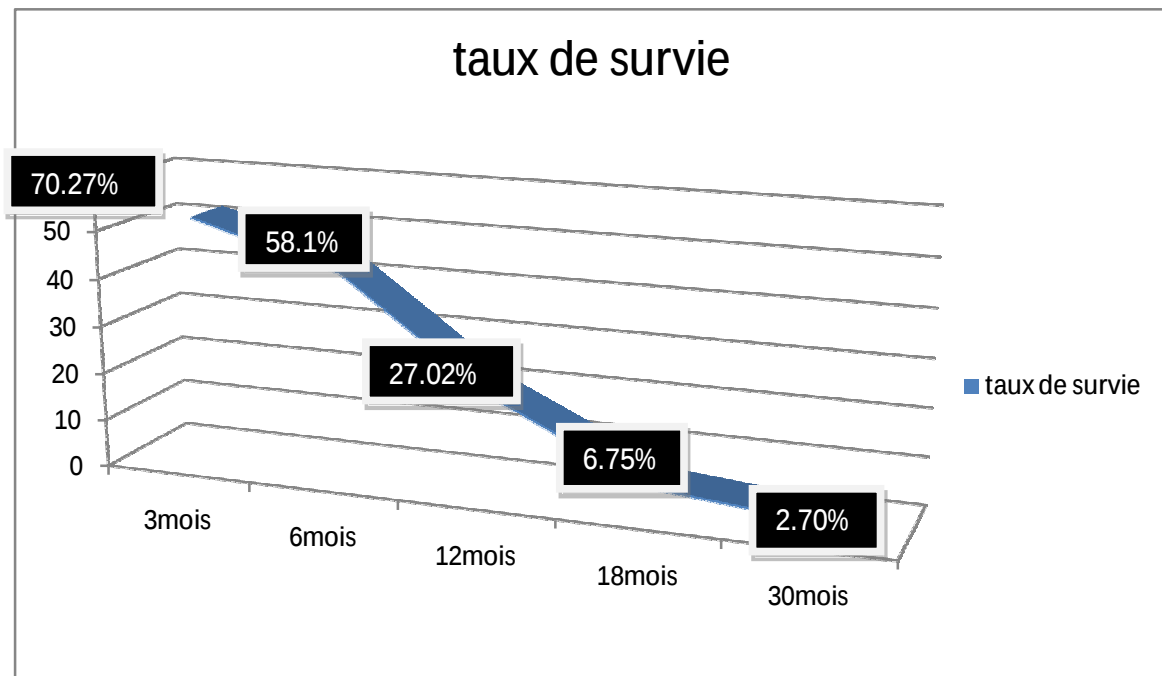


Figure 27 : taux de survie.

E.3/ SURVIE EN FONCTION DES GROUPES RPA :

L'analyse statistique de la survie en fonction du score RPA ne montre pas de différence significative entre le groupe I et II, avec ($p=0.9 > 0.05$) selon l'indice de Kaplan Meier.

- La survie moyenne dans le groupe RPA I : 9.68 mois.
- La survie moyenne dans le groupe RPA II : 8.06 mois.

E.4/ SURVIE EN FONCTION DU NOMBRE DE METASTASES :

Le nombre de métastases cérébrales ne semble pas influencer la survie moyenne selon l'analyse statistique de Kaplan Meier avec un indice $p=0.6 (> 0.05)$:

Tableau X : survie moyenne en fonction du nombre de métastases cérébrales

Nombre de métastases	Survie moyenne en mois
1 à 5 métastases	9.89
6 à 10 métastases	4.28
>10 métastases	11.22

E.5/ SURVIE EN FONCTION DE LA TUMEUR PRIMITIVE :

L'analyse de la survie moyenne en fonction de la tumeur primitive montre les résultats suivants :

Tableau XI : survie moyenne en fonction de la tumeur primitive.

tumeur primitive	Survie moyenne (mois)
SEIN	7.93
POUMON	8.79
SPHERE ORL	13.75
UROLOGIQUE	5.33
TUBE DIGESTIF	1.25
INCONNUE	7.4

- Il ne semble pas y avoir de différence majeure en terme de survie moyenne entre les patients traités pour métastases d'origine mammaire et ceux traités pour métastases d'origine pulmonaire, avec à l'analyse statistique un indice $p=0.17 > (0.05)$ selon Kaplan Meier.
- Les métastases secondaires à des tumeurs de la sphère ORL semblent être liées à une survie moyenne élevée. Les métastases d'origine digestive semblent être liées à une survie réduite. Cependant ces différences restent non significatives à l'analyse statistique.

E.6/ MOTIF DE DECES :

Dans notre série les causes extra cérébrales (localisations secondaires autres, complications de décubitus, syndromes paranéoplasique...) sont la première cause de décès des patients traités.

Le tableau suivant résume le statut des patients traités par radiochirurgie après 6mois et 12mois de la date du traitement.

Tableau XII : répartition des causes de décès.

STATUT			NOMBRE	POURCENTAGE
Après 6mois de traitement	DECEDES	A cause de la maladie cérébrale	3	16.66
		Cause extra cérébrale	15	83.33%
	PERDUS DE VUE		13	17.56%
Après 12mois de traitement	DECEDES	A cause de la maladie cérébrale	5	14.28%
		Cause extra cérébrale	30	85.71%
	PERDUS DE VUE		19	25.67%

CAUSES DE DECES A 6MOIS :

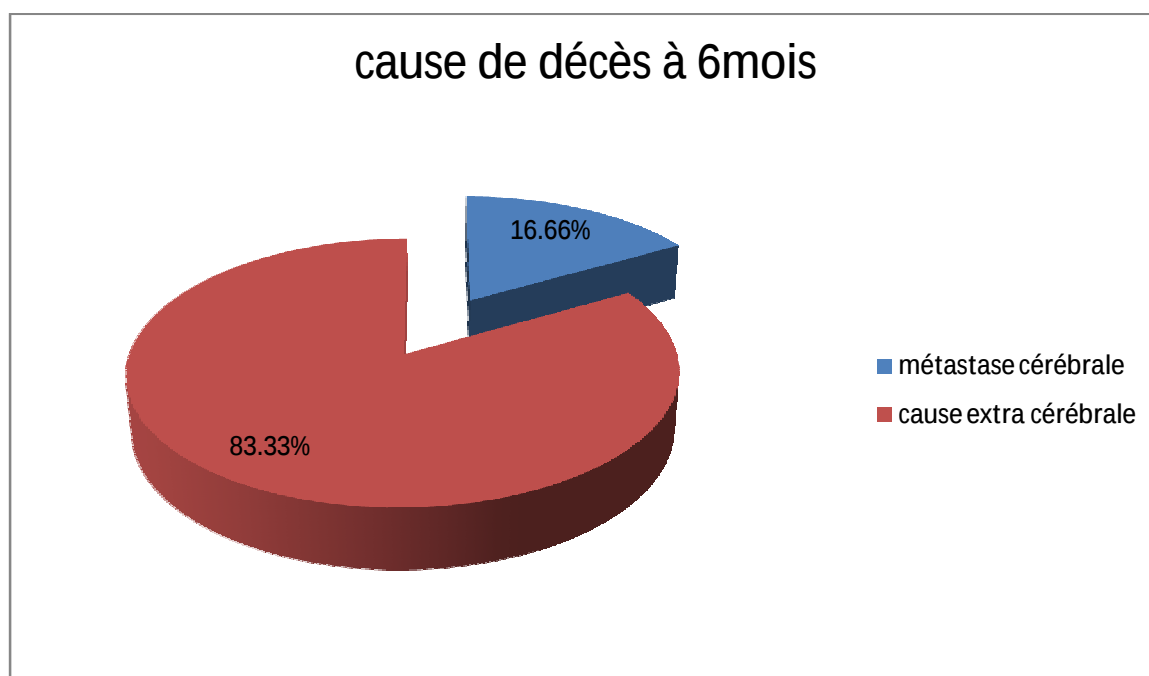


Figure 27 : causes de décès à 6mois.

E.7/ LES COMPLICATIONS :

Les complications rapportées chez nos patients sont minimales, elles se résument à un œdème cérébral ayant régressé sous corticothérapie chez 3 patients soit 4% des patients et une radionécrose chez 2 patients soit 2.7%.

Un des deux patients ayant présenté une radionécrose avait déjà bénéficié d'une radiothérapie pancérébrale première.

E.8/ LE CONTROL TUMORAL :

Dans le cadre du suivi, une IRM avec injection de gado tous les trois mois est demandée chez tous les patients traités.

A trois mois, parmi les 52 patients survivants, l'IRM cérébrale a été réalisée chez 41 patients, quant au contrôle de 6 mois, parmi les 43 patients survivants, l'IRM cérébrale a été effectuée chez 36 patients.

Le tableau suivant résume la réponse tumorale évaluée par l'IRM de contrôle à 3 mois et 6 mois :

Tableau XIII : réponse tumorale à 3 mois et 6 mois.

CONTROL	Nombre de patients contrôlés par IRM	STATUT TUMORAL		
		Augmentation du volume	Volume stationnaire	Réduction du volume
3 mois	41	0 0%	15 36.58%	26 63.41%
6 mois	36	1 2.77%	13 36.11%	22 61.11%

Réponse tumorale à trois mois :

Le suivi à trois mois montre un contrôle tumoral à 100%

La radiochirurgie a permis donc une réduction tumorale dans 63% des cas et d'arrêter la progression tumorale dans 37% des cas.

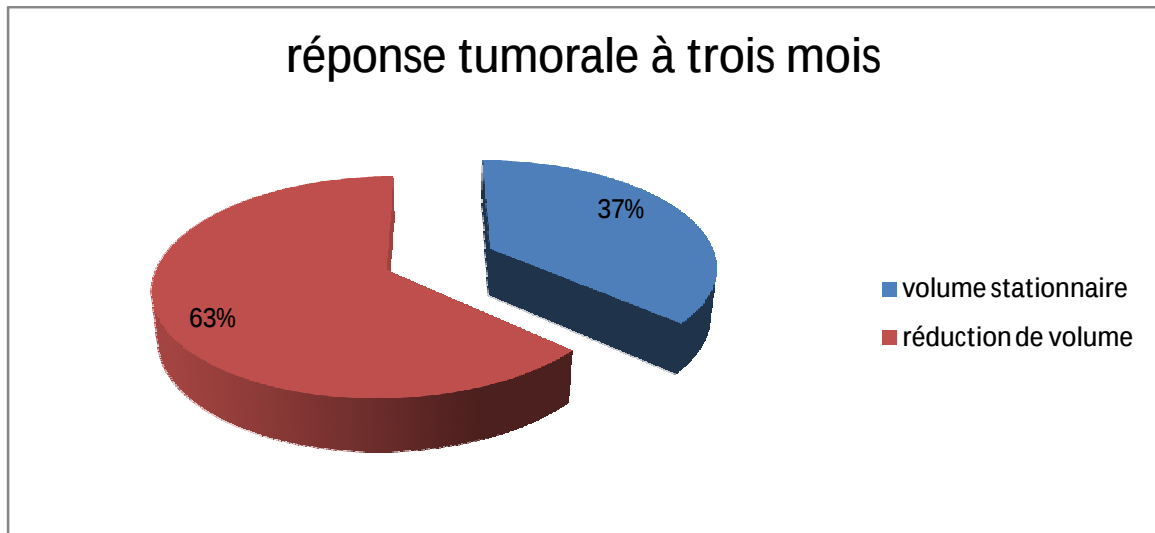


Figure 28 : réponse tumorale à 3mois.

Réponse tumorale à 6mois :

Le suivi à 6mois a objectivé un taux de réponse tumorale de 97%

La radiochirurgie a permis d'arrêter la progression tumorale dans 36% des cas et de réduire le volume tumoral dans 61%des cas traités.

Seul un patient (3% des patients traités) a présenté une réaggravation radiologique au control de 6 mois après une réponse tumorale précoce qui était favorable. Il a été mis sous corticothérapie et une IRM avec spectrométrie a été demandée pour éliminer une radionécrose.

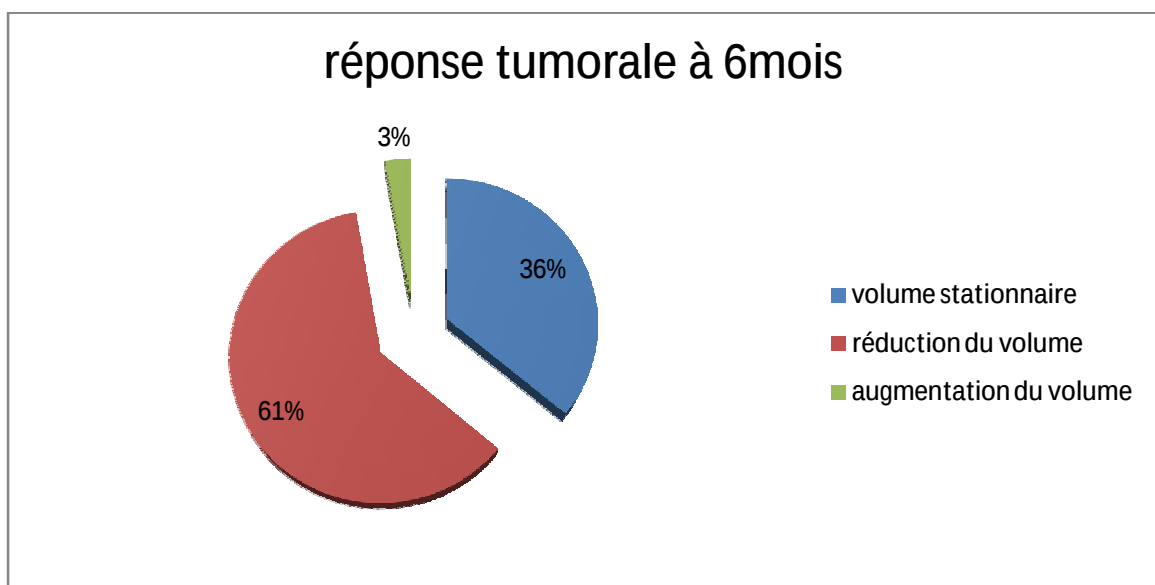


Figure 29 : réponse tumorale à 6mois.

F/ THERAPEUTIQUES ASSOCIEES:

Dans notre série la radiochirurgie GammaKnife a été utilisée :

- En première intension dans 33cas.
- En BOOST après radiothérapie pan cérébrale dans 28 cas.
- Apres traitement neurochirurgical dans 13cas.
 - ü Apres biopsie stéréotaxique dans 5cas.
 - ü Apres exérèse chirurgicale dans 6cas.
 - ü Apres dérivation ventriculo péritonéale dans 2cas.

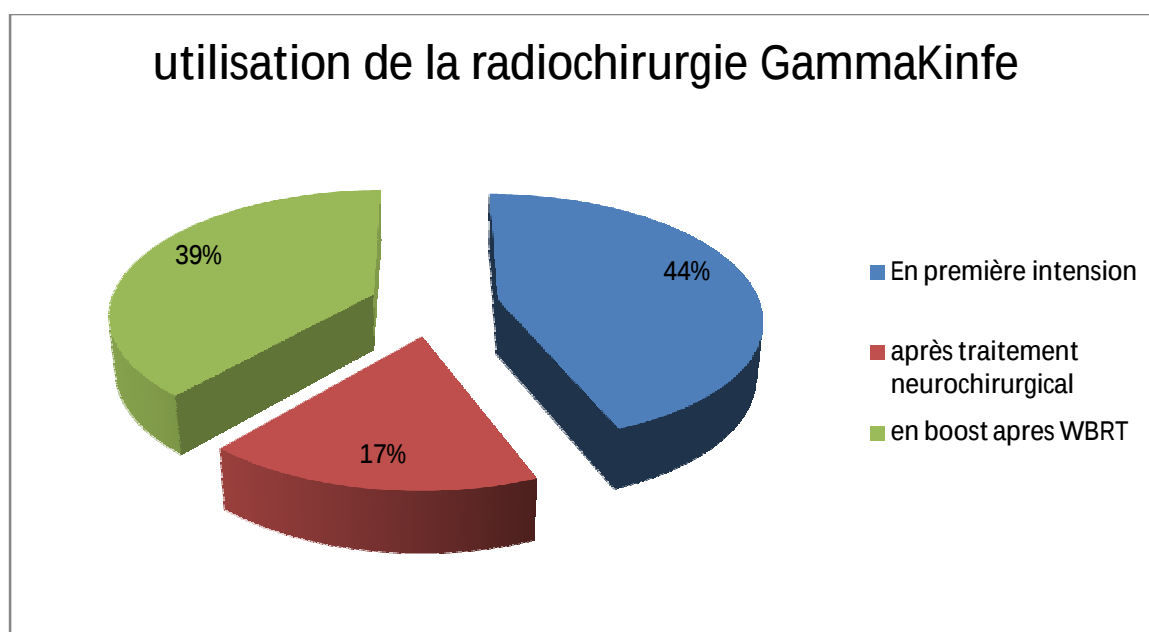


Figure 30 : utilisation de la radiochirurgie seule ou avec d'autres thérapeutiques.

La radiochirurgie GammaKnife et la radiothérapie pan cérébrale :

La radiochirurgie GammaKnife a été utilisée seule chez 31patients.

Et en association avec la radiothérapie externe chez 43 patients, soit en boost après radiothérapie externe soit en première intension suivie d'une radiothérapie pan cérébrale dont l'indication a été posée lors du suivi oncologique de nos patients.

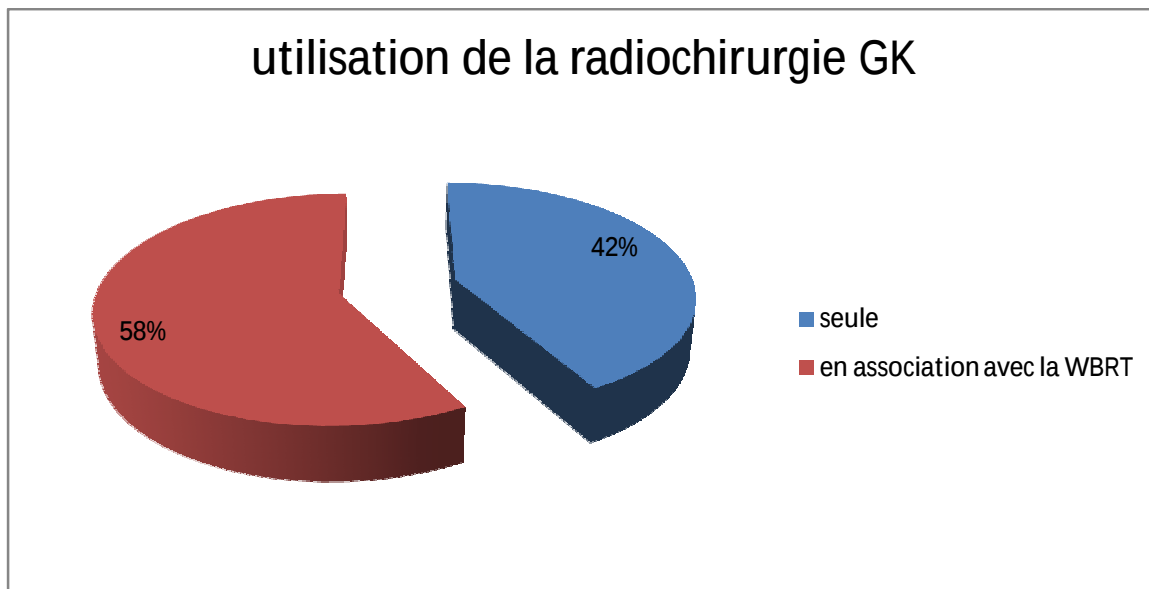


Figure 31 : utilisation de la radiochirurgie.

- 42 patients ont reçu une chimiothérapie : 56.75% des patients traités.

Analyse de la survie en fonction des options thérapeutiques :

Dans notre série 33 patients ont reçu un traitement par radiochirurgie GammaKnife en première intention.

13 patients ont bénéficié d'un traitement neurochirurgical associé à la radiochirurgie.

28 patients ont bénéficié d'un boost de radiochirurgie après radiothérapie conventionnelle.

La survie moyenne pour chaque groupe était la suivante :

Tableau XIV : survie moyenne en fonction des options thérapeutiques.

Option thérapeutique	Survie moyenne
Radiochirurgie seule	7.46
Radiochirurgie+ chirurgie	8.43
Radiochirurgie+ radiothérapie conventionnelle	12.066

- Ces résultats montrent une légère supériorité de la moyenne de survie dans le groupe traité par radiochirurgie associée à la radiothérapie externe par rapport au groupe traité par radiochirurgie et chirurgie, cependant cette différence n'est pas significative avec à l'analyse statistique un indice $p=0.2$ (>0.05) selon Kaplan Meier.
- Quant au groupe traité par l'association radiochirurgie+chirurgie et le groupe traité par la radiochirurgie seule, il n'existe pas de différence significative en matière de survie moyenne selon les tests statistiques.

Illustrations de quelques exemples : (iconographie du CNRNC à RABAT).

Exemple N° 1 :

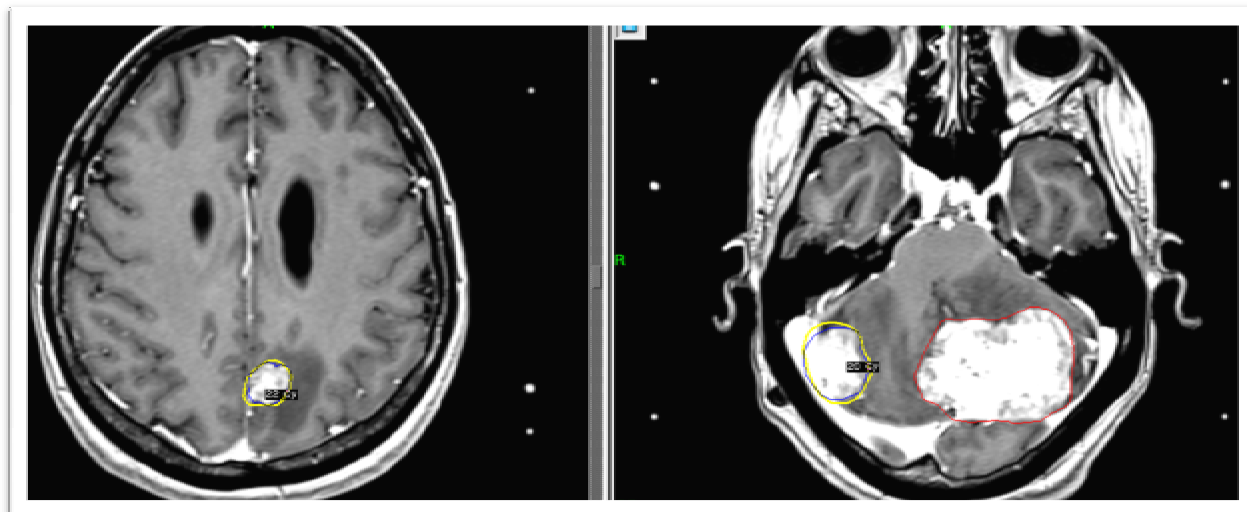


Figure 32 : Exemple de traitements combinés

Le cas d'une patiente qui s'est présentée avec de multiples métastases révélées par un syndrome d'hypertension intracrânienne

La patiente a bénéficié dans un premier temps d'une chirurgie d'exérèse en urgence pour la lésion cérébelleuse avec traitement par GammaKnife des autres lésions.

Exemple N° 2

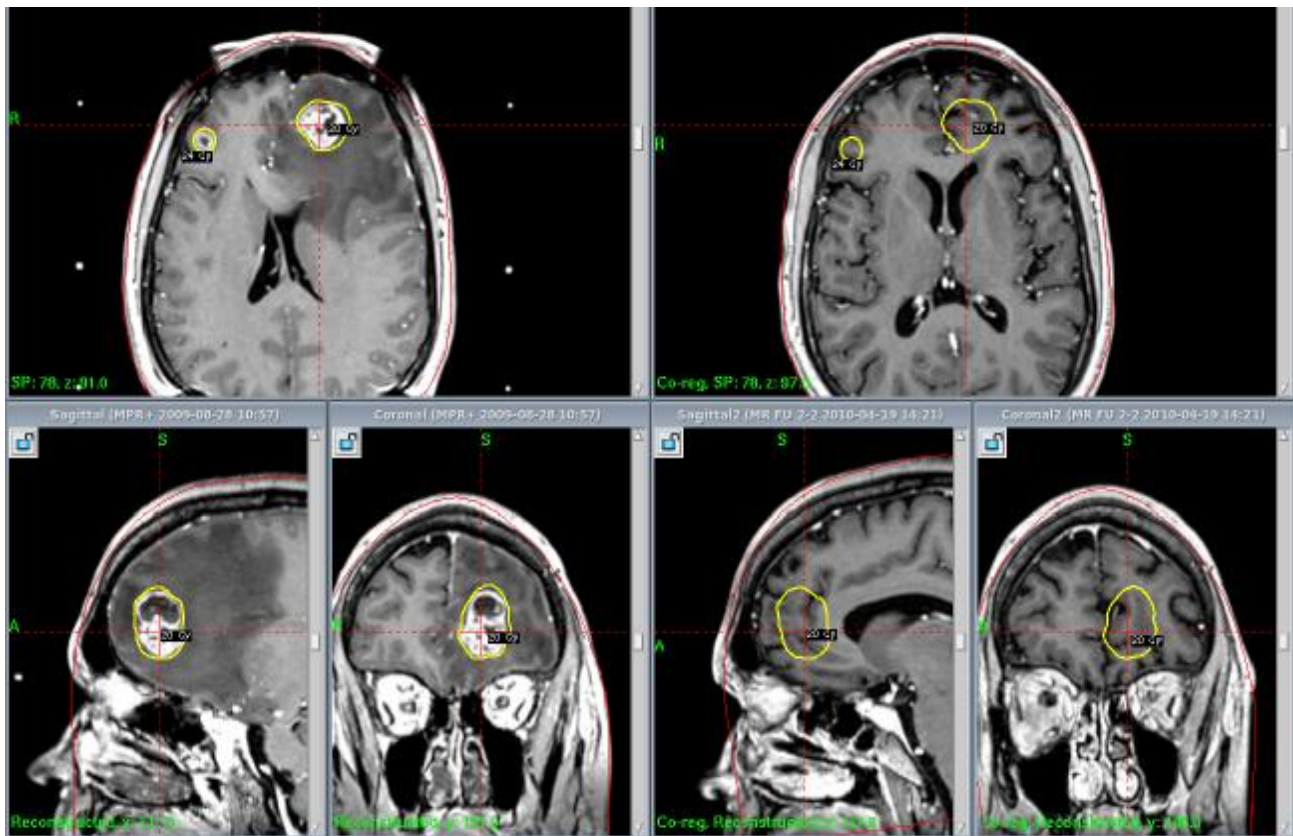


Figure 33 : Le cas d'une patiente de 40ans suivie pour adénocarcinome pulmonaire :

L'IRM cérébrale qui objective une double localisation cérébrale avec important œdème péri lésionnel

Et un volume tumoral allant de 5 à 8cc

Elle a été traitée avec une dose de 22Gy avec une durée de 5h

La patiente est asymptomatique au control de 12 mois, sans aucune nouvelle lésion à l'IRM.

Cette patiente est retraitée pour croissance de la lésion frontale gauche et elle est toujours vivante a 39mois au moment de l'étude.

Exemple N° 3 :

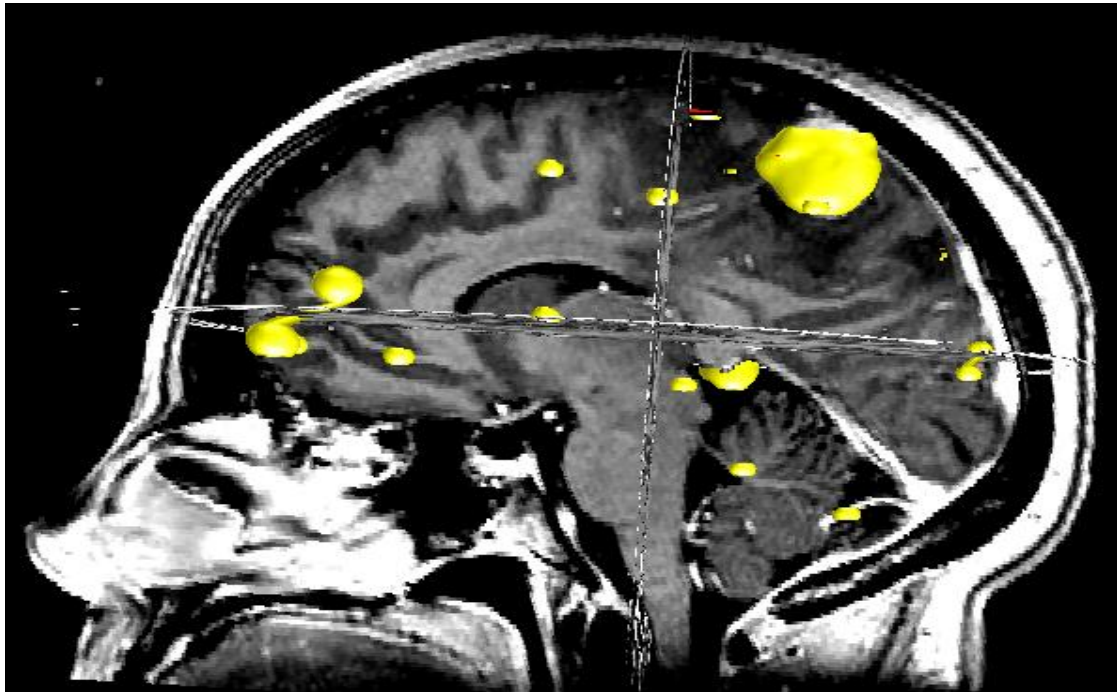
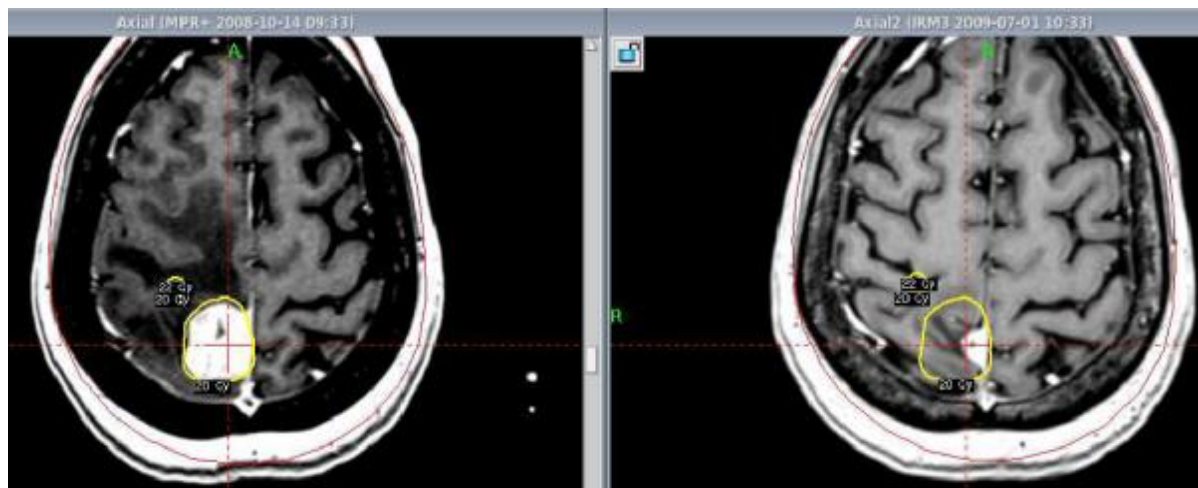


Figure 34 : Un autre exemple de 20 métastases cérébrales traitées en une seule séance de 5h30, avec bonne évolution clinique et un score de Karnofsky=90% après 24mois du traitement. La patiente est décédée après 30mois.



DISCUSSION

INTRODUCTION ET REVUE HISTORIQUE

Le pronostic des patients porteurs de métastases cérébrales était très sombre vers les années 1980, il n'y avait pas de traitement efficace à offrir aux patients et la survie était comptée en semaines, ainsi le traitement de la tumeur primitive était souvent abandonné une fois la métastase cérébrale diagnostiquée. Le traitement standard faisait appel à la radiothérapie pan-cérébrale palliative, et comme le terme palliatif l'indique, l'objectif n'était pas de prolonger la survie, mais plutôt d'améliorer la qualité de la survie.

Les patients étaient rarement référés au traitement microchirurgical qui avait un intérêt limité à l'époque.

Ce n'est que vers la fin des années 1980, et avec la publication des résultats de la radiochirurgie GammaKnife pour le traitement des Malformations Artérioveineuses et les tumeurs bénignes, qu'on a commencé à traiter quelques métastases cérébrales ; mais sans grande conviction.

Le premier patient fut traité à l'institut Karolinska en 1975, le second patient en 1981 et le troisième patient en 1982, l'évolution tumorale a été stoppée dans tous les cas, mais la survie était relativement courte.

Malgré que le groupe de l'institut Karolinska (2) était le premier à traiter une métastase cérébrale, il n'était pas le premier à publier les résultats, ceci fut réalisé en premier par Sturm et al au centre allemand de recherche en cancer à Heidelberg(38), les auteurs ont rapporté une série de 12 patients avec métastases cérébrales radio résistantes et de siège profond, les résultats étaient bons chez 11 patients, avec un patient qui fut décédé dans les jours qui ont suivi le traitement, ce patient avait une lésion de la FCP et la cause de son décès semblait être une hydrocéphalie aiguë comme cela a été rapporté ultérieurement dans de nombreuses

études , cet incident semble franchement contribuer a limiter l'intérêt de la radiochirurgie GammaKnife à l'époque.

Le professeur LINDQVIST et al, convaincu de la nécessité d'évaluer le rôle de la radiochirurgie GammaKnife dans le traitement des métastases cérébrales, décida en 1987 de mener une étude prospective comprenant des patients avec 4 métastases cérébrales au maximum.

Les résultats initiaux de cet essai étaient impressionnants, et il est devenu communément admis que la radiochirurgie GammaKnife constitue un arsenal thérapeutique puissant et valable pour le traitement des métastases cérébrales (7 .17.20)

Les résultats de cette étude montraient par la suite que la considération du nombre de métastases cérébrales comme facteur limitant la radiochirurgie GK était surestimée et qu'il est plus raisonnable de baser les recommandations thérapeutiques sur les facteurs cliniques.

I - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE :

I.1/Processus métastatique :

Pour qu'une métastase se développe, il suffit théoriquement qu'une seule cellule maligne se détache de la tumeur primitive. Mais elle doit franchir de nombreuses barrières avant d'atteindre l'organe cible :

- se détacher de la tumeur primitive et traverser la paroi des vaisseaux lymphatiques ou sanguins du stroma tumoral pour gagner la circulation générale ;
- résister aux défenses de l'hôte dans la circulation systémique ;
- s'arrêter dans le lit vasculaire de l'organe cible ;
- franchir l'endothélium et sa membrane basale ;
- pouvoir se multiplier.

D'autres métastases (tertiaires) peuvent être induites à partir du foyer secondaire selon la même cascade d'événements. Parmi les facteurs biologiques permettant à la cellule tumorale d'acquérir le phénotype « métastatique », les protéases, les molécules d'adhérences et les facteurs de croissance semblent jouer un rôle très important.

I.2/ Déterminisme de la localisation préférentielle des métastases :

La notion de localisation préférentielle des métastases remonte aux observations de Paget en 1889 (36) qui concluait, après avoir revu les autopsies de centaines de patients, que la répartition des métastases n'était pas liée au hasard. Il émit l'hypothèse, *seed and soil hypothesis* (hypothèse «de la graine et du sol fertile») que les cellules métastatiques sont prédisposées à se développer dans les organes qui fourniront un milieu favorable à leur croissance.

À l'inverse, Ewing, 40 ans plus tard (37), défendait l'hypothèse selon laquelle la répartition particulière de certaines métastases était uniquement liée au trajet emprunté par les cellules cancéreuses ; les premiers organes rencontrés étaient ceux où les cellules métastatiques se développaient. Aujourd'hui, ces deux théories semblent partiellement vérifiées ; elles ne sont pas exclusives. On peut considérer que les facteurs anatomiques et vasculaires rendent compte de la majorité des métastases observées en pratique cancérologique.(41)

I.3/ Détachement et circulation générale :

La première étape est celle du détachement des cellules malignes de la tumeur primitive. Celle-ci pourrait être facilitée par un certain nombre de facteurs, en particulier la croissance tumorale, la nécrose (libération d'enzymes lysosomiales).

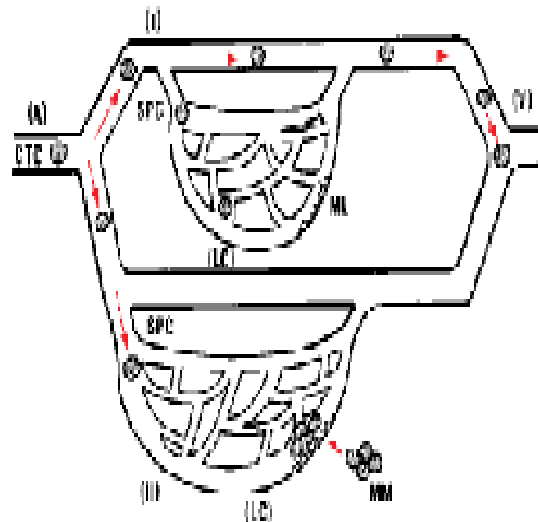


Figure 35 : schéma illustrant l'hypothèse des microlésions vasculaires d'après Warren (74)

A : artère. V : veine. LC : lit capillaire.

I : Occlusion du sphincter précapillaire (SPC) par une cellule tumorale circulante (CTC) induisant en aval des microlésions (ML) de la paroi capillaire.

II : Migration de la cellule tumorale qui avait occlus le sphincter précapillaire, adhésion à la paroi lésée, puis envahissement du tissu hôte et développement d'une micrométastase (MM).

Les facteurs mécaniques (ablation chirurgicale de la tumeur primitive) et la diminution de l'expression des cadhérines (glycoprotéines transmembranaires adhésives (43). Une fois détachée, la cellule passe dans la circulation générale ; cette étape est facilitée par la néovascularisation tumorale. Les cellules métastatiques doivent alors échapper, d'une part aux traumatismes mécaniques occasionnés par les turbulences de la circulation sanguine, et d'autre part aux défenses de l'hôte. On estime qu'à 24 heures, moins de 1 % des cellules cancéreuses sont encore vivantes et moins de 0,01 % peuvent finalement parvenir à l'organe cible et former des métastases. Les cellules rescapées vont ensuite parvenir dans l'organe cible.

I.4/ Arrêt dans l'organe cible :

L'arrêt de la cellule tumorale dans le lit capillaire pourrait relever de plusieurs mécanismes.

L'hypothèse dite « mécanique » voudrait que l'embole métastatique obstrue un capillaire, entraînant des microlésions de la paroi capillaire en aval et que des cellules métastatiques se mobilisent à nouveau dans un second temps et se fixent sur la paroi capillaire lésée avant d'envahir le tissu hôte (49).

L'autre hypothèse dite « adhésive » fait intervenir la reconnaissance par les cellules malignes de molécules de surface exprimées par les cellules endothéliales et pour lesquelles elle dispose de récepteurs spécifiques qui leur permettraient de se fixer, d'adhérer à la paroi puis de la traverser (59).

En réalité, il est probable que les théories « mécanique » et « adhésive » partagent des mécanismes communs. L'obstruction par la cellule cancéreuse du lit capillaire d'un organe et son adhérence à la paroi lésée ne seraient pas suffisantes et il faudrait que la cellule puisse reconnaître certaines protéines de surface endothéliales ou de la matrice extracellulaire pour pouvoir franchir la paroi vasculaire et envahir le tissu.

I.5/ Franchissement de la paroi vasculaire :

Le franchissement de la paroi vasculaire de l'organe cible par la cellule maligne se réaliserait ainsi en plusieurs étapes : adhérence à l'endothélium et à sa membrane basale, perforation de la lame basale par protéolyse locale, passage de la cellule à travers la matrice extracellulaire. Des molécules adhésives et des protéases spécifiques produites par la cellule tumorale interviendraient à chacune de ces étapes (52). À l'instar des leucocytes, les cellules cancéreuses expriment à leur surface des molécules de la famille des intégrines. On peut donc envisager un processus analogue à celui utilisé par les leucocytes pour se fixer à la paroi vasculaire.

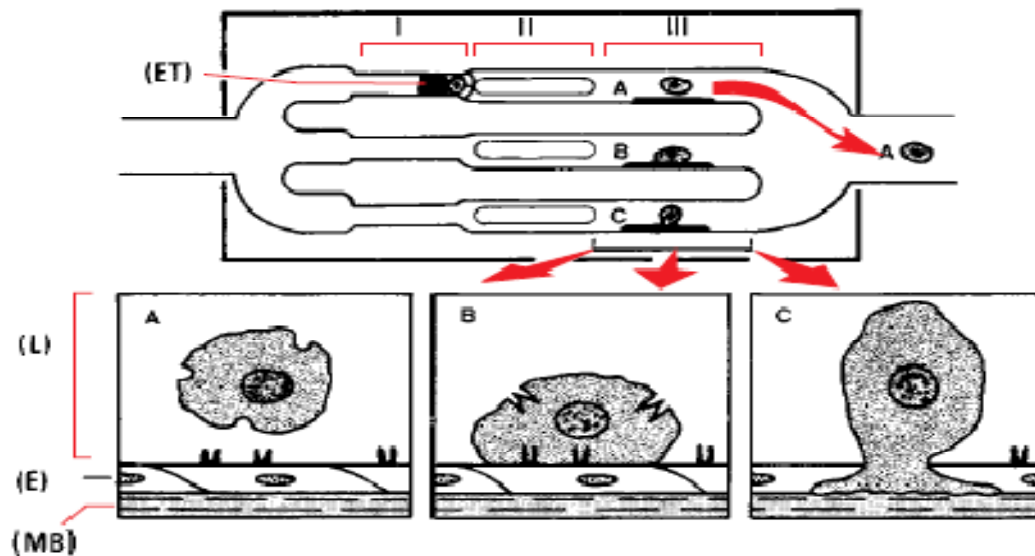


Figure 36 : schéma illustrant le rôle de l'adhésion cellulaire dans la spécificité des localisations des métastases d'après Zetter (75).

I. Artérioles ; II. Capillaires ; III. Veinules ; ET : embole tumoral ; L : lumière ; E : endothélium ; MB : membrane basale.

Les embolus métastatiques s'arrêtent dans les artérioles précapillaires du premier organe rencontré. Des cellules tumorales peuvent s'en détacher et traverser tout le réseau capillaire pour rejoindre les veinules (A).

D'autres cellules métastatiques, possédant des récepteurs pour des molécules spécifiques d'organe situées sur la membrane endothéliale (B) ou sur la membrane basale sousendothéliale (C), adhèrent à la paroi des capillaires et peuvent alors éventuellement envahir le tissu hôte.

Les cellules cancéreuses adhérant à l'endothélium sécrètent ensuite des molécules (12SHETE) qui induisent une rétraction locale de l'endothélium et permettent ainsi l'accès à la lame basale (50).

L'adhérence à la lame basale se ferait grâce à l'expression à la surface de la cellule cancéreuse d'un récepteur pour la laminine (qui constitue avec le collagène IV la glycoprotéine principale de la lame basale). On a pu déterminer la séquence d'acides aminés de la laminine directement impliquée dans la fixation à son récepteur exprimé par la cellule cancéreuse (YIGSR).

Migration dans le tissu hôte :

Soigneusement coordonné et synchronisé, associant mécanismes d'adhérence et de détachement cellulaire, de protéolyse localisée et la formation de pseudopodes. La cellule métastatique sécrète des facteurs autocrines de mobilité (AMF, MSF) qui sont des cytokines stimulant la protrusion de pseudopodes et la migration à travers la membrane basale et le tissu hôte. (51).

Développement de la métastase et angiogenèse :

Pour que la métastase puisse ensuite se développer, il faut qu'elle puisse trouver dans l'organe cible des facteurs de croissance lui permettant de proliférer. Les cellules cancéreuses peuvent aussi sécréter leurs propres facteurs de croissance réalisant ainsi une boucle autocrine. Pour croître au delà de quelques millimètres cubes, elle nécessite une néovascularisation qui pourrait être induite par la synthèse par les cellules tumorales de facteurs angiogéniques. Parmi eux, le FGF (fibroblast growth factor) 1 et 2, le VEGF (vascular endothelial growth factor) et l'angiogénine (52). Les vaisseaux néoformés sont intimement associés au tissu tumoral ; ce réseau favorise également la dissémination des cellules malignes.

Gènes impliqués dans le processus métastatique :

Le phénotype métastatique semble résulter de l'accumulation d'événements génétiques intéressant de nombreux gènes codant pour des protéines intervenant aux différentes phases du processus et qui seraient ainsi surexprimés ou réprimés (53). Les stratégies d'identification de ces gènes reposent sur des techniques de criblage différentiel de banques d'ADN (acide désoxyribonucléique) complémentaires établies à partir de métastases et de tumeurs primitives.

II- EPIDEMIOLOGIE :

II.1/ incidence :

La fréquence des métastases cérébrales est difficile à évaluer ; différentes études font état d'une incidence de 2,9 à 11,5 pour 100 000 habitants et par an (44). Un diagnostic plus précoce et une meilleure efficacité des thérapeutiques sur certains cancers, laissent paradoxalement aux localisations cérébrales le temps de se développer. Ceci entraîne une augmentation de l'incidence des localisations secondaires. Hommes et femmes sont également touchés et 60 à 70% surviennent entre 40 et 60 ans (hormis les métastases cérébrales du mélanome et du sarcome qui apparaissent en général chez des sujets plus jeunes).

Le risque de développer une métastase cérébrale est variable en fonction de la neurophilie de la tumeur primitive ainsi que de sa fréquence.

Tableau XV: cinq tumeurs sont pourvoyeuses de métastases cérébrales (avant l'ère du PET scan). Avec une fréquence et une neurophilie variables.

Tumeur primitive	fréquence	Risque de développer une métastase cérébrale
mélanome	5%	70%
poumon	30%	30—50%
sein	23%	30—50%
rein	6%	20%
Tube digestif	7%	8%

II.2/ Age et sexe :

Les MC surviennent chez les deux sexes à la même fréquence. La majorité des MC survient entre 40 et 60 ans, à l'exception des MC de mélanome, de sarcome et

de tumeurs germinales qui affectent les sujets plus jeunes (53). Les MC sont beaucoup plus rares après l'âge de 70 ans (moins de 5 % des MC); ces résultats pourraient s'expliquer par un décès plus rapide des patients âgés (avant l'apparition ou la révélation de MC) et des autopsies moins fréquentes (40).

Dans notre série le sexe féminin est plus atteint avec un pourcentage de 54%

Quant à l'âge moyen de nos patients était de 56.9 ans avec des extrêmes allant de 29ans à 83 ans.

II.3/ tumeur primitive :

La fréquence des tumeurs primitives à l'origine des MC varie suivant les études, mais toutes s'accordent pour constater que les cancers broncho-pulmonaires et les cancers du sein sont les deux plus grands pourvoyeurs de MC, suivis des cancers gastro-intestinaux, des cancers du rein et des mélanomes. Ces cinq cancers sont à l'origine de plus de 70 % des MC. En combinant les différentes séries, on estime que le cancer primitif n'est pas retrouvé dans 20 % des cas. Si l'on s'intéresse à l'aptitude pour un cancer donné à développer des MC, les tumeurs ayant le plus grand tropisme pour le cerveau et ses enveloppes sont par ordre décroissant : les mélanomes (70 %), les cancers du poumon (30 à 50 %) et les cancers du sein (30 à 50 %) (Voir tableau XV).

Dans notre série on note une nette prédominance des tumeurs du sein 39.18% et du poumon 37.83%, la tumeur primitive n'a pas été retrouvée dans 6.75%

III- ANATOMOPATHOLOGIE :

III.1/ Nombre de métastases :

Le nombre des MC est très variable suivant les séries. Globalement, les MC uniques représenteraient environ 30 % des cas dans les études autopsiques (39). Les études faites à l'aide du scanner retrouvent une plus grande fréquence de MC solitaires (50 %) (42), mais dans les deux cas, le nombre varie nettement en fonction du cancer primitif. La moitié des patients de Takakura (39) ayant des MC ont plus de cinq localisations.

Dans notre série les métastases cérébrales étaient unique dans 45% des cas et multiples dans 55% des cas avec un pourcentage de 28% de métastases dont le nombre va de 2 à 5 métastases.

III.2/ Topographie des métastases cérébrales:

Répartition sus- et sous-tentorielle :

Les MC solitaires siègent dans la région sus-tentorielle dans 80 % des cas ; les 20 % restantes sont en région sous-tentorielle (49).

Répartition dans l'encéphale :

Les MC peuvent s'implanter dans n'importe quelle partie du cerveau. La répartition des localisations semble généralement proportionnelle à l'afflux de sang reçu par chaque région cérébrale. Cependant, les métastases siègent préférentiellement dans les régions corticales à la jonction de la substance blanche et de la substance grise. On les retrouve dans les régions distales artériolocapillaires des principales artères cérébrales et plus particulièrement de l'artère cérébrale moyenne qui reçoit le débit sanguin le plus important.

Les MC sont réparties de manière égale entre les deux hémisphères.

Dans notre série on note une prédominance des métastases au niveau sustentoriel qui constitue 70% de la localisation métastatique, quant à la localisation infratentorielle ,elle représente 30%.

Aspects macroscopiques :

- formes nodulaires :

Il s'agit des formes les plus fréquentes. Elles ont des contours relativement nets et arrondis. Leur taille peut aller de quelques millimètres à quelques centimètres. Les MC dépassant 10 cm sont exceptionnelles.

- formes infiltrantes :

Leur consistance est molle et granuleuse ; il est difficile d'en distinguer les limites. Elles proviennent fréquemment des cancers bronchopulmonaires.

- Formes periventriculaires :

Très rares, elles se rencontrent surtout dans les cancers anaplasiques à petites cellules. Il existe une infiltration périventriculaire sous-épendymaire diffuse pouvant concerner les ventricules latéraux, le IIIe et le IVe ventricule (36). L'extension aux leptoméninges est souvent limitée, voire absente.

- Formes pseudoangiomateuse :

Les MC peuvent prendre un aspect pseudoangiomateux à l'angiographie.

Elles s'associent aux cancers bronchiques, aux cancers du sein, du rein, de la thyroïde et aux mélanomes.

- Formes calcifiées :

Elles ont été rapportées dans divers types de cancers sans spécificité particulière (48) : cancers abdominaux (gastriques, coliques, pancréatiques), pelviens (ovaires, col de l'utérus), du sein, bronchiques, sarcomes ostéogéniques (43).

- Formes miliaires

Elles correspondent à d'innombrables métastases et semblent surtout le fait de mélanomes. La présentation est celle d'une encéphalite (41).

Aspects microscopiques :

La MC reproduit habituellement l'aspect histologique de la tumeur primitive.

Cependant, elle peut être moins bien différenciée et il est impossible d'en deviner l'origine dans un cas sur trois (40). Une prolifération vasculaire est observée en périphérie de la tumeur ; elle est en revanche moins dense au centre et dans les parties nécrosées. Des cellules tumorales peuvent être rarement retrouvées dans la lumière des vaisseaux, le plus souvent dans les veinules. On note une gliose réactionnelle en périphérie de la tumeur, avec une infiltration lymphocytaire et de macrophages autour des régions nécrotiques. Une réaction oedémateuse, dont l'importance n'est pas corrélée au volume tumoral, siège en périphérie, surtout dans la substance blanche.

Les métastases cérébrales sont dominées par les localisations secondaires d'adénocarcinomes essentiellement bronchiques, mammaires, plus rarement de mélanomes. L'histologie peut évoquer dans certains cas l'origine.

L'immunohistochimie est une aide précieuse pour le diagnostic histologique des métastases par exemple pour différencier un carcinome d'un mélanome. Elle permet également de déterminer le site probable d'origine grâce à certains marqueurs tels que les sous-types de cytokératines: 5,6 ,7et 20 et le facteur de transcription TTF1 très utilisés en pratique courante (tableau XVI).

Tableau XVI : immunohistochimie des métastases par carcinomes (76)

Adénocarcinomes
Cytokératine 7+ 20–: Origine bronchique (TTF1+) ou thyroïdienne (TTF1+) ou mammaire (TTF1-)
Cytokératine 7– 20+ : origine colique
Cytokératine 7– 20– : rein
Cytokératine 7+ 20+ : origine digestive haute ou urothéliale
Carcinomes peu différenciés
Cytokératine 5,6+ : C. épidermoïde peu différencié
NSE + Synaptophysine+ :C. neuroendocrine Si origine bronchique TTF1+

NSE : *neuron specific enolase*.

D'autres marqueurs : épithéliaux (pankératine et sous-types de cytokératines), mélaniques (HMB45, mélan A) ou lymphoïdes seront réalisés pour le diagnostic différentiel avec une métastase par un carcinome, un mélanome ou un lymphome.

Tableau XVII : Principaux anticorps utilisés en neuropathologie tumorale (76)

Marqueurs	Tumeurs secondaires
EMA Kératine	tumeurs épithéliales
PS100 HMB45	mélanomes
Cytokératines 7; 20; 5,6 TTF1 primitive	Selon le site d'origine de la tumeur

IV –CLINIQUE :

IV.1/ MC asymptomatique :

Les MC asymptomatiques découvertes à l'autopsie représentent 25 à 33 %, des cas dans la plupart des séries (53). Des observations de MC asymptomatiques découvertes plus de 10 ans après le diagnostic de la tumeur primitive ont été rapportées (50). Il s'agit le plus souvent de cancers du sein.

Selon le registre japonais des tumeurs cérébrales (928 MC) (39), la découverte des MC précède celle du cancer primitif dans 20 % des cas et survient dans les 6 mois qui suivent le diagnostic de la tumeur primitive dans 30 %des cas.

IV.2/ Phase initiale :

ü Mode de debut aigu :

La symptomatologie des MC débute brutalement dans la moitié des cas (46).

Le tableau initial peut se présenter sous la forme d'une crise d'épilepsie ou sous une forme pseudovasculaire.

- Crise d'épilepsie

Une crise constitue le tableau initial dans 12 à 39 % des cas (46).

Typiquement, il s'agit de mouvements cloniques répétés d'un membre ou d'un segment de membre qui peuvent s'étendre selon une démarche bravaisjacksonienne et se généraliser secondairement. Un déficit postcritique régressif en quelques heures ou quelques jours est fréquent. Le déficit peut aussi rester permanent. Les crises peuvent être généralisées ou parfois constituer un état de mal d'emblée. Elles sont rarement temporales, visuelles ou adversives et plus fréquentes chez les patients porteurs de MC multiples.

- Manifestations pseudovasculaires

Elles se rencontrent chez 15 % des MC et peuvent prendre plusieurs formes.

Symptomatologie aiguë non régressive : ce tableau apparaît sous la forme d'une monoparésie ou d'une hémiplégie de survenue brutale avec conservation de la vigilance. Plus rarement, il s'accompagne d'une brève perte de connaissance ou se manifeste par un syndrome méningé ou un coma d'emblée. Ces manifestations doivent faire évoquer une hémorragie intratumorale.

Un mécanisme ischémique par compression artérielle n'a pas été prouvé. L'évolution se fait généralement vers une stabilisation transitoire précédant une nouvelle aggravation progressive.

D'autres manifestations peuvent survenir de manière aiguë tels des troubles du langage, des paresthésies, une hémianopsie latérale homonyme isolée ; quelques cas de mouvements choréoathétosiques ont été rapportés (44).

ü Mode de début progressif :

Dans l'autre moitié des cas, le début se fait progressivement.

- Céphalées

Elles constituent le symptôme le plus fréquent. Elles sont présentes dans environ la moitié des cas. Elles traduisent l'atteinte des structures intracrâniennes sensibles à la douleur par déplacement de la dure-mère, des sinus veineux et la compression ou la traction des nerfs crâniens. Elles sont le plus souvent diffuses, sans valeur localisatrice. Les céphalées apparaissent fréquemment de manière isolée dans les MC multiples, les MC frontales et cérébelleuses. Elles surviennent typiquement au réveil, disparaissant rapidement au lever. Elles vont s'aggraver progressivement, devenir plus intenses, plus tenaces, avant de devenir permanentes et de s'associer à d'autres signes d'HIC (nausées, vomissements, somnolence).

L'œdème papillaire ne serait retrouvé que dans un cas sur quatre (15 à 43 % selon les séries) (41.46.50) chez les patients céphalalgiques à l'admission. Sa présence dans les MC semble mal corrélée avec la taille de la tumeur. Paillas y voit

plutôt le signe de MC multiples. D'autres auteurs signalent la présence d'une hémorragie péripapillaire, associée dans près de la moitié des cas à l'oedème papillaire et cela de manière plus fréquente que dans les gliomes (45).

- Déficits moteurs focaux

Ils sont présents initialement dans 18 à 40 % des cas et dans 67 % lors du diagnostic (43). Il faut insister sur leur faible corrélation anatomoclinique.

En effet, si la topographie du déficit permet de localiser la tumeur dans l'hémisphère controlatéral, le siège précis est difficile à situer en raison du retentissement que peut avoir la tumeur à distance sur d'autres régions cérébrales, notamment par le biais de l'oedème péri tumoral. Ainsi, les déficits moteurs sont plus fréquemment retrouvés que les signes sensitifs dans les MC rétrorolandiques (47). Certaines MC volumineuses peuvent refouler le tronc cérébral et comprimer le pédoncule opposé contre la tente du cervelet et induire une hémiplegie homolatérale à la lésion tumorale.

- Altération des fonctions supérieures

Leur incidence varie considérablement selon les séries, de 9 à 52% des cas. Il peut s'agir de troubles isolés de la mémoire, d'une apraxie, d'une difficulté à s'habiller, à lire, à calculer alors que les autres fonctions intellectuelles semblent préservées. Un trouble du langage inaugural s'observe dans 1 à 10% des cas (49.53). Ces manifestations, quand elles sont pures, peuvent avoir une valeur localisatrice, mais dans la plupart des cas elles ne sont pas spécifiques et s'associent à des troubles du comportement ou de l'humeur. Elles témoignent alors de MC multiples ou d'une augmentation de la pression intracrânienne.

- Ataxie

Elle est retrouvée chez 20 % des patients(51). L'ataxie peut être secondaire à une tumeur cérébelleuse ou du tronc cérébral, à une volumineuse MC frontale, à une hydrocéphalie et beaucoup plus rarement à une lésion pariétale.

- Autres manifestations cliniques révélatrices plus rares

Un hémiballisme associé à des MC du corps de Luys (50), des myoclonies rythmiques des membres et de la face avec un tremblement de repos révélant une MC mésencéphalique, un syndrome de Wallenberg révélant une MC de la fossette latérale du bulbe, une hypotension orthostatique révélant une MC du tronc cérébral (36) ou associée à des MC sous-épendymaires périventriculaires et infiltrant le plancher des IIIe et IVe ventricules, une migraine avec aura ont été rapportés.

IV.3/ Phase d'état :

Après un début progressif, l'évolution se fait le plus souvent de manière subaiguë. Le tableau à la phase d'état est dominé par une HIC, les signes déficitaires, l'altération des fonctions supérieures et des troubles de la vigilance.

Il faut signaler la discordance fréquente entre les symptômes et les signes cliniques.

Dans une série de 162 patients, Posner a retrouvé chez deux tiers d'entre eux une hémiparésie ou une monoparésie à l'examen, alors que seulement 40 % d'entre eux se plaignaient d'une faiblesse focalisée (47).

L'altération des fonctions cognitives était aussi sous-évaluée puisque trois quarts des patients étaient incapables d'effectuer correctement le mini mental test.

Dans notre série les signes révélateurs de la métastase cérébrale sont représentés en premier lieu par l'hypertension intracrânienne qui a constitué le motif de consultation dans 54.73%, suivie des signes déficitaires dans 13.68% des cas puis l'épilepsie secondaire et le syndrome cérébelleux dans 9.47% ; les autres signes sont rares.

V- EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

V.1/ TDM CEREBRALE :

Presque toutes les MC de diamètre supérieur à 5 mm sont visualisées (49). sur les clichés sans injection de produit de contraste, les MC apparaissent hypodenses dans 50 % des cas, spontanément légèrement hyperdenses dans 40 % et isodenses dans 5 à 17%des cas et ne sont révélées dans ce dernier cas qu'après injection de produit iodé intraveineux (49). En effet, près de 90% des MC prennent le contraste, traduisant une rupture de la barrière hématoencéphalique au sein de la tumeur.

Les lésions hypodenses à la TDM sans injection évoquent un oedème cérébral quand elles présentent des bords mal limités s'étendant de manière diffuse en « doigt de gant » ; quand les bords sont bien arrondis et bien limités, elles peuvent correspondre à un kyste intratumoral. Une hypodensité peut parfois être cernée par un anneau hyperdense, traduisant des remaniements hémorragiques liés à la néovascularisation tumorale périphérique, et exceptionnellement à la présence de calcifications périphériques. La prise de contraste peut prendre plusieurs formes : celle d'un nodule bien arrondi homogène, d'un anneau à paroi fine ou d'un anneau à paroi épaisse et irrégulière éventuellement multilobé avec un centre hypodense ; elle peut aussi avoir un aspect gyriforme ou border les ventricules. Un effet de masse accompagne les lésions uniques dans neuf cas sur dix alors qu'il est moins fréquent dans les MC multiples (49).

Les adénocarcinomes se présenteraient plus souvent sous la forme d'un nodule hyperdense prenant le contraste de manière homogène et entouré d'un oedème diffus alors que les carcinomes épidermoïdes prendraient plus fréquemment le contraste en anneau.

Lorsque laTDMest normale malgré une forte suspicion clinique, il ne faut pas hésiter à effectuer une IRM.

V.2/ IRM CEREBRALE :

L'IRM possède une plus grande sensibilité que le scanner. Elle permet de mieux explorer la fosse postérieure et la région de la voûte du crâne qui sont souvent mal visualisées et le fait d'artefacts osseux au scanner. L'extension tumorale et le retentissement sur le parenchyme cérébral environnant sont également mieux appréciés. Toutefois, certaines MC très bien visualisées à la TDM avec injection peuvent apparaître iso-intenses à l'IRM. L'injection de gadolinium est donc nécessaire. La plupart des MC présentent un signal moins intense que le parenchyme cérébral sur les images en séquence T2 alors que l'oedème entraîne un hypersignal. L'IRM avec injection de gadolinium doit être systématique lors du bilan préopératoire des MC apparemment uniques. En effet, elle permet dans 10 à 20 % des cas de détecter d'autres localisations passées inaperçues au scanner (48).

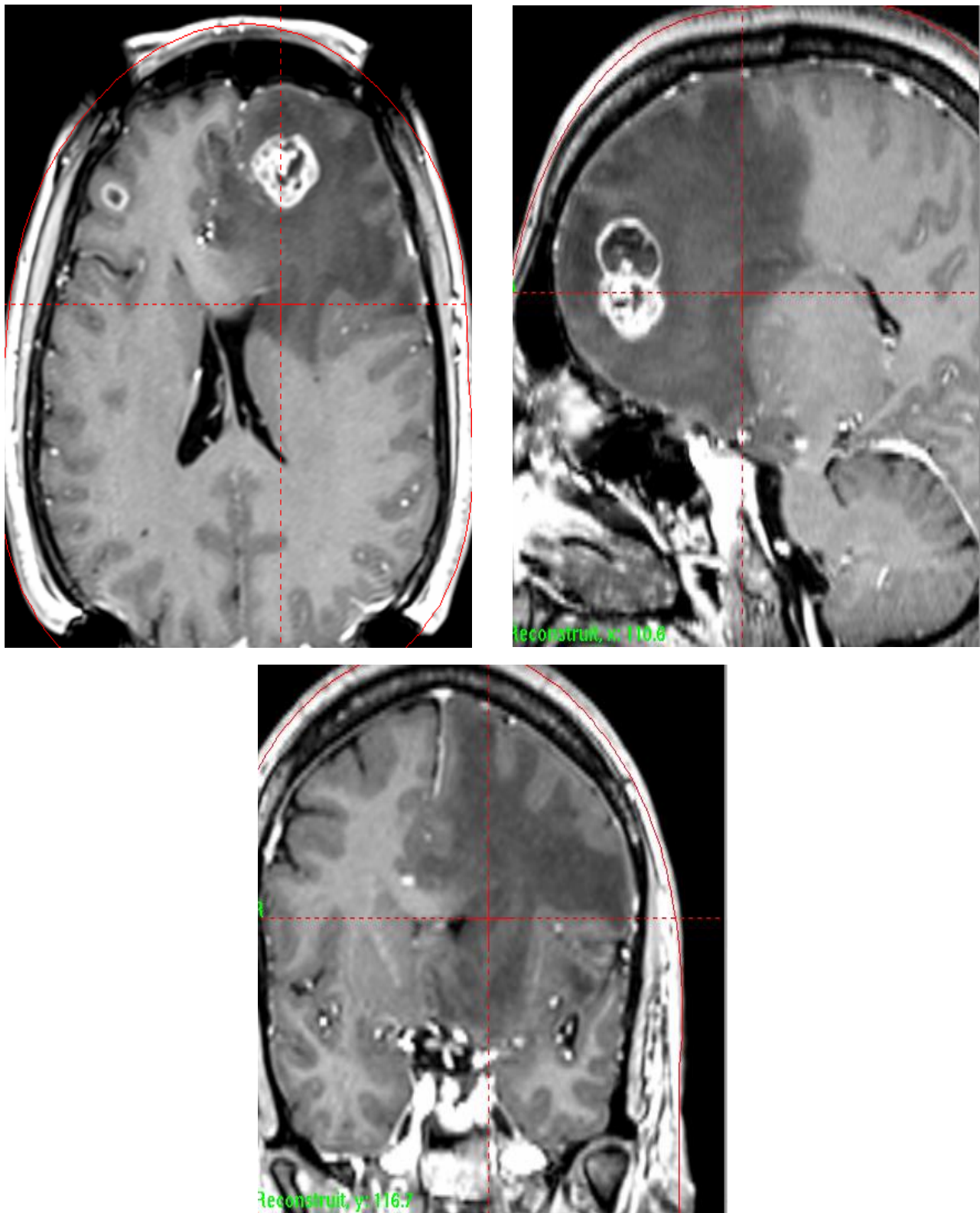


Figure 37 : IRM cérébrale séquence MPR+ : coupe axiale en haut à gauche, coupe sagittale en haut à droite et coupe coronale en bas, illustrant une lésion kystique prenant le PC en périphérie avec œdème périlésionnel en doigt de gant et effet de masse sur la ligne médiane. (CNRNS à RABAT)

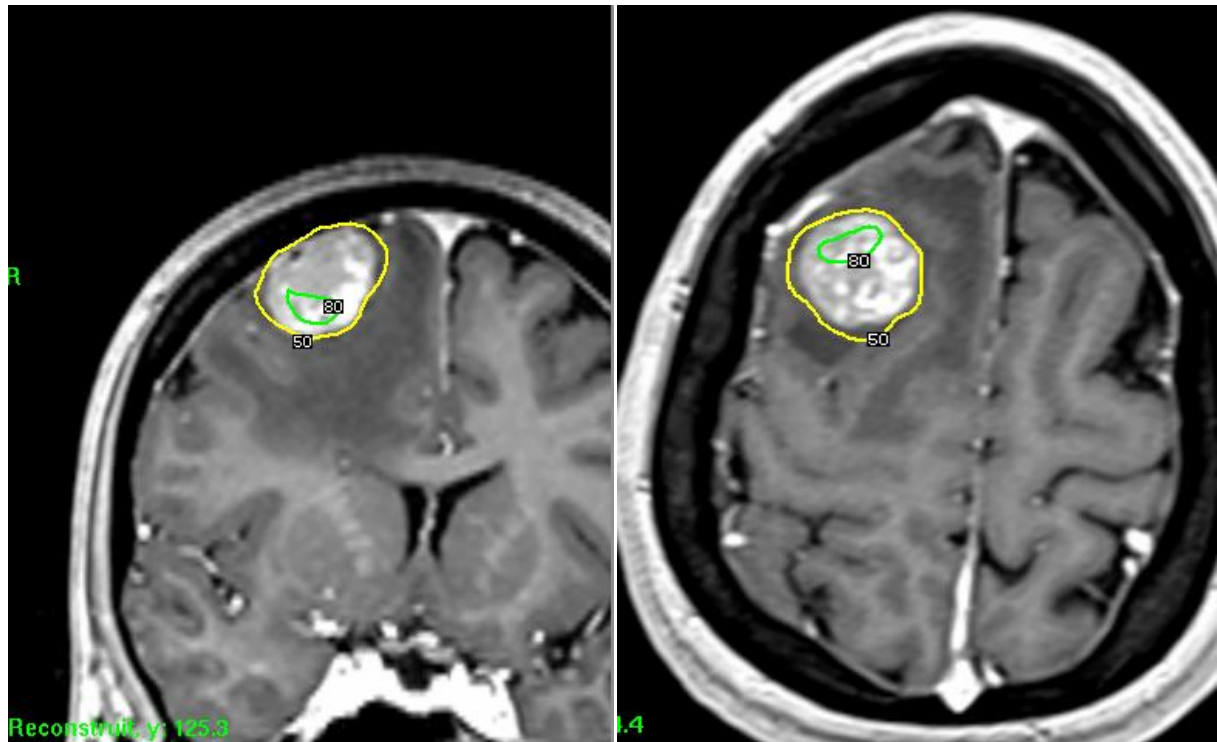


Figure 38 : IRM cérébrale MPR+; coupe coronale à gauche et transversale à droite montrant une lésion prenant le gadolinium avec œdème périlésionnel.

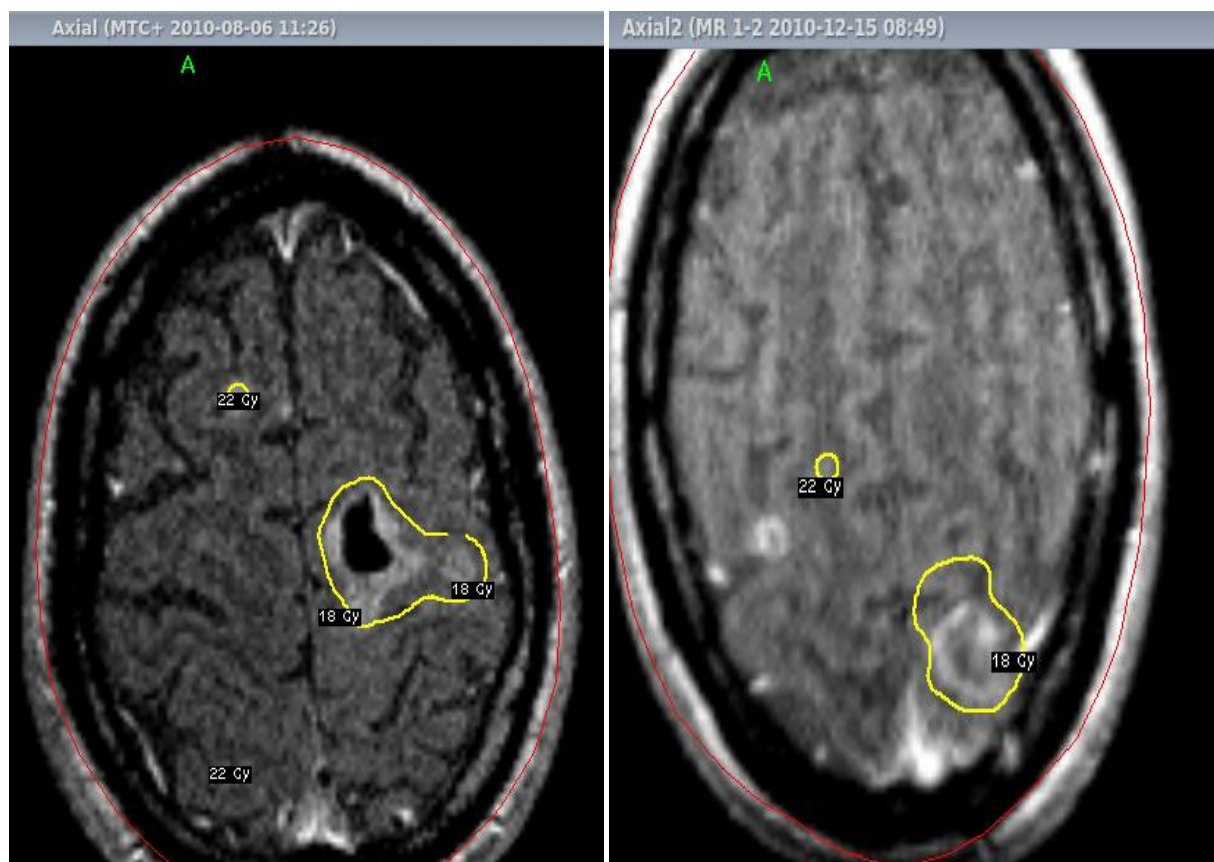


Figure 39 : IRM cérébrale, séquence MTC+, coupes transversales : lésion kystique a gauche et lésion nodulaire charnue a droite. (CNRNS à RABAT)

L'IRM cérébrale injectée est donc un examen capital dans la prise en charge des métastases cérébrales, différents types de séquence peuvent être réalisées selon l'indication, l'intérêt est double, diagnostique positif en utilisant les séquences MPR+ et MTC+ (déjà citées dans le volet matériel et méthodes), mais aussi diagnostique différentiel permettant, en présence d'un neuroradiologue averti, de différencier une rechute d'une complication liée à la radiochirurgie ou la radiothérapie : la radionécrose.

Dans une étude portant sur 619 patients traités par LGK pour métastases cérébrales, 56 patients ont développé des lésions évolutives post radiochirurgie pouvant être en rapport avec une rechute tumorale ou une radionécrose ; Dequesada et al ont montré que les séquences standards de l'IRM cérébrale pourraient établir une distinction fiable entre ces deux possibilités pathologiques en se basant sur un nouveau paramètre : le quotient de la lésion qui est le rapport du nodule visible sur l'imagerie T2 à la superficie totale visible sur la séquence T1.(73)

V.3/ ARTERIOGRAPHIE :

Elle n'est plus utilisée à titre diagnostique. Elle montre classiquement un blush tumoral arrondi à contour régulier, alimenté par un pédicule artériel et un drainage veineux précoce.

V.4/ BIOPSIE CEREBRALE :

Patchell (43) a biopsié 59 patients cancéreux présentant un aspect de MC unique à la TDM. Dans 11 % des cas, la biopsie n'a pas confirmé le diagnostic de MC. Dans trois cas, il s'agissait d'une pathologie infectieuse ou inflammatoire. Cairncross (94), en revoyant les autopsies de 138 patients qui avaient été irradiés pour des MC, a retrouvé un taux d'erreur de 35 %. Dans l'expérience de Poisson et

al, 4 % des patients opérés d'un gliome avaient des antécédents de cancer(51) qui auraient pu faire discuter le diagnostic de MC.

La biopsie cérébrale est donc indiquée, non seulement devant toute tumeur cérébrale survenant en l'absence de cancer primitif connu, mais aussi quand le cancer primitif est connu, en cas d'incertitude sur la nature de la lésion cérébrale. En particulier, la possibilité d'un autre diagnostic que celui de MC doit être soigneusement envisagée quand le cancer primitif est contrôlé ou en rémission depuis plusieurs années, quand la lésion est unique ou s'il existe un contexte infectieux.

Dans un groupe de patients qui ont bénéficié d'un traitement par radiochirurgie Gamma Knife pour métastases cérébrales puis d'une exérèse chirurgicale avec étude anatomopathologique après apparition de lésions radiologiques post radiochirurgie, Truong et al. ont démontré qu'avec la spectro-IRM et/ou l'IRM de diffusion, la valeur prédictive positive pour prédire la présence d'une tumeur dans une lésion suspecte à l'imagerie conventionnelle est de 82%. (98)

D'autres groupes ont montré des sensibilités et des spécificités allant de 70 à 100%, en fonction de valeurs seuils statistiquement sélectionnés pour le débit sanguin cérébral. (99)

Bien que l'apport des ces approches est supérieur à l'imagerie conventionnelle, elles ne sont pas toujours disponibles et leur interprétation nécessite la collaboration d'un neuroradiologue dédié à cette discipline.

V.5/ BILAN SYSTEMIQUE A LA RECHERCHE DU PRIMITIF :

Quand la MC est révélatrice d'un cancer non connu, un bilan systémique s'impose. Outre un examen clinique très complet, il comprend une radiographie de thorax complétée d'un scanner thoracique, d'une échographie ou d'un scanner abdominopelvien. La négativité du bilan doit conduire à proposer sans tarder une

biopsie cérébrale (ou une exérèse) à visée diagnostique. Les tumeurs primitives de loin le plus fréquemment révélées par une MC sont les cancers bronchiques (60 à 90 %) suivis des cancers digestifs (8 à 10 %) (95). Les cancers du sein sont beaucoup plus rarement révélés par une MC et la place de la mammographie dans le bilan systématique reste discutée si la palpation des seins et la radiographie de thorax ne montre pas de localisations secondaires (96).

VI- TRAITEMENT ET EVOLUTION :

A- TRAITEMENT MEDICAL :

Il est toujours de mise

A.1/ Les corticoïdes : (glucocorticoïdes)

La dexaméthasone (Soludécadran®) et la méthylprédnisolone (Solumédrol®) sont les corticoïdes le plus fréquemment employés dans cette indication. À dose équivalente, leur effet thérapeutique est similaire ; le premier aurait une faible activité minéralocorticoïde alors que le second aurait une moindre toxicité musculaire au long cours (53). L'effet est souvent spectaculaire (en quelques heures ou plus souvent en quelques jours) avec une amélioration clinique dans plus de 70 %des cas (50).

Les corticoïdes semblent agir principalement en diminuant l'oedème vasogénique cérébral et n'ont pas d'effet oncolytique propre dans les tumeurs solides. Cependant, leur effet n'est que transitoire et la MS est peu affectée quand la corticothérapie est utilisée seule (2 mois). Néanmoins, elle permet d'allonger le délai de survie nécessaire à l'action des traitements spécifiques. La dose employée en pratique courante est de 16 mg/j de dexaméthasone (ou 80 mg par jour de méthylprednisolone). Cependant, une étude récente randomisée suggère qu'une dose quatre fois moindre (4 mg/j de dexaméthasone ou 20 mg de

méthylprednisolone) aurait la même efficacité (44). En cas de menace d'engagement, les corticoïdes doivent être augmentés (100 mg de dexaméthasone ou 500 mg de méthylprednisolone). En raison de leurs effets secondaires à long terme (myopathie, diabète, hypercatabolisme), la corticothérapie doit être progressivement diminuée en fonction de l'amélioration clinique

A.2/ Les anti épileptiques :

Dans 6 à 29 % des cas, une crise d'épilepsie est inaugurale de MC. Environ 10% de patients supplémentaires présentent une crise d'épilepsie dans l'évolution de la maladie (52). Les antiépileptiques doivent être prescrits systématiquement chez les patients qui ont présenté une ou des crises d'épilepsie de manière inaugurale ou au cours de l'évolution de la maladie. Le traitement est également recommandé au décours d'une résection tumorale, mais il ne doit pas être maintenu de manière prolongée si les

patients n'ont jamais présenté de crise. Il n'a en effet jamais été démontré que les patients non traités développaient par la suite plus de crises que ceux qui étaient traités préventivement (46.47). Il existe cependant un cas particulier important, qui est celui des MC de mélanomes qui provoquent deux fois plus de crises que les et surviennent chez un malade sur deux. Dans une étude consacrée aux MC de mélanomes, Hagen (97) a montré que la prescription systématique d'antiépileptiques réduisait d'un facteur 2 ce risque de crises ultérieures. Le caractère très épileptogène des MC de mélanome est lié à leur localisation préférentielle dans la substance grise. Les crises pourraient aussi traduire des saignements intratumoraux. Les antiépileptiques sont susceptibles d'entraîner certains effets secondaires qui peuvent altérer la qualité de vie des patients. Le valproate de sodium est fréquemment responsable de tremblements d'attitude gênants et parfois d'encéphalopathies réversibles à l'arrêt du traitement. Le

phénobarbital entraîne un syndrome épaule-main (algodystrophie) chez plus de 10 % des patients atteints de tumeur cérébrale. L'association de la diphénylhydantoïne ou de la carbamazépine à une radiothérapie cérébrale semble augmenter le risque de réaction cutanée dans le territoire irradié, qui peut évoluer jusqu'à un syndrome de Stevens-Johnson parfois mortel (97). De plus, les antiépileptiques diminuent la biodisponibilité des corticoïdes et peuvent affecter, notamment par leur effet inducteur enzymatique, le métabolisme des chimiothérapies.

A.3/ Autres traitements :

Antalgiques ; avec recours fréquent aux antalgiques du deuxième palier

Ex : paracétamol+codéine

Supplémentations potassique, en fonction de la kaliémie, elle est systématique surtout chez le sujet âgé pour prévenir les complications d'une dyskaliémie, à savoir les troubles cardiovasculaires au premier plan.

Protection gastrique : Les Inhibiteurs de la pompe à proton sont largement utilisés, pour prévenir la gastrotoxicité due aux corticoïdes, surtout chez les patients à risque (antécédents d'ulcère, épigastalgies...)

Ex: Oméprazole ; 20mg/jour.

Des mesures diététiques à type de régime hyposodé hypocalorique sont souvent conseillés aux patients soumis à une corticothérapie systémique ; d'autant plus qu'ils sont âgés, hypertendus ou diabétiques.

Un traitement anticoagulant est toujours de mise chez les patients à risque thromboembolique (déficitaires, obèses...), les héparines de bas poids moléculaires sont largement utilisées en l'absence d'une insuffisance rénale.

Ex: Enoxaparine : 40mg/jour en sous cutané

Tous les patients de notre série ont reçu le traitement médical.

B – RADIOCHIRURGIE :

B.1/ Méthodes :

Cette technique de radiothérapie permet de délivrer de manière extrêmement précise une irradiation focale à haute dose dans un volume tumoral sphérique, dont le diamètre ne dépasse pas 3 cm, tout en préservant le tissu périphérique.

Les MC sont de bonnes candidates dans la mesure où ces tumeurs sont souvent bien circonscrites et de petite taille. Différents systèmes ont été imaginés pour réaliser cette irradiation avec une précision de l'ordre du millimètre.

Le Gamma Knife Unit

Le Gamma Knife® PerfeXion™ constitue l'appareil dédié à la radiochirurgie intracrânienne de dernière génération dans la famille des « Gamma Knives » débutée par le modèle U en 1968 à Stockholm, continuée par le modèle B, qui a évolué en C ; puis en 4 C au fur et à mesure de l'introduction d'une robotisation et d'une informatisation plus poussée pour une meilleure automatisation de la gestion des traitements. Le PerfeXion perpétue le principe de base de cette famille d'appareils, à savoir l'irradiation d'un volume cible intracrânien en faisant coïncider celui-ci avec un foyer radiologique où converge un grand nombre de mini-faisceaux de rayonnements gamma issus d'autant de sources miniaturisées de cobalt 60 (2 cm de hauteur pour 1 mm de diamètre).

La cellule d'irradiation d'un poids de 20 tonnes assure la radioprotection de l'ensemble et enferme en son sein la pièce principale : le collimateur cylindro-conique massif en tungstène percé en périphérie de trois familles de collimateurs de diamètre 4, 8 ou 16 mm arrangés en huit secteurs de 24 canaux indépendants, soit 192 canaux au total. À la partie postérieure de cette pièce de collimation huit chariots porte-sources de 24 emplacements (un pour chaque secteur) coulissent longitudinalement au moyen d'un système motorisé informatisé pour aligner les sources avec la famille de collimateur choisie par l'utilisateur.

Une position « OFF » permet d'occulter les 24 sources de chaque secteur derrière un bloc de tungstène pour créer des obturations sélectives. L'indépendance de fonctionnement des secteurs autorise en outre le « panachage » des collimateurs pour améliorer encore la conformité des distributions de dose en fonction des besoins. Le lit constitue la robotique de déplacement du patient dans l'espace d'irradiation par rapport au foyer radiologique fixe selon les trois axes X, Y et Z des coordonnées stéréotaxiques dans le système de Leksell. Le cadre de Leksell est directement fixé de face, on rigide au bord du lit et assure la contention de la tête du patient. De cette façon, on le patient ne ressent pratiquement plus les déplacements en cours de traitement et son confort s'en trouve amélioré.

Une fois le patient mis en place le processus de traitement se déroule entièrement automatiquement sans nécessiter la moindre intervention de l'opérateur.

La seconde technique de radiochirurgie est la « radiothérapie pendulaire par minifaisceaux de rayons X de haute énergie en condition stéréotaxique ». Cette technique a l'avantage par rapport au Gamma Knife d'utiliser un accélérateur linéaire, de coût plus faible et de plus utilisable pour les techniques courantes de radiothérapie.

Le cyber knife : qui correspond à un appareil de radiochirurgie robotisé ; il a l'avantage de pouvoir traiter même des localisations tumorales extra crâniennes.

Quelle que soit la technique utilisée, la dose est délivrée à la cible par l'intersection des multiples minifaisceaux d'irradiation convergeant en son centre, évitant les chevauchements de faisceaux. On aboutit à une irradiation avec un gradient très important, homogène au sein du volume cible, alors que la dose distribuée à l'extérieur de celui-ci est négligeable. Le traitement se délivre en une seule fraction de 10 à 30 Gy en moyenne. Il s'agit donc d'une technique peu contraignante pour les malades, qui peut se faire en ambulatoire et qui a l'avantage

de pouvoir éventuellement se combiner aux autres traitements et en particulier à la chimiothérapie concomitante et la radiothérapie conventionnelle.

B.2/ RESULTATS :

La survie :

D'après une étude récente(68) apparue dans le journal coréen de neurochirurgie ayant qui a analysé de façon retrospective la base de données de 36 patients traités pour 4 a 14 métastases cérébrales entre 2008 et 2011

La durée de survie globale était 9.1 ± 1.7 mois (l'image 1). Au dernier suivi, 17 de 36 patients sont décédés. Les causes de décès étaient la progression de cancer systémique dans 16 cas (94.1 %) et inconnues dans 1. La survie médiane sans progression après le traitement était 8.0 ± 1.4 mois. Le statut de tumeur primitive (contrôlé contre non contrôlé), le nombre de lésions, la présence de métastases extra crâniennes, l'âge du patient (≤ 60 contre > 60), KPS le score (≥ 90 contre < 90) (l'image 2), le site de tumeur primaire (le poumon contre d'autres), WBRT pré-GKRS (oui contre pas) et l'association de la WBRT (oui contre pas) n'ont été évalué comme facteurs influençant la survie.

Dans l'analyse uni variée, la tumeur primaire contrôlée ($p=0.008$) était un facteur significatif lié à la survie. Et ce facteur est resté significatif dans l'analyse à plusieurs variables ($p=0.031$) ratio=0.266, l'intervalle de confiance de 95 %.

Dans notre série la survie moyenne, tout cancer confondu, était de 8.03mois avec une extrême allant jusqu'à 39mois.

L'analyse de la survie en fonction du score RPA ne montre pas de différence significative entre les patients du groupe I et II, avec un indice $p=0.9$ selon Kaplan Meier.

Le control local :

L'objectif de la radiochirurgie GammaKnife est d'arrêter la progression de la lésion irradiée.

Dans une étude réalisée par Bengt Karlson et al, le taux de control tumoral initial se situe aux alentours de 90%, ce même taux a été retrouvé par plusieurs autres études,

Des taux de control tumoral respectifs de 80% ,82% ,95% et 96% sont retrouvés dans 4 études représentatives de la littérature de la radiochirurgie (63) (64) (65) (66).

Il a été constaté également que ces taux de control élevés contrastent avec des survies relativement courtes des patients traités. Quant aux patients chez qui on a noté une survie longue ; on a constaté un taux de control tumoral relativement bas (67) (22.)

D'autres études ont montré que le control tumoral local n'est pas en rapport avec la survie seule, mais d'autres paramètres y sont étroitement liés, comme les autres traitements reçus et les paramètres de la tumeur a savoir le volume, la dose, l'aspect radiologique, l'histologie de la tumeur : radiorésistance ou non

En ce qui concerne la dose, elle a fait l'objet de deux études qui ont essayé de dresser la relation entre la dose prescrite et le control local ;ainsi les chercheurs de CHEVELAND clinic group ont trouvé dans une étude rétrospective un control local de 45% quand la dose prescrite est de 15Gy et un taux de control local de 49% quand la dose est de 18Gy pour un taux de control de 85% quand la dose est de 24Gy (65)

KIM et col ont retrouvé un taux de control local de 48% a 1 année après le traitement avec une irradiation a la dose de 15Gy (64)

VALERY et col ont retrouvé un taux de control de 90% après 6mois et 76% après un an avec une dose de 15Gy.

Les chercheurs du Group de San Francisco quant a eux ont étudié la relation entre l'aspect radiologique de la tumeur et le taux de control local, ils ont observé que le taux de control local est étroitement lié a l'aspect de la tumeur (62) : ainsi le taux de control était de 90% quand la tumeur se rehausse de façon homogène, de 76% quand la tumeur se rehausse de façon hétérogène et de 57% quand il existe un simple halo périphérique.

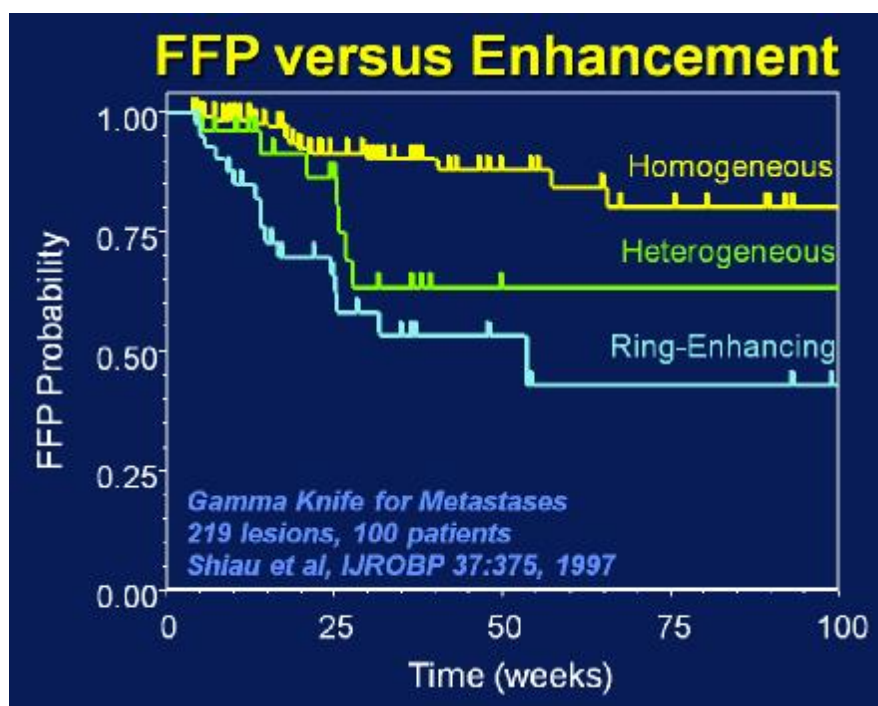


Figure 40 : la survie en fonction du rehaussement des métastases d'après Shiau et al.

D'autres auteurs se sont intéressé aux paramètres liés aux patients, ainsi VOGELBAUM et col n'ont pas montré de relation entre le score de performance de Karnofsky et le control tumoral (67)

Il est bien connu que les métastases des mélanomes malins et de carcinomes rénaux ont un taux bas de control local après WBRT ; mais il n'est pas bien clair si ces métastases nécessiteraient une dose élevée pour compléter le control, il est possible que la résistance influence le taux de control après LGK.

Selek et collaborateurs ont retrouvé un taux de control local de 49% pour des métastases de mélanomes malins traités à 18Gy (101)

Dans notre série on a noté un control tumoral local de 97% à six mois.

Tableau XVIII : les résultats de certaines larges séries portant sur les métastases cérébrales traitées par radiochirurgie gamma Knife.

série	Néo primitif	Métastase unique ou multiple	Nombre de patients	Control local %
Mathieu et al 2007 (77)	mélanome	Les deux	244	86.2
Gaudy-Marqueste et al 2006 (78)	variable	Les deux	106	83.7
Pan et al 2005 (79)	poumon	Les deux	191	84-94 volume dépendant
Gerosa et al 2005 (80)	poumon	Les deux	504	94
Simonova et al 2003 (81)	variable	Les deux	400	90

Aujourd'hui les plus grands centres de radiochirurgie partout dans le monde prennent en considération le volume tumoral et l'existence ou non d'une irradiation antérieure comme seuls facteurs intervenant dans la décision thérapeutique lors de la prescription de la dose et ils tiennent peu ou pas compte de l'histologie de la tumeur.

La plupart des études effectuées dans ce sens retrouve un taux de control avoisinant 90% pour une dose de 20 à 25Gy

Les complications :

RADIONECROSE : est le terme utilisé initialement pour designer et décrire une complication induite par l'irradiation, actuellement ce terme doit être abandonné pour plusieurs raisons :

D'abord la nécrose est un terme anatomopathologique qui suggère un dommage tissulaire total est irréversible, or les modifications tissulaires induites par

l'irradiation sont parfois complètement réversibles cliniquement et radiologiquement.

Secondairement, l'image classique de la radionécrose : lésion qui se rehausse en halo avec œdème périlesionnel n'est pas constante,

Généralement les modifications induites par l'irradiations sont fréquentes entre 6 mois et un an, après le traitement par LGK, à moins que le patient ait déjà reçu une WBRT.

Cette complication peut être définie par une modification du parenchyme cérébral induite par l'irradiation et qui est responsable de l'apparition d'un déficit neurologique ou de l'aggravation d'un déficit préexistant.

L'aspect du changement induit par l'irradiation et une éventuelle rechute tumorale peuvent être confondus à l'IRM comme à la TDM et la BST ne va non plus résoudre le problème d'autant plus si elle montre une nécrose à l'anatomopathologie, d'où l'intérêt de la spectro-IRM dont on a déjà vu l'apport dans la partie des examens para cliniques.

Il existe donc toujours un risque de confondre une rechute tumorale et une nécrose induite par l'irradiation

Une autre question a fait l'objet de plusieurs discussions : l'association de la WBRT avec la LGK augmente-elle le risque de complications liées à l'irradiation (6). d'après les résultats de Bengt Karlsson (69) il est clair que la WBRT après une LGK induit des détériorations neuropsychologiques considérables intéressant essentiellement la mémoire.

Dans notre série on a noté un faible taux de complications qui étaient représentées par un œdème cérébral cédant aux corticoïdes dans 4% des cas et des lésions de radionécrose dans 2.7% à six mois.

Tableau XIX : les résultats de certaines séries de radiochirurgie.

séries	Appareil utilisé	Nombre de lésions/Nb de patients	Isodose de référence%	WBRT associée ou antérieure %	Taux de control local à un an %	Médiane de survie (mois)
Fickinger et al 1994(82)	Gamma Knife	116/116	50	56	85	11
Shiau et al 1997(83)	Gamma Knife	219/100	50	73	82	11
Joseph et al 1996(84)	LINAC	189/120	80	83	94	7
La timone 1997(85)	Gamma Knife	165/123	50	32	91	11

Place de la radiochirurgie

Face au pronostic

La survie des patients traités par radiochirurgie dépend selon Diener-West et al (14) des facteurs pronostiques suivants :

- 1'état général (indice de Karnofsky de 90-100 ou inférieur à 90),
- la présence de métastases extra cérébrales,
- le nombre de lésions (une ou deux contre trois ou plus)
- et pour certains l'âge (supérieur ou inférieur à 60 ans) et l'histologie (11)

Le taux de récurrence cérébrale, en dehors de la zone traitée par radiochirurgie, varie de 20 % à 30 % avec ou sans une irradiation pan cérébrale associée.

Ces récurrences sont alors souvent accessibles à la radiochirurgie ou une neurochirurgie.

Des taux de 11 à 25 % de décès attribuables à une progression cérébrale ont été rapportés chez des patients traités par radiochirurgie (13). Les patients, qui avaient une ou deux métastases cérébrales, sont décédés le plus souvent de la progression de la maladie extra cérébrale de leur cancer, alors que ceux qui avaient trois lésions ou plus ont eu une reprise ou une poursuite évolutive de leur maladie métastatique cérébrale pouvant conduire au décès.

L'événement métastatique cérébral marque un tournant dans la maladie cancéreuse. Deux groupes de patients se dégagent, avec un potentiel évolutif significativement différent: d'une part, les patients qui ont une ou deux métastases, qui n'ont pas de métastases extra cérébrales en évolution et sont en bon état général, et d'autre part, les patients qui ont trois métastases cérébrales ou plus, et/ou des métastases extra cérébrales en évolution et/ou en état général précaire. Dans le premier groupe, la radiochirurgie doit permettre le meilleur contrôle cérébral possible et s'inscrire dans une stratégie privilégiant une morbidité neurologique minimale a long terme (radiochirurgie exclusive ou associée a une irradiation pan céphalique). Dans les autres cas, la radiochirurgie, associée aux autres traitements, peut participer a la prise en charge palliative et symptomatique.

Face à la neurochirurgie

La neurochirurgie est indispensable lorsqu'il existe un doute diagnostique (10 % de faux positifs dans l'étude de Patchell et al (34) et devant un effet de masse menaçant, surtout pour les lésions de la fosse cérébrale postérieure.

Les lésions inaccessibles à toute neurochirurgie et les récidives métastatiques radio résistantes ont constitué les premières indications de la radiochirurgie. En raison du bon taux de contrôle local obtenu, la radiochirurgie offre une réelle alternative à la neurochirurgie pour les métastases cérébrales opérables. Elle permet d'éviter les risques opératoires, d'hémorragie, d'infection et d'essaimage de cellules néoplasiques.

Réalisée au cours d'une courte hospitalisation, voire sans hospitalisation, la radiochirurgie à un cout financier significativement moindre (20) et le gain financier théorique a été estimé à 175 millions de dollars par an aux Etats-Unis (23).

Face à la radiothérapie pan cérébrale :

La prise en charge des patients qui ont une métastase cérébrale solitaire repose sur l'association neurochirurgie- radiothérapie depuis la publication de deux études randomisées, qui ont mis en évidence une amélioration de la survie et de la qualité de la vie des patients traités par l'association, par rapport a ceux qui n'ont eu qu'une radiothérapie pan cérébrale (18,24). Avec un taux de contrôle local de 86 % et une survie médiane de 56 semaines, l'association radiochirurgie-radiothérapie pan cérébrale peut obtenir des résultats identiques à ceux obtenus dans ces deux études (2) et concerner toutes métastases cérébrales accessibles a cette technique.

La radiochirurgie soulève de nouveau le problème de la place de la radiothérapie pan cérébrale adjuvante.

Certaines études rétrospectives ont mis en évidence un avantage significatif en termes de contrôle de la dissémination métastatique cérébrale lorsque la radiothérapie pan cérébrale était associée a la radiochirurgie (11), surtout pour les métastases d'origine pulmonaire (17), et en termes de survie lorsqu'il s'agissait d'une radiothérapie pan céphalique postopératoire.

La morbidité induite par la radiothérapie pan cérébrale allant de simples troubles mnésiques à la démence post radique (12) peut grever la qualité de vie des patients qui survivent à long terme sans récive des métastases cérébrales.

Deux études effectuées chez des patients traites par une radiochirurgie exclusive pour une ou plusieurs métastases cérébrales ont montré un contrôle cérébral dans 87 % des cas (12) (7). Elles ont souligne la possibilité de traiter sans radiothérapie pan cérébrale un sous-groupe de patients a faible risque d'évolution cérébrale.

Dans notre série nous n'avons pas noté de différence significative ($p=0.2$ selon Kaplan Meier) en matière de survie moyenne chez les différents groupe traités

respectivement par radiochirurgie en première intension, l'association radiochirurgie+chirurgie et l'association radiochirurgie+ radiothérapie externe.

Les deux tableaux suivants comparent la mediane de survie en fonction de l'association thérapeutique et en fonction de la classe RPA.

Tableau XX : MEHTA (ASCO 2002) Méta-analyse rétrospective .1 ou plusieurs métastases

Groupe RPA	Médiane de survie moyenne en mois	
	Radiochirurgie+RTE	RTE
RPA I	16.1	7.1
RPA II	10.3	4.2
RPA III	8.7	2.3

Tableau XXI : SNEED 2002, IJROBP 53 = 519 – 526 Etude rétrospective multicentrique (10 Centres) Pas de différence significative MS (p = 0,33)

Groupe RPA	Médiane de survie en mois	
	Radiochirurgie	Radiochirurgie+RTE
RPA I	14.9	15.2
RPA II	8.2	7.0
RPA III	5.3	5.5

N = 268 pts (RC) 301 pts (RC + RTE)

C- RADIOTHERAPIE CONVENTIONNELLE :

C.1/ Méthodes et indications :

Historiquement, les traitements des métastases cérébrales ont été fondés sur les corticoïdes, puis sur l'irradiation de l'encéphale en totalité (29).

La radiothérapie est le plus souvent réalisée avec un accélérateur linéaire produisant des photons de 5 à 10 MV. Le champ d'irradiation englobe généralement

l'ensemble de l'encéphale même dans le cas d'une MC apparemment unique, afin de détruire d'éventuelles autres localisations métastatiques microscopiques non détectables au scanner ou à l'IRM. Les doses le plus fréquemment utilisées se situent entre 30 et 40 Gy par fraction quotidienne de 2 ou 3 Gy. Des comparaisons randomisées conduites par le RTOG (États-Unis) de différents protocoles allant de 20 Gy en 1 semaine (cinq fractions) à 40 Gy ou 50 Gy délivrés en 4 semaines (20 fractions) n'ont montré aucun effet supérieur en termes de survie de l'un quelconque de ces schémas thérapeutiques, y compris sur un sous-groupe de patients au pronostic plus favorable (8,18). Cependant, si on s'intéresse plus spécifiquement à la réponse locale, une étude rétrospective suggère qu'une dose de 40 à 60 Gy est plus efficace qu'une dose de 30 Gy (31).

Certaines équipes ont conseillé de concentrer le traitement pour raccourcir sa durée (10 Gy en une fraction ou 15 Gy en deux fractions sur 3 jours) et limiter ainsi les contraintes imposées aux malades. Cependant, ces protocoles ne sont plus recommandés car ils sont associés à une forte morbidité précoce (102). Le protocole optimal reste donc toujours discuté. Si l'extension systémique ou locale du cancer laisse présager une issue fatale à moins de 6 mois, les auteurs conseillent une dose de 30 Gy en dix fractions sur 2 semaines. Quand la survie prévisible est supérieure à 1 an et en particulier après exérèse chirurgicale, ils préconisent une technique conventionnelle, plus étalée dans le temps, délivrant une dose de 45 Gy par fraction de 1,8 Gy en 5 semaines afin de réduire le risque de démence radique tardive qui s'observe chez 10 à 20 % des survivants à long terme (31). Une dose par fraction supérieure à 2 Gy augmente en effet le risque de survenue ultérieure d'une leucoencéphalopathie radique tardive. Une corticothérapie est systématiquement associée pendant la radiothérapie.

C.2/ Résultats :

Les patients non traités ou uniquement par des corticoïdes ont une durée médiane de survie d'environ un mois (27). L'irradiation de l'encéphale en totalité selon différents fractionnements a permis d'obtenir des médianes de survie d'environ trois à six mois et des taux de survie à un an d'environ 10 % (27).

Trois essais prospectifs du Radiation Therapeutic Oncology Group (RTOG) ont inclus plus de 1800 patients et ont évalué neuf fractionnements différents sans noter de différence significative en termes de survie (6,31).

Métastases uniques :

Dans le cadre des métastases uniques, la chirurgie suivie d'une irradiation de l'encéphale en totalité a amélioré les taux de survie par comparaison à l'irradiation de l'encéphale en totalité ou à la chirurgie seule. Deux essais randomisés sont concordants (92). Patchell et al ont randomisé 48 patients atteints de métastases cérébrales entre une exérèse suivie d'une irradiation de l'encéphale en totalité et une irradiation de l'encéphale en totalité seule. La médiane de survie, la durée de réponse symptomatique et le taux de récurrence étaient meilleurs avec l'association thérapeutique (40, 38 semaines et 20 % contre 21, huit semaines et 52 %) (34).

Vecht et al ont fait les mêmes conclusions chez 63 patients. Une maladie tumorale extracrânienne contrôlée et un âge inférieur à 60 ans étaient les facteurs de pronostic favorable dans ces essais (92).

Le RTOG a randomisé une irradiation de l'encéphale en totalité et une radiothérapie en conditions stéréotaxiques (164 patients) et une irradiation de l'encéphale en totalité seule (197 patients) (25). Les patients avaient une à trois métastases. Dans le sous-groupe des patients qui n'avaient qu'une seule métastase, une amélioration significative des taux de contrôle local et de survie globale a été observée. La durée médiane de survie était de 6,5 mois avec l'association thérapeutique et de 4,9 mois avec l'irradiation de l'encéphale en totalité seule. Il

doit être souligné toutefois que la médiane de survie des patients avec une seule métastase et traités par irradiation de l'encéphale en totalité seule était inférieure à celle des patients avec deux ou trois métastases et traités selon les mêmes modalités (25).

Métastases multiples :

Un essai relativement ancien et de méthodologie discutable, a comparé dans un échantillon de 48 patients l'utilisation de corticoïdes et une radiothérapie associée à une corticothérapie. Les critères de diagnostic des métastases sont obsolètes. L'amélioration de la performance et de la médiane de survie globale n'étaient pas statistiquement différentes entre les deux groupes, respectivement 63 % et dix mois et 61 % et 14 mois (27).

Dans plusieurs essais randomisés prospectifs contrôlés, aucune amélioration de la survie globale ni du contrôle métastatique n'a été mise en évidence en comparant différents schémas d'irradiation à celui qui délivre 30 Gy en dix fractions (30).

Pour améliorer la réponse à l'irradiation, des radiosensibilisants ont été utilisés (27,31). Dans cinq des six essais, aucune différence de taux de survie globale, ni de taux de contrôle local n'a été mise en évidence.

Des essais d'association de radiothérapie et de chimiothérapie ont été effectués (24). Postmus et al. n'ont pas montré de différence de survie entre des patients traités par ténoposide seul et une association ténoposide et radiothérapie (103).

Cependant, le taux de réponse était supérieur dans le groupe qui avait reçu l'association thérapeutique.

Dans l'essai de Robinet et al, la radiothérapie précoce était comparée à une radiothérapie retardée en l'absence de réponse à la chimiothérapie chez des patients atteints de métastases cérébrales d'un cancer bronchopulmonaire. Les taux de réponse complète et de réponse partielle étaient de 21 % avec la chimiothérapie seule et 20 % avec la radiothérapie précoce et la chimiothérapie associée. Les taux

de survie à six mois n'étaient pas différents. Cet essai a souligné la réponse des métastases à la chimiothérapie, mais ne permet pas de donner un délai optimal pour l'irradiation des métastases cérébrales (30).

Mornex et al n'ont pas mis en évidence de différence de réponse cérébrale entre un traitement associant radiothérapie encéphalique en totalité et fotémustine seule. Cependant, le temps écoulé jusqu'à la progression des métastases était allongé dans le bras chimiothérapie et radiothérapie, comparé au bras délivrant la chimiothérapie seule.

La toxicité, principalement hématologique, n'était pas négligeable avec des taux variant de 35 à 46 % selon le bras de traitement (31).

Amadou et al. n'ont pas mis en évidence de différence de survie entre une irradiation associée au témozolomide et une irradiation seule. Cependant, une augmentation du taux de contrôle local a été obtenue avec l'association(24).

Deux essais ont comparé la radiothérapie de l'encéphale en totalité associée ou pas à la radiothérapie monofractionnée en conditions stéréotaxiques (18). Un seul essai a montré un avantage à utiliser une association en termes de contrôle local pour des patients atteints d'une à quatre métastases cérébrales. Cependant, cet essai n'a inclus que 27 patients.

Le taux de récurrence cérébrale après association était de 8 contre 100 % en l'absence de radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Ce résultat laisse dubitatif, néanmoins, les médianes de survie globale n'étaient pas différentes entre les deux groupes, respectivement 11 et 7,5 mois ($p = 0,22$) (11).

Deux essais randomisés ont comparé la radiothérapie en conditions stéréotaxiques associée ou non à l'irradiation de l'encéphale en totalité (13,42). L'essai rapporté par Chougule et al, sous forme d'abstract, a utilisé le Gamma-

Knife® comme source de radiothérapie en conditions stéréotaxiques associé ou non à l'IET. Bien que le taux de contrôle local ait été supérieur avec l'association à celui observé avec la radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule, respectivement 91 contre 62 %, la différence n'était pas statistiquement significative (4).

Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de survie globale. Le second essai a rapporté une durée médiane de survie et un taux de survie à un an de respectivement huit mois et 28 % pour le groupe traité par irradiation en conditions stéréotaxiques seule et de 7,5 mois et 38 % pour le groupe qui a reçu l'association thérapeutique.

Les taux de contrôle local à 12 mois étaient respectivement de 76 et 47 % ($p < 0,001$), mais le taux de rechute hors le site initial était inférieur dans le groupe traité par l'association (14). La question de la place chronologique de l'irradiation de l'encéphale en totalité reste posée.

C.3/ Complications :

De Angelis et al. ont rapporté une incidence de complications après irradiation de l'encéphale en totalité de 11 % (21).

L'encéphalopathie radique est la complication la plus souvent décrite, complétée parfois par une démence (21). Il a été démontré que ces complications étaient d'autant plus fréquentes que l'âge des patients était élevé et que le volume irradié était important (6). Nonobstant, certains auteurs soulignent que le risque de complications cérébrales est faible, car l'espérance de vie des patients est plus courte que le délai de développement des complications (25). Cette présentation va à l'encontre des constatations de l'étude de Asai et al, dans lesquelles une atrophie cérébrale apparaissait dans les deux à trois mois après l'irradiation et s'aggravait dans les six à neuf mois pour se stabiliser ensuite (17). Par ailleurs, si un traitement associant irradiation de l'encéphale en totalité et radiothérapie en conditions

stéréotaxiques allonge la vie des patients, il y a un risque de voir la qualité de vie des survivants à long terme altérée par le fait qu'il ont reçu une irradiation de l'encéphale en totalité.

Pour Régine et a, l'altération des capacités cognitives des patients serait plus secondaire au développement de nouvelles métastases qu'à l'utilisation de l'irradiation de l'encéphale en totalité (104).

Le tableau suivant montre les résultats de certaines séries portant sur des patients traités par radiothérapie pour des métastases cérébrales.

Tableau XXII : résultats de la radiothérapie (tous cancer confondus)

série	nombre	protocole	Médiane de survie en mois	Survie à un an %
Markesbery 1978 (86)	29	30Gy/3semaines	4	12
Caimcross 1980 (87)	183	39Gy/17jours	3	8
Hoskin 1990 (88)	164	35Gy/15fractions	4	15
Van der stenn 1993 (89)	25	30Gy/2.5 semaines	6	8
Nieder 1995 (90)	164	30Gy/10 fractions	3.5	-

D- TRAITEMENT NEUROCHIRURGICAL :

D.1/ Les objectifs de la chirurgie sont :

- permettre un contrôle local de la maladie (surtout en cas de métastase unique).
- soulager rapidement les symptômes neurologiques (hypertension intracrânienne, déficit neurologique, épilepsie pharmaco résistante).
- obtenir une histologie si le cancer primitif n'est pas connu (3).

De plus, l'adjonction de technologies d'imagerie (neuronavigation) et d'électrophysiologie per opératoires (mapping cérébral) autorisant la résection de tumeurs situées dans des régions fonctionnelles permet de diminuer significativement le risque opératoire (10).

Chaque fois que possible, il est admis que l'exérèse doit associer une pellicule de tissu glial péri lésionnel de façon à réduire le risque de récurrence locale. L'abord chirurgical est devenu peu invasif et basé sur les techniques de microchirurgie (19).

D.2/ Les indications chirurgicales dépendent :

- du nombre
- de la localisation de la ou des métastases cérébrales,
- de l'histologie connue ou présumée du cancer primitif
- de sa chimio ou radiosensibilité,
- de l'âge du patient,
- du score de Karnofsky,
- du contrôle de la maladie extra cérébrale
- et de la durée de l'intervalle libre entre cancer primitif et métastase cérébrale.

Ces critères sont autant des facteurs influençant le pronostic que de critères pour juger l'opérabilité du patient considéré.

Moins de 20 % des patients porteurs de MC sont ainsi éligibles avec ces critères pour une exérèse chirurgicale. Dans ce groupe de patients sélectionnés, le bénéfice de la chirurgie a pu être clairement démontré dans deux études randomisées (27), puisque la MS est de 10 mois après l'association chirurgie-radiothérapie contre 4 à 6 mois quand le traitement consiste en une radiothérapie seule. Le bénéfice de l'association chirurgie-radiothérapie sur la radiothérapie seule est également observé sur le taux de rechute (52 % versus 20 %), le délai de récurrence (10 mois

versus 4 mois) (20) et surtout sur la qualité de vie par une prolongation de la durée d'amélioration ou de préservation des fonctions neurologiques (19)¹. Le taux de survivants à long terme (plus de 2 ans) est de 15 %. Une troisième étude randomisée plus récente n'a pas retrouvé de différence de survie entre les deux modalités thérapeutiques.

D.3/ Résultats :

D'après PATCHEL et al. une métastase cérébrale unique (diamètre supérieur à 3 cm ou effet de masse supérieur à 1 cm) chirurgicalement accessible est traitée de façon optimale par une chirurgie d'exérèse complétée d'une radiothérapie cérébrale de préférence en boost sur le foyer lésionnel (28).

Selon KALKANIS et al ce traitement permet d'obtenir actuellement les meilleurs résultats en termes de contrôle local et de médiane de survie, de qualité de vie et de survie sans récurrence (3).

Les progrès technologiques (neuronavigation, mapping cérébral) en chirurgie ont permis d'optimiser l'exérèse tout en diminuant le risque opératoire y compris dans des localisations hautement fonctionnelles.

La chirurgie sera d'autant plus opportune que la maladie extra neurologique est peu évolutive, chez un patient autonome (Karnofsky > 70), âgé de moins de 65 ans et dont l'intervalle libre avec le traitement de la lésion primitive est long (26).

La chirurgie est également appropriée lorsque le cancer primitif n'est pas connu, car elle permet le traitement local et le diagnostic histologique.

Pour une lésion jugée accessible et de diamètre inférieur à 3 cm, la chirurgie associée à la radiothérapie cérébrale conventionnelle ou la radiochirurgie stéréotaxique associée à la radiothérapie conventionnelle donnent des résultats équivalents en termes de taux de survie (32).

L'éventuel facteur limitant est la moindre accessibilité à la radiochirurgie en des délais courts.

D'après Rao et al. qui ont comparés les résultats de la chirurgie d'exérèse suivie d'une radiothérapie conventionnelle versus la radiochirurgie seule, Il est actuellement acquis que la radiochirurgie seule est supérieure à la chirurgie d'exérèse associée à la radiothérapie conventionnelle dans les métastases de cancer primitifs connus pour leur radiorésistance (mélanome, cancer du rein...), sous condition qu'une surveillance et détection rapide de récurrence ou nouvelles lésions puissent être traitées par la radiochirurgie « de rattrapage» ou radiothérapie conventionnelle (12).

Des études prospectives randomisées sont en cours (phase 3 EORTC) pour comparer la chirurgie et la radiochirurgie en termes de contrôle local, qualité de vie et médiane de survie.

De même est en cours d'évaluation l'intérêt de la radiochirurgie sur le pourtour de la cavité postopératoire à la place de la radiothérapie conventionnelle postopératoire.

Pour des métastases multiples, la chirurgie peut être réalisée si une lésion (lésion volumineuse et/ou située en fosse cérébrale postérieure) engage le pronostic vital à court terme.

En cas de deux ou trois lésions cérébrales toutes accessibles, la chirurgie peut aussi être proposée en association à la radiothérapie cérébrale conventionnelle. Cependant, la radiochirurgie a une indication privilégiée car elle permet de traiter toutes les lésions en une seule séance.

En cas de métastase récidivante, la chirurgie peut être également proposée, car il a été montré qu'elle pouvait améliorer la survie et la qualité de vie.

Ainsi, la chirurgie d'exérèse de métastase cérébrale se révèle utile, de très faible morbidité et efficace pour des patients bien sélectionnés.

Le tableau suivant montre les résultats de certaines études phase III comparant l'association chirurgie-radiothérapie et la radiothérapie seule.

Tableau XXIII : Résultats comparés de la radiothérapie et de l'association chirurgie-radiothérapie dans les métastases cérébrales.

étude	Nombre (RT/C+RT)	Médiane de survie en mois		Survie à un an %		p
		RT	C+RT	RT	C+RT	
PATCHELL 1990 (91)	23/25	4	10	10	42	0.04
VECHL 1994 (92)	31/32	6	10	23	41	0.01
MINTZ 1996 (93)	43/41	6	5	14	0	NS

C : Chirurgie

RT : Radiothérapie

NS : non significatif

E/ PLACE DE LA CHIMIOThERAPIE :

La chimiothérapie a longtemps été considérée à tort comme inutile dans le traitement des MC. Elle présente pourtant l'avantage de pouvoir agir à la fois sur les MC et sur les autres localisations systémiques. Le problème majeur auquel est confronté la chimiothérapie est le franchissement de la barrière hémato-cérébrale qui ne permet en théorie que le passage des petites molécules et des produits liposolubles. L'obstacle que constitue la barrière hémato-cérébrale est réel pour les MC de petite taille qui n'ont pas encore induit une abondante néovascularisation (105, 106).

Pour les MC les plus volumineuses, la barrière hémato-tumorale est largement ouverte, comme en témoigne la diffusion du produit de contraste à la TDM ou à l'IRM, et les études pharmacocinétiques ont montré que les agents même hydrosolubles (comme le méthotrexate (MTX), le 5-fluorouracil, la bléomycine, le

cisplatine, le cyclophosphamide) pouvaient accéder au site tumoral en quantité suffisante pour avoir un effet cytotoxique (107). Cependant, il n'est pas établi que des concentrations adéquates d'agents cytotoxiques hydrosolubles puissent atteindre le « cerveau entourant la tumeur » (BAT ou brain around the tumor) qui est partiellement infiltré par les cellules tumorales, mais qui conserve en grande partie ses propriétés de barrière.

La chimiothérapie a été le plus souvent utilisée comme traitement adjuvant de la radiothérapie et son efficacité est donc difficile à évaluer. De plus, les protocoles utilisés varient d'une étude à l'autre et parfois au sein d'une même étude.

Recement, une étude randomisée de phase III a comparé l'efficacité de la radiothérapie seule à la combinaison radiothérapie chimiothérapie (à base de nitroso-urées). L'étude s'intéressait spécifiquement aux MC d'origine pulmonaire et montrait une plus grande efficacité en termes de réponse tumorale de l'association radiothérapie-chimiothérapie comparée à la radiothérapie seule (74 % contre 36 %) mais sans bénéfice en termes de survie (108).

Une méta-analyse consacrée au traitement des MC des cancers de l'ovaire suggère également un avantage significatif de l'association radiothérapie-chimiothérapie (à base de platine) sur la radiothérapie seule (MS : 7 mois versus 3 mois) (109). Par ailleurs, d'autres études ont évalué l'efficacité de la chimiothérapie utilisée en première intention (néoadjuvante) dans les MC et montré que celles-ci pouvaient être chimiosensibles. Des réponses intéressantes avec des protocoles chimiothérapiques variés ont été obtenues dans le traitement initial des MC de choriocarcinomes (70 %) (110), de cancers du poumon anaplasiques à petites cellules (70 %) (111), de cancers du sein (50 %) (112, 113, 114), mais aussi dans les cancers du poumon non à petites cellules (30 %) ou dans les MC de mélanome malin (30 %) (115).

Certains auteurs recommandent d'utiliser la chimiothérapie en première ligne de traitement dans les MC des cancers les plus chimiosensibles comme les cancers pulmonaires anaplasiques à petites cellules et les cancers du sein. Lors des récives, les chimiothérapies prescrites en deuxième ligne ont montré qu'elles pouvaient encore produire des réponses dans 30 à 40 % des MC de cancer du sein et du poumon (116, 117, 114).

E.1/ cancers chimio-sensibles : cancer du sein, cancer bronchique à petites cellules, germinomes :

Dans les tumeurs reconnues comme chimio-sensibles, les résultats sont suffisamment probants pour pouvoir penser qu'il n'est pas nécessaire de réaliser des phases III comparatives (chimiothérapie versus irradiation)

pour confirmer que la chimiothérapie n'est pas moins efficace que l'irradiation (118). Dans les métastases cérébrales de cancer bronchique a petites cellules, Kristensen et al. (119) montrent par une analyse rétrospective un taux de réponse objectif de 73 % lorsque la métastase cérébrale est synchrone et de 56,8 % lorsqu'elle est métachrone, survenant chez des patients ayant déjà reçu une chimiothérapie a la présentation initiale.

La comparaison historique versus radiothérapie permet de postuler que la chimiothérapie est un traitement de première ligne acceptable, ne justifiant pas de conserver l'irradiation comme traitement standard. Cette connaissance permet de garder l'irradiation en cas de récive des métastases cérébrales et de préserver les patients long survivants des complications éventuelles de la radiothérapie. Le cancer du sein est également chimio-sensible (120).

Dans une étude rétrospective, Rosner et al. (121) montrent que les métastases cérébrales de ce cancer sont aussi chimio-sensibles que les autres localisations

secondaires, avec un taux de réponse objectif de 50%, équivalent à celui de la radiothérapie.

E.2/ Cancers peu chimio-sensibles : cancer bronchique non à petites cellules, mélanome.

Les cancers bronchiques non à petites cellules sont moins chimio-sensibles (122,123). On retrouve cette altération dans les pourcentages de réponse objectifs rapportés, qui se dispersent entre 25 et 60 %. Ces résultats restent insuffisants pour définitivement considérer la chimiothérapie comme traitement de première ligne des métastases cérébrales. C'est dans

ce type de cancer qu'il paraît nécessaire de réaliser des essais de phase II pour préciser le degré de chimio sensibilité et de phase III comparant chimiothérapie versus radiothérapie de première intention.

Dans les métastases cérébrales de mélanomes, la chimiothérapie par fotemustine donne des résultats comparables à la radiothérapie seule, avec une réponse dans 28 % des cas et une médiane de survie de 26 semaines.

E.3/ Association de la chimiothérapie aux traitements locaux :

La chirurgie, la radiothérapie conventionnelle ou stéréotaxique peuvent précéder ou suivre la chimiothérapie. Les séquences thérapeutiques et l'effet ordre ne sont pas clairement étudiés dans la littérature des métastases cérébrales. La neurotoxicité est majorée en cas de traitement synchrone ou lorsque la radiothérapie précède la chimiothérapie.

CONCLUSION

Il est évident aujourd'hui que la radiochirurgie Gamma Knife® constitue une méthode thérapeutique valable et très efficace dans le traitement des métastases cérébrales, cet outil thérapeutique semble très performant même lorsqu'il s'agit de tumeurs résistantes à la radiothérapie conventionnelle.

C'est un traitement simple efficace et non invasif ; en effet la radiochirurgie peut être réalisée en une seule séance avec un séjour à l'hôpital ne dépassant pas 24 heures au maximum.

La pose d'un cadre de stéréotaxie sous anesthésie locale donne une très grande précision à la technique.

Cette approche minimalement invasive a nettement montré sa supériorité par rapport aux autres options thérapeutiques en matière de contrôle tumoral et de survie. Ainsi on peut offrir au patient un traitement efficace tout en évitant les complications relatives à la chirurgie comme l'hémorragie ; l'infection ; la dissémination des cellules tumorales et les complications relatives à la radiothérapie conventionnelle à savoir les troubles cognitifs qui altèrent la qualité de vie chez les patients qui ont une survie prolongée.

La sélection des patients (score RPA) et l'application de paramètres convenables (dose) permettent d'obtenir les meilleurs résultats avec des effets secondaires très minimes.

RESUME

Résumé

Titre: Apport de la radiochirurgie Gamma Knife® dans le traitement des métastases cérébrales.

Auteur: Abboud Hilal

Mots clés: métastase cérébrales, radiochirurgie Gamma Knife®, control local, survie

La radiochirurgie Gamma Knife® représente une alternative récente aux traitements classiques des métastases cérébrales, cette technique non invasive permet d'irradier à dose unique élevée des tumeurs cérébrales parfaitement définies par une imagerie (IRM) réalisée en condition stéréotaxique.

Dans ce travail nous avons analysé de façon prospective 74 cas de patients présentant des métastases cérébrales traitées par radiochirurgie Gamma Knife® au niveau du Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences à RABAT sur une durée de trois ans de juin 2008 à juin 2011.

Sur le plan épidémiologique, la moyenne d'âge était: 56.9 ans, avec une légère prédominance féminine: 54%. Tous nos patients appartenaient au Groupe I (81%) et II (19%) du score pronostique RPA, et les tumeurs primitives sont dominées par les cancers du sein (39.18%) et du poumon (37.83%), le primitif était inconnu dans 6.75%. La maladie métastatique était unique dans 45% des cas et multiple dans 55% des cas.

Sur le plan clinique la métastase cérébrale a été révélée essentiellement par l'hypertension intracrânienne dans 52.55% des cas, les signes déficitaires dans 13.14% des cas, l'épilepsie dans 9.9 % des cas et le syndrome cérébelleux dans 9.9 % des cas. La localisation supratentorielle a été notée dans 70% des cas.

Nous avons traité au total 399 métastases cérébrales chez 74 patients avec un nombre moyen de métastases de 5.39 métastase/patient et un volume moyen de 3.22cc, la dose moyenne de traitement était: 21.18Gy.

La survie moyenne chez nos patients était de 8.03 mois avec une extrême allant jusqu'à 39mois et le control local (réduction de volume ou arrêt de la progression tumorale) était de 100% à 3mois et de 97% à 6mois avec des complications minimales qui sont limitées à un œdème cérébral chez 4% des patients et une radionécrose chez 2.7% des patients. La majeure partie des décès notée à un an est due aux causes extra cérébrales : 85.71% (complications systémiques, rechute du primitif...).

Summary

Title: contribution of Gamma Knife radiosurgery in the treatment of brain metastases.

Author: Abboud Hilal

Keywords: brain metastases, Gamma Knife radiosurgery, local control, survival

Gamma Knife ® radiosurgery is a recent alternative to conventional treatment of brain metastases, non-invasive technique that allows high-dose irradiation of brain tumors with a well-defined imaging (MRI) performed in stereotactic conditions.

In this work we analyzed prospectively 74 cases of patients with brain metastases treated with radiosurgery Gamma Knife ® at the National Center of Rehabilitation and Neuroscience at RABAT over a period of three years from June 2008 to June 2011.

Epidemiologically, the average age: 56.9 years, with a slight female predominance: 54%. All patients belonged to Group I (81%) and II (19%) of the RPA prognostic score, and primary tumors are dominated by breast cancer (39.18%) and lung (37.83%); the primitive tumor was unknown in 6.75%. Metastatic disease was unique in 45% of cases and multiple in 55% of cases.

Clinically brain metastasis was revealed mainly by intracranial hypertension in 52.55% of cases, deficient sings in 13.14% of cases, epilepsy in 9.9% of cases and cerebellar syndrome in 9.9% of cases. Supratentorial location was noted in 70% of cases.

We treated a total of 399 brain metastases in 74 patients with an average of 5.39 metastasis/patient and an average volume of 3.22cc, the average dose of treatment was: 21.18Gy.

The median survival of our patients was 8.03 months with extreme up to 39 months and local control (volume reduction or cessation of tumor progression) was 100% at 3 months and 97% at 6 months with minimal complications which are limited to cerebral edema in 4% of patients and radionecrosis in 2.7% of patients. The major portion of deaths recorded in a year is due to extra brain causes: 85.71% (systemic complications, recurrence of primitive tumor...).

ملخص

العنوان: مساهمة الجراحة بأشعة غاما في علاج الانبثاث الدماغي

الكاتب: عبود هلال

كلمات البحث: الانبثاث الدماغي، الجراحة بأشعة غاما، السيطرة المحلية ومعدل البقاء على قيد الحياة
تعد الجراحة بأشعة غاما بديلا حديثا للعلاجات التقليدية للانبثاثات الدماغية كما تعتبر هذه الطريقة غير غازية نظرا لكونها تعتمد على العلاج بواسطة جرعة إشعاعية عالية واحدة بعد تحديد دقيق للأورام الدماغية بواسطة صور إشعاعية (الرنين المغناطيسي) في ظروف مجسمة.

قمنا في هذه الدراسة بتحليل حالة 74 مريض حامل لانبثاث دماغي تمت معالجتهم بواسطة أشعة غاما بالمركز الوطني للترويض والعلوم العصبية بالرباط خلال الفترة الممتدة من يونيو 2008 إلى يونيو 2011. بلغ متوسط العمر 56.9 سنة مع أغلبية أنثوية طفيفة بلغت 54%. جميع المرضى ينتمون إلى المجموعة الأولى (81%) و الثانية (19%) حسب التصنيف النذير المعتمد في الدراسة (RPA).

و قد جاءت الأورام الأولية السائدة كالتالي: سرطان الثدي (39.18%) ثم سرطان الرئة (37.83%) كما أن الورم الأولي بقي مجهولا في 6.75% من الحالات و قد كانت الأورام الدماغية فريدة في 45% من الحالات و متعددة في 55% من الحالات.

لقد كانت العلامات السريرية وراء الكشف عن الانبثاث الدماغي مكونة أساسا من علامات ارتفاع الضغط داخل الجمجمة في 55.52% من الحالات ثم علامات النقص الحركي في 13.68% من الحالات و الصرع في 9.9% من الحالات و كذلك العلامات المحيلة على المخيخ في 9.9% من الحالات؛ و لوحظ أن أغلب الأورام تتموضع فوق الخيمة المخيخية بنسبة تصل إلى 70%.

تم علاج ما مجموعه 399 ورم عند 74 مريض بمعدل 5.39 ورم لكل مريض، كما أن متوسط حجم الورم بلغ 3.22 سنتيمتر مكعب و بلغ متوسط الجرعة الإشعاعية 21.18 غراي.

بلغت السيطرة المحلية على الورم (تقليص حجم الورم أو وقف تطوره) 100% خلال الثلاث أشهر الأولى و 97% عند الشهر السادس و قد بلغ متوسط الحياة عند المرضى الذين أستفادوا من العلاج 8.03 شهرا في المتوسط و 39 شهرا في أحسن الحالات.

تم تسجيل مضاعفات جانبية طفيفة أقتصرت على وذمة دماغية في 4% من الحالات و نخر إشعاعي في 2.7% من الحالات، كما أن الجزء الأكبر في نسبة الوفيات المسجلة (85.71%) يرجع إلى أسباب ليست لها صلة مباشرة بالانبثاث الدماغي (تكرار الورم الأصلي مثلاً أو المضاعفات النظامية).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) M. Kocher, R. Soffietti, U. Abacioglu et al., "Adjuvant wholebrain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebralmetastases: results of the eortc 22952-26001 study," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 29, no. 2, pp. 134–141, 2011.

- (2) K. Komosinska, L. Kepka, A.Niwinska et al., "Prospective evaluation of the palliative effect of whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases and poor performance status," *Acta Oncologica*, vol. 44, no. 3, pp. 382–388, 2010.

- (3) Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleogog NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME : Th e role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidencebased clinical guideline. *J Neurooncol* 2010 ; 96 : 33-43.

- (4) Chougule PB, Burton-William M, Saris S, Zheng Z, Ponte B, Noren G, et al. Randomised treatment of brain metastases with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:113.

- (5) G. Al-Shamy and R. Sawaya, "Management of brain metastases: the indispensable role of surgery," *Journal of Neuro- Oncology*, vol. 92, no. 3, pp. 275–282, 2009.

- (6) Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1–9.

- (7) R. Soffietti, R. Rud`a, and E. Trevisan, "Brain metastases: current management and new developments," *Current Opinion in Oncology*, vol. 20, no. 6, pp. 676–684, 2008.

- (8) D. Rades, T. Haatanen, S. E. Schild, and J. Dunst, "Dose escalation beyond 30 grays in 10 fractions for patients with multiple brain metastases," *Cancer*, vol. 110, no. 6, pp. 1345–1350, 2007.

(9) Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB, et al., Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases, *Neurosurgery*, 2007;60(3):471–81, discussion 481–2.

(10) Ranasinghe M., Sheehan JM : Surgical management of brain metastases. *Neurosurg Focus* 2007 ; 22 : 1-8.

(11) M. N. Tsao, N. Lloyd, R. Wong, E. Chow, E. Rakovitch, and N. Laperriere, "Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 3, p. CD003869, 2006.

(12) Rao G, Klimo P Jr, Thompson CJ, Samlowski W, Wang M, Watson G, Shrieve D, Jensen RJ : Stereotactic radiosurgery as therapy for melanoma, renal carcinoma, and sarcoma brain metastases: impact of added surgical resection and whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 66 : S20-5.

(13) Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy versus stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483–91.

(14) Diener-West M, Dobbins 'IW, Phillips TL, Nelson, DF. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 16 : 669-73.

(15) Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, et al., Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006;65(3):809–16.

(16) Aoyama H, Kunieda E and Kobashi G: stereotactic radiosurgery plus Whole brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. *JAMA* 295: 2483-91, 2006.

- (17) Asai A, Matsutani M, Kohno T, Nakamura O, Tanaka H, Fujimaki T, et al. Subacute brain atrophy after radiation therapy for malignant brain tumor. *Cancer* 1989;63:1962–74.
- (18) R. Soffietti, A. Costanza, E. Laguzzi, M. Nobile, and R. Rud`a, "Radiotherapy and chemotherapy of brain metastases," *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 75, no. 1, pp. 31–42, 2005.
- (19) Sills AK : Current treatment approaches to surgery for brain metastases. *Neurosurgery* 2005 ; 57 (Suppl 5) : S24-32.
- (20) Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al., The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidencebased review of the role of radiosurgery for brain metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005;63(1):37–46.
- (21) De Angelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789–96.
- (22) Pan HC, Sheehan J, Stroila M, et al., Gamma knife surgery for brain metastases from lung cancer, *J Neurosurg*, 2005;102:128–33.
- (23) Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, and Bricolo A: Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non small cell lung cancer brain metastases treated by gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2005 201: 75-80, 2005
- (24) Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, et al. Phase II randomised trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:3644–50.
- (25) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al., Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial, *Lancet*, 2004; 363(9422):1665–72.

- (26) Lippitz BE, Kraepelien T, Hautanen K, et al., Gamma Knife Radiosurgery for Patients with Multiple Cerebral Metastases, *Acta Neurochirurgica*, 2004;(Suppl. 91):79–87.
- (27) Tan TC, McL Black P : Image-guided craniotomy for cerebral metastases: techniques and outcomes. *Neurosurgery* 2003, 53 : 82-90.
- (28) Patchell RA, Regine WF. The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2:111–6
- (29) Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, St Clair WH, Strottmann J, Meigooni A, et al. Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:333–8.
- (30) Robinet G, Thomas P, Breton JL, Lena H, Gouva S, Dabouis G, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable.
- (31) Hoskin PJ, Crow J, Ford HT. The influence of extent and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:111–5.
- (32) Schoggl A, Kitz K, Reddy CA, Wolfsberger S, Schneider B, Dieckmann K, et al. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142:621–6.
- (33) Amenda B, Wolf A and Bloch L : Brain metastases in renal cell carcinoma : management with gamma Knife radiosurgery. *Cancer J* 6: 371-76, 2000.

- (34) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B : Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998 ; 280 : 1485-9.
- (35) Kondziolka D, Lunsford LD : Intraoperative navigation during resection of brain metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996 ; 2 : 267-77.
- (36) Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of breast. *Lancet* 1889; 1 : 571-573
- (37) Ewing J. A treatise on tumors (3rd ed). Philadelphia : WB Saunders, 1928
- (38) Sturm V, Kober B, Hover KH, Schlegel W, Kunze S and Lorenz W: stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 279-82, 1987
- (39) Takakura K, Sano K, Hojo S. Metastatic tumors of the central nervous system. Tokyo : Igaku Shoin, 1982
- (40) Aronson SM, Garcia JH, Aronson BE. Metastatic neoplasms of the brain: their frequency in relation to age. *Cancer* 1964 ; 17 : 558-563
- (41) Mareel MM, Van Roy FM, Bracke ME. How and when do tumor cells metastasize? *Crit Rev Oncogen* 1993 ; 4 : 559-594
- (42) Delattre JY, Krol G, Thaler HT et al. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988 ; 45 : 741-744
- (43) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 494-500
- (44) Hoàng-Xuân K, Delattre JY, Poisson M : Métastases cérébrales. Editions Techniques. *Encycl Méd Chir, Neurologie*:17255 A10, 1992, p 20

- (45) Nicolson GL. Molecular mechanisms of cancer metastasis: tumor and host properties and the role of oncogenes and suppressor genes. *Curr Opin Oncol* 1991 ; 3 : 75-92
- (46) Chamberlain MC. Spinal 111-Indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol* 1995 ; 25 : 135-141
- (47) Posner JB. Clinical manifestations of brain metastases. In : Weiss L, Gilbert HA, Posner JB eds. *Brain metastases*. Boston : Hall, 1980 : 189-207
- (48) Sze G, Shin J, Krol G et al. Intraparenchymal brain metastases: MR imaging versus contrast-enhanced CT. *Radiology* 1988 ; 168 : 187-194
- (49) Weisberg LA. Computerized tomography in intracranial metastases. *Arch Neurol* 1979 ; 36 : 630-634
- (50) Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 28-1992. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 107-116
- (51) Poisson M, Bleibel JM, Pertuiset BF. Métastases cérébrales des tumeurs solides. Généralités, pronostic et traitement. *Ann Med Interne* 1981 ; 132 : 355-359
- (52) Gerl A, Clemm C, Kohl P, Schalhorn A. Central nervous system as a sanctuary site of relapse in patients treated with chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Clin Exp Metastasis* 1994 ; 12 : 226-230
- (53) Graus F, Walker RW, Allen JC. Brain metastases in children. *J Pediatr* 1983 ; 103 : 558-561
- (54) Barcia-Salorio JL, Hernandez G, Broseta J, Gonzalez-Darder J, Ciudad J. Radiosurgical treatment of carotid-cavernous fistula. *Appl Neurophysiol*, 1982, 45, 520-22.

- (55) Barcia-Salorio JL, Barcia JA, Hernandez G, Lopez-Gomez L: Radiosurgery of epilepsy: Long term results. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1994,62, 111-13.
- (56) Betti OO, Derechinsky VE: Hyperselective encephalic irradiation with a linear accelerator. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1984, 33, 385-90.
- (57) Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Avanzo RC, Marchetti C, Chierego G, Zanardo A. External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery*, 1985, 16:2, 154-60.
- (58) Hartmann GH, Bauer-Kirpes B, Serago CF, Lorenz WJ. Precision and accuracy of stereotactic convergent beam irradiations from a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994,28:2,481-92.
- (59) Luxton G, Petrovich Z, Jozsef G, Nedzi LA, Apuzzo ML. Stereotactic radiosurgery: principles and comparison of treatment methods. *Neurosurgery*, 1993,32:2,241-59.
- (60) Ludewigt BA, Chu WT, Phillips MH, Renner TR. Accelerated helium-ion beams for radiotherapy and stereotactic radiosurgery. *Med Phys*, 1991, 18:1,36-42.
- (61) Levy RP, Fabrikant JL, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT. Charged-particle radiosurgery of the brain. *Neurosurg Clin N Am*, 1990, 1:4, 955-90.
- (62) Goudman K, Sneed P and Larson D: relationship between pattern of enhancement and local control of brain metastases after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 139-46, 2001.
- (63) Jawahar A, Shaya M and Nanda A: role of stereotactic radiosurgery as a primary treatment option in the management of newly diagnosed multiple intracranial metastases. *Surg Neurol* 64: 2005
- (64) Kim C, Im Y and Han D: Gamma knife for ten or more brain metastases: *J Korean Neurosurg Soc* 44: 2008

- (65) Lippitz B, Kraepelin T and Boethius J: Gamma knife radiosurgery for patients with multiple cerebral metastases. *Acta neurochir Suppl* 91: 2004
- (66) Simonva G, Lisacak R and Novotny J: Solitary brain metastases treated with the Leksell Gamma Knife : prognostic factors for patients. *Radiother Oncol* 2000
- (67) Vogelbaum M, Angelov L and Suh J: Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg* 104: 2006
- (68) *J Korean Neurosurg Soc* 50 : 179-184, 2011
- (69) Karlsson B, and Boling W: management of brain metastases by using repeat Gamma knife surgery .*pan arab J Neurosurg* 11: 41-45; 2007.
- (70). Leksell L. Stereotactic Radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 46: 797–803; 1983
- (71). Larsson B. Radiobiological Fundamentals in Radiosurgery. In *Radiosurgery: Baselines and Trends*. Ed Steiner L et al. Raven Press Ltd., New York: pp 3–14; 1992
- (72). Chin LS, Regine WF eds. *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery*. Springer Verlag, New York; 2008
- (73). Dequesada IM, Quisling RG, Yachnis A, Friedman WA. Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? *Neurosurgery*. 2008 Nov;63(5):898-903
- (74). Warren BA. Arrest and extravasation of cancer cells. In : Weiss L, Gilbert HA, Posner J. *Brain metastases*. Boston : Hall, 1980 : 81-100
- (75). Zetter BR. The cellular basis of site-specific tumor metastasis. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 605-612

- (76). C. Bouvier , C. Fernandez and D. Figarella-Branger, Tumours of the central nervous system: cytological, histological and genetic features. *EMC-Neurologie* 2 (2005) 557–585
- (77) Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB, et al., Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases, *Neurosurgery*, 2007;60(3):471–81, discussion 481–2.
- (78) Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, et al., Gamma- Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006;65(3):809–16.
- (79) Pan HC, Sheehan J, Stroila M, et al., Gamma knife surgery for brain metastases from lung cancer, *J Neurosurg*, 2005;102:128–33.
- (80) Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, et al., Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastases treated by gamma knife radiosurgery, *J Neurosurg*, 2005;102(Suppl.):75–80.
- (81) Simonová G, Roman L, Radiosurgery in the treatment of malignant brain tumors, *Expert Rev Anticancer Ther*, 2003;3(6):879–90.
- (82) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 28 : 797-802
- (83) Shiau CY, Sneed PK, Shu HKG, Lamborn KR, McDermott MW, Chang S et al. Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 37 : 375-83
- (84) Joseph J, Adler JR, Cox JR, Hancock SL. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1085-92

- (85) Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T, et al. A prospective randomised multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003;13:97–103.
- (86) Marksbery WR, Brooks WH, Gupta GD et al. Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neurol* 1978 ; 35 : 754-756
- (87) Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980 ; 7 : 529-541
- (88) Hoskin PJ, Crow J, Ford HT. The influence of extent and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 19 : 111-115
- (89) Van der Steen-Banasik E, Hermans J, Tjho-Heslinga R et al. The objective response of brain metastases on radiotherapy. *Acta Oncol* 1992 ; 31 : 777-780
- (90) Nieder C, Berberich W, Nestle U et al. Relation between local result and total dose of radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 33 : 349-355
- (91) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 494-500
- (92) Vecht CJ, Hoverstadt A, Verbiest HB et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8 and 16 mg per day. *Neurology* 1994 ; 44 : 675-680
- (93) Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996 ; 78 : 1470-1476

- (94) Cairncross JG, Chernik NL, Kim JH, Posner JB. Sterilization of cerebral metastases by radiation therapy. *Neurology* 1979 ; 29 : 1195-1202
- (95) Latief KH, White CS, Protopapas Z, Attar S, Krasna MJ. Search for primary lung neoplasm in patients with brain metastasis: is the chest radiograph sufficient ? *Am J Roentgenol* 1997 ; 168 : 1345-1346
- (96) Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 1076-1080
- (97) Hagen NA, Cirrincione C, Thaler HT, De Angelis LM. The role of radiation therapy following resection of single brain metastasis from melanoma. *Neurology* 1990 ; 40 : 158-160
- (98) Turong MT, St Clair EG, Donahue BR, Rush SC and Golfinos JG: result of surgical resection for progression of brain metastases previously treated by gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 2006;59: 86-97.
- (99) Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, Harada H and Endo M: perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol* 2010; 99:81-88.
- (100) Valéry C, Noel G, Duyme M, Boisserie G and Van Effenterre R: first line radiosurgery of brain metastases. Interest and result of reduced dose. *Neurochirurgie* 50:1-20, 2004.
- (101) Selek U, Chang E, Hassenbusch III S, Shiu A, Lang F and Maor M: stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 1097-1106; 2001.
- (102) Young DF, Posner JB, Chu F, Nisce L. Rapid course radiation therapy of cerebral metastases: results and complications. *Cancer* 1974 ; 34 : 1069-1076.

- (103) Postmus PE, Smit EF, Haaxma-Reiche H, van Zandwijk N, Ardizzoni A, Quoix E, et al. Teniposide for brain metastases of small-cell lung cancer: a phase II study. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1995;13:660-5.
- (104) Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988;45:741-4.
- (105) Gerl A, Clemm C, Kohl P, Schalhorn A. Central nervous system as a sanctuary site of relapse in patients treated with chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Clin Exp Metastasis* 1994 ; 12 : 226-230
- (106) Ushio Y, Chernik NL, Shapiro WR, Posner JB. Metastatic tumor of the brain: development of an experimental model. *Ann Neurol* 1977 ; 2 : 20-29
- (107) Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986 ; 58 : 832-839
- (108) Ushio Y, Arita N, Hayakawa T et al. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. *Neurosurgery* 1991 ; 28 : 201-205
- (109) Rodriguez GC, Soper JT, Berchuk A et al. Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1553-1560
- (110) Rustin GJ, Newlands ES, Begent RH et al. Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin / vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 900-903
- (111) Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1498-1502

- (112) Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, Van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992 ; 69 : 972-980
- (113) Cocconi G, Lottici R, Bisagni G, Bacchi M, Tonato M, Passalacqua R et al. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. *Cancer Invest* 1990 ; 8 : 327-334
- (114) Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986 ; 58 : 832-839
- (115) Jacquillat C, Khayat D, Banzet P et al. Chemotherapy by fotemustine in cerebral metastases of disseminated malignant melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990 ; 25 : 263-266
- (116) Groen HJ, Smit EF, Haaxma-Reiche H, Postmus PE. Carboplatin as second line treatment for recurrent or progressive brain metastases from small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1993 ; 29A : 1696-1699
- (117) Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1498-1502
- (118) Twelves CJ, Souhami RL. Should cerebral metastases be treated by chemotherapy alone? *Ann Oncol* 1991 ; 2 : 15-1.
- (119) Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HJ. Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1498.
- (120) Boogerd W, Vos VW, Hart AAM, Baris G. Brain metastases in breast cancer; natural history, prognostic factors and outcome. *J Neuro Oncol* 1993 ; 15 : 165-74.
- (121) Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986 ; 58 : 832-9.

(122) Peyrade F, Lebrun C, Lonjon M, Lagrange JL, Chatel M, Frenay M. Fotemusine / Cisplatine / Etoposide combination with or without brain irradiation in the treatment on non small cell lung cancer brain metastases. J Clin Oncol 1996 ; 15 : 157.

(123) Robinet G, Richard P, Rouhart F, Mocquard Y, Go.~s JY, Andre N, et al. Les métastases cérébrales inopérables des cancers bronchiques. Intéret d'une chimiothérapie associant cisplatine et 5-fluorouracile. Rev Neurol 1992 ; 148 : 493-5.