





# SOMMAIRE

---

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>RAPPEL.PHYSIOPATHOLOGIQUE</b> .....	<b>12</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>16</b>
<b>RESULTATS :</b> .....	<b>19</b>
I-EPIDEMIOLOGIE : .....	20
II-DONNEES CLINIQUES : .....	25
III- DONNEES  PARACLINIQUES :.....	33
IV-ATTITUDE  THERAPEUTIQUE :.....	48
V-EVOLUTION : .....	51
VI- RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES.....	55
VII- PRISE EN CHARGE DU NEOPLASME PRIMITIF.....	56
<b>DISCUSSION :</b> .....	<b>57</b>
I. EPIDEMIOLOGIE : .....	58
II.CLINIQUE : .....	63
III-EXAMENS PARACLINIQUES : .....	71
IV-EXAMEN HISTOLOGIQUE : .....	80
V-TRAITEMENT : .....	84
VI-PRONOSTIC : .....	114
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>117</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>120</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>126</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>135</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS :

MC	: métastase cérébrale
BHE	: barrière hémato-encéphalique
HTA	: hypertension artérielle
HTIC	: hypertension intracrânienne
FO	: fond d'œil
TDM	: La tomodensitométrie
IRM	: L'imagerie par résonance magnétique
FCP	: fosse cérébrale postérieure
PDC	: produit de contraste
OPL	: œdème périlésionnel
ADP	: adénopathie
LBA	: liquide d'aspiration bronchique
ACE	: antigène oncofoetal.
PSA	: antigène spécifique de prostate
ECG	: électrocardiogramme
ETT	: échocardiographie transthoracique
NFS	: une numération formule sanguine
TP	: taux de prothrombine
TCK	: temps de céphaline kaolin
PL	: une ponction lombaire
ADK	: adénocarcinomes
LCR	: liquide céphalorachidien
CAD	: coefficient apparent de diffusion
TEP	: la tomodensitométrie par émission de positon

<b>IK</b>	: index de Karnofsky
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de la sante
<b>EVA</b>	: Echelle Visuelle Antalgique
<b>IASP</b>	: L'international Association for the study of pain
<b>IET</b>	: l'irradiation encéphalique totale
<b>CBPC</b>	: Carcinome bronchique à petites cellules
<b>MS</b>	: médian de survie
<b>RCP</b>	: réunion de concertation multidisciplinaire
<b>Fr</b>	: Fraction
<b>RTOG</b>	: Radiation Therapy Oncology Group
<b>RCS</b>	: Radiothérapie en condition stéréotaxique
<b>ASCO</b>	: American society of clinical oncology
<b>EGFR</b>	: Epidermal Growth Factor Receptor
<b>RPA</b>	: Recursive partitioning analysis
<b>GPA</b>	: Graded Prognostic Assessment
<b>PS</b>	: Performance status
<b>CBNPC</b>	: carcinomes bronchiques non à petites cellules
<b>DVP</b>	: dérivation ventriculo-péritonéale
<b>DVE</b>	: dérivation ventriculaire externe

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Répartition des cas selon les différentes régions du Royaume

**Tableau 2** : Les Antécédents des patients dans notre série .

**Tableau 3** : Répartition selon le cancer primitif.

**Tableau 4**: Répartition selon la localisation métastatique.

**Tableau 5** :Aspect scannographique des lésions avant et après injection PDC .

**Tableau 6** : Marqueurs tumoraux dans notre série.

**Tableau 7** : Tableau récapitulatif.

**Tableau 8** : Répartition des cas de MC selon le type histologique

**Tableau 9** : l'âge moyen de survenue des MC : comparaison entre différents séries

**Tableau 10**: Sexe ratio Homme /Femme : Comparaison entre différents séries

**Tableau 11** : Origine des métastases cérébrales ; 4 374 patients provenant des neuf plus grandes séries autopsiques de la littérature.

**Tableau 12** : Fréquence des métastases cérébrales par cancer primitif (études autopsiques).

**Tableau 13** : présentation clinique initiale dans les différentes séries.

**Tableau 14** : Nombre de MC dans les différentes séries.

**Tableau 15** : Fréquence des métastases cérébrales uniques par tumeurs primitives.

**Tableau 16**: Localisation des métastases cérébrales dans les différentes séries.

**Tableau 17** : Escalade des antalgiques selon le schéma de l'OMS .

**Tableau 18** : Résultats des essais randomisés de phase III évaluant l'impact de la chirurgie en terme de survie globale.

**Tableau 19** : Données démographiques dans les trois essais randomisés de phase III .

**Tableau 20** : Résultats des essais randomisés de phase III évaluant l'impact de la chirurgie En association à l'irradiation encéphalique totale et ou radiochirurgie Stéréotaxique dans les métastases cérébrales.

**Tableau 21** : Résultats de la chirurgie (tous cancers confondus).

**Tableau 22** :\_Classification RPA et médianes de survie

**Tableau 23** : Classification GPA(15)

## LISTE DES FIGURES :

**Figure 1** : les différentes étapes de la cascade métastatique.

**Figure 2** : Répartition des MC selon les années.

**Figure 3** : Répartition des MC selon les tranches d'âge.

**Figure 4** : Répartition des MC selon le sexe.

**Figure 5** : Répartition selon le délai de découverte par rapport au primitif.

**Figure 6**: Mode de début de la symptomatologie des MC.

**Figure 7**: Répartition selon les Circonstances de découverte.

**Figure 8** : Indice de Performance de l'OMS

**Figure 9** : Répartition selon l'état général du patient.

**Figure 10** : Anomalies retrouvées à l'examen clinique « Sx neurologiques et extra-neurologiques ».

**Figure 11**: Examens d'imageries réalisés chez nos patients.

**Figure 12** : Répartition des MC selon leur nombre.

**Figure 13** : Répartition des MC selon leur localisation.

**Figure 14** : TDM cérébrale en coupe axiale sans injection de PDC.

**Figure 15** : TDM cérébrale en coupe axiale avec injection de PDC.

**Figure 16** : TDM cérébrale en coupe axiale avec injection de PDC.

**Figure 17** : TDM cérébrale en coupe axiale sans injection de PDC.

**Figure 18** : IRM cérébrale en coupe axiale ;sagittal ;en séquence pondérée T1;T2 sans et avec injection de PDC et en séquence Flair T1 et T2.

**Figure 19** : IRM cérébrale en coupe axiale et sagittal T1 ; T2 ;FLAIR ;avec et sans injection de PDC.

**Figure 20** : Traitement médical reçu par nos patients.

**Figure 21** : Les différentes modalités d'exérèses

**Figure 22** : Evolution à long Terme.

**Figure 23** : Répartition selon la présence de Syndrome d'HTIC dans les différentes Séries.

**Figure 24**: Répartition selon la présence de Signes déficitaires dans les différentes séries.

**Figure 25** : Répartition selon la présence des crises d'épilepsies dans les différentes séries

**Figure 26** : Répartition selon la présence de Syndrome cérébelleux dans les différentes Séries.

**Figure 27**: Démarche diagnostic en présence d'une métastase cérébrale intégrant les données immunohistochimiques et la recherche de marqueurs théranostiques.

**Figure 28** : Photographie du système Cyberknife®.



# **INTRODUCTION**

Les métastases cérébrales sont parmi les plus fréquentes des tumeurs intracrâniennes malignes chez l'adulte.

Leur incidence est en augmentation ,du fait de l'allongement de la durée de vie lié aux nouvelles thérapies et également ,aux imageries plus performantes pour les diagnostiquer.

Tout cancer est à même de développer des métastases cérébrales , Cependant, Il existe un réel tropisme cérébral pour certaines tumeurs primitives notamment les cancers du poumon ,du sein et du mélanome [1].

Dans certains cas, le cancer primitif n'est pas connu lors de la découverte de la métastase cérébrale, nécessitant alors de réaliser le bilan d'extension.

Le délai entre le diagnostic de cancer primitif et le diagnostic de métastases cérébrales varie considérablement selon le type de cancer, et d'un patient à l'autre[2].

Les patients atteints de métastases cérébrales sont caractérisés par l'hétérogénéité de leur évolution clinique , aussi bien en termes de gravité, qu'en termes de mode d'installation (brutal ou progressif) [1].

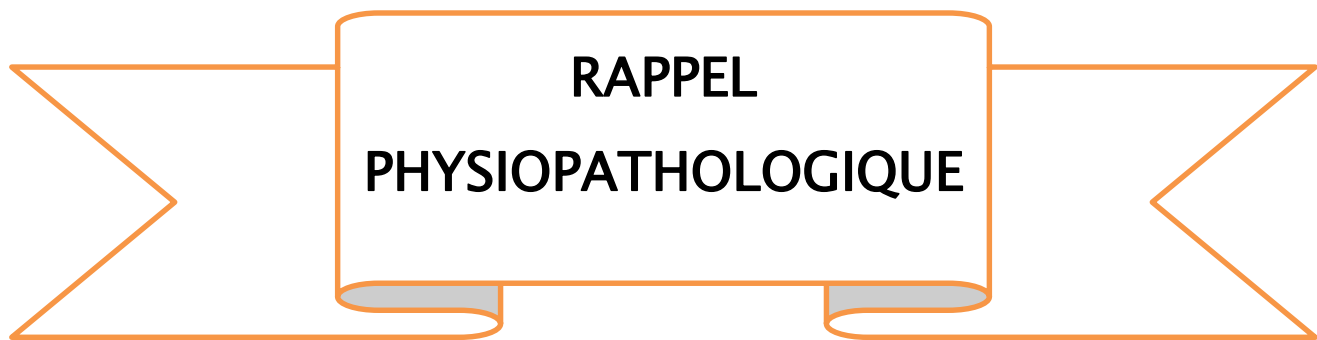
Leur diagnostic repose essentiellement sur l'imagerie cérébrale notamment l'imagerie par résonance magnétique, et la tomодensitométrie [2].

La décision thérapeutique est soumise à une réflexion pluridisciplinaire, prenant en compte des facteurs pronostiques établis incluant l'état général des patients, le statut de la maladie extra-cérébrale, le tableau clinique , radiologique et histologique des métastases cérébrales.

Leur prise en charge fait appel à des stratégies variables incluant des traitements plus ou moins agressifs, la chirurgie, la radiothérapie en condition stéréotaxique (radio-chirurgie, radiothérapie stéréotaxique hypo-fractionnée), la radiothérapie pan-encéphalique et les traitements systémiques, utilisés seuls ou en association [3].Cependant, leur survenue fréquente dans un contexte d'évolution métastatique

polyviscérale , pose des problèmes de prise en charge et leur pronostic demeure fâcheux.

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des métastases cérébrales à travers une étude rétrospective menée au sein du service de neurochirurgie de CHU HASSN // de FES sur une période allant du 1er Janvier 2012 au 30 décembre 2018 à propos d'une série représentative de 16 cas.



Moins de 0.02% de Cellules Cancéreuses Circulantes (CTC) ont un potentiel de se transformer en métastases [4]. Cependant, même avec un aussi faible potentiel métastatique des cellules cancéreuses, il a été supposé que certaines CTC ont la capacité de développer rapidement des métastases [4].

Le développement de MC(s) dans le cerveau n'est pas un phénomène aléatoire, il existe une réelle sélectivité pour certaines cellules tumorales primitives.

En raison du statut 'sanctuaire' du cerveau, les cellules tumorales échappent à travers cette BHE, insuffisamment permissive aux traitements systémiques cytotoxiques [5]. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce tropisme cérébral. Celle de Paget 'seed and soil' part du postulat que la cellule qui s'adapte au microenvironnement est à l'origine des métastases [6]. Une autre hypothèse émise par Ewing explique que le risque métastatique est proportionnel au flux sanguin des organes, le cerveau étant un des organes richement vascularisé. Toutefois, bien que le cerveau soit richement vascularisé, il a été rapporté que la densité vasculaire au sein des MC(s) est souvent inférieure à celle de la région péri-tumorale (parenchyme cérébral normal) [7]. Enfin, l'hypothèse du piégeage mécanique, qui stipule que l'arrêt de la cellule cancéreuse dans un organe est dû à des limitations de taille, dépendante du lit capillaire rencontré par la cellule tumorale. Cette hypothèse est peu défendue, car les cellules peuvent facilement se déformer et traverser des vaisseaux étroits [8].

Classiquement, la cascade métastatique est décrite en trois étapes. Tout d'abord, il y a l'étape de 'la diffusion' des cellules tumorales à partir du site tumoral primitif jusqu'à rejoindre les vaisseaux sanguins et/ou lymphatique, où elles vont devoir échapper à la surveillance immunitaire (intravasation), puis en second lieu vient 'L'extravasation' des cellules cancéreuses à travers la couche des cellules endothéliales de la BHE, pour enfin entrer dans le microenvironnement cérébral. Ce dernier constitue 'l'invasion'.

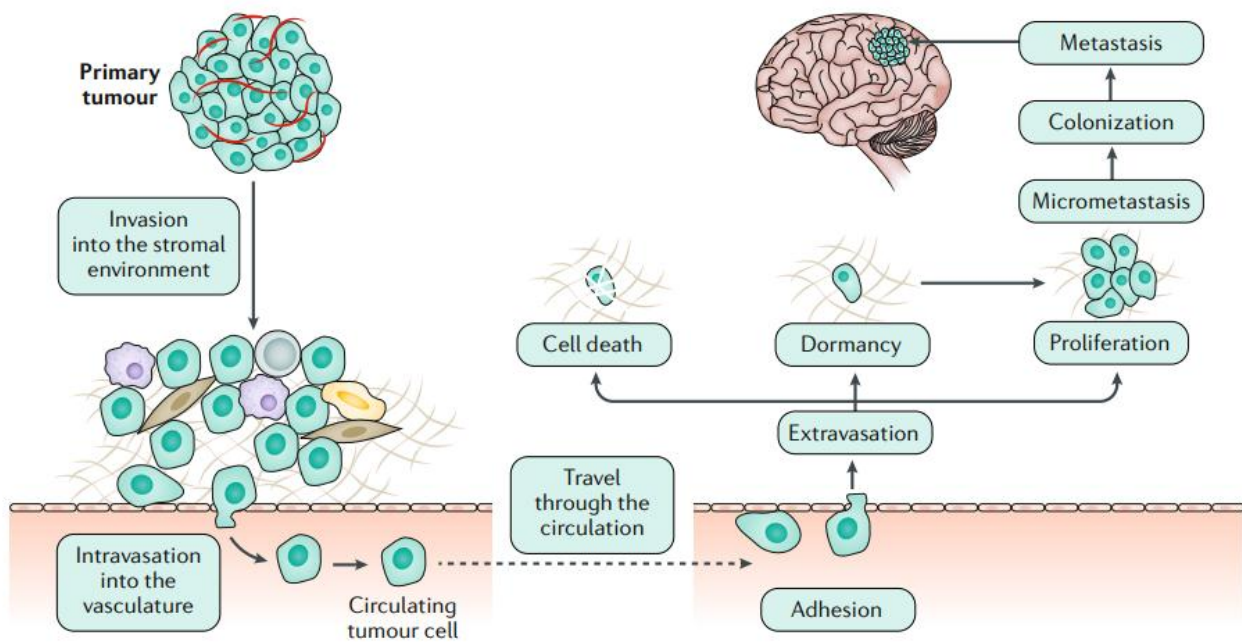
Cette extravasation peut être très rapide. Il a été rapporté qu'une cellule a mis 48 h pour extravaser la BHE contre 6h pour extravaser dans le foie et 16h pour extravaser dans le poumon[9].

Cette extravasation est ainsi accomplie soit grâce à des facteurs de croissance tel que le facteur endothélial vasculaire (VEGF) et le facteur 1-alpha, qui est dérivé de cellules stromales (SDF-1), soit en induisant une apoptose des cellules endothéliales pour favoriser la rétraction de la monocouche de cellules endothéliales [10].

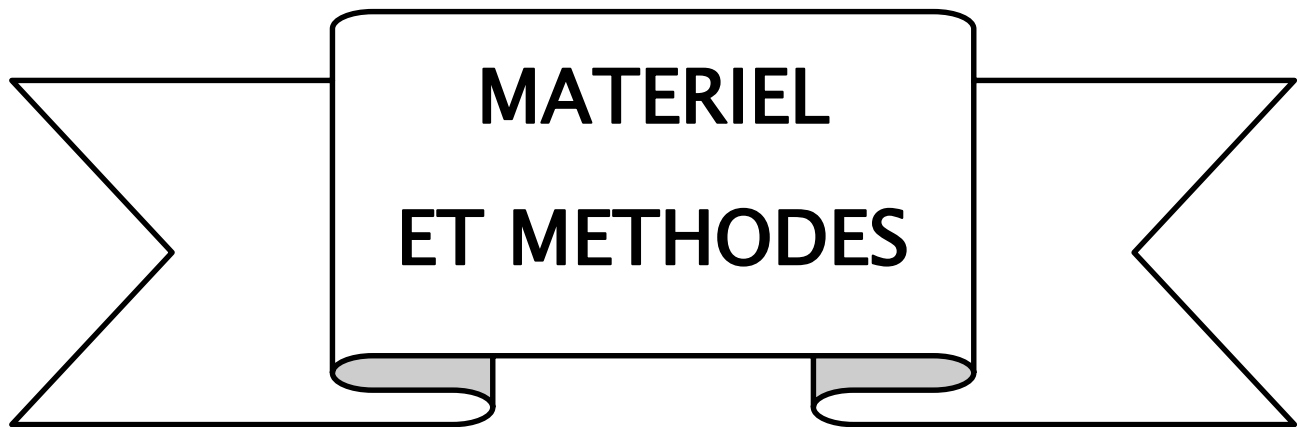
Les cellules vont s'adapter à ce nouveau microenvironnement pour pouvoir le coloniser en métastases complètes [11].

Des études protéomiques et génomiques ont révélé que dans le cancer du sein, les cellules à l'origine de MC(s) surexpriment des enzymes impliquées dans l'oxydation du glucose. Cela présente un mécanisme d'adaptation à une production minimale d'espèces réactives d'oxygène (ROS), d'où leur résistance aux traitements [12]. En outre, il est décrit qu'en présence de métastases cérébrales, l'intégrité de la BHE se trouve perturbée par des modifications d'interactions fonctionnelles entre les cellules gliales et les cellules endothéliales, ou bien entre les cellules gliales elles-mêmes.

La Figure 1 illustre les différentes étapes de la cascade métastatique ainsi que l'étape du franchissement de la barrière endothéliale de la BHE[13].



**Figure 1** : les différentes étapes de la cascade métastatique[13].



**MATERIEL  
ET METHODES**

## **I. TYPE D'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique étalée sur une période de 06ans allant du 1er Janvier 2012 au 30 décembre 2018 ,à propos d'une série représentative de 16 cas ,colligés au service de neurochirurgie CHU Hassan // de FES.

## **II. CRITERES D'INCLUSION :**

On a inclut (16 dossiers exploitables):

- Tous les patients suivis pour métastases cérébrales dans le service de neurochirurgie, Et ayant un dossier médical complet.

## **III.CRITERES D'EXCLUSION :**

Ont été exclus de l'étude (18 dossiers non exploitables):

- Les patients présentant des tumeurs cérébrales primitives.
- Et ayant un dossier inexploitable ou contenant des données incomplètes.

## **IV. RECUEIL DES DONNEES :**

Le recueil des données a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques pour chaque patient.

Une fiche d'exploitation préétablie recueillant l'ensemble des informations nécessaires à exploiter pour répondre aux objectifs de notre étude.

Les éléments de cette fiche d'exploitation (Annexe 1).

**V.SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES :**

Toutes les données recueillies ont été codées et saisies sur Excel .L'analyse des données est réalisée par le logiciel SPSS. Une analyse descriptive de l'échantillon est faite, les résultats sont présentés sous forme de pourcentage et de moyennes  $\pm$  écart type.

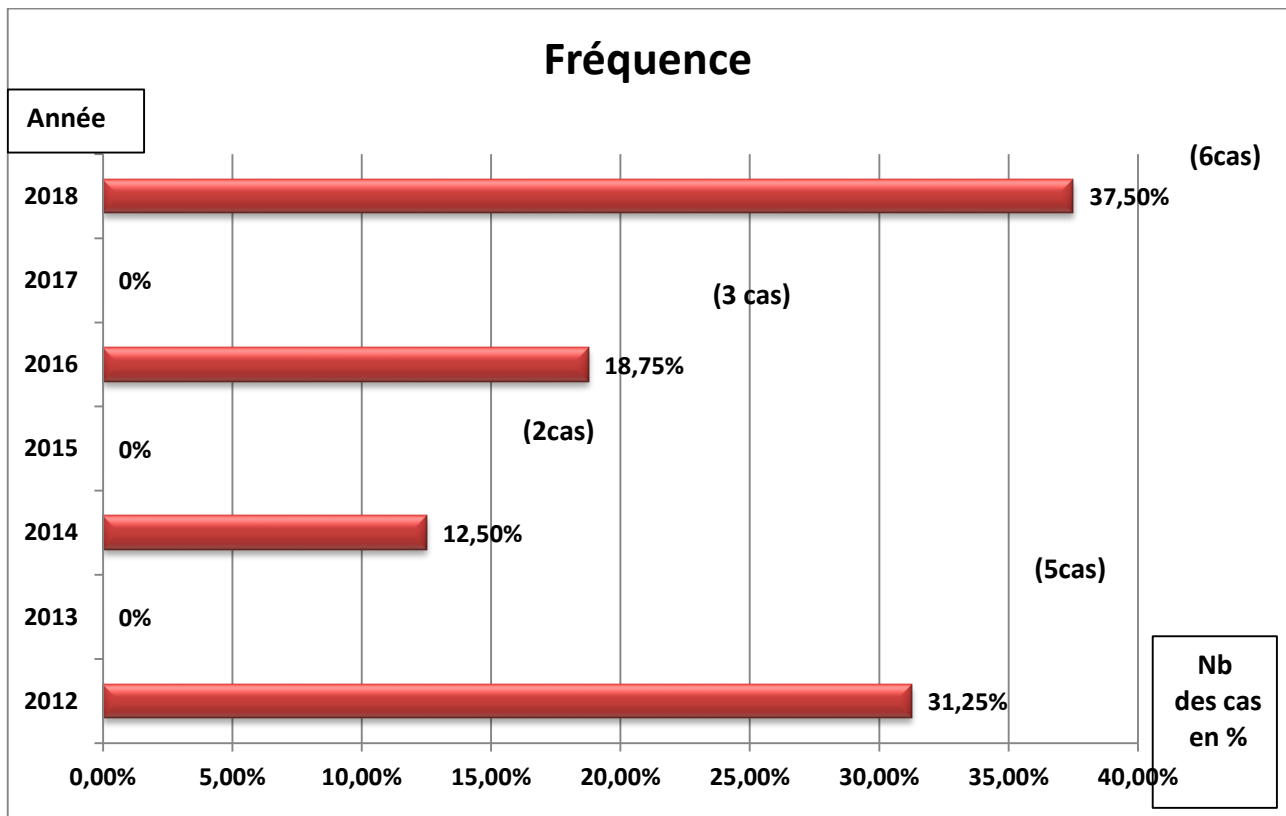


**RESULTATS**

## I. EPIDEMIOLOGIE :

### A-Fréquence :

Dans notre série ,16 cas de MC ont été colligés au service du neurochirurgie CHU Hassan || Fès entre 2012 et 2018, Soit une fréquence de 2,6 MC /an.

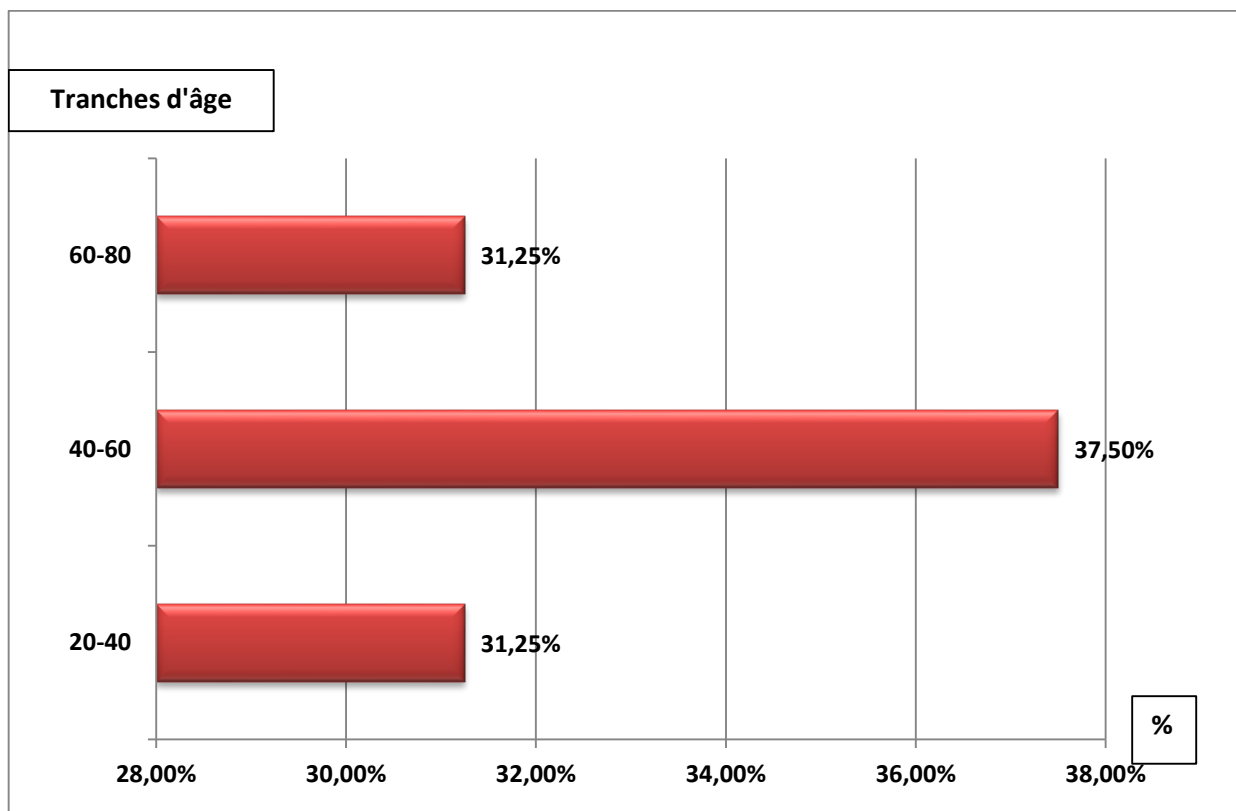


**Figure 2: Répartition des MC selon les années**

## **B- Répartition selon l'Age :**

L'âge de nos patients varie entre 23 et 68ans, avec un âge moyen de 45ans et 5 mois.

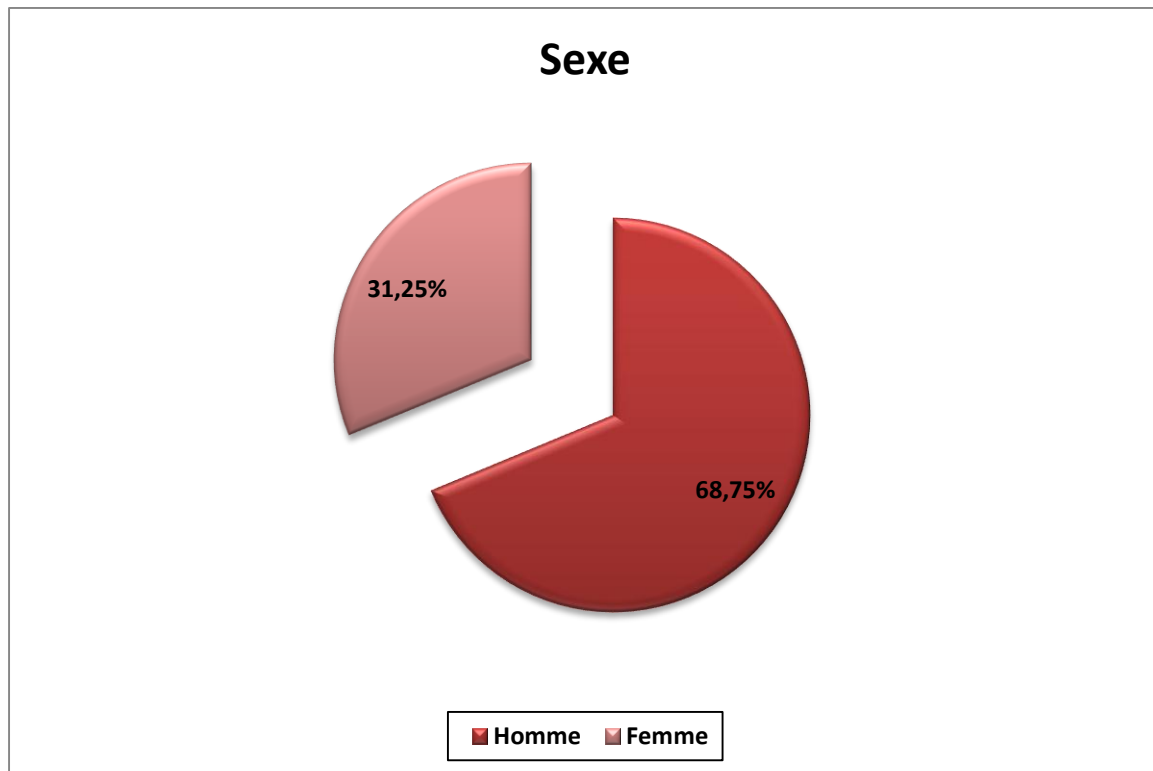
La tranche d'âge la plus touchée est située entre 40 et 60 ans représentant 37,5 % des cas.



**Figure 3 : Répartition des MC selon les tranches d'âge**

### C- Répartition selon le Sexe :

Dans notre série, on note une nette prédominance masculine, avec 11 hommes (soit 68,75% des cas) contre 5 femmes (soit 31,25% des cas), avec un sexe ratio de 2,2.



**Figure 4: Répartition des MC selon le sexe**

### D- Répartition selon l'origine géographique :

Dans notre série, la région Fés-Méknes était l'origine la plus fréquente des patients de notre série avec 12 patients, soit 75% des cas.

**Tableau 1: Répartition des cas selon quelques régions du Royaume**

Origine(Région)	Nombre des cas	Pourcentage %
Fés-Méknes	12	75%
AL-Hoceima	2	12,5%
KHénifra	1	6.25%
Draa-Tafilalet	1	6.25%

**E- Le Terrain :**

Pour les antécédent: on note surtout que huit patients (soit 50% des cas) étaient tabagiques chroniques.

**Tableau 2: Les Antécédents des patients dans notre série .**

ATCD	Nb de cas	Pourcentage
<b>Médicaux :</b>		
Kc primitif connu	7	43,7%
Cardiopathie ischémique	2	12,5%
Diabète	2	12,5%
HTA	1	6,25%
Tuberculose pulmonaire guéri	1	6,25%
Ulcère gastrique et otite moyenne	1	6,25%
chronique	1	6,25%
Allergie a la pénicilline		
<b>Chirurgicaux :</b>		
Mastectomisée	2	12,5%
Tumorectomie puis une	1	6,25%
Quadrantectomie avec		
curage ganglionnaire d'un néo-sein	1	6,25%
Mélanome opéré	1	6,25%
Appendicectomie+ opéré pour Hernie		
inguinale		
<b>Toxique :</b>		
Tabac	8	50%
Alcool	1	6,25%
<b>Gynéco-obstétrique :</b>		
Polype endométrial	1	6,25%
Nodule mammaire	1	6,25%
<b>Familiaux :</b>	--	--

**F-CANCER PRIMITIF :**

Dans notre série, nous avons noté une prédominance du cancer broncho-pulmonaire (6 cas, soit 37.5%), suivi du cancer du sein (5 cas, soit 31,25%) ,et du cancer de mélanome (1 cas, soit 6,25%) et enfin, chez4 malades (soit 25% des cas) le primitif est resté inconnu.

**Tableau 3 : Répartition selon le cancer primitif**

<b>primitif</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>pourcentage</b>
<b>Broncho-pulmonaire</b>	06	37.5%
<b>sein</b>	05	31,25%
<b>mélanome</b>	01	6,25%
<b>inconnu</b>	04	25%

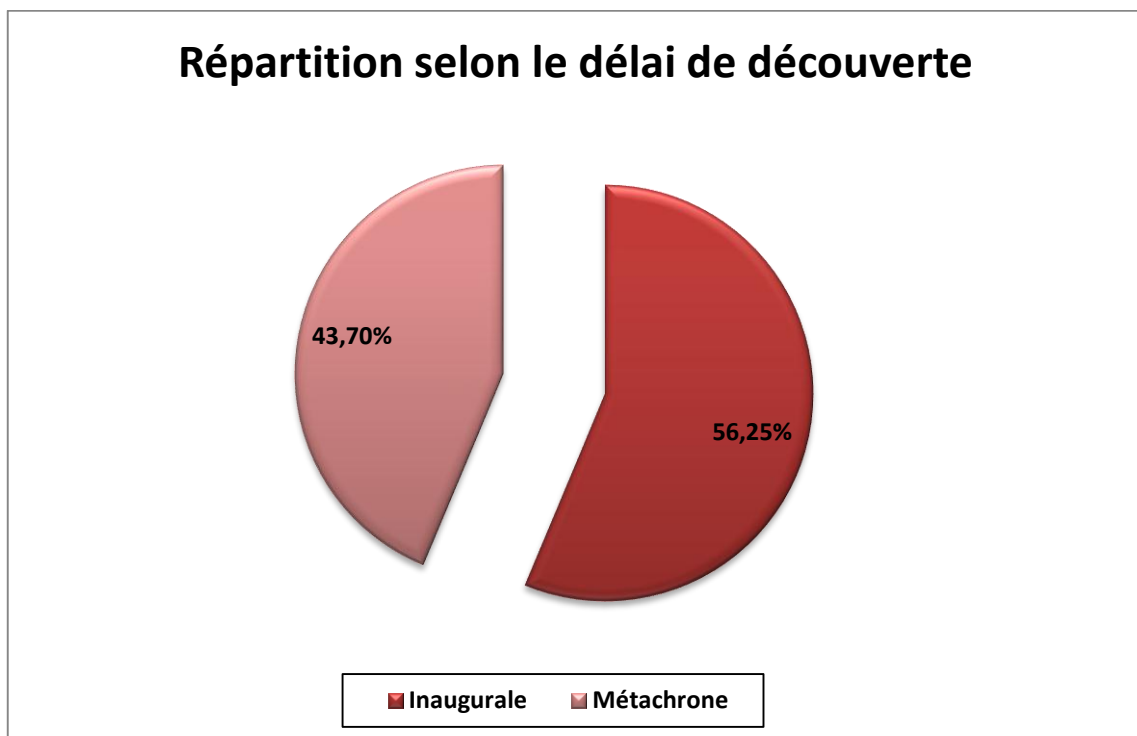
## II. Données cliniques :

### A-Délai métastatique :

- Le néoplasme primitif était diagnostiqué avant la survenue des MC chez seulement sept malades (soit 43,7%), les 9 restants (soit 56,25%) avaient présenté des MC révélatrices de néoplasme jusque-là latent .

Ces sept patients avaient un cancer du sein ,du poumon et du mélanome :

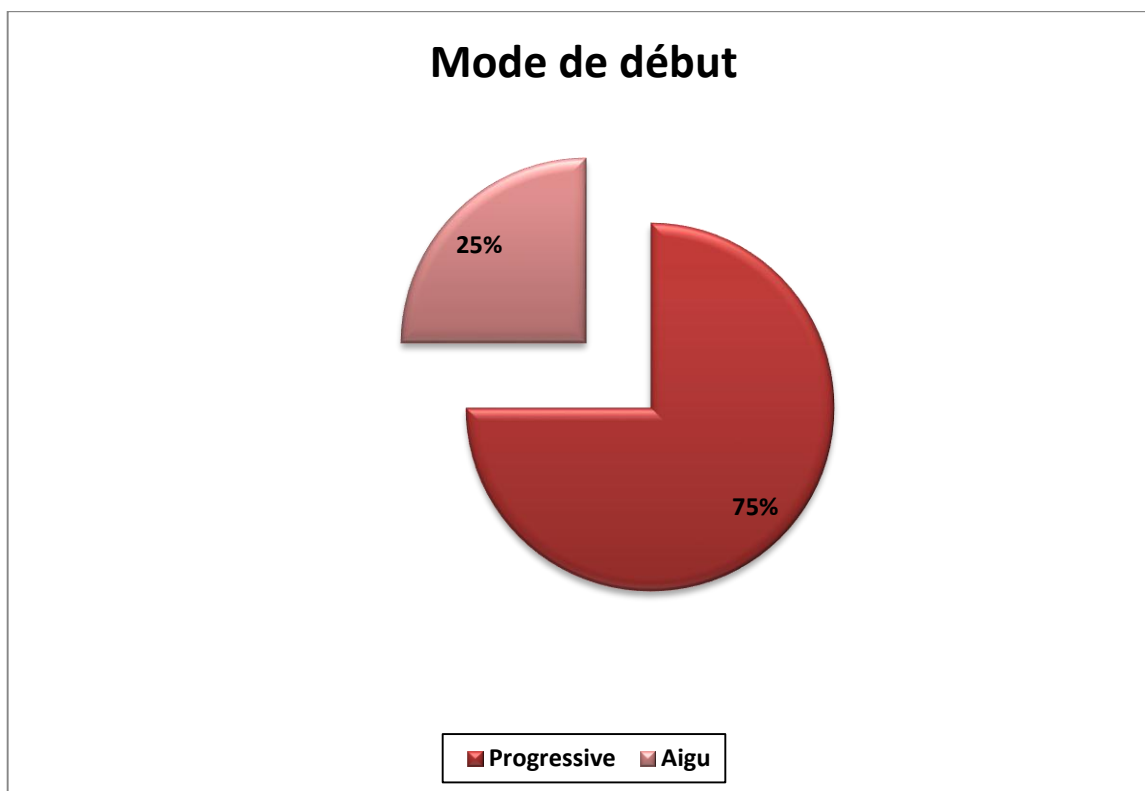
- ✓ Chez les quatres premiers malades : les MC se sont révélées respectivement 4 ans ,3ans,2ans et 8 mois après le traitement du primitif.
- ✓ Pour le cinquième et le sixième malades, la dissémination cérébrale était survenue 01 ans après le traitement de son cancer primitif.
- ✓ Pour le septième malade , les MC se sont révélées une année après le traitement du primitif.



**Figure 5: Répartition selon le délai de découverte par rapport au primitif**

**B- Mode de début :**

Dans notre série, le début progressive a été retrouvée chez 75% cas contre 25% des cas le début a été aigue.



**Figure 6: Mode de début de la symptomatologie des MC**

## **C-Circonstances de découverte :**

### **1. Signes neurologique :**

#### **1-1. Syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC):**

Il avait constitué le mode de révélation le plus fréquent, présent chez 81,25% des cas (soit 13 de nos patients).

Ce syndrome était incomplet dans la majorité des cas, dominé essentiellement par les céphalées qui étaient constante.

#### **1-2 . Signes déficitaire :**

Ils étaient présents chez 62.5% des cas (soit 10 malades), et se présentaient essentiellement sous forme de déficit hémicorporel complet (hémiplégie) et incomplet (hémiparésie).

#### **1-3.Crises d'épilepsie :**

Elles étaient constatées chez des cas (soit 3 cas), et étaient de type généralisé.

#### **1-4.Syndrome cérébelleux :**

Il était observé chez 18,75% des cas (soit 3 patients) ; il est l'apanage des métastases de la fosse cérébrale postérieure (FCP).

#### **1-5.syndrome confusionnel :**

Il était noté chez 2 patients ( soit 12,5 %).

#### **1-6.syndrome frontal :**

Il était retrouvé chez un patient ( soit6.25%).

#### **1-7 .autres :**

- Trouble de conscience était retrouvé chez trois malades (soit 18,75%).
- Syndrome démentiel faite d'une amnésie ,d'un trouble de jugement ,d'un trouble intellectuel ,d'une aphasie ,d'une apraxie ,d'un ralentissement psychomoteur globale avec une trouble psychique dépressives était notée chez un malade( soit 6.25%)..

- Aphasie était retrouvée chez un patient soit ( 6.25%).
- Trouble visuel a type de brouillard était noté chez un patient (soit 6.25%).
- Syndrome rachidien lombaire avec une parapésie GRADE 1 de Frankel était noté chez un patient( soit 6.25%).
- Trouble de sphinctériens a type de fuite urinaire et énurésie était noté chez un patient( soit 6.25%).
- Un Vertige était noté chez un malade( soit 6.25%).
- un patient avait une névralgie cervico-brachiale mal systématisée d'horaires inflammatoire ( soit 6.25%).
- Une baisse de l'acuité visuel était noté chez un malade ( soit 6.25%).

## 2. Signes extra-neurologiques :

Certains malades avaient présenté également d'autres signes extra-neurologiques :

- Une symptomatologie d'appel pulmonaire (à type de toux, expectorations, syndrome de condensation pulmonaire) était retrouvée chez trois malades (soit 18,75 % des cas).
- Syndrome fébrile a été objectivé chez deux malades (soit 12,5 % des cas).

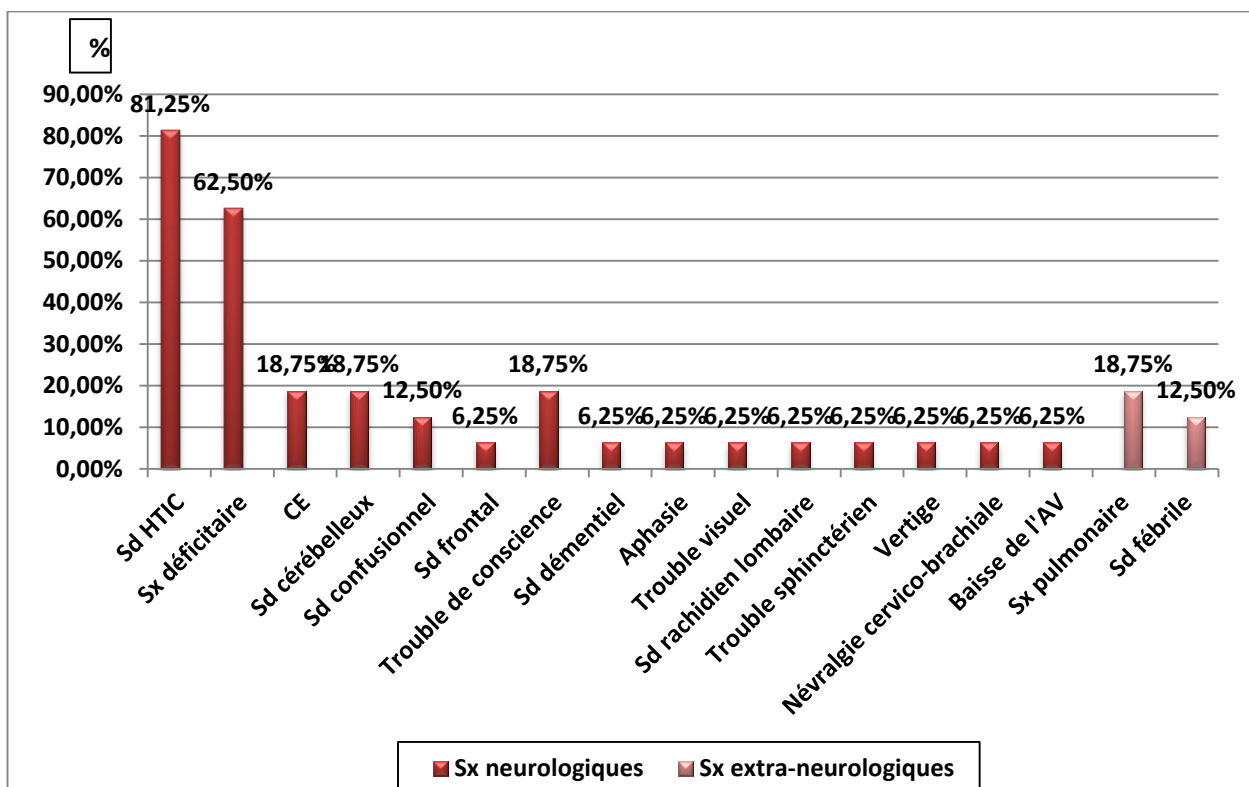


Figure 7: Répartition selon les Circonstances de découverte

## D-Examen clinique :

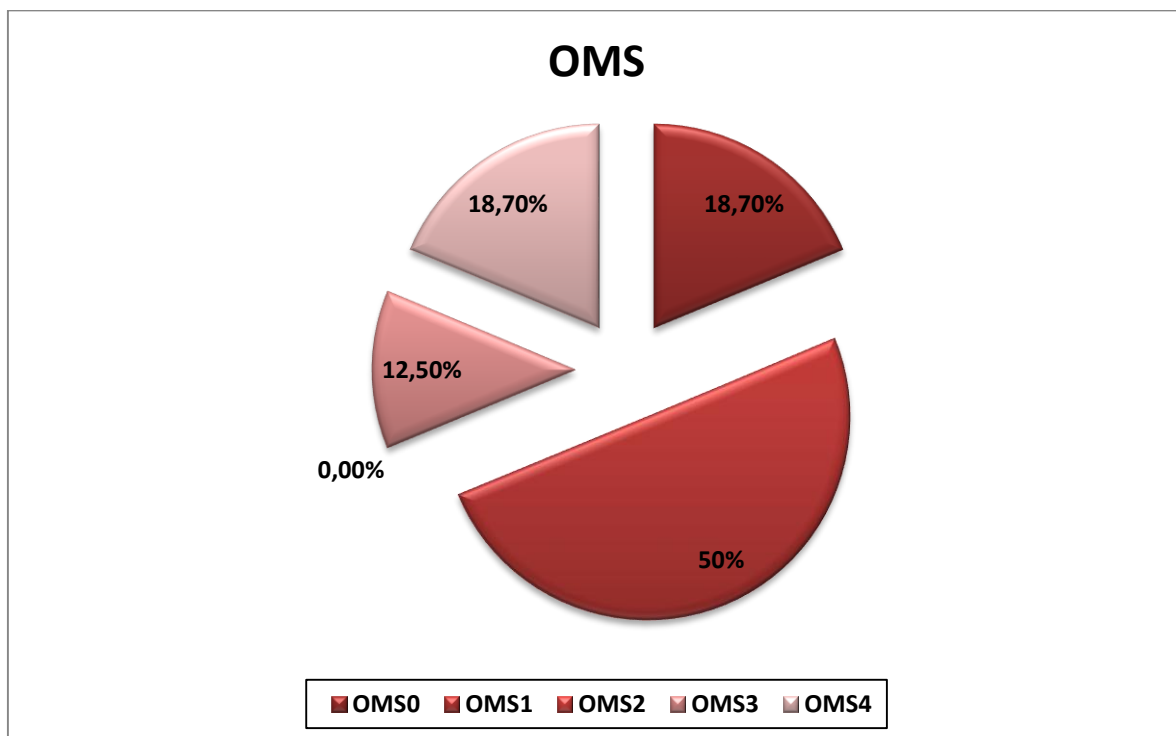
### 1-Etat général :

Selon l'indice de performance OMS:

- 3 de nos patients étaient OMS 0 (soit 18,7 %des cas).
- 8 étaient OMS 1 (soit 50% des cas).
- 2 étaient OMS 3 (soit 12.5 % des cas).
- 3 étaient OMS 4 (soit 18.7 %des cas).

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

**Figure 8: Indice de performance OMS :**



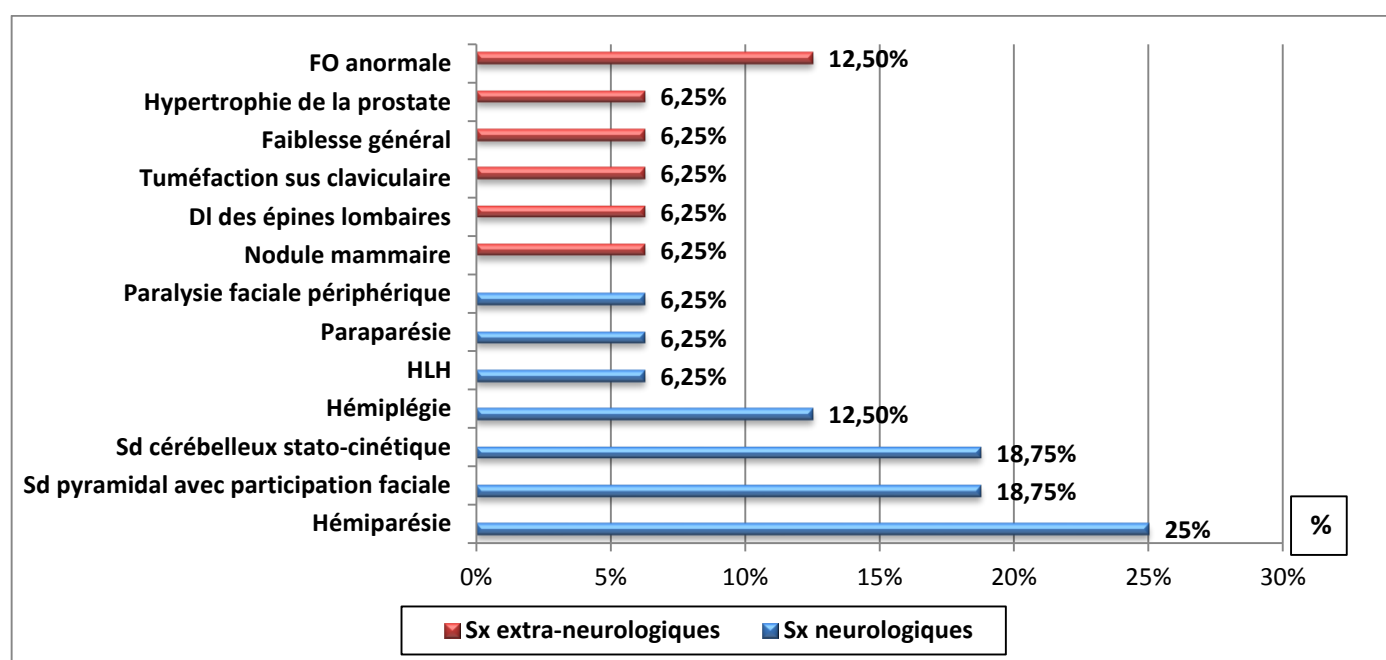
**Figure 9 :Répartition selon l'état général du patient**

## **2-Examen neurologique :**

Une hémiparésie a été objectivée chez 4 de nos patients ( soit 25% ), syndrome pyramidal avec participation faciale chez 3 patients ( soit 18,75% ), syndrome cérébelleux stato-cinétique chez 3 patients (soit 18,7%),une hémiplégie chez 2 patients (soit 12,5%) ,une hémianopsie latérale homonyme chez un malade (soit 6,25%), une paraparésie chez un malade (soit 6,25%),et une paralysie faciale périphérique chez une patiente ( soit 6,25% ).

## **3-Autres :**

- Un nodule mammaire était retrouvé chez une malade (soit 6,25%).
- Un patient un avait une douleur à la palpation des épines lombaires (soit 6,25%).
- Une tuméfaction non douloureuse sus claviculaire était retrouvé chez un malade (soit 6,25%).
- Faiblesse général était noté chez une patiente (soit 6,25%).
- Hypertrophie de la prostate était noté chez un malade (soit 6,25%).
- Le fond d'œil (FO) a été réalisé chez 7 malades dont 5 malades le FO était normale sauf 2 malades dont un avait une pâleur papillaire et l'autre avait une hyperhémie papillaire et une œdème papillaire stade1.



**Figure 10 : Anomalies retrouvées à l'examen clinique « Sx neurologiques et extra-neurologiques »**

### III. Données Paracliniques :

#### A-Bilan du diagnostic de la MC :

##### 1.Imagerie cérébrale (TDM et IRM) :

La tomodensitométrie (TDM) était réalisée chez tous les malades (soit 100% des cas), alors que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'était réalisée que chez 12 patients (soit 75% des cas).

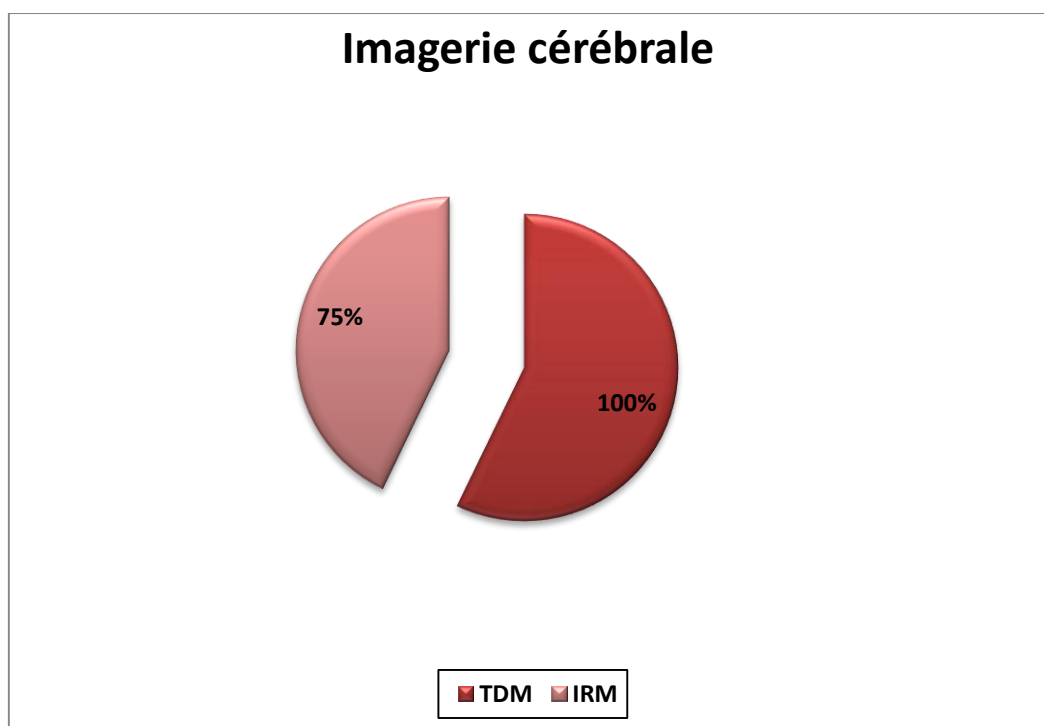
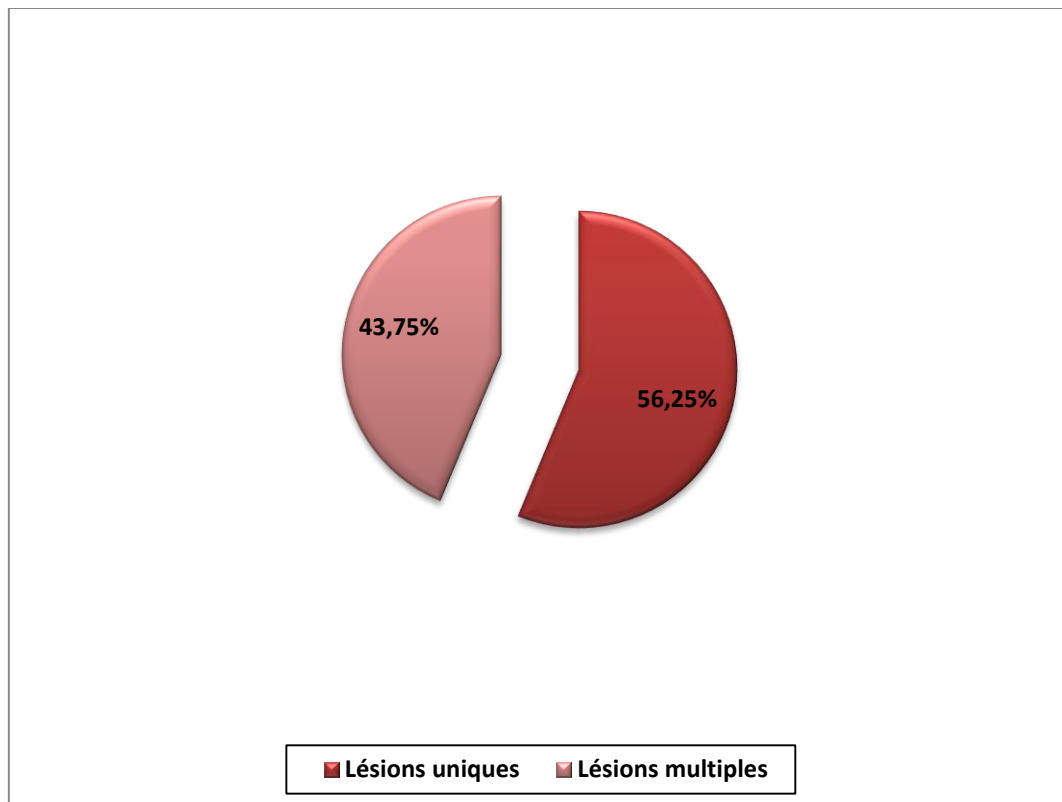


Figure 11 : Examens d'imageries réalisés chez nos patients

**❖ Nombre de lésion :**

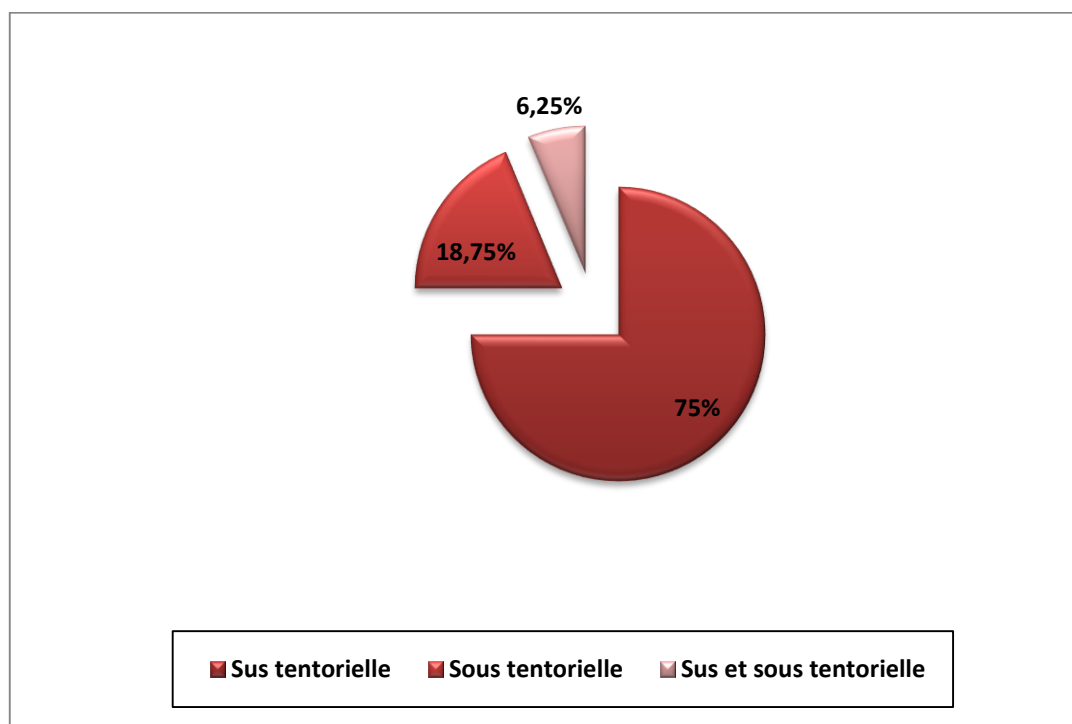
Les lésions étaient uniques chez 9 patients (soit 56,25% des cas), et multiples chez 7 malades (soit 43,75% des cas).



**Figure 12 : Répartition des MC selon leur nombre.**

**❖ Localisation :**

Dans notre série, la localisation sus-tentorielle était retrouvée chez 12 patients (soit 75% des cas) , la sous-tentorielle chez 3 patients (soit 18.75% des cas),et le sus et sous tentorielle chez un patient ( soit 6,25%) .



**Figure 13 :Répartition des MC selon leur localisation**

**Tableau 4: Répartition selon la localisation métastatique**

Localisation	Nombre de lésion	Pourcentage
Hémisphériques :	29	58,2%
	7	20,5%
• Frontale	8	23,5%
• Pariétale	6	17,6%
• Temporale	1	2,9%
• Occipitale	3	8,8%
• Pariéto-occipital	2	5,8%
• Pariéto-frontal	1	2,9%
• Temporo-frontal	1	2,9%
• Temporo-pariétal	1	2,9%
Fosse cérébrale postérieur (FCP) :	5	14,7%

La localisation pariétale était la plus fréquente dans notre étude, et représentait 23,5% des localisations.

❖ Taille :

L'analyse des lésions métastatiques avait permis de noter une taille tumorale allant de 8 mm à 60mm, avec une taille moyenne de 34 mm .

❖ Aspect scannographique :

La densité tumorale a été étudiée avant et après injection de produit de contraste (PDC) (voir tableau 5) :

**Tableau 5 :Aspect scannographique des lésions avant et après injection PDC**

Aspect scannographique des lésions avant et après injection de PDC					
Avant injection du PDC	Nombre	Pourcentage	Après injection du PDC	Nombre	Pourcentage
Hypodense	20	58,8%	Nodulaire	13	38,2%
Isodense	5	14,7%	Annulaire	12	35,2%
Hyperdense	4	11,7%	PDC en périphérie	4	11,7%
Mixte	3	8,8%	Hétérogène	2	5,8%
Charnue	1	2,9%	PDC modéré	2	5,8%
Hétérogène	1	2,9%	PDC inhomogène	1	2,9%

**PDC :prise de contraste**

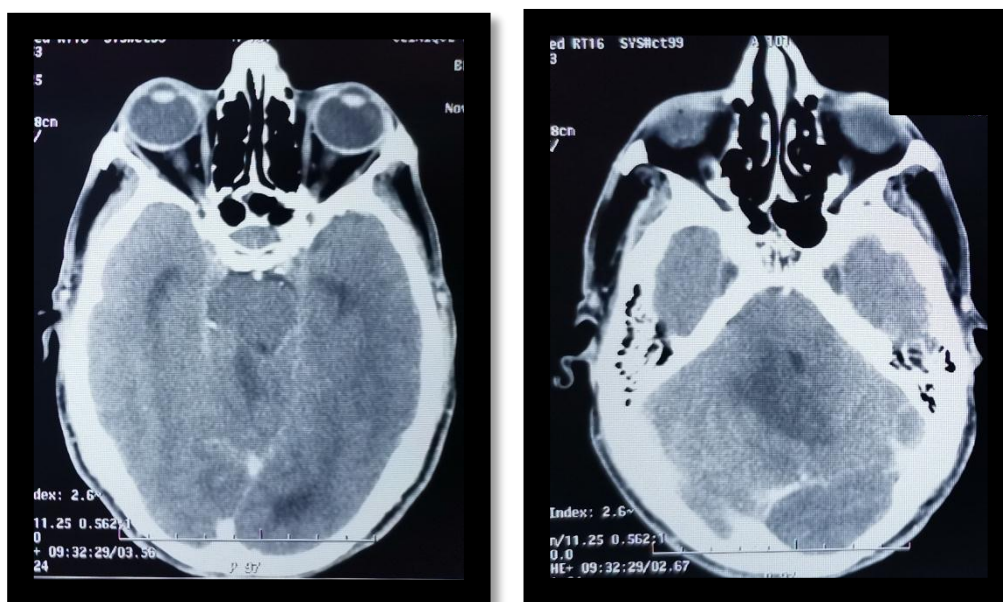
- Au total : 38,2% des lésions avaient pris le contraste de façon nodulaire , 35,é % des lésions l'avaient pris de façon annulaire , 11,7% des lésions l'avaient pris le contraste en périphérie , 5,8 % des lésions l'avaient prise de façon hétérogène et la prise était modéré dans 5,8 % et inhomogène dans 2,9% .

❖ ***Lésions associées :***

- a) L'œdème périlésionnel (OPL) était présent chez 9 patients soit 56,25% des cas.
- b) L'effet de masse était notéchez 4 patients soit 25% des cas, exercé soit sur la ligne médiane, soit sur les ventricules, et parfois les deux.
- c) 3 patients avaient présenté un engagement sous falcoriel dont un avait un début d'engagement temporel associée , soit 18,75% des cas.
- d) L'hydrocéphalie était observée dans deux cas, et était triventriculaire, due à des métastases cérébelleuses avec effet de masse sur le 4ème ventricule.
- e) Une lyse osseuse diffus au crane ,massif facial et rachis cervical était noté chez une patiente.



**Figure 14** : TDM Cérébrale en coupe axiale sans injection de PDC montrant une masse hypodense frontale Droite ; avec rehaussement annulaire et œdème péri-lésionnel ; avec déviation de la ligne médiane .



**Figure 15**: TDM cérébrale en coupe axiale avec injection de PDC montrant un processus tumoral intra-parenchymateux cérébelleux droite hypodense mesurant 55mm de diamètre exerçant un effet de masse sur le 4ème ventricule qui collabé et refoulé en avant et déterminant ainsi une discrète hydrocéphalie tri-ventriculaire d'amont



**Figure 16:**TDM cérébrale en coupe axiale avec injection de PDC montrant la présence de trois lésions intra-parenchymateuse hypodense ,rehausse en périphérie après injection de PDC et entourée d'un œdème cérébrale.



**Figure 17 :** TDM cérébrale en coupe axiale sans injection de PDC montrant une lésion fronto-temporale hypodense droite avec œdème per-lésionnel avec déviation de la ligne médiane



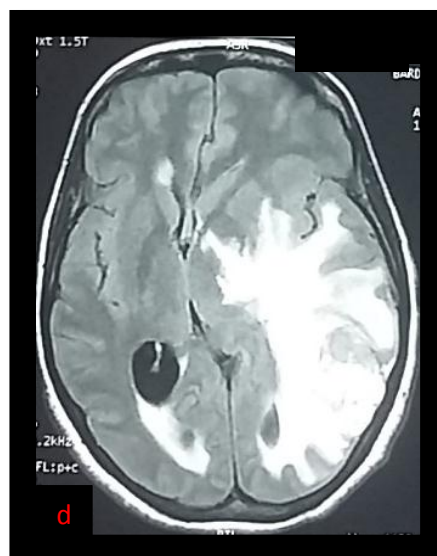
**Figure 18 (a)** : IRM cérébrale en coupe coronal en séquence pondérée T1 avec injection de PDC montrant un processus tumoral pariéto-occipital droite mesurant 44 \*32mm Hémorragique en hypersignal hétérogène spontané en T1 et un œdème péri-lésionnel en doigts de gant important « grade3 » entrainant un effet de masse important sur les ventricules latéraux homolatéraux ;et présence d' une petite nodule cérébrale occipital droite de 5mm de diamètre en hyposignal T1.



**Figure 18 (b)** : IRM cérébrale en coupe axiale en séquence pondérée T2 avec injection de PDC montrant un processus tumoral pariéto-occipital gauche se présente en hypersignal T2 avec une discret hyposignal hétérogène en T2\* avec une prise de contraste importante et un œdème péri-lésionnel en doigts de gant important « grade3 » entrainant un effet de masse important sur les ventricules latéraux homolatéraux ;et présence d' une petite nodule cérébrale occipital droite de 5mm de diamètre en hypersignal T2 rehausse après injection de PDC.



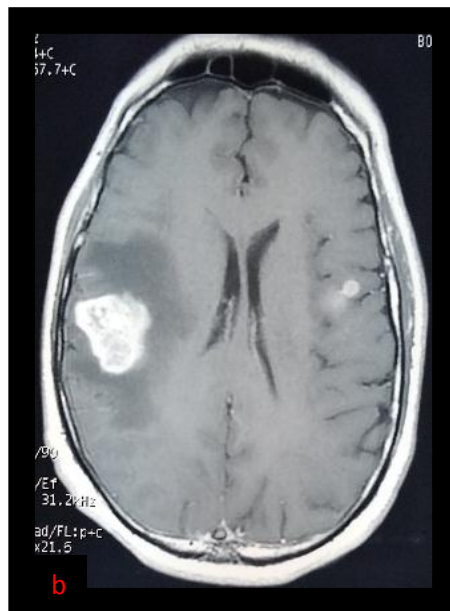
**Figure 18 (c) :** IRM cérébrale en coupe sagittale en séquence FlairT1 montrant un processus tumoral temporo-occipital gauche en hypersignal hétérogène entourée d'un œdème péri-lésionnel en hyposignal.



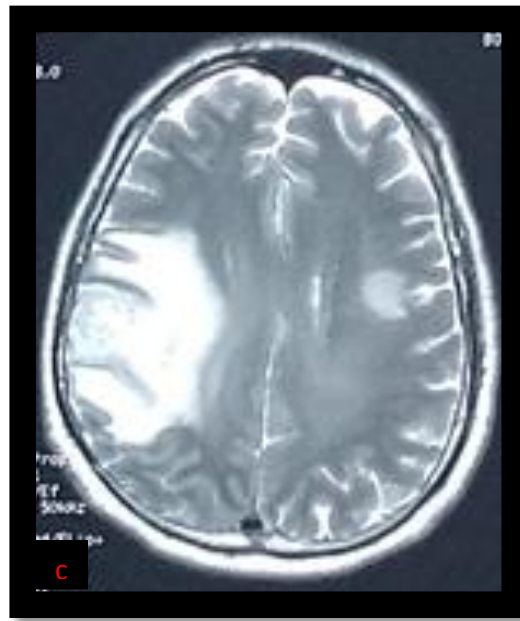
**Figure 18 (d) :** IRM cérébrale en coupe axiale en séquence Flair T2 montrant un processus tumoral pariéto-occipital gauche en hypersignal avec une prise de contraste importante et un œdème péri-lésionnel en doigts de gant important « grade3 » entraînant un effet de masse important sur les ventricules latéraux homolatéraux ; et présence d' une petite nodule cérébrale occipitale droite de 5mm de diamètre en hypersignal.



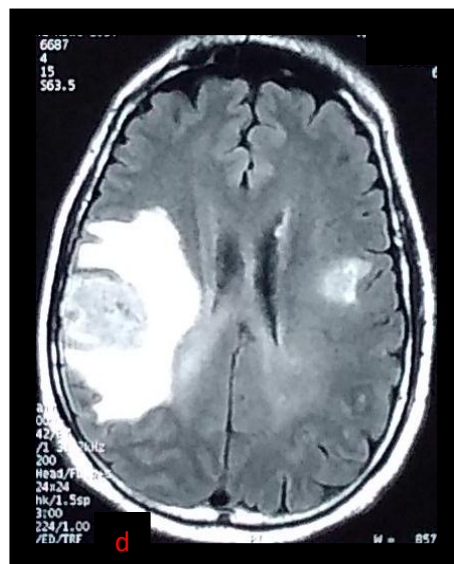
**Figure 19 (a):** IRM cérébrale en coupe axiale en pondération T1 , sans injection de PDC montrant la présence de deux lésions nodulaires intra-parenchymateuse cérébrales se présentant en hyposignal et entourées d'un œdème cérébral ; l'une est temporale droite et mesure 40\*28mm et l'autre temporale gauches et mesurent 15mm de diamètre ;



**Figure 19(b):** IRM cérébrale en coupe axiale en pondération T1 ; avec injection de PDC montrant la présence de deux lésions nodulaires intra-parenchymateuse cérébrales se présentant rehaussées de façon hétérogène et entourées d'un œdème cérébral .



**Figure 19(c)** : IRM cérébrale en coupe axiale en pondération T2 ;avec injection de PDC montrant la présence de deux lésions nodulaires intra–parenchymateuse cérébrales se présentant en hypersignal ;rehaussées après injection de PDC de façon hétérogène et entoures d'un œdème cérébral .



**Figure 19(d)**: IRM cérébrale en coupe axiale;FLAIR ; montrant la présence de deux lésions nodulaires intra–parenchymateuse cérébrales se présentant en hypersignal hétérogène et entoures d'un œdème cérébral .

## **B. Bilan à la recherche du primitif :**

Hormis 7 cas où le diagnostic du cancer primitif était posé avant la survenue de MC, tous les autres malades avaient présenté des MC révélatrices, soit 56,25%.

Le bilan à la recherche du primitif était orienté par les antécédents du patient, en particulier le tabagisme, l'examen clinique et l'incidence des MC au cours des différents types de cancer; mais surtout par l'histologie de la MC, notamment lorsque celle-ci indiquait telle ou telle origine.

### **1.Radiographie thoracique :**

C'est un examen indispensable devant toute suspicion ou confirmation histologique de MC, étant donné que le cancer broncho-pulmonaire en est le plus souvent la cause.

Dans notre étude, elle a été réalisée chez tous nos patients( soit 100%).

Elle était anormale chez 3 patients (soit 18,75% des cas), et les lésions pulmonaires qu'elle avait mis en évidence étaient à type d'opacité parahilaire a limite flou , ou d'opacité sus hilaire ,ou d'opacité apicale, ou clartés a paroi fine en apical .

### **2.TDM abdominopelvienne :**

Demandée à la recherche d'un processus tumoral abdominal ou pelvien latent, pouvant être à l'origine de la MC, ou d'autres métastases viscérales.

Il a été réalisée chez 9 malades soit 56,25%, et avait mis en évidence des anomalies dans 7cas :

- Un processus tumorale pulmonaire avec des localisations secondaires pulmonaire controlatéral dans 2cas soit 12,5% dont un cas associé des ADPs infra-médiastinales et l'autre cas un épanchement de grand abondance avec épaissement pleural suspect.
- Un processus tumoral pulmonaire parahilaire avec ADP médiastinale et épaissement de la surrénal dans un cas soit 6,25%.

- Un processus tumoral pulmonaire hilair avec des micronodules pulmonaires périlésionnel en rapport avec lymphangite carcinomateuse dans un cas soit 6,25%.
- Un processus tumoral pulmonaire infiltrant le creux sus claviculaire et lysant les deux premières côtes dans un cas soit 6,25%.
- Un processus tumoral ostéolytique antérieur de l'arc postérieur de la 4<sup>ème</sup> côte avec envahissement pulmonaire et hépatique, avec lésion ostéo-condensant de corps vertébrale de D3 dans un cas soit 6,25%.
- Des localisations secondaires pulmonaires ,surrénaliene, et osseuses dans un cas soit 6,25%.

### **3.TDM thoracique :**

Elle explore mieux les lésions mises en évidence par la radiographie thoracique, et explore également un éventuel envahissement ganglionnaire.

Dans notre étude, la TDM thoracique a été réalisée chez un patient (soit 6,25%des cas) et avait mis en évidence une lésion tumorale suspecte de malignité, siège au niveau du lobe supérieure probablement d'allure métastatique.

### **4.Echographie abdominopelvienne :**

Elle a été effectuée chez un malade (soit6,25% des cas), et était normal .

### **5. Endoscopie bronchique :**

Les patients ayant présenté des anomalies à l'imagerie thoracique (radiographie standard et TDM) avait bénéficié d'une bronchoscopie, associée à la biopsie des lésions lorsque celles-ci étaient accessibles, et/ou à la cytologie du liquide d'aspiration bronchique (LBA).

Elle a été réalisée chez 5 malades (soit 31,25%) dont 4 cas étaient normal et l'autre cas avait mis en évidence la présence d'un bourgeon avec épaissement des éperons.

La biopsie scannoguidée avait permis de poser le diagnostic de cancer bronchique dans 3cas (soit 18,75%), dont 2cas ,il s'agit d'un adénocarcinome moyennement différencié et infiltrant TTF-1 et l'autre cas d'un carcinome à petites cellules.

#### **6. Marqueurs tumoraux :**

Les marqueurs tumoraux ont été dosés chez 8 patients de notre série et étaient normal.

**Tableau6 : Marqueurs tumoraux dans notre série**

Marqueurs tumoraux	Nombre de cas	Normal	Elevé
PSA	5	4	1
CA 19-9	1	1	--
CA 15-3	1	1	--
ACE	1	1	--

#### **2-7. Autres :**

- ✓ Une IRM du rachis a été réalisée chez 2 malades , et étaient normale.
- ✓ Une mammographie avec échographie mammaire avaient été réalisée chez une patiente ayant un nodule mammaire avaient mise en évidence une lésion tissulaire hypo-échogène mal limite du quadrant supero-externe du sein gauche mesurant 13/06mm ,suspect sans traduction sur les clichés de mammographie classé ACR 4.la biopsie du sein gauche réalisée avait objectivée une mastopathie fibreuse.
- ✓ L'électrocardiogramme(ECG) et l'échocardiographie transthoracique (ETT)réalisée chez deux malades et étaient normale.

- ✓ L'échodoppler cardiaque réalisée chez un malade et était normal.
- ✓ Une scintigraphie osseuse réalisé chez un patient et était normal.

### **C- Bilan biologique :**

Réalisé dans le but d'évaluer l'état général d'un patient candidat à la chirurgie.

Ce bilan avait comporté chez tous nos malades : une numération formule sanguine (NFS) et plaquettes, un groupage rhésus, un bilan d'hémostase (TP-TCK), un bilan hydroélectrolytique avec glycémie et bilan rénal (urée, créatinine).

- Une hyperleucocytose a PNN était retrouvé chez 5 patients ( soit 31,25%).
- On a noté une anémie chez 2 patients (soit 12,5%).
- CRP et VS ont été réalisé chez deux patient(soit 12,5%) et avaient mis en évidence d'un syndrome inflammatoire.
- ECBU a été réalisé chez deux patients (soit 12,5%) et était normal.
- Hyperglycémie avec HbA1c élevé a été noté chez un patient.
- Un bilan de tuberculose a été réalisé chez un patient et il était négatif.

## **V- Attitude thérapeutique :**

### **A- Traitement médical :**

Tous nos malades ont bénéficié d'un traitement médical symptomatique, à base de corticothérapie, antiépileptique ,associant selon des cas des antibiotiques, des antalgiques ,des anticoagulants ,des antipyrétiques et / ou des IPP .

#### **1- Traitement anti-œdémateux :**

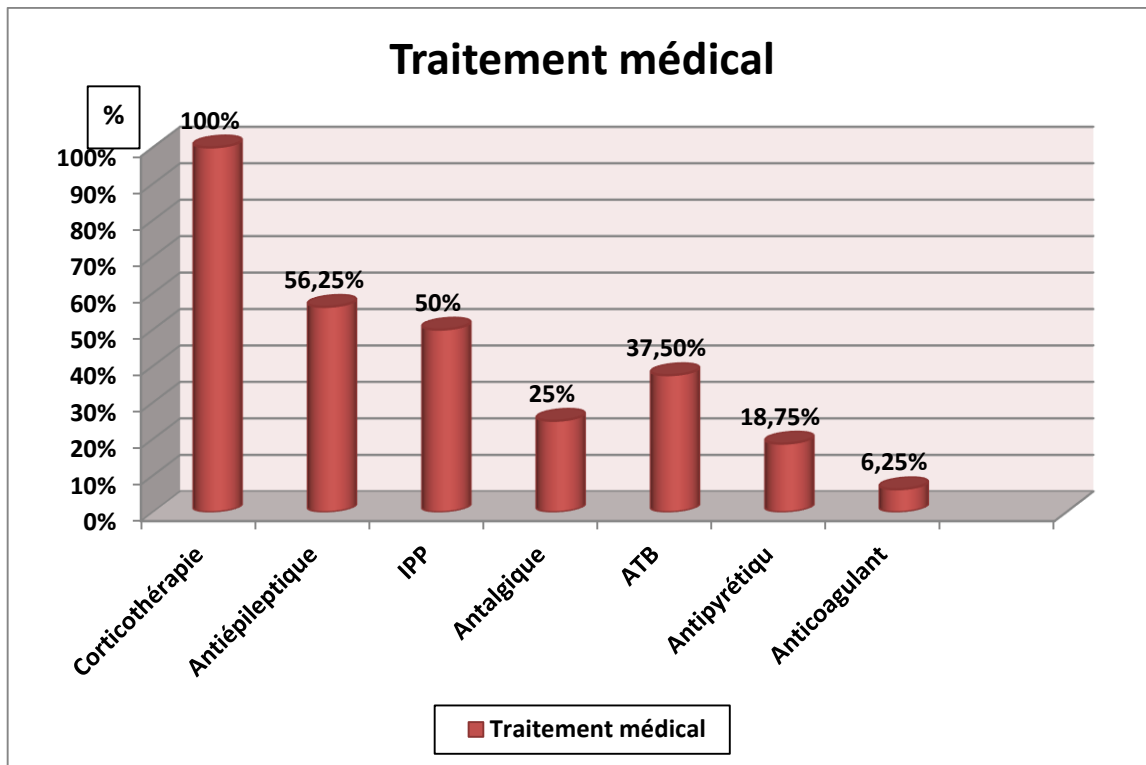
Le traitement de l'œdème cérébral à base de corticoïdes ,essentiellement la méthylprednisolone (solumédrol®) a été instauré chez tous nos malades( soit 100%) .

#### **2- Traitement antiépileptique :**

Le traitement antiépileptique a été instauré chez 9 malades (soit 56,25%) dont 7malades à base de valproate de sodium (Dépakine\*) et les deux autres malades à base des barbituriques :phénobarbital(Gardéнал®).

#### **3-Autres :**

- Les IPP :8 patients (soit 50%).
- Les antalgiques de palier 2 : 4 patients (soit25%).
- Les antibiotiques :6 patients (soit37,5%).
- Les antipyrétiques :3 patients (soit 18,75%).
- Les anticoagulants :1 patient (soit 6,25%)

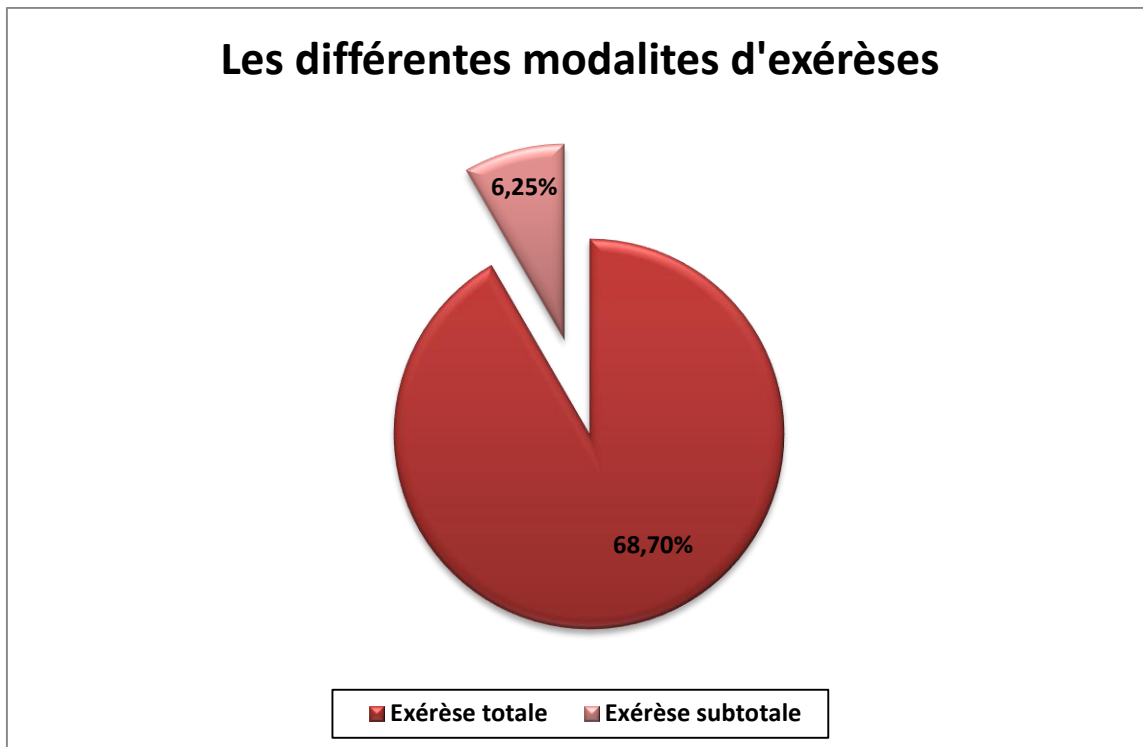


**Figure 20 :Traitement médical reçu par nos patients**

### **B- Traitement Chirurgical:**

Dans notre étude, 12 malades avaient bénéficié d'un traitement chirurgical, avec des modalités différentes :

- L'exérèse chirurgicale a été totale chez 11 malades (soit 68,7% des cas), dont 2 cas associées à un examen extemporané et un cas d'une DVP puis réopération avec réalisation d'une DVE avec révision de DVP .
- L'exérèse subtotale a été réalisée chez un seul malade (soit 6.25%).



**Figure 21: les différentes modalités d'exérèses**

### **C- Chimiothérapie :**

Sept de nos malades ont reçu une chimiothérapie palliative , doublet à base de sels de platine ( Cis platine + Etoposide )(soit 43,75%).

### **D-Radiothérapie :**

Deux malades ont bénéficié d'une radiothérapie encéphalique conventionnelle (soit 12,5% des cas) a la dose de 20 grays.

### **E-Autres traitements :**

Aucun patient n'avait bénéficié d'autres traitements antitumoraux.

## **V-Evolution :**

### **A. Postopératoire immédiate:**

- Les suites opératoires ont été simples chez 10 patients (soit 62.5%) avec un réveil précoce ,une conscience normale ,sans complication infectieuse ni déficit neurologique ou trouble hémodynamique.
- Une complication postopératoire a été observé chez deux malades( soit 12,5%) :déficit moteur a type de paraparésie +hémianopsie dans un cas ,et l'autre cas une parésie brachiale.

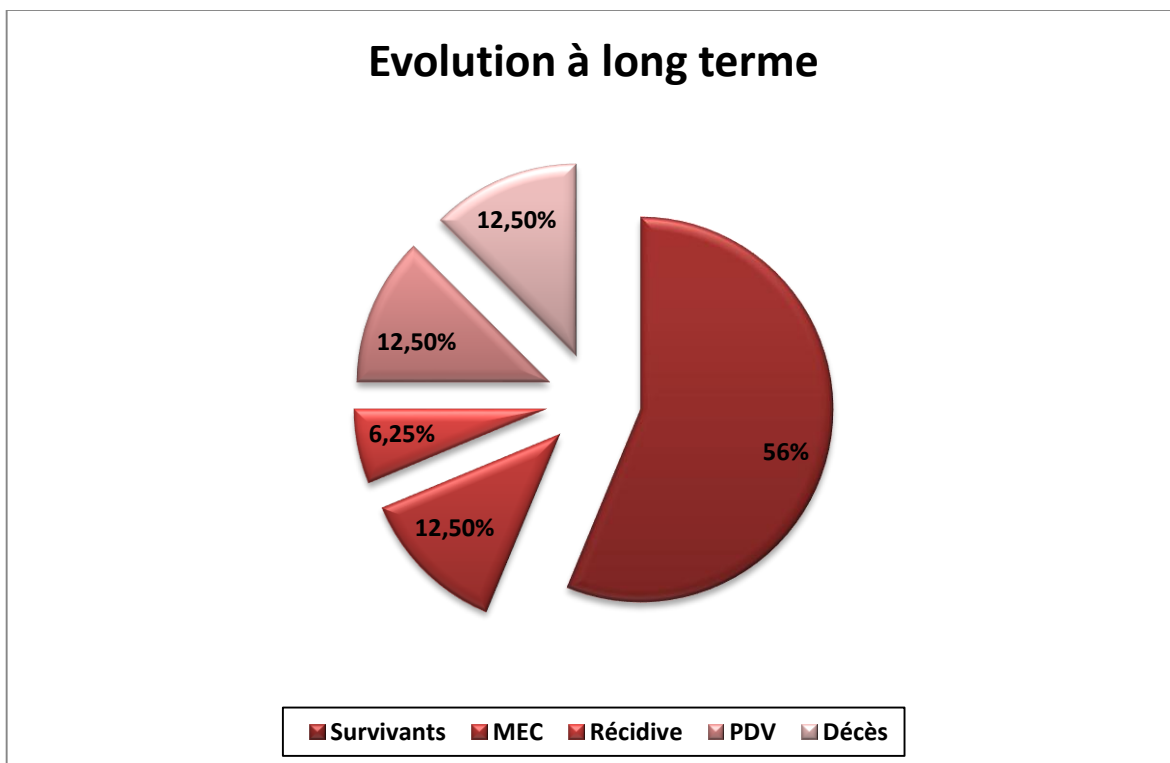
### **B. A court terme**

Le suivi des malades opérés durant les premiers mois était favorable, sauf pour une patiente, présentant comme complication une hydrocéphalie active, 2mois après l'exérèse totale de sa MC d'un néoplasme mammaire ,d'où la réalisation d'une DVP, a déclaré sortante puis réadmise 10 jours plus tard pour la persistance de céphalée ,avec trouble de la marche et trouble de déglutition d'où la décision thérapeutique de faire une DVE avec révision de DVP dont les suites post-op marquées par une aggravation neurologique avec GCS a 3 d'où son hospitalisation au service de réanimation pendant 14 jrs où la patiente resté intubé ventilé ,GSC a 3,anisocorique avec semi-mydriase aréactif, sous bi-antibiothérapie en raison d'une pneumopathie d'inhalation .

### **C. A long terme**

- L'évolution a été favorable pour neuf patients( soit 56,25%) survivants avec une régression des signes neurologiques et une amélioration de l'état général ,avec confirmation de l'imagerie cérébral .

- 2 patients ont présentés des localisations secondaires extracérébrales (soit 12,5%), dont un cas au niveau pleuro-pulmonaire et osseuse et l'autre cas au niveau pulmonaire et pelvis. ces deux patients sont toujours en vie sans récurrence lors de leur dernière consultation de contrôle au service d'oncologie.
- Une récurrence de MC a été constatée chez une patiente ( soit 6.25%), 2ans après une exérèse complet de sa MC d'un néoplasme mammaire avec chimiothérapie adjuvant ,dont l'évolution a été marquée par l'apparition d'une aphasie avec monoplégie du membre inférieur et des localisations secondaires pulmonaire.
- deux malades de notre série ont été perdus de vue( soit 12.5%).
- deux malades de notre série ont été décédés ( soit 12.5%) dont un cas au niveau de service de réanimation. la cause de décès est inconnue.



**Figure 22 : Evolution à long Terme**

Tableau 7 : Tableau récapitulatif :

Cas	Age	Sexe	Clinique	Kc primitif	Nb de MC	Localisation	Type histologique	TTT médical	Chirurgie	TTT adjuvant	Evolution
1	23	F	Sd d'HTIC+trouble de conscience+brouillard	sein	unique	Sous tentorielle	ADK Peu différencié	Corti+Antic+ATB+I PP+Anticogualnt+ Antipyrétique	ET, DVP, DVE	--	DCD
2	26	F	CE+Sd d'HTIC+Sd dfc	sein	multiple	Sus tentorielle	ADK Moyennement différencié	Corti+Antic+ATB+I PP +Antalgique	ET	--	BE
3	35	H	Sd d'HTIC+Sd dfc	poumon	unique	Sus tentorielle	Carcinome Peu différencié	Corti+Antic+ATB+I PP	ET+Ex Extemporane	CTH	MEC
4	36	H	Sd d'HTIC	Mélanome	unique	Sus tentorielle	Carcinome indifférencié	Corti	ET	RTH	BE
5	38	F	Sd d'HTIC	sein	unique	Sus tentorielle	----	Corti	---	CTH	PDV
6	42	F	Sd d'HTIC+Sd dfc	sein	unique	Sus tentorielle	Carcinome Peu différencié	Corti+Antic+ATB+I PP +Antalgique	ET	CTH	R+MEC+a phasie+m onoplégie du MI
7	44	F	Sd d'HTIC+Sd dfc	sein	unique	Sus tentorielle	Carcinome Peu différencié	Corti+Antic+ATB+I PP +Antalgique	ET+Ex Extemporane	RTH	BE
8	47	H	Sd d'HTIC+Sd cérébelleux	poumon	unique	Sous tentorielle	Carcinome Peu différencié	Corti+IPP+Antipyrétique	ET	--	BE
9	49	H	CE+Sd d'HTIC+Sd	poumon	multiple	Sus tentorielle	ADK	Corti+Antic	EST	--	BE

			dfc				Bien différencié					
10	56	H	Sd dfc+Sd confusionnel	Poumon	multiple	Sus tentorielle	ADK Moyennement différencié	Corti	ET	CTH	MEC	
11	60	H	Sd d'HTIC+Sd dfc	IC	Unique	Sus tentorielle	Carcinome papillaire	Corti	ET	--	BE	
12	61	H	CE+Sd d'HTIC+Sd dfc+Trouble de conscience	IC	multiple	Sus tentorielle	Carcinome Peu différencié	Corti+Antic+Antalgique	ET	--	DCD	
13	64	H	Sd dfc+Trouble de conscience+Sd frontal+Sd démentiel+Trouble sphinctériens	poumon	multiple	Sus tentorielle	---	Corti+Antic+IPP+Antipyrétique	--	CTH	BE	
14	65	H	Sd d'HTIC+Sd dfc+Sd confusionnel	Poumon	Multiples	Sus tentorielle	ADK Bien différencié	Corti	ET	--	BE	
15	67	H	Sd d'HTIC+Sd cérébelleux+vertige	IC	Unique	Sous tentorielle	----	corti	--	CTH	PDV	
16	68	H	Sd cérébelleux+aphasie	IC	Multiples	Sus et Sous tentorielle	----	Corti+Antic+ATB+IPP+Antalgique	---	CTH	BE	

F :femme ;H :homme ;IC :inconnu ;Sd dfc : Syndrome de focalisation ;Sd d'HTIC :syndrome d'hypertension intracrânien ;Corti :corticothérapie ;Antic :anticonvulsivant ;ET : exérèse totale ;EST :exérèse subtotale, ;CTH :chimiothérapie ;RTH :radiothérapie ;PDV : perdue de vue ;DCD :décède ;BE :bonne évolution ;R :récidive ;MEC :metastase extra-cérébrale.

## **VI- Résultats anatomopathologiques :**

Parmi les 16 MC ayant fait l'objet d'une étude histologique ,on avait trouvé :

**Tableau 8 : Répartition des cas de MC selon le type histologique**

Type histologique	Nombre des cas	pourcentage
ADK :	5	31,25%
Bien différencié	2	12,5%
Moyennement différencié	2	12,5%
Peu différencié	1	6,25%
Carcinome :	7	43,75%
Peu différencié	5	31,25%
indifférencié	1	6,25%
Papillaire	1	6,25%

- Quatre patients n'ont pas de preuve histologique car ils n'ont pas bénéficiés d'un acte chirurgicale ,dont le diagnostic de métastase cérébrale est abordé par l'imagerie médical.
- Il y'a eu recours à l'immunohistochimie dans un seul cas, où le primitif était inconnu, et le bilan radiologique était en faveur d'un cancer pulmonaire, mais le résultat anatomopathologique soulevé l'hypothèse sur la localisation du primitif (broncho-pulmonaire) (soit 6,25%).
- Grace à l'interprétation des données histologiques à la lumière des données cliniques et para-cliniques fournies par le clinicien, l'anatomopathologiste a pu identifier le primitif dans 2 cas (soit 12,5% des cas : un cas au niveau broncho-pulmonaire, et l'autre au niveau mammaire).

## **VII– Prise en charge du néoplasme primitif :**

La prise en charge thérapeutique des cancers primitifs dépendait de leur stade évolutif lors du diagnostic.

Ainsi, les primitifs diagnostiqués après la survenue des MC, ce qui est généralement de mauvais pronostic, auraient bénéficié d'un traitement palliatif, alors que ceux diagnostiqués avant le stade métastatique auraient fait l'objet d'un traitement curatif.

Dans notre étude, la prise en charge du primitif était précisée pour 11 patients (soit 68,75%):

- ❖ trois patients ayant un primitif pulmonaire révélé par les MC avaient bénéficié d'une chimiothérapie palliative.
- ❖ Deux patients ayant un primitif pulmonaire diagnostiqué avant la survenue de MC dont un cas avait bénéficié d'une chimio-radiothérapie néoadjuvante et l'autre cas d'une chimiothérapie adjuvante.
- ❖ Deux patientes ayant un primitif mammaire diagnostiqué avant la survenue de MC dont un cas avait bénéficié d'un traitement chirurgical (mastectomie) associé à une chimiothérapie néoadjuvante , à une radiothérapie et à une hormonothérapie et l'autre cas d'une chimiothérapie palliative.
- ❖ Deux patientes ayant un primitif mammaire diagnostiqué avant la survenue de MC dont un cas avait bénéficié d' une chimiothérapie néoadjuvante puis d'un traitement chirurgical (mastectomie) et une radiothérapie adjuvante et l'autre cas d'une chimio-radiothérapie néoadjuvante suivie d'une tumorectomie puis d'une quadranectomie de même sein avec curage ganglionnaire.
- ❖ Une patiente ayant un primitif mammaire diagnostiqué après la survenue de MC avait bénéficié traitement chirurgical (mastectomie).
- ❖ Un patient ayant un primitif mélanome diagnostiqué avant la survenue de MC opéré deux fois.



**DISCUSSION**

---

## I. Epidémiologie

### A. Incidence des MC :

Les métastases cérébrales représentent la majorité des tumeurs intracrâniennes malignes chez l'adulte[1] .

Leur fréquence est difficile à estimer et Leur incidence est en augmentation[1 – 15],Cela s'explique par plusieurs facteurs :

- l'augmentation de la fréquence des cancers associés au vieillissement de la population.
- l'efficacité croissante des traitements (locorégionaux et systémiques) qui améliorent la survie des patients et leur qualité de vie grâce à un meilleur contrôle de la maladie cancéreuse.
- les progrès de l'imagerie liés essentiellement aux performances de l'IRM,
- enfin la programmation systématique d'un bilan qui permet de déceler une ou des MC de petites tailles, le plus souvent asymptomatiques [1–15–16–17–18].

Plusieurs études font état d'une incidence dans la population générale allant de 2,8 à 14 pour 100 000 habitants [15–19–20]. Ces résultats sont pour la plupart des auteurs très probablement sous-estimés.

Les cancers se compliquent de métastases du système nerveux central dans près de 30 % des cas.

Aux Etats Unis, la fréquence annuelle est estimée à environ 170.000 nouveaux cas .Elles surviennent environ chez 10 à 30 % des patients atteints d'un cancer[15].

Elles surviendraient dans 25 % des cas selon Takakura [25]dans une série autopsique japonaise de 3359 patients porteurs d'une tumeur primitive solide. Posner[20]et Tabouret et al [15]ont revu des séries autopsiques américaine faite respectivement de 2 375 patients atteints de cancers, qui incluait des lymphomes et

des leucémies et 369 837 patients atteints de cancers, et font état d'une fréquence presque identique (25 %). Takahashi Ja et al dans une série autopsique américaine incluant 10916 patients la fréquence est de 8,7 % [18] les pourcentages varient entre 2 et 35 % dans les autres séries de la littérature.

Dans notre série, la fréquence des MC estimé à 2,6 MC /an.

Un chiffre de 3,75% est retrouvé dans la série de PRATIC FATIMA (étude faite au service de neurochirurgie CHU Mohamed VI Marrakech) [22]. Un chiffre de 11,22% est retrouvé dans la série de ZATOULI (étude faite au service de neurochirurgie CHU Ibn Rochd de Casablanca) [23]. Cette différence retrouvée tient compte des critères d'inclusion et d'exclusion dans notre étude, puisqu'on ne considère que les MC ayant bénéficié d'une preuve anatomopathologique.

## **B. Age :**

La majorité des MC surviennent entre 40 et 65 ans, variable d'un primitif à l'autre : 40 à 49 ans pour le cancer bronchique, de 50 à 59 ans pour les cancers colorectaux, cancers du rein et mélanome. à l'exception de cancer du sein qui présente une incidence majeure de MC dans la tranche d'âge la plus jeune (20 à 39 ans) [15]; en plus de sarcome et de tumeurs germinales [24]. Les MC sont beaucoup plus rares après l'âge de 70 ans (moins de 5 % des MC) [25]; ces résultats pourraient s'expliquer par un décès plus rapide des patients âgés (avant l'apparition ou la révélation de MC) [26]

**Tableau 9 : l'âge moyen de survenue des MC :comparaison entre différents séries**

Auteurs	Age moyen	Les Extrêmes d'âges
Alioune Badara Thiam [30]	45 ans et 4 mois	-
N.Samai ET AL [29]	48ans et 5 mois	-
Bernardo Cacho Diaz MD ET AL[27]	50ans	17ans a 85 ans
Pratic Fatima [22]	51ans et 6 mois	26 ans a 66ans
Zatouli[23]	54ans et 8 mois	37 ans a 68 ans
Adeline Gomez[2]	58ans et 7 mois	25 ans a 76 ans
Notre série	45 ans et 5mois	23 ans a 68 ans

**C.-Sexe :**

Le sex-ratio est variable selon les séries publiées ,dépend largement de la tumeur primitive.

**Tableau 10 : Sexe ratio Homme /Femme :Comparaison entre différents séries**

Auteurs	Sexe ratio
Adeline Gomez [2]	0.7
Alioune Badara Thiam [30]	0.7
Hoang-Xuan K ET al [26]	1
Zatouli [23]	5
Pratic Fatima [22]	5
N.Samai [29]	5
Notre série	2,2

Dans notre série ,on a noté une prédominance de sexe masculin avec 68,75% et un sex-ratio de 2,2. Ce chiffre se rapproche de celui retrouvé dans quelques études

**D- Cancer primitif :**

Toutes les tumeurs malignes extra-cérébrales peuvent être responsables de métastases cérébrales ; mais leur répartition varie essentiellement en fonction de deux paramètres : la fréquence du cancer primitif dans la population générale et sa faculté à donner des métastases dans le cerveau.

Chez l'adulte, environ deux tiers des cas sont secondaires à seulement trois cancers : le cancer du poumon, le cancer du sein et le mélanome malin [32-35]. La forte incidence des deux premiers explique qu'ils soient souvent à l'origine de métastases cérébrales ; en revanche, le mélanome malin est surreprésenté. Six à huit pour cent des métastases cérébrales n'ont pas de cancer primitif décelable [33-34]. Ainsi, les métastases cérébrales les plus fréquentes de l'homme sont d'origine pulmonaire, alors que chez la femme, le pourcentage le plus élevé revient au sein [31].

**Tableau 11: Origine des métastases cérébrales ; 4 374 patients provenant des neuf plus grandes séries autopsiques de la littérature [26]**

Cancer primitif	pourcentage
Poumon	30%
Sein	23%
Gastro-intestinale	7%
Rein	7%
mélanome	6%
Autres	7%
inconnue	20%

**Tableau 12: Fréquence des métastases cérébrales par cancer primitif (études autopsiques)**

	Posner [20]1978 (n = 572)	Takakura [21]1982 (n = 860)	MSKCC [36], 1994; n=210	Counsell et al. [37], 1996; n=214	Lagerwaard et al. [38], 1999; n=1292	Stark et al. [39], 2011; n=309
<b>Poumon</b>	34%	41%	41%	53%	56%	50%
<b>Sein</b>	30%	51%	19%	15%	16%	15%
<b>mélanome</b>	72%	65%	10%	8%	-----	7%
<b>Rein</b>	-----	-----	3%	2%	4%	-----
<b>colorectal</b>	7%	8%	2%	3%	-----	8%
<b>Appareil urinaire</b>	19%	21%	-----	-----	-----	-----

Dans notre étude, 56,25% ont présenté des MC révélatrices, après bilan clinique et paraclinique réalisé chez nos malades, le cancer primitif a pu être découvert dans 43,75% des cas.

Dans notre série, nous avons noté une prédominance du cancer broncho-pulmonaire (37.5%), suivi de cancer du sein (31,25%) et mélanome (6,25%). ce qui est concordant avec les données de la littérature.

### **E- Délai métastatique :**

Le délai de survenue des MC par rapport à la découverte du cancer primitif est variable. Il est lié à la localisation et à l'origine de la tumeur primitive.

Ce délai est d'environ 6 à 14 mois pour les cancers du poumon [1] alors qu'il est de 2 à 3 ans pour les cancers du sein qui varie selon le sous type histologique allant de 27,5 mois pour les cohortes avec des tumeurs triples négatives à 35,8 mois pour les cohortes avec des tumeurs surexprimant HER2, 47,4 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineales A et enfin 54,4 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineales B [1-40]

Pour les mélanomes ,le délai varie de 2.2 à 3.8 ans[1-41]

Pour les cancers du rein, les cancers gastro-intestinaux, ,les métastases cérébrales surviennent généralement à un stade très tardif 10 a 20 ans [1-42]

Dans notre série, seulement sept patientes avaient un cancer connu avant la survenue des MC. Il s'agit de quatre cas de cancer du sein ,deux cas du poumon et un cas du mélanome dont le délai métastatique est respectivement de 4 ans,3ans,2ans et 8 mois pour les quatres premiers cas ,et de 1 an pour les autres cas . Ces données rejoignent celles de la littérature.

## **II-Clinique :**

Les symptômes et les signes cliniques dépendent de la localisation des métastases et n'ont rien de spécifique. Ils sont rarement le fait d'une destruction du parenchyme cérébral, mais résultent en règle de la compression et de l'œdème vasogénique important, qui entourent ces métastases au cours d'une atteinte cérébrale lentement progressive alors que l'atteinte cérébrale aiguë est souvent l'expression d'un obstacle à l'écoulement du liquide céphalo-rachidien (LCR)avec hydrocéphalie occlusive, ou d'une hémorragie intra- et péri-tumorale[42].

Les MC asymptomatiques découvertes à l'autopsie représentent 25 à 33 % de cas dans la plupart des séries [19]. Des observations de MC asymptomatiques découvertes plus de 10 ans après le diagnostic de la tumeur primitive ont été rapportées.

### **A-Mode de début :**

Les symptômes et les signes neurologiques peuvent se développer progressivement ou, au contraire, de façon aiguë.

La symptomatologie des MC débute brutalement dans la moitié des cas [36-49]Le tableau initial peut se présenter sous la forme d'une crise d'épilepsie ou sous une forme pseudovasculaire. Dans l'autre moitié des cas, le début se fait progressivement, avec un tableau dominé par l'HTIC, les signes déficitaires, l'altération des fonctions supérieures et les troubles de l'équilibres.

Dans notre étude, le début aigu a été retrouvé dans 25% des cas sous forme de crises d'épilepsie type généralisé. Pour le reste, 70% des cas, la symptomatologie révélatrice était d'installation progressive.

### **B- Présentation clinique :**

Les circonstances de diagnostic des MC sont très variables, dans la plupart des séries, la présentation clinique des MC est dominée par les signes d'HTIC principalement les céphalées et les déficits moteurs focaux.

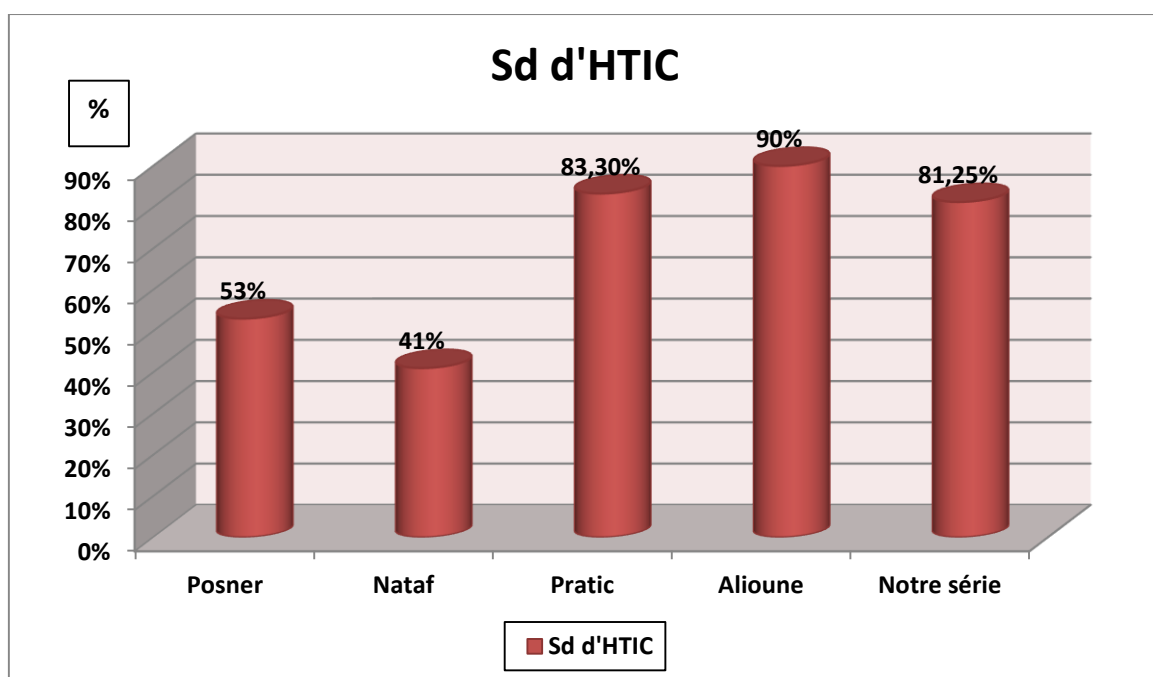
#### **1. Syndrome d'HTIC :**

Il constitue le symptôme le plus fréquent. Il est dominé par les céphalées qui restent le maître symptôme présent 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'HTIC (nausées, vomissements, somnolence) [26-31]

Dans notre série, le syndrome d'HTIC est présent dans 81,25% des cas dominé par les céphalées.

ALIOUNE BADRA THIAM ET AL[30]retrouve ce syndrome chez 90% de ses malades, PRATIC FATIMA[22]83,3% alors que NATAF [45]retrouve 41% chez ses malades, et dans la série de POSNER [44], les céphalées sont présentes chez 53% des malades.

Cette différence entre les résultats de notre série et ceux des autres séries s'explique par le retard diagnostique observé chez nos malades.



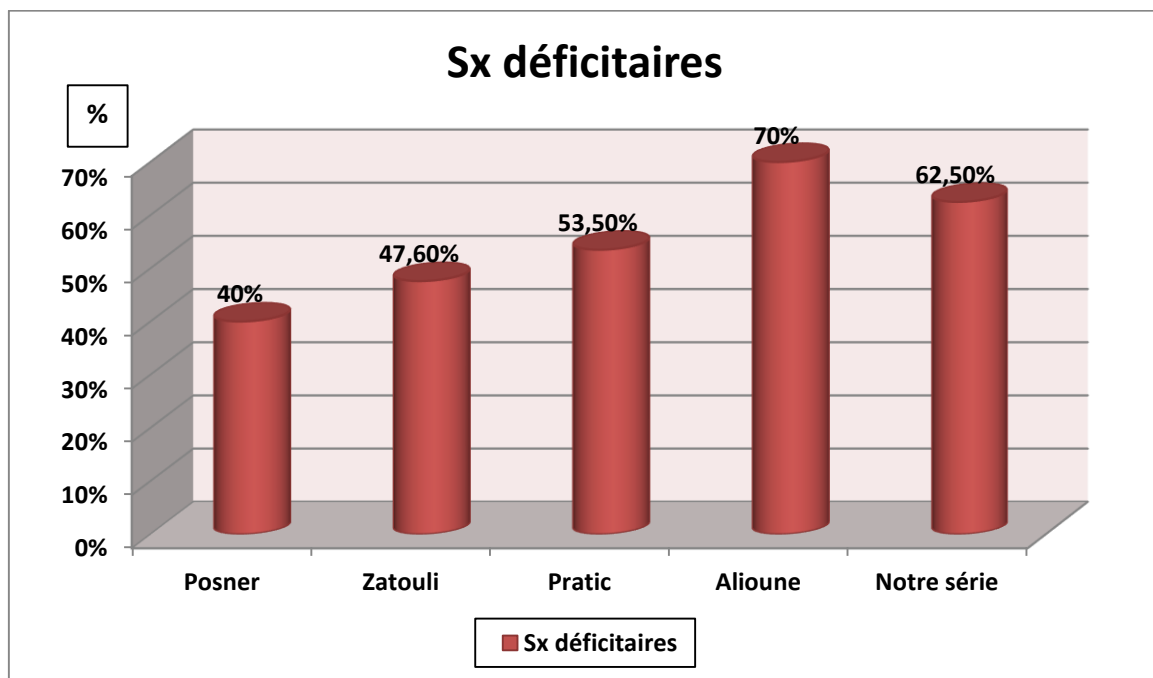
**Figure 23: Répartition selon la présence de Syndrome d'HTIC dans les différentes séries**

## **2. Signes déficitaires :**

Ils sont présents initialement dans 18 à 40 % des cas et dans 67 % lors du diagnostic[31–44]. Toutefois, il faut insister sur la faible corrélation anatomoclinique des troubles moteurs. 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'œdème péritumoral.

Dans notre série, ils sont présents chez 62,5% des cas.

ALIOUNE BADRA THIAM ET AL a retrouvé un chiffre de 70%, PRATIC FATIMA 53.5% ,ZATOULI 47,6%, alors que POSNER a retrouvé 40%. Ceci dit, les déficits moteurs représentent avec les céphalées les signes révélateurs les plus fréquents.



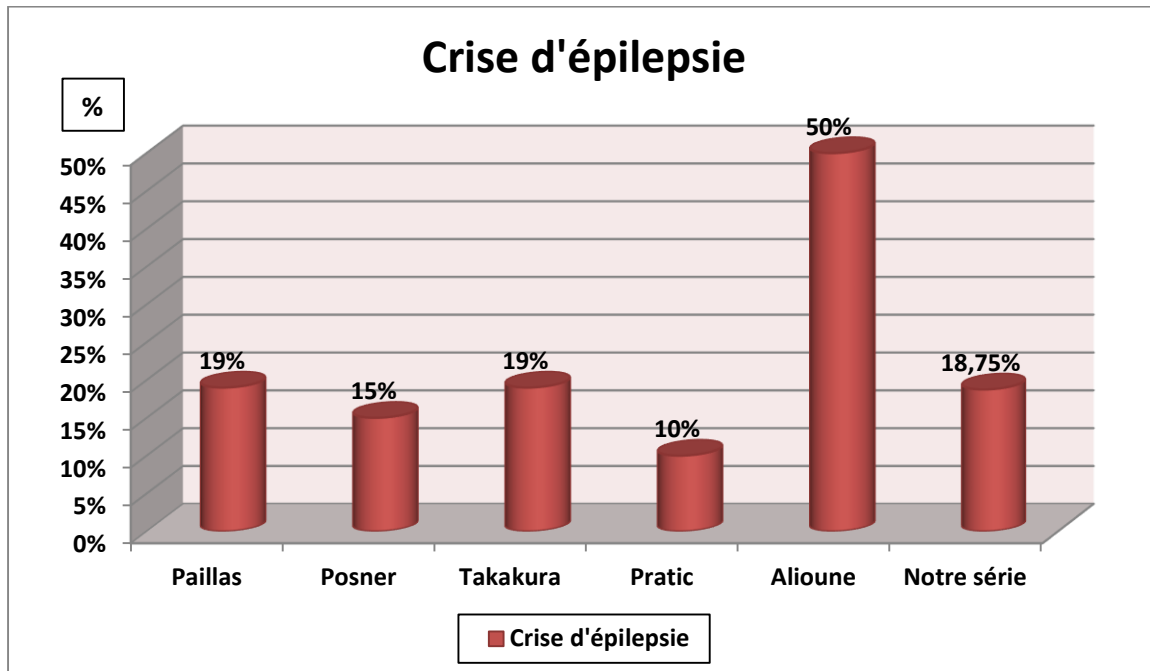
**Figure 24 : Répartition selon la présence de Signes déficitaires dans les différentes séries**

### 3. Crises d'épilepsie :

Les crises d'épilepsie constituent le tableau initial dans 12 à 39 % des cas [19–24–44]. Typiquement, il s'agit de mouvements cloniques répétés d'un membre ou d'un segment de membre qui peuvent s'étendre selon une démarche jacksonienne et se généraliser secondairement. Un déficit postcritique régressif en quelques heures ou quelques jours est fréquent. Le déficit peut aussi rester permanent [44]. Les crises peuvent être généralisées ou parfois constituer un état de mal d'emblée.–

Elles sont plus fréquentes en cas de MC de mélanome, où elles peuvent survenir jusqu'à 50% des cas [17].

Dans notre série, 18,75 % des patients ont présenté des crises d'épilepsie.



**Figure 25: Répartition selon la présence des crises d'épilepsies dans les différentes série**

#### **4. Manifestations pseudovasculaires :**

- Elles se rencontrent dans 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. En l'absence d'hémorragie au scanner, la pathogénie de cette présentation reste obscure. 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.

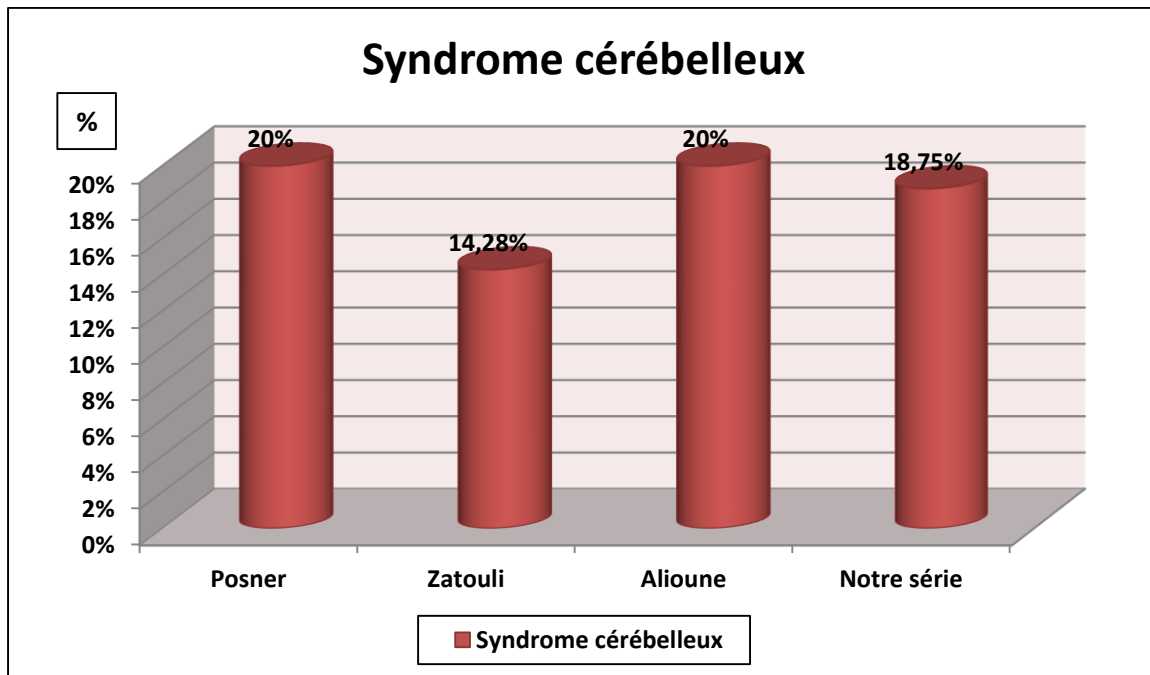
D'autres manifestations peuvent survenir de manières aiguës telles des troubles du langage, des paresthésies, une hémianopsie latérale homonyme isolée ; quelques cas de mouvements choréoathétosiques ont été rapportés [44].

- Évolution en trois temps : après la survenue brutale de l'hémiplégie, le patient va récupérer progressivement suivant l'évolution habituelle d'un accident vasculaire cérébral régressif, avant de se détériorer à nouveau de façon subaiguë plusieurs jours ou semaines plus tard ; c'est l'évolution en trois temps décrite par Paillas [44].
- Épisodes déficitaires répétés : le tableau est caractérisé par la survenue brutale et répétée de déficits neurologiques rapidement régressifs à type de paresthésies d'un bras ou d'une jambe, de troubles du langage ou d'une hémiplégie évoquant des accidents ischémiques transitoires. Il ne s'agirait pas d'un processus embolique mais de crises d'épilepsie focales [21].

## **5. Syndrome cérébelleux:**

Un syndrome cérébelleux a été noté, dans notre série, chez 18,75 % des cas. ZATOULI retrouve un chiffre de 14,28%, alors que POSNER [20] et ALIOUNE BADRA THIAM et al retrouvent un chiffre de 20%.

Ce trouble peut être secondaire à une tumeur cérébelleuse ou du tronc cérébral, mais parfois une symptomatologie pseudo cérébelleuse peut être en rapport avec une volumineuse MC frontale, une hydrocéphalie et beaucoup plus rarement une lésion pariétale.



**Figure 26: Répartition selon la présence de Syndrome cérébelleux dans les différentes séries**

## 6. Altération des fonctions supérieures :

Leur incidence varie considérablement selon les séries, de 9 à 52 % des cas [44]. 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 [19-21-44].

## 7. Autres manifestations révélatrices:

- Trouble de conscience était retrouvé chez trois malades (soit 18,75 %).
- Syndrome démentiel était retrouvé chez un malade (soit 6,25%) .
- Aphasie était noté chez un malade (soit 6,25%).
- Syndrome rachidien lombaire avec une paraparésie GRADE 1 de Frankel était noté chez un patient( soit 6,25%)...

En pratique, les métastases cérébrales doivent être suspectées devant toute modification du statut neurologique et psychique chez un patient cancéreux et doivent conduire à la réalisation d'un examen radiologique, scanner ou IRM, au moindre doute.

Notons enfin que d'autres signes cliniques viennent s'ajouter aux signes neurologiques orientant ainsi vers un cancer primitif probable.

Dans notre étude, une symptomatologie d'appel pulmonaire était observée chez 18,75 % des cas

**Tableau 13 : présentation clinique initiale dans les différentes séries :**

	Paillas[44]	Posner[19]	Takakura[21]	Pratic Fatima[22]	Alioune Badra Thiam et al[30]	Notre série
<b>Céphalées</b>	44 %	53 %	57 %	83,3 %	90 %	81,25%
<b>Déficit moteur</b>	18 %	40 %	39 %	53,3 %	70 %	62.5%
<b>Epilepsie</b>	19 %	15 %	19 %	10 %	50 %	18,75 %
<b>Aphasie</b>	1 %	100 %	10 %	6,7 %		12,5 %
<b>Ataxie</b>	-	20 %	5 %	23,3 %	20 %	6,25 %
<b>Troubles des fonctions supérieures</b>	22 %	31 %	21 %	-	-	--
<b>Troubles sensitifs</b>	10 %	27 %	-	-	-	-

### **III– Examens Paraclinique :**

Le diagnostic radiologique des MC repose essentiellement sur la TDM et L'IRM, ces deux techniques apportent des informations précieuses concernant leur nombre, leur taille, leur aspect et leur distribution. Elles constituent le moyen le plus objectif d'appréciation de l'évolution des MC traitées. Cependant, aucune image n'est spécifique et le diagnostic de certitude reste toujours un diagnostic histologique.

#### **A.TDM cérébrale :**

Dans notre étude 100% des patients ont bénéficié d'une TDM cérébrale.

##### **1. Nombre de lésion :**

Le nombre des MC est très variable suivant les séries. Globalement, les MC uniques représenteraient environ 30 % des cas dans les études autopsiques [20–21–24].

Les études faites à l'aide du scanner par DELATTRE , ont trouvé après examen de 288 tomodensitométriques ,que les métastases cérébrales sont uniques dans 49% des cas, qu'il existe deux lésions dans 21%, et trois dans 13% (DELATTRE, 1988)[32] .

Une étude plus récente portant sur 728 TDM a donné des résultats similaires (SWIFT,1993)[46] :métastase cérébrale unique dans 44% des cas, 2 lésions dans 24%, 3 lésions dans 10%, 4 lésions dans 8%, 5– 10 lésions dans 10% des cas.

ZATOULI retrouve 57,14% de MC uniques contre 42,85% multiples, PRATIC FATIMA 70% uniques contre 30% et ALIOUNE BADRA THIAM et 30% uniques contre 70% multiples.

Dans notre série les lésions étaient uniques dans 56,25% des cas et multiples dans 37,5% des cas.

**Tableau 14:Nombre de MC dans les différentes séries.**

	DELATTRE (TDM)%	SWIFT (TDM)%	ZATOULI (TDM)%	PRATIC (TDM)%	ALIOUNE (TDM)%	NOTRE SERIE
Métastase Cérébrale unique	49 %	44 %	57,14 %	70%	30 %	56,25%
Métastase Cérébrale multiple	51 %	56 %	42,85 %	30 %	70 %	37,5%

Cependant que ce soit pour les résultats autopsiques ou pour les résultats scannographiques, le nombre de lésions varie nettement en fonction du cancer primitif. Le nombre varie également en fonction du cancer primitif. Ainsi, les cancers du rein, du petit bassin (utérus, prostate) et les cancers gastro-intestinaux donnent plus volontiers des métastases uniques, alors que les cancers du poumon et les mélanomes sont le plus souvent multiples.

Ceci a été démontré par deux études : une scannographique menée par DELATTRE [32] et l'autre autopsique menée par TAKAKURA [21]. Ce dernier a noté que la moitié des patients de sa série ayant des MC de mélanome ont plus de cinq localisations.

**Tableau 15 : -Fréquence des métastases cérébrales uniques.**

	Delattre[32] scanner (n=288) (%)	Takakura[21]autopsie (n=555) (%)
poumon	46	28
sein	56	31
Appareil digestif	69*	47
rein		44
mélanome	41	24
total	49	32

- : cancers abdominaux et pelviens

## 2. Localisation :

### Répartition sus- et sous-tentorielle :

La répartition des métastases cérébrales dans le cerveau dépend du débit sanguin dans chacun des compartiments : 80 % sont sus-tentorielle, 15 % sont cérébelleuses et 5 % sont situées dans le tronc cérébral [32-48]

Il faut cependant remarquer que les tumeurs rétropéritonéales et pelviennes (utérus, prostate, rectum) donnent plus souvent des métastases dans la fosse postérieure [32]

Dans notre série, la localisation sus-tentorielle était retrouvée dans 75% des cas , la sous-tentorielle dans 18.75% des cas et le sus et sous tentorielle dans 6,25% des cas .

**Tableau 16 :Localisation des métastases cérébrales dans les différentes séries.**

	DELATTRE[42]	PATRIC[26]	Notre série
Localisation sus-tentorielle	80 %	79,5 %	75%
Localisation sous-tentorielle	20 %	20,9 %	18.75%

### 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 [32-47-48-49]. 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. Les lobes frontaux et pariétaux sont plus souvent concernés que les lobes temporaux et occipitaux.

Ainsi, dans notre série, 20,5 % des localisations étaient en frontale, et 23,5 % en pariétal

Une étude topographique retrouve une prédilection significative pour la région temporo-occipitale et les territoires de jonction des trois principales artères cérébrales[32-47].

### **3-Taille :**

Presque toutes les MC de diamètre supérieur à 5 mm sont visualisées sur la TDM. Mais l'IRM reste la méthode de choix pour la mise en évidence des lésions intracérébrales de la taille de 3-5 mm, et elle permet de visualiser une éventuelle atteinte méningée.

Cependant les métastases cérébrales microscopiques ne peuvent se voir à la radiologie, raison pour laquelle l'IRM ne permet pas d'exclure formellement toute métastase cérébrale.

Dans notre série, l'analyse des lésions métastatiques a permis de noter une taille tumorale allant de 8 mm à 60 mm, avec une taille moyenne de 34 mm.

### **4-Densité :**

L'examen TDM doit toujours être pratiqué avant injection et après injection du PDC Les métastases ont une densité identique ou légèrement inférieure à celle du parenchyme cérébral, et en l'absence de signes indirects (réaction œdémateuse, compression ventriculaire et des espaces sous-arachnoïdiens), ne sont habituellement pas visibles sur un scanner sans injection de produit de contraste.

Elles sont hyperdenses lorsqu'elles sont le siège de phénomènes hémorragiques ou de calcifications et en cas de tumeurs hypercellulaires, à rapport nucléocytoplasmique élevé (cancer du poumon à petites cellules, lymphome, mélanome)[50].

### **5-La prise de contraste :**

Le rehaussement après injection de produit de contraste est intense et divers aspects sont observés : prise de contraste punctiforme, nodulaire homogène ou en

anneau à paroi fine ou à paroi épaisse en général irrégulier, en cas de métastases nécrosées. En effet, près de 90 % des MC prennent le contraste, traduisant une rupture de la barrière hématoencéphalique au sein de la tumeur. L'atteinte corticale pure est rare, les lésions sont alors de petite taille, sans œdème ou avec une très faible réaction œdémateuse et ne sont visibles qu'après injection

Dans notre étude, l'aspect le plus souvent rencontré est l'hypodensité retrouvée dans 58,8% des cas ; après injection de PDC, la prise de contraste nodulaire est la plus fréquente et constitue 38,2% des lésions, 35,2 % des lésions l'avaient pris de façon annulaire , 11,7% des lésions l'avaient pris le contraste en périphérie , 5,8% des lésions l'avaient prise de façon hétérogène et la prise était modérée dans 5,8 % et inhomogène dans 2,9%.

Un effet de masse accompagne les lésions uniques dans neuf cas sur dix alors qu'il est moins fréquent dans les MC multiples [51], il est lié au volume tumoral, à la topographie de la lésion et à l'œdème périlésionnel qui l'accompagne le plus souvent, il se manifeste essentiellement sur la ligne médiane et/ou les cavités ventriculaires donnant des hydrocéphalies sus-jacentes qui aggravent la symptomatologie clinique.

## **B-IRM cérébrale :**

L'IRM possède une plus grande sensibilité que le scanner, pour établir le diagnostic précoce des lésions de petite taille ainsi que leur caractérisation topographique précise [49] et sa sensibilité après injection de gadolinium est supérieure à celle du scanner effectué après double dose et coupes retardées[52].

Sur les séquences pondérées en T1, le signal des métastases est en général identique ou légèrement inférieur à celui de la substance grise. Un hyposignal s'observe en cas de nécrose intratumorale ou d'œdème périlésionnel ; un hypersignal traduit la présence d'hémorragie ou de mélanine [49-53] Sur les séquences en écho de

spin T2 et FLAIR, les métastases sont typiquement hyperintenses par rapport à la substance grise. La séquence FLAIR est plus sensible que la séquence en écho de spin T2 pour la détection des petites localisations corticales proches du LCR ; le signal en FLAIR est en général moins intense que celui de l'œdème périlésionnel[53]. En cas de lésions multiples, l'aspect en T2 peut simuler les foyers d'hyper signal observés dans la substance blanche, en particulier chez les sujets âgés ; si aucun rehaussement n'est observé après injection de chélates de Gadolinium, la probabilité pour qu'il s'agisse de métastases est faible. Certaines métastases sont en hyposignal ou en isosignal ; il s'agit de lésions sécrétant de la mucine (adénocarcinome gastro-intestinal), de tumeurs à forte densité cellulaire (rapport nucléocytoplasmique élevé) ou de lésions hémorragiques.

L'IRM après injection de produit de contraste est la technique la plus sensible pour la détection des métastases intracrâniennes même de très petite taille (de l'ordre de 2 mm)[50–52].

Des petites métastases qui ne s'accompagnent pas d'œdème, peuvent d'ailleurs être méconnues si aucune injection n'est effectuée. L'aspect des lésions est variable : rehaussement intense, nodulaire, en anneau ou mixte.

En séquence de diffusion, le signal de la portion tissulaire dépend du T2 et du coefficient apparent de diffusion (CAD) ; il est similaire à celui des autres tumeurs cérébrales et est probablement le reflet de la cellularité de la métastase[55]. Le signal de la portion nécrosée ou kystique est faible et le CAD augmenté[49]. Ces caractéristiques sont utiles pour distinguer tumeurs nécrosées et abcès, mais ne sont pas formelles [56].

En imagerie de perfusion, un débit sanguin cérébral élevé est observé en cas de métastases très vascularisées entraînant une néo-angiogenèse (cf. cancers du rein, mélanome). Cette hyperperfusion prédomine très nettement au sein des zones de rehaussement maximal visibles sur l'IRM injectée. L'étude de la perfusion contribue au

diagnostic différentiel entre métastase nécrotique et lésion gliale de haut grade qu'on ne peut différencier avec les techniques conventionnelles d'IRM. Le volume sanguin cérébral péri-tumoral semble significativement plus élevé dans les tumeurs gliales de haut grade que dans les métastases[49–56]. Elle permet également de quantifier la réduction du volume sanguin régional dans les tumeurs et dans le parenchyme sain après radiothérapie [57]et donc d'évaluer l'impact de cette thérapeutique sur ces structures. Dans cette indication, on retrouve également l'intérêt de la tomographie par émission de positon (TEP), et qui constitue la technique de neuroimagerie fonctionnelle la plus ancienne [58–59].

L'imagerie par résonance magnétique était réalisée chez 12 patients (soit 75%)des cas.

### **C– Bilan du primitif :**

lorsque la métastase cérébrale est révélatrice d'un cancer non connu ,la probabilité de trouver une tumeur pulmonaire, primitive ou métastatique, est d'environ 60 % [60].donc un bilan systémique s'impose avec un examen clinique très complet .Par conséquent, les examens les plus rentables sont la radiographie pulmonaire complétée par le scanner thoracoabdominal. L'examen clinique, en particulier des seins et de la peau, permet d'orienter les autres examens. Les examens comme les fibroscopies digestives ou la mammographie systématiques sont moins utiles en l'absence d'orientation clinique. Si les explorations restent négatives, il faut envisager l'exérèse de la lésion cérébrale, si elle est accessible chirurgicalement, ou sa biopsie qui permettront d'avoir la confirmation du diagnostic de métastase et un élément d'orientation histologique [61].

Dans notre étude, le bilan à la recherche du primitif a permis de localiser celui-ci dans 31,25% des cas.

## **D-Diagnostic différentiel en imagerie:**

Du fait sa grande fréquence, le diagnostic de métastase est à évoquer de principe devant toute lésion prenant le contraste. En effet, la spécificité de l'imagerie reste relativement faible et l'histoire clinique peut être l'élément diagnostique le plus fiable.

### **1- Devant une lésion unique :**

- Un abcès présente un aspect similaire à celui d'une métastase : processus expansif prenant le contraste de façon annulaire et entouré d'une réaction œdémateuse. Les signes suivants sont utiles, mais non formels [50] pour distinguer les deux types de lésions : la paroi prenant le contraste est habituellement plus fine et régulière en cas d'abcès ; en T2, les parois de l'abcès sont relativement hypointenses ; l'abcès est habituellement en hypersignal sur la séquence de diffusion[62].
- Un granulome (tuberculose, sarcoïdose) peut se traduire par une prise de contraste nodulaire, à limites en général moins nettes que celles d'une métastase. Les calcifications sont plus habituelles, en particulier après une longue évolution .
- Un gliome malin (astrocytome anaplasique, glioblastome, oligodendrogliome de type B) a une forte tendance à infiltrer le parenchyme cérébral et sa topographie est habituellement plus profonde. De plus, la prise de contraste est plus arrondie et plus régulière en cas de métastases.
- Un hématome au stade subaigu se distingue d'une métastase hémorragique par les éléments suivants : aspect plus homogène, effet de masse et œdème moins importants, évolution différente du signal.
- Un cavernome a, du fait de sa composition, un signal mixte. Il ne présente pas de caractère expansif et n'est pas entouré d'œdème, sauf en cas de saignement récent.

- Une lésion démyélinisante s'observe chez des sujets plus jeunes et se distingue en imagerie d'une métastase par les signes suivants : topographie surtout périventriculaire ; aspect en « pelures d'oignon » sur la séquence pondérée en T2 ; prise de contraste en anneau incomplet [54].

## **2-Devant des lésions multiples :**

En cas de métastases multiples, les caractéristiques précédemment décrites sont utiles au diagnostic différentiel avec des abcès à germes banals, des lésions parasitaires et des lésions démyélinisantes. La gliomatose cerebri, tumeur oligodendrogliale, se traduit par une plage en hyposignal en T1 et en hypersignal en T2, atteignant la substance blanche hémisphérique de façon diffuse, les noyaux gris centraux et le cortex. Une prise de contraste peut s'observer, mais elle n'a pas le caractère nodulaire retrouvé en cas de métastase .

## **IV-Examen histologique :**

Après exérèse ou biopsie stéréotaxique, il est généralement nécessaire pour confirmer le diagnostic quand la tumeur primitive est inconnue.

Il est aussi nécessaire en cas d'incertitude sur la nature de la lésion cérébrale .En particulier quand le cancer primitif est contrôlé ou en rémission depuis plusieurs années, quand la lésion est unique ou s'il existe un contexte infectieux.

Patchell [63] 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[64], en revoyant les autopsies de 138 patients qui avaient été irradiés pour des MC, a retrouvé un taux d'erreur de 35 %.

## **A-Aspect macroscopique :**

**Les formes nodulaires :** Les métastases cérébrales sont le plus souvent des lésions nodulaires de contours relativement nets et arrondis et de taille variable (quelques millimètres à quelques centimètres) .Leur couleur est variable selon le primitif (par exemple, la présence de nodules pigmentés évoque en premier lieu des métastases de mélanome).

Les MC nodulaires sont typiquement de consistance compacte dans les cancers du sein, les cancers pelviens et les carcinomes épidermoïdes, alors qu'elles sont plutôt nécrotiques dans les cancers anaplasiques à petites cellules, et hémorragiques dans les mélanomes et les choriocarcinomes. Quand le contenu est gélatineux, mucoïde, elles évoquent une origine digestive.

Des MC abcédées sont rencontrées dans les cancers broncho-pulmonaires surinfectés et peuvent poser des problèmes diagnostiques

**Les formes infiltrantes** ont une consistance molle et granuleuse. Il est difficile d'en distinguer les limites. Elles proviennent fréquemment des cancers broncho-pulmonaires.

**Les formes périventriculaires** sont très rares. Elles se rencontrent surtout dans les cancers anaplasiques à petites cellules.

**Les formes pseudoangiomateuses** s'associent aux cancers bronchiques, aux cancers du sein, du rein, de la thyroïde et aux mélanomes.

**Les formes calcifiées** ont été rapportées dans divers types de cancers sans spécificité particulière[65] : cancers abdominaux (gastriques, coliques ,pancréatiques), pelviens (ovaires, col de l'utérus), du sein, bronchiques, sarcomes ostéogéniques [21-66].

Les métastases sont habituellement entourées par une réaction œdémateuse importante, dont la taille est parfois disproportionnée par rapport à celle de la tumeur.

**B-Aspect microscopique :**

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[44].

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 œdémateuse, dont l'importance n'est pas corrélée au volume tumoral, siège en périphérie, surtout dans la substance blanche

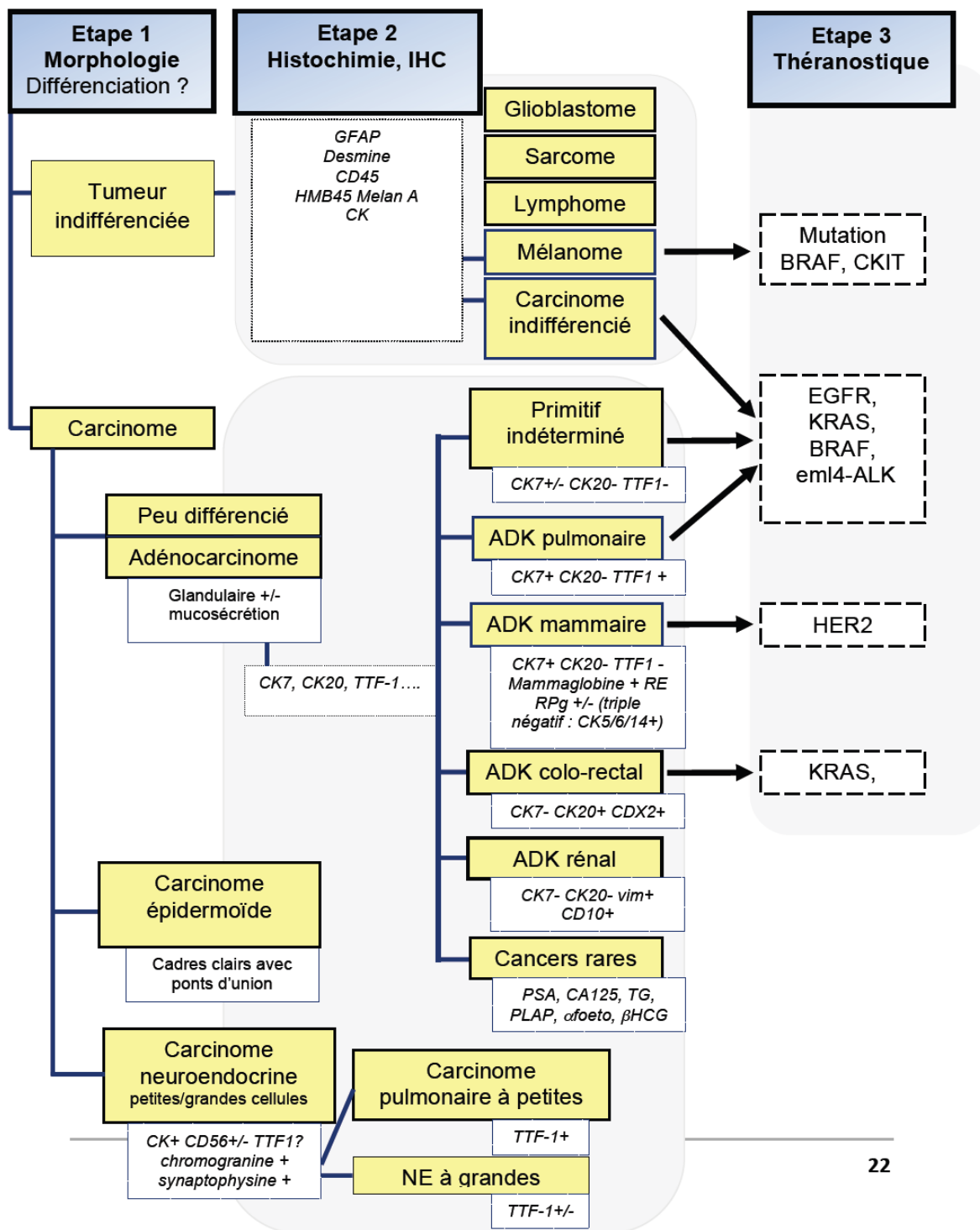


Figure 27 :Démarche diagnostic en présence d'une métastase cérébrale intégrant les données immunohistochimiques et la recherche de marqueurs théranostiques[67].

## V- Traitement :

La prise en charge des patients atteintes des métastases ,s'appuie sur deux composantes thérapeutiques : les traitements symptomatiques, reposant essentiellement sur les corticoïdes ,les antiépileptiques, et les anticoagulants [36];et les traitements antitumoraux proprement dits, comprenant la radiothérapie, la chirurgie, la radiochirurgie et les traitements systémiques, utilisés seuls ou en association, (la chimiothérapie et/ou hormonothérapie) [68].

L'objectif de ces traitements est d'éviter la survenue d'un handicap neurologique, d'améliorer la qualité de vie des patients et éventuellement d'améliorer la survie globale. En réalité, ce dernier paramètre est surtout le reflet de l'évolution de la maladie systémique, car plus de la moitié des patients atteints de MC décèdent de l'extension extraneurologique du cancer [69–70].

Ces traitements sont avant tout palliatifs. La décision thérapeutique est soumise à une réflexion pluridisciplinaire dont Le choix du schéma thérapeutique est fonction de plusieurs facteurs [71]:

- liés au patient: âge, index de Karnofsky (IK), état neurologique, comorbidités.
- liés à la maladie neurologique: nombre de métastases cérébrales, topographie de la tumeur (zones dites fonctionnelles ou non, localisations superficielles ou profondes, fosse cérébrale postérieure), aspect en imagerie de la tumeur (lésion kystique, nécrose, œdème), taille (plus ou moins de 3 cm), menace neurologique, le compte rendu anatomopathologique précis avec les données immuno-histochimiques et des données de biologie moléculaire pour les tumeurs dont le primitif est connu sur le plan histologique, délai entre la survenue de 2 événements tumoraux neurologiques.
- liés à la maladie extracérébrale: maladie extracérébrale contrôlée ou évolutive.

- liés au cancer: type et sous-type moléculaire, traitements déjà reçus par le patient.
- souhait du patient..

Ces données permettent de mieux sélectionner les patients qui bénéficieront des traitements vigoureux.

## **A-Traitement symptomatique :**

### **1-Corticoïdes :**

Les corticoïdes agissent sur l'œdème péritumoral vasogénique associée à la métastase n'ont pas d'effet oncolytique propre dans les tumeurs solides[72].

Leur effet est en général rapide (moins de 48 heures)[73]. Ils ont un effet salvateur en cas de métastases menaçantes par leur volume et par le risque d'engagement cérébral, laissant le temps de débiter ensuite les traitements antitumoraux spécifiques.

Si leur effet est souvent spectaculaire avec une amélioration clinique dans plus de 70 % des cas, il n'est malheureusement que transitoire et de l'ordre de quelques semaines.

Les plus utilisés sont la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone, les deux derniers pouvant s'administrer par voie orale ou injectable.

Dans la majorité des cas, le traitement sera débuté par voie orale, en une prise matinale. En l'absence d'effet ou en cas de situation menaçante, de fortes doses en bolus intraveineux peuvent être utilisées pendant quelques jours.

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.

Le traitement corticoïde doit être maintenu jusqu'au début de la chirurgie ou de l'irradiation où il a une action préventive sur la majoration de l'œdème en début de radiothérapie.

Une fois le contrôle tumoral obtenu, la diminution progressive des doses est en général possible, jusqu'à l'arrêt [72].

Dans notre série, tous les malades ont bénéficié d'un traitement médical à base de corticoïdes .

## **2-Antiépileptiques :**

Les crises d'épilepsie sont un problème fréquent puisqu'elles concernent 10- 20 % des patients au moment du diagnostic et 10-20 % supplémentaires pendant l'évolution [26-74].

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 et être maintenu pendant une longue période d'au moins un an avant d'envisager l'arrêt.

La recommandation actuelle est de ne traiter par antiépileptique que les patients ayant fait une crise [31].

Une étude prospective et randomisée n'a pas démontré l'intérêt d'un antiépileptique en prévention primaire, c'est-à -dire en l'absence de crise [31-75].Toutefois, certaines exceptions sont possibles. Les métastases corticales des mélanomes malins, les métastases méningées associées, les métastases en zone hautement épileptogène comme le cortex moteur et enfin les métastases qui risquent de précipiter un engagement cérébral peuvent faire l'objet d'un traitement préventif de première intention [31-60].

En pratique, il faut privilégier une monothérapie. Il n'y a pas de supériorité démontrée d'un antiépileptique par rapport à un autre.

Le choix du traitement initial tiendra compte de son profil d'efficacité et de tolérance. En effet, certains antiépileptiques comme le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine sont fortement inducteurs enzymatiques et peuvent interagir avec les autres médicaments prescrits, notamment avec la chimiothérapie, qui risque d'être moins efficace.

Les médicaments habituellement les plus utilisés en première intention sont le valproate de sodium, l'oxcarbamazépine, la gabapentine. Les autres antiépileptiques plus récents tels que la lamotrigine, le topiramate et le vetiracetam, peuvent se révéler utiles pour contrôler des épilepsies partielles résistantes au traitement de première ligne.

La prescription d'antiépileptiques expose à des effets indésirables, en particulier des rashes cutanés pouvant aller jusqu'à un érythème multiforme ou un syndrome de Stevens-Johnson pour la phénytoïne et la carbamazépine en association avec la radiothérapie [32].

Dans notre série, le traitement antiépileptique a été instauré chez 56,25% des cas dont 7 malades à base de valproate de sodium (Dépakine\*) et les deux autres malades à base des barbituriques : phénobarbital (Gardéna<sup>l</sup>°).

### **3-Anticoagulants :**

Le risque de thrombose veineuse est augmenté chez les patients cancéreux et particulièrement chez ceux qui ont des métastases cérébrales puisqu'il est estimé à 20 % [31].

A l'inverse, le risque d'hémorragie intracérébrale ne semble pas plus élevé sous anticoagulants, à condition de ne pas exposer le patient à un surdosage [76].

En cas de métastases spontanément hémorragiques chez un patient présentant une thrombose veineuse des membres inférieurs, il est possible de recourir à la pose d'un filtre cave, même si ce dernier est associé à des complications dans 60 % des cas [77].

En pratique, la recommandation actuelle est de traiter les thromboses veineuses profondes par des anticoagulants pour les patients ayant des métastases à faible risque hémorragique et de discuter le filtre cave ou les anticoagulants sous stricte surveillance clinique et radiologique pour les métastases à fort risque hémorragique, comme le mélanome malin ou le cancer du rein.

#### **4-Antalgiques :**

Les céphalées sont très fréquentes, touchant environ la moitié des patients et témoignent d'une hypertension intracrânienne qui est dans la grande majorité des cas contrôlée par l'utilisation des corticoïdes.

En cas de contrôle insuffisant de la douleur par les corticoïdes, des traitements antalgiques de palier 1, 2 ou 3 sont alors nécessaires[31].

L'organisation mondiale de la santé (OMS), a établi une échelle d'emploi des antalgiques selon l'intensité de la douleur évaluée .L'international Association for the study of pain(IASP) préconise les opioïdes ,d'emblées ,pour toute douleur par excès de nociception supérieur à 6 sur l'Echelle Visuelle Antalgique (EVA).

Dans notre série ,un traitement antalgique palier 2 a été instauré chez 4 malades ( soit25%),ayant présenté des céphalées insuffisamment contrôlé par les corticoïdes.

**Tableau 17:Escalade des antalgiques selon le schéma de l'OMS :**

<b>PALIER III</b>			Morphiniques majeurs (morphine) + /- coantalgiques
<b>PALIER II</b>		Morphiniques mineurs(codéine) + /- coantalgiques	
<b>PALIER I</b>	Aspirine, Paracetamol ; AINS+ /- coantalgiques		

## **B-Traitement spécifique :**

La chirurgie et l'irradiation en conditions stéréotaxiques sont les 2 piliers du traitement focal des patients oligométastatiques sur le plan cérébral. La place de l'irradiation encéphalique totale (IET) doit être systématiquement discutée car elle reste une référence pour le contrôle local et le traitement symptomatique même si elle est aujourd'hui remise en question devant l'absence de gain en survie et le risque de détérioration cognitive [78-79].

### **1-Chirurgie :**

#### **1-1. Exérèse chirurgicale :**

La chirurgie représente un traitement local efficace chez les patients atteints de métastases cérébrales, particulièrement pour les lésions volumineuses, responsables d'un effet de masse et symptomatiques.

Ainsi , elle présente plusieurs avantages : outre le fait qu'elle permet un diagnostic histologique ,elle a un effet décompressif immédiat en réduisant la masse tumorale et l'œdème cérébral qui l'accompagne et facilite l'action de la radiothérapie; ce qui peut induire des rémissions prolongées, voire des guérisons.

En effet , L'impact significativement bénéfique de la chirurgie en terme de survie globale a été parfaitement démontré pour la première fois en 1990 par Patchell et al [63] puis en 1993 par Vecht et al [80] pour les métastases cérébrales uniques, puisque la médiane de survie est de 10 mois après l'association chirurgie–radiothérapie contre 4–6 mois quand le traitement consiste en une radiothérapie seule, aussi sur le taux de rechute (52% versus 20%),le délai de récurrence (10 mois versus 4 mois) [63]et surtout sur la qualité de vie par une prolongation de la durée d'amélioration ou de préservation des fonctions neurologiques[80]

Une troisième étude randomisée canadienne plus tardive publiée en 1996 par Mintz et al, ne retrouvait pas d'impact significatif de la chirurgie sur la survie globale [81]. Cependant dans cette étude, aucun patient n'avait bénéficié d'une IRM cérébrale rendant discutable le caractère unique de la métastase cérébrale et par ailleurs seulement 21% vs plus de 60% [63–80] des patients avaient une maladie extra-encéphalique contrôlée. Ainsi, il est important de noter que la méthodologie employée dans cette étude est moins rigoureuse que celle utilisée pour les deux précédentes .

**Tableau 18: Résultats des essais randomisés de phase III évaluant l'impact de la chirurgie en terme de survie globale : [149].**

auteurs	Design de l'étude/ niveau de preuve	Intervention	Population	Médiane de survie	Patients avec récurrence/ progression	Délai médian à la récurrence/ progression
Patchell ET al., 1990	Essai randomisé/ classe	G1 : IPC (n = 23) G2 : chirurgie +IPC (n = 25)	Métastase unique	G1 : 15 semaines G2 : 40 semaines.	Au site opératoire : G1 :12/23 (52 %) ; G2 : 5/25 (20 %) ;  À distance : G1 :3/23 (13 %) ; G2 : 5/25 (20 %)	Au site opératoire : G1 :21 semaines ; G2 :> 59 semaines
Vecht ET al., 1993	Essai randomisé/ classe	G1 : IPC (n = 31) G2 : chirurgie +IPC (n = 32)	Métastase unique	G1 : 3 mois G2 : 15 mois	NR	NR
Mintz ET al., 1996	Essai randomisé/ classe	G1 : IPC (n= 43) G2 : chirurgie +IPC (n= 41)	Métastase unique	G1 : 6,3 mois G2 : 5,6 mois	NR	NR

NR : non rapporté; chir. : chirurgie ;G1 : groupe 1 ; G2 : groupe 2 ;IPC :irradiation pan-cérébrale

**Tableau 19 :Données démographiques dans les trois essais randomisés de phase III :**  
[149].

auteurs	Nombre de patients	Âge (années)	KPS < 70	Maladie extra-encéphalique contrôlée	IRM préopératoire
Patchell et al., 1990	48	59,5 ± 9,7	9/48 (18,8 %)	30/48(62,5 %)	100%
Vecht ET al., 1993	63	59,2 ± 10,3	17/63 (27,0 %)	43/63(68,3 %)	Non rapporté
Mintz ET al., 1996	84	58,9 ± 9,3	20/84 (23,8 %)	18/84 (21,4 %)	0%

Au début des années 2000, l'engouement pour la radiochirurgie va faire nettement diminuer les indications chirurgicale.

Il n'existe aucune étude solide randomisée de niveau de preuve de type 1 comparant la chirurgie à la radiochirurgie [82,3].

#### **1-1-1.Traitement adjuvant a la chirurgie :**

Malgré l'amélioration des techniques et des modalités de résection, la chirurgie seule est associée à un taux de rechute locale important [83-84].

La réalisation d'une IET adjuvante après un traitement local permet une amélioration significative du contrôle local et du contrôle intracrânien mais est associée à une détérioration cognitive et de la qualité de vie sans gain en termes de survie globale [3-78-79-84]. Dans le but d'éviter cette toxicité neurocognitive de la IET, la radiochirurgie stéréotaxique du lit opératoire s'est progressivement substituée à cet ancien « standard » sans pour autant être basée sur un niveau d'évidence fort [85].

Ainsi, la stratégie thérapeutique adjuvante optimale au décours de l'exérèse chirurgicale d'une métastase cérébrale n'était, jusqu'à récemment, pas encore clairement établie. Récemment, deux études prospectives randomisées ont été conduites dans le but d'évaluer l'impact de la stratégie adjuvante après chirurgie chez les patients atteints d'une maladie oligo-métastatique cérébrale. La première étude évaluait l'impact d'une radiochirurgie stéréotaxique adjuvante après chirurgie vs observation sur une série de 128 patients. Les résultats ont montré que la réalisation d'une radiochirurgie stéréotaxique après chirurgie d'une métastase cérébrale était associée à un meilleur contrôle local que le suivi sans irradiation, sans avoir cependant d'impact sur la survie globale [86].

Une autre étude comparant la radiochirurgie stéréotaxique et l'IET après chirurgie sur une série de 194 patients ne retrouvait pas d'impact de l'une ou l'autre des stratégies sur la survie globale mais un déclin cognitif significativement supérieur dans le bras IET. En effet, le délai médian de survenue d'une détérioration cognitive était de 3.7 mois dans le groupe chirurgie plus radiochirurgie stéréotaxique (98 patients) et de 3.1 mois dans le groupe chirurgie plus IET (96 patients). Enfin, le contrôle local était meilleur dans le bras IET (80.4%) comparé au bras radiochirurgie stéréotaxique (87.1%) [87] (Tableau 20).

**Tableau 20 : Résultats des essais randomisés de phase III évaluant l'impact de la chirurgie en association à l'irradiation encéphalique totale et ou Radiochirurgie Stéréotaxique dans les métastases cérébrales [158].:**

auteurs	Type de l'étude/Niveau de preuve	Traitement	Population	Médiane de survie	Patients avec récurrence/progression	Délai médian à la récurrence/progression
Patchell et al., 1998	Essai randomisé Classe 1	G1: chirurgie (n=46) G2: chirurgie + IET (n=49)	Métastase unique	G1: 43 sem G2: 48 sem	Au site opératoire G1: 21/46 (46%) G2: 5/49 (10%)  A distance G1: 17/46 (37%) G2: 7/49 (14%)	Au site opératoire G1: 27 sem G2: >52 sem
Kocher et al., 2011	Essai randomisé Classe 1	G1: chirurgie ou RST (n=179) G2: chirurgie ou RCS + IET (n=180)	1 à 3 métastase(s)	G1: 10,9 mois G2: 10,7 mois	Intra-crânienne G1: 139/179 (78%) G2: 57/180 (48%)	Intra-crânienne G1: 3,4 mois G2: 4,6 mois
Mahajan et al., 2017	Essai randomisé Classe 1	G1: chirurgie + RCS(n=63) G2: chirurgie (n=65)	1 à 3 métastase(s)	G1: 17 mois G2: 18 mois	Au site opératoire G1: 15/63 (24%) G2: 31/65 (48%)	Au site opératoire G1: non atteint G2: 7,6 mois
Brown et al., 2017	Essai randomisé Classe 1	G1: chirurgie + RCS(n=98) G2: chirurgie + IET(n=96)	1 à 3 métastase(s)	G1: 12,2 mois G2: 11,6 mois	Au site opératoire G1: 80,4% G2: 87,1%	Au site opératoire NR

IET: irradiation encéphalique totale, RCS = Radiochirurgie Stéréotaxique, NR = non rapporté

**1-1-2. Indications de la chirurgie :**

L'indication du traitement chirurgical d'un MC doit en principe se discuter au sein d'une équipe multidisciplinaire

Toute lésion accessible chirurgicalement dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisante permettant une exérèse radicale avec, idéalement, une marge de sécurité peut relever d'une exérèse [88].

Pour des lésions dont la situation nécessiterait de sacrifier, lors de l'accès chirurgical, une connectivité essentielle au fonctionnement cérébral [89] la chirurgie doit être refusée, afin de préserver la qualité de vie du patient. Cependant, les progrès de la neurochirurgie des tumeurs cérébrales en zones fonctionnelles permettent à ce jour d'envisager la résection de certaines métastases cérébrales situées en zones éloignées [90].

**a. Situation curative :**

Typiquement, la résection chirurgicale est indiquée dans les situations où le patient a 1 à 3 métastases cérébrales, patient jeune (un âge < 70 ans), un bon état général (indice de Karnofsky  $\geq$  60%) et le patient ne doit pas présenter de tares majeures cardiovasculaires ou pulmonaires faisant encourir un risque anesthésique important, un cancer primitif contrôlé ou contrôlable, La lésion doit être accessible chirurgicalement dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisante permettant une exérèse radicale avec une marge de sécurité suffisante, et éventuellement l'expression d'un marqueur moléculaire potentiellement cible d'une thérapie ciblée (EGFR, ALK, BRAF, HER2) [91]. Moins de 20 % des patients porteurs de MC sont ainsi éligibles avec ces critères pour une exérèse chirurgicale.

**b. Situation palliative :**

La chirurgie peut être utilisée dans d'autres situations dans un but de maintenir la qualité de vie du patient et de lui donner la possibilité de recevoir d'autres lignes de traitement.

L'indication opératoire pourra donc porter soit sur une lésion dont l'effet de masse entraîne un déficit, que l'on espère pouvoir améliorer par la chirurgie, soit sur une lésion menaçante (œdème, syndrome d'hypertension intracrânienne) [3] pour le pronostic vital, soit sur une lésion même de petit volume mais à proximité d'une zone fonctionnelle et qui est à risque de devenir rapidement symptomatique (par exemple fosse postérieure), soit sur une localisation de volume ou de structure faisant craindre une action limitée des autres traitements disponibles et utilisés seuls. Dans ce cas, un dialogue constant et une coordination parfaite sont nécessaires entre les équipes médicales impliquées.

**1-1-3. Autres indications de la chirurgie :**

Les indications de la chirurgie des MC se sont également élargies et la chirurgie peut être aujourd'hui envisagée dans certaines conditions particulières :

- **Les MC multiples** : il est devenu légitime de retenir le traitement chirurgical lorsque deux lésions sont contiguës et peuvent être retirées par la même voie d'abord. Il existe également un consensus pour opérer une lésion volumineuse immédiatement menaçante et/ou à l'origine du tableau clinique et traiter les autres localisations par radiothérapie conventionnelle ou stéréotaxique [3-92]. Elle garde également une indication dans le cas de métastase de cancers réputés radiorésistants, comme le cancer du rein, les sarcomes et les mélanomes. Par contre, la place de la chirurgie est objectivement controversée en cas de lésions multiples disséminées. En effet, une étude rétrospective récente a montré, chez des patients sélectionnés, que l'exérèse de plusieurs MC (deux ou trois)

permettait d'obtenir une MS de 14 mois sans différence en terme de survie, ni en termes de morbidité opératoire avec des patients comparables opérés de MC uniques [97].

- **En présence d'un cancer primitif évolutif** si celui-ci a des chances de pouvoir être contrôlé parallèlement au traitement des MC ; des survies prolongées ont ainsi été obtenues chez des patients qui ont été opérés contemporanément d'une MC unique et d'un cancer primitif pulmonaire non à petites cellules révélé à cette occasion (MS : 18 mois) [93] et chez des patients souffrant de cancers du poumon à des stades plus avancés, qui ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale de leur MC associée à une radiothérapie thoracique et une polychimiothérapie (12 à 26 mois) [94];
- **En présence de MC récidivantes** : les rechutes se font au site initial dans un tiers ou deux tiers des cas selon les séries. En moyenne, 30% des MC en rechute sont susceptibles d'être réopérées [26]. Il a été montré que la réintervention est un moyen efficace entraînant une amélioration neurologique dans plus des deux tiers des cas, avec parfois des résultats comparables à ceux de la première intervention chez des patients sélectionnés [92-95]. Bindal et al. ont fait part d'une série rétrospective de 48 patients présentant une récurrence tumorale locale ou à distance du foyer initial, et dont le score de Karnofsky moyen était de 80%. Après réintervention, 75% des patients ont présenté une amélioration neurologique et la MS après réintervention a été de 11,5 mois. De plus, dans cette même série, 26 patients ont présenté une deuxième récurrence dont 17 ont été réopérés avec une médiane de survie (MS) de 8,6 mois versus 2,8 mois pour les 9 patients non réopérés [96].

### **1-1-5. Technique opératoire :**

L'utilisation d'outils de repérages tridimensionnels (neuronavigation, échographie...) est recommandée[91-98]. Il faut insister sur la nécessité, dans la mesure du possible, de pratiquer une exérèse en bloc (en particulier, pour les lésions de moins de 10 cc, soit moins de 2,7 cm de diamètre) ,et sans utilisation du cavitron, afin de limiter les risques de récidives locales et lépto-méningées[99-100] .

En effet, il a été montré dans une cohorte rétrospective sur 570 cas, que le risque de récurrence locale est significativement corrélé à la méthode de résection ,(« en bloc » vs « par fragmentation ») [100]

La prise d'une **marge de sécurité** en périphérie directe de la métastase, quand elle est possible dans des zones non éloquentes, peut être discutée. En effet, dans l'étude de cohorte prospective de Yoo et al. réalisée sur 94 patients, une exérèse « microscopiquement » complète (incluant du tissu cérébral adjacent dont l'analyse histologique ne retrouvait pas de cellules tumorales) était associée significativement à un meilleur contrôle local que l'exérèse macroscopiquement complète (sans marge de sécurité) [88].

La réalisation de **biopsies (>6) sur les berges de l'exérèse** est recommandée, mais son intérêt reste à valider [88].

### **1-1-6. Évaluation postopératoire :**

Il est recommandé d'évaluer la qualité de l'exérèse chirurgicale par la réalisation d'une IRM dans les 48 heures postopératoires (maximum 72h) afin de s'assurer du caractère macroscopiquement complet de l'exérèse ,ou à défaut ou en cas d'inaccessibilité à l'IRM dans ce délai de 48 heures, un scanner cérébral sans et avec injection [91-98].

A la suite ,Il est **indispensable** de réaliser une **évaluation clinique et une IRM tous les 3 mois pendant au moins un an après traitement de métastase(s) cérébrale(s)** [16]. Dans notre série, 75% des patients ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale.

**Tableau 21 : Résultats de la chirurgie (tous cancers confondus) [103-104].**

Série	Année	Nombre de patients	Mortalité postopératoire (%)	MS (mois)	Survie à un an (%)	Survie à long terme
Raskin	1971	51	12	6	30	10 (3ans)
Haar	1972	167	11	6	22	5 (5ans)
Ransohoff	1975	100	10	6	38	13 (2ans)
Winston	1980	79	10	5	22	10 (2ans)
Galicich	1980	78	4-8-32*	6	29	-
White	1981	122	6	7	30	15 (2ans)
Smalley	1992	75	-	8	34	12 (3ans)

\*respectivement pour les grades neurologiques I, II, III

### 1-2. Biopsie stéréotaxique :

Biopsie veut dire « prélèvement » et stéréotaxique signifie « repéré dans les 3 plans de l'espace ». Une biopsie stéréotaxique est une intervention chirurgicale au cours de laquelle le chirurgien prélève à l'aide de fins instruments de petits fragments de lésion cérébrale (le plus souvent, il s'agit d'une tumeur), afin de l'analyser.

La survenue chez un cancéreux d'une ou plusieurs lésions cérébrales expansives prenant le contraste n'est pas pathognomonique de MC. En effet, le risque est de méconnaître une tumeur bénigne (par exemple un méningiome dont l'incidence est accrue lors de cancers du sein) [64], un processus inflammatoire ou infectieux associé au cancer. Patchell [63] a biopsié 59 patients cancéreux présentant un aspect de MC unique à laTDM. 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

[105], en revoyant les autopsies de 138 patients qui avaient été irradiés pour des MC, a retrouvé un taux d'erreur de 35%.

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 surtout si le primitif est contrôlé ou en rémission depuis plusieurs années, quand la lésion est unique ou s'il existe un contexte infectieux. Elle permet donc de donner le diagnostic définitif dans 90 à 95% des cas avant toute décision de traitement : chirurgie d'ablation, radiothérapie, chimiothérapie, médicaments ou simple surveillance.

#### **Technique :**

La biopsie consiste à la pose d'un cadre stéréotaxique sur le crâne. Par la suite, un repérage de la lésion cérébrale est effectué par IRM ou TDM cérébrale, et le neurochirurgien choisi une trajectoire pour sa biopsie en évitant les zones sensibles, notamment les vaisseaux. Une biopsie est alors réalisée sous anesthésie locale le plus souvent mais peut être réalisé aussi sous anesthésie général.

Les raisons de l'échec de la biopsie stéréotaxique peuvent être la localisation particulière ou la consistance du foyer. Cependant, la biopsie stéréotaxique reste la technique la plus utilisée.

### **3-Radiothérapie :**

#### **2-1-Radiothérapie conventionnelle :**

L'efficacité de La radiothérapie externe conventionnelle dans le traitement des MC(s) a été démontrée par Chao & al en 1954 [107-108] ,c'est pourquoi elle est considérée comme le traitement de référence des métastases cérébrales multiples dans la mesure où elle traite la maladie macroscopique et microscopique [108-109].

Elle reste souvent le seul recours thérapeutique en cas de MC unique quand l'extension systémique du cancer ou le siège de la lésion contre-indique la chirurgie.

Son rôle est essentiellement palliatif. Elle peut néanmoins parfois être curative [109]. Cairncross[69] rapporte 3 % de stérilisation complète après avoir revu les examens neuropathologiques post mortem d'une série de 187 patients traités pour MC par radiothérapie.

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.

La réponse doit s'apprécier environ 6 à 8 semaines après le début du traitement. Les réponses au traitement varient en fonction de la nature histologique des tumeurs traitées [105]. Les MC des tumeurs germinales et à un moindre degré les MC de cancers pulmonaires anaplasiques à petites cellules et du cancer du sein sont les plus radiosensibles alors que les MC de mélanome, de cancer du côlon ou du rein sont considérées comme particulièrement radiorésistantes. La taille de la tumeur semble également influencer la réponse.

Globalement, entre 60 et 80 % des patients s'améliorent cliniquement et une réponse radiologique est observée dans 50 % des cas après la radiothérapie conventionnelle.

Cependant, la durée de l'amélioration n'est en moyenne que de 3 mois et la MS se situe entre 3 et 6 mois. Seuls 10 à 20 % des malades sont encore vivants à 1 an .mais la MS n'est pas un bon indice d'évaluation du traitement en raison de la fréquence des décès de cause systémique. Les décès directement attribuables aux MC ou mixtes (neurologiques et systémiques) représenteraient un tiers des cas[105-110].

L'intérêt de l'irradiation de l'encéphale en totalité peut être triple, accentuer le taux de contrôle local des lésions en place lors du traitement, diminuer le risque de récurrence locale après chirurgie et prévenir la récurrence dans le reste de l'encéphale[109].

Plusieurs schémas d'administration ont été proposés et ont pratiquement tous la même efficacité en terme de taux de réponse [108-111] .récemment, Trois schémas déduits des essais du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [112-113] et ont été repris dans le référentiel de l'ANOCEF [109] sont le plus souvent retenus :

- 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy, sur 3 semaines ;
- 30 Gy en dix fractions de 3 Gy, sur 2 semaines;
- 20 Gy en cinq fractions de 4 Gy, sur une semaine.

Le plus utilisé est le protocole totalisant 30 Gy délivrées en dix séances sur 2 semaines qui semble un bon compromis entre la simplicité de mise en œuvre et la faible toxicité à la phase aiguë.

L'irradiation encéphalique totale est un traitement simple à mettre en œuvre, largement disponible et, en général, bien toléré à la phase aiguë avec l'adjonction de corticoïdes[109]. Le problème majeur de ce traitement est sa toxicité retardée pour le système nerveux central. Cette toxicité se manifeste dans les cas les plus graves par une démence globale accompagnée en imagerie par une leucopathie diffuse [16-75].

Les facteurs prédisposant à cette démence postradique sont l'âge supérieur à 60 ans, l'existence de facteurs de risque vasculaires, une chimiothérapie concomitante, et une dose de rayonnement par fraction élevée. C'est pourquoi il est recommandé pour

les patients ayant une espérance de vie supérieure à un an d'étaler la dose en préférant un schéma délivrant 40 Gy en 20 séances et quatre semaines, ce qui correspond à un fractionnement plus faible de 2 Gy par séance.

Dans les autres cas, l'irradiation encéphalique totale de livrant 30 Gy en dix séances reste le traitement de choix pour le contrôle symptomatique des métastases cérébrales multiples chez des patients ayant un cancer évolué et une espérance de vie inférieure à un an.

Lorsqu'il existe un œdème important ou de volumineuses lésions, il y a un risque d'aggravation clinique transitoire en début de radiothérapie. Cette situation peut nécessiter de fortes doses de corticoïdes et une surveillance hospitalière à la mise en route du traitement.

Les techniques récentes d'irradiation cérébrale permettent de protéger spécifiquement les structures les plus atteintes du système nerveux central à l'origine des troubles neurocognitifs radio induits : la substance blanche et l'hippocampe, car leur protection durant l'irradiation permettrait d'améliorer significativement la durée de survie sans dégradation cognitive et sans compromettre le contrôle local. Tomothérapie, arcthérapie, arcthérapie volumétrique modulée (VMAT) sont les techniques les plus adaptées pour cette protection [109].

Dans notre série, deux malades ont bénéficié d'une radiothérapie encéphalique conventionnelle (soit 15,4% des cas) à la dose de 20 Grays.

## **2-2- Radiothérapie en conditions stéréotaxiques :**

### **Définition :**

Les débuts de la radiothérapie en condition stéréotaxique (RCS) remontent en 1950, initialement elle a été décrite comme traitement des malformations artério-veineuses. En 1951, *Lars Leksell*, neurochirurgien suédois, a été un des premiers à introduire cette technique à travers la radio-chirurgie des lésions intracrâniennes [115]

Il s'agit d'une technique d'irradiation de haute précision et conformationnelle (précision minimale : 1mm) avec utilisation de multifaisceaux de rayons X, rayons gamma ou de protons dépendant du matériel (accélérateur linéaire d'électrons, accélérateur dédié et robotisé type Cyberknife( **Figure 32**), photon gamma par source fixe type Gammaknife).

Elle permet de délivrer de fortes doses de radiothérapie avec un important gradient de dose afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique. elle permet donc un traitement focal optimal mais ne permet pas de traiter la maladie micrométastatique à distance.

Les MC sont de bonnes candidates dans la mesure où ces tumeurs sont souvent bien circonscrites et de petite taille.

#### **Fractionnement :**

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être délivrée :

- en une séance unique, définissant ainsi la radiothérapie non fractionnée en conditions stéréotaxiques usuellement « radiochirurgie »;
- en plusieurs fractions (trois à cinq le plus souvent, pouvant aller jusqu'à dix), définissant ainsi la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques.

#### **Principales indications de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques :[1 16]**

➤ Radiothérapie en conditions stéréotaxiques exclusive, sans chirurgie ni irradiation de l'encéphale in toto planifiées :

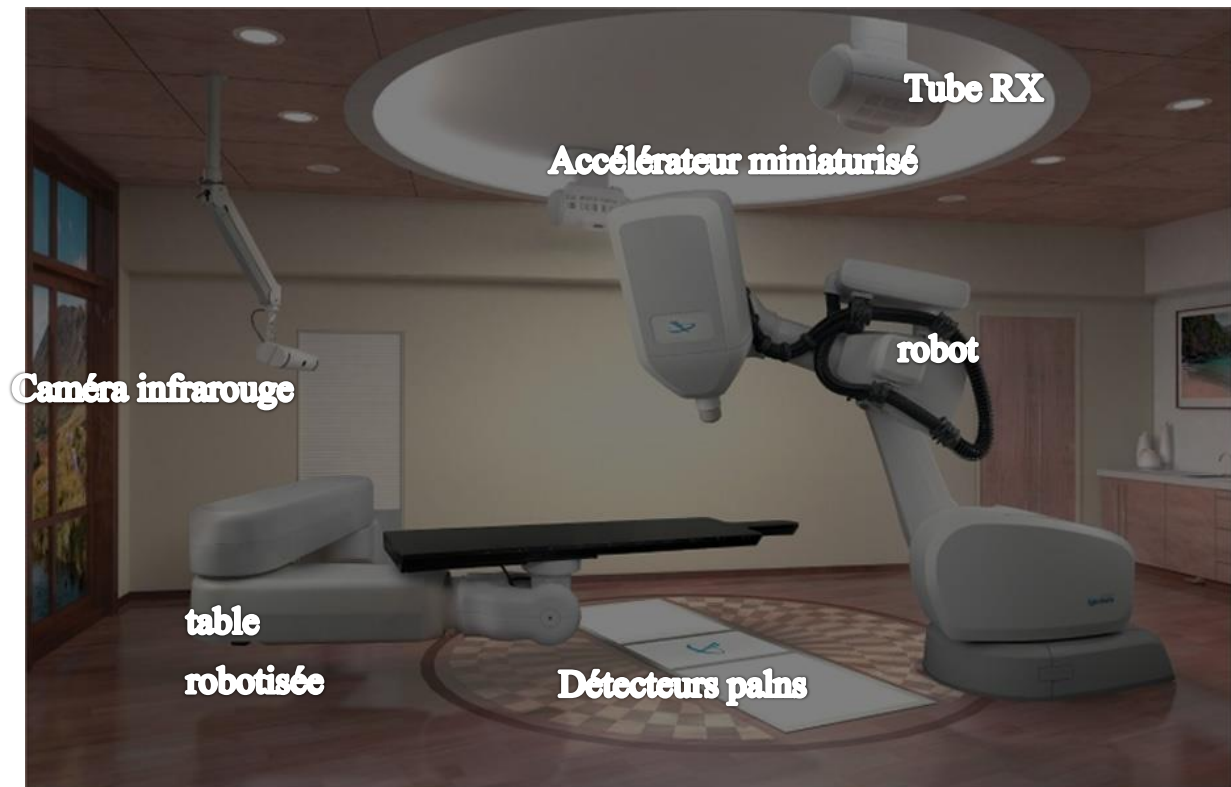
Il s'agit en général d'un patient atteint de métastases cérébrales peu ou pas symptomatiques, de nombre limité à quatre ou cinq au plus et dont la taille ne dépasse pas 3 cm, avec un statut métastatique extracrânien contrôlé. L'objectif est de privilégier qualité de vie et statut neurocognitif en repoussant au maximum l'irradiation encéphalique totale, ceci sans compromettre la survie globale. Le suivi doit cependant être très strict, examen clinique et IRM à programmer systématiquement tous les trois mois, au moins la première année.

➤ Radiothérapie en conditions stéréotaxiques de principe et après chirurgie macroscopiquement complète (basé sur l'IRM à 48 h) :

Le plus souvent, il s'agissait d'une métastase cérébrale de taille de plus de 3 cm, kystique ou avec œdème périlésionnel majeur, très symptomatique et/ou menaçante sur le plan fonctionnel. Le statut extracrânien n'est pas au premier plan, l'objectif est d'améliorer le contrôle local intracrânien et la qualité de la survie.

➤ Radiothérapie en conditions stéréotaxiques en combinaison avec une irradiation encéphalique totale, en particulier jusqu'à deux, voire trois métastases cérébrales :

Si l'on favorise l'option « maximale » en termes d'efficacité (au prix d'une toxicité neurocognitive potentielle connue), l'objectif peut être ici un gain modeste en survie globale, par rapport à une irradiation encéphalique totale seule. Ceci semble particulièrement vérifié pour les patients atteints de métastase cérébrale de cancer bronchique non à petites cellules et dont le score Graded Prognostic Assessment Diagnosis-Specific (GPA-DS) est supérieur à 3 (même avec deux ou trois métastases cérébrales).



**Figure 28 : Photographie du système Cyberknife®[151].**

### **2-3- La radiochirurgie :**

La radiochirurgie ou irradiation monofractionnée en conditions stéréotaxique est une technique d'irradiation qui a pour objectif de délivrer en une fraction une forte dose de radiation par des mini-faisceaux convergeant vers un volume cible intracérébral. Cette irradiation est extrêmement conformationnelle et permet de protéger les tissus sains proches de la lésion [117].

La radiochirurgie s'effectue sur deux types d'appareil :

- Le gamma knife qui est alimenté par des sources multiples de cobalt-60.
- 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.

Les métastases cérébrales sont des cibles idéales pour la radiochirurgie car elles sont souvent de petite taille ( $\leq 3$  cm), pseudo-sphériques ou sphériques et, après injection de produit de contraste, leurs limites se différencient bien du parenchyme cérébral [118].

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.

Le contrôle local est obtenu dans plus de 75 % des cas et la médiane de survie est d'environ 12 mois [65].

La conséquence de la forte dose de rayons délivrés en une fois est de provoquer une radionécrose « thérapeutique », cliniquement symptomatique chez moins de 10% des patients [118]. L'incidence varie de 2 à 22% pour les radionécroses radiologiques et 1 à 14% pour celles qui sont asymptomatiques [120]. Elle apparaît classiquement 6 à 12 mois après la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Elle peut se traduire par une prise de contraste et un œdème persistant pendant plusieurs semaines à plusieurs mois. Elle peut être difficile à distinguer de la récurrence locale et son traitement repose sur les corticoïdes.

Si l'efficacité de la radiochirurgie est démontrée tant en termes de régression tumorale que de qualité de vie des patients, sa place dans la stratégie thérapeutique des MC reste à déterminer. Son intérêt apparaît clairement pour les MC récidivant après traitement conventionnel . En revanche, dans le traitement de première intention, on ne sait pas actuellement s'il faut préférer la radiochirurgie à la chirurgie devant une MC unique de petite taille et en principe opérable [119].

Une étude randomisée de phase III a montré que pour les patients ayant une métastase unique inopérable, une radiochirurgie associée à une irradiation encéphalique totale améliorerait l'état général et la survie par rapport à l'irradiation encéphalique seule [121].

Ainsi, en l'absence de diagnostic anatomopathologique et/ou en présence d'un risque vital, toute métastase opérable doit être opérée. En dehors de ces cas, si une métastase est unique et si une chirurgie peut être effectuée, celle-ci est une option qui doit être proposée au patient : une irradiation complémentaire est alors souhaitable quelle que soit la qualité de l'exérèse. L'irradiation locale de choix est la radiochirurgie. Dans le cas d'un patient inopérable ou refusant l'intervention, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques est le traitement de choix. Dans le cas de métastases multiples, la chirurgie ne semble améliorer ni les taux de contrôle local, ni ceux de la survie : une radiothérapie semble alors le traitement de choix[122].

Tenant compte des observations de complications neurologiques secondaires au traitement par radiochirurgie, plusieurs auteurs ont, pour éviter ces complications, délivré la dose unique élevée en un petit nombre de fractions et observé une amélioration de la tolérance et des résultats locaux. Ainsi est née une irradiation stéréotaxique à dose élevée mais fractionnée appelée « radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée ».

#### radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée :

M. Schlienger et al. [123] ont réalisé une étude dans le but de rechercher dans la littérature des arguments permettant de guider le choix entre radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée dans le traitement des métastases cérébrales. Les résultats globaux de la radiochirurgie et de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée paraissent comparables, en particulier en termes de toxicité grave. Les métastases cérébrales de petit et moyen volumes peuvent être traitées avec l'une ou l'autre des deux techniques. Dans les séries de la littérature, les résultats de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée pour les formes volumineuses n'ont pas été individualisés, ce qui nécessite la poursuite d'études prospectives dans ce domaine, avec des critères techniques, volumétriques et dosimétriques rigoureux.

**2-4-Curiethérapie :**

Elle consiste à implanter, après un repérage stéréotaxique et une dosimétrie prévisionnelle, une ou plusieurs sources radioactives (habituellement des grains d'iode 125 ou des fils d'iridium 192) dans la tumeur par l'intermédiaire de cathéters.

Leur mise en place se fait par voie externe sous anesthésie locale et contrôle scannographique.

Les sources radioactives sont retirées une fois que la dose souhaitée a été délivrée (généralement après 4 à 6 jours durant lesquels le patient doit rester hospitalisé).

Les doses utilisées varient de 30 à 120 Gy avec un débit de dose voisin de 10 Gy par jour [124] .

Cette technique permet de délivrer électivement au site tumoral une irradiation à forte dose en respectant le reste de l'encéphale.

Elle peut s'associer à une radiothérapie externe conventionnelle et créer ainsi un surdosage local (boost) [125].

Le principal effet secondaire est la survenue d'une radionécrose focale, source d'un œdème cérébral qui nécessite malgré la corticothérapie une résection dans près d'un cas sur deux.

La curiethérapie reste d'utilisation marginale dans les MC car elle se limite en principe aux MC uniques, supratentorielles, chirurgicalement accessibles (superficielles), de taille inférieure à 6 cm.

Les meilleurs résultats ont été rapportés par Ostertag [126], qui a traité 93 patients en utilisant de l'iode 125 (60 Gy). La médiane de survie fut respectivement de 17 mois dans le groupe traité en première intention en association à une irradiation de l'encéphale in toto, de 15 mois dans le groupe de patients traités par curiethérapie seule et de 6 mois dans les récurrences. L'utilisation de la curiethérapie dans les MC reste encore en phase expérimentale et ne devrait être proposée en première intention que dans le cadre d'essais contrôlés randomisés.

Aucun de nos malades n'a bénéficié d'un traitement par curiethérapie.

### **3- TRAITEMENTS SYSTEMIQUES**

Le traitement systémique prend actuellement une place de plus en plus importante dans la prise en charge des métastases cérébrales .Il est nécessaire de prendre en compte en particulier le volume et le caractère symptomatique ou non des métastases cérébrales et l'évolution de la maladie extracérébrale avant de poser l'indication d'un traitement systémique. L'usage d'un traitement systémique pour la prise en charge de métastases cérébrales peut également s'intégrer dans la prise en charge de tumeur avec menace extra-neurologique. De manière générale, un traitement systémique aura l'objectif de retarder/différer l'usage d'un traitement local, et exceptionnellement de contrôler les lésions.

#### **3-1-Chimiothérapie :**

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. [126]. 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, Mais la principale cause de l'échec du traitement dans ce cas est l'acquisition par la tumeur métastatique d'une chimiorésistance secondaire.

les études pharmacocinétiques ont montré que les agents même hydrosolubles (comme le méthotrexate , le 5-fluorouracil, la bléomycine, le cisplatine, le

cyclophosphamide) pouvaient accéder au site tumoral en raison de l'altération de la barrière hématoencéphalique, de la perméabilité vasculaire accrue qui en découle, et en quantité suffisante pour avoir un effet cytotoxique[128].

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.

C'est le degré d'efficacité sur le cancer primitif qui est le facteur de choix le plus important à prendre en compte [129]. La prise en charge systémique doit donc être basée sur le phénotype de la tumeur initiale.

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. À ce jour, une seule 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. [130].

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)[131].

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 chimiothérapeutiques variés ont été obtenues dans le traitement initial des MC de

choriocarcinomes (70 %)[132] ,de cancers du poumon anaplasiques à petites cellules (70 %)[133], de cancers du sein (50 %)[128-134], mais aussi dans les cancers du poumon non à petites cellules (30 %) ou dans les MC de mélanome malin (30 %)[135] . Certains auteurs recommandent d'utiliser la chimiothérapie en première ligne de traitement dans les MC des cancers les plus chimiosensibles comme les choriocarcinome , 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 [136].

La toxicité de la chimiothérapie intéresse pratiquement tous les organes. La marge est souvent étroite entre la zone thérapeutique et la zone toxique.

43,75% de nos malades ont reçu une chimiothérapie doublet à base de sels de platine ( Cis platine + Etoposide ).

### **3-2-Thérapies Ciblées**

Le développement considérable d'agents ciblés au cours de ces dernières années a permis à un nombre d'essais de tester l'efficacité de certaines molécules dans la prise en charge des MCs dans le cancer du sein et du poumon. En effet, de nombreuses études rétrospectives montrent que l'utilisation l'anticorps monoclonal *Trastuzumab* chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2-positif avec des MC est significativement associé a un allongement de la survie globale et retard le délai d'apparition des MC [138].

L'essai du RTOG 1119 a évalué l'association du *Lapatinib* à l'IET chez les patientes HER2+ métastatiques au niveau cérébral. Cette thérapie permet d'obtenir un double blocage sur le récepteur HER2/neu et les autres voies du récepteur EGFR. Ce dernier essai n'a pas mis en évidence un bénéfice sur la survie [139].

En ce qui concerne le cancer du poumon, les résultats des grands essais randomisés proposent les TKIs : un inhibiteur de tyrosine kinase, comme traitement de première ligne chez les patients avec CBNPC EGFR muté [140]. puisque leur utilisation ont montré un bénéfice en reponse ,survie sans progression et la qualite de vie [141]. Dans un essai de phase II de *Welsh & al*, évaluant l'association d'un anti-EGFR de type *Erlotinib* à la IET chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique au niveau cérébral, il suggérait un bénéfice en survie chez les patients avec un statut EGFR muté [142].Cependant, *Sperduto & al*. [143] n'ont toutefois pas confirmé ce résultat, ils ont observé une moins bonne survie chez les patients traités par du temozolomide (TMZ) ou de l'*Erlotinib* en association avec une IET plus une radiochirurgie stéréotaxique (SRS), contre ceux traités par IET/SRS seule [143].Au final, il n'y a pas d'essai montrant des résultats robustes quant à l'intérêt de l'association des thérapies ciblées à l'IET dans la prise en charge des MC d'un CBNPC .

#### **4- Autres :**

L'hormonothérapie peut être envisagée dans les tumeurs hormonosensibles (cancer du sein, cancer de la prostate) dans l'espoir d'ajouter un élément favorable aux résultats de la radiothérapie et de la chimiothérapie

## VI-Pronostic :

Le pronostic des MC reste sombre. En l'absence de traitement, la médiane de survie (MS) est d'environ 1 mois [144]. Celle-ci est de l'ordre de 3 à 5 mois quand les patients sont traités de manière adéquate.

En effet, plusieurs études ont été menées dans le but d'identifier les principaux facteurs pronostiques de survie après MC. Les résultats ont permis d'établir des scores pronostiques, afin d'adapter les traitements et d'améliorer les protocoles, la stratification et l'interprétation des essais thérapeutiques.

Le score Recursive partitioning analysis (RPA) du groupe RTOG a été proposé par Gaspar ET al en 1997 (tableau 19), dans un essai qui a porté sur 1 200 patients traités par radiothérapie externe [145].

Ce score classe les patients dans l'un des trois groupes pronostics, en fonction de l'âge, du score PS : *performance status* selon l'indice de Karnofsky (KPS) et du contrôle de la maladie extra-cérébrale. La survie est significativement différente entre les 3 groupes avec une médiane à 7.1 mois pour RPA1, 4.2 mois pour RPA 2 et 2.3 mois pour RPA3. Comme le groupe RPA 2 est hétérogène, d'autres études ont proposé d'autres scores pronostic pour mieux stratifier les patients en fonction de la survie attendue [145].

**Tableau 22 : Classification RPA et médianes de survie [145].**

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

### Médianes de survie globale

RPA I : 7.1 mois

RPA II : 4.2 mois

.RPA III : 2.3 mois

Un essai mené par Lagerwaard et al en 1999 sur une cohorte de 1292 patients atteints de métastases cérébrales rapporte une survie médiane de 3.4 mois dont le score établi à partir de trois facteurs pronostiques (*performance status*, importance de l'extension extracérébrale, réponse à une corticothérapie d'induction) . Dans cette étude, les facteurs associés à un bon pronostic sont : un bon score PS, une maladie tumorale systémique limitée, des niveaux normaux de LDH, un âge de moins de 70 ans et pas plus de deux métastases cérébrales. Cette étude a également montré un meilleur pronostic chez les patients atteints de métastases cérébrales secondaires à un cancer du sein, par rapport à ceux atteints de métastases cérébrales provenant d'autres histologies primitives [38].

un nouveau score d'évaluation pronostic gradué (GPA) du groupe RTOG a été proposé par la suite par Sperduto et al sur les données de 1960 patients avec MC de tous primitifs a permis l'identification de quatre sous-groupes de patients de pronostic différents, établis sur la base de quatre paramètres pronostiques (âge , KPS ,nombre de MC et présence ou non de métastases cérébrales) [ 146-147] .

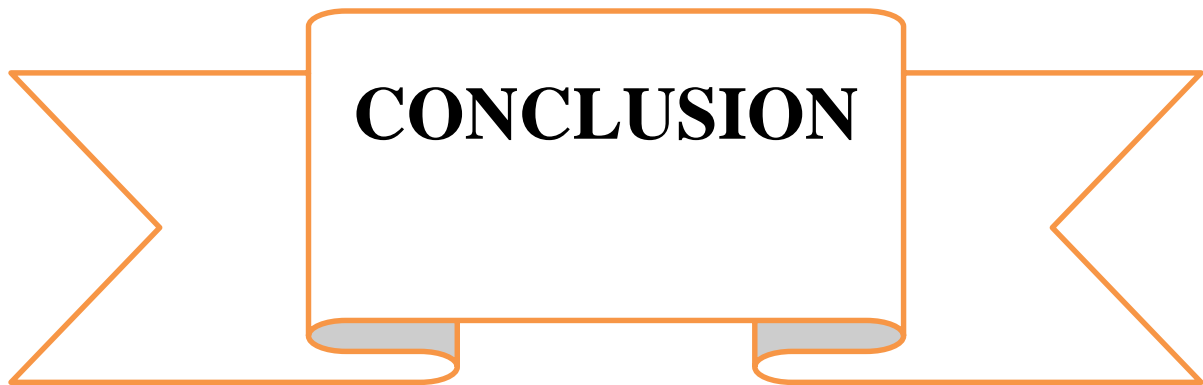
les patients de meilleur pronostique étant ceux dont le score GPA était de 4. Le GPA paraît aussi précis que le RPA. En outre, il est considéré comme étant le moins subjectif, le plus quantitatif, basé sur les données des essais randomisés.(Tableau 20).

**Tableau 23 :Classification GPA[147].**

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

Par ailleurs, il existe quelque rares cas de longue survie (c'est-à-dire plus de dix ans) ont été rapportés dans la littérature. A. BANAYAN et CL. VITAL [154].ont rapporté le cas d'une femme en bonne santé 12 ans après l'ablation chirurgicale d'une MC apparue dix ans après le traitement d'un mélanome.

Dans notre série, la médiane de survie de nos patients était de 6mois ce qui concordant avec les données de la littérature .



**CONCLUSION**

Les métastases cérébrales sont plus fréquentes que les tumeurs cérébrales primitives chez l'adulte. Leur incidence ne cesse d'augmenter du fait de l'allongement de l'espérance de vie des patients , grâce à l'amélioration de la prise en charge des cancers.

A la lumière des données de la littérature, le pronostic des MC souvent sévère tant sur plan vital que fonctionnel c'est pourquoi L'objectif de la prise en charge est ainsi double : allonger la survie des patients et préserver leur qualité de vie.

Le tableau clinique est polymorphe, dépendent de la localisation des métastases cérébrales. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie (TDM) sont les deux méthodes de diagnostic les plus utilisées. L'IRM est toutefois considérée comme supérieure à la TDM dans la détection des métastases cérébrales.

La prise en charge des patients atteintes des métastases tient compte de plusieurs facteurs notamment :l'âge, l'état général des patients, le statut de la maladie extra-cérébrale, le tableau clinique , radiologique et histologique des métastases cérébrales.

Les indications de chirurgie à visée curative ou symptomatique, voire facilitatrice d'un autre traitement, les indications de radiothérapie et de la technique à utiliser, d'un traitement médical et de ses modalités doivent en principe se discuter au sein d'une équipe multidisciplinaire englobant d'un neurochirurgien, d'un oncologue radiothérapeute, d'un oncologue médical ou d'un neuro-oncologue et d'un neuroradiologue .

La chirurgie reste le traitement de référence pour les MC(s) solitaires. L'irradiation encéphalique en totalité (IET) demeure le standard pour les métastases cérébrales multiples . Cependant, la radiothérapie en condition stéréotaxique est de plus en plus recommandée chez des patients sélectionnés. En effet, cette technique permet d'éviter la survenue de toxicité neurocognitive tardive liée à l'IET, tout en assurant un bon contrôle local.

Le traitement systémique prend actuellement une place de plus en plus importante dans la prise en charge des métastases cérébrales ,cependant, il est nécessaire de prendre en compte en particulier le volume et le caractère symptomatique ou non des métastases cérébrales et l'évolution de la maladie extracérébrale avant de poser l'indication d'un traitement systémique.

Ces différentes modalités thérapeutiques des métastases cérébrales, actuellement disponible ,ont permis d'assurer une meilleure qualité de vie pour les patients pris en charge .cependant ,leur effet sur la durée de survie reste faible et le traitement demeure palliatif dans la grand majorité des cas.



## RESUME :

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur 16 patients atteints de métastases cérébrales, colligés au service de neurochirurgie CHU Hassan // de FES sur une période de 06 ans allant du 1er Janvier 2012 au 30 décembre 2019 . Le but de cette étude est d'analyser le profil épidémiologique des métastases cérébrales et les problèmes diagnostiques et thérapeutiques que pose cette pathologie.

La fréquence annuelle de cette affection, dans notre série, était de l'ordre de 2,6 MC/ an

L'âge moyen de nos patients était de 45 ans et 5 mois avec une prédominance masculine (68,75 %). 50% des patients avaient des antécédents de tabagisme et 43,7 % avaient un antécédent de cancer traité

Les métastases cérébrales étaient révélatrices d'un néoplasme jusque-là latent dans 56,25% des cas, celui-ci est dominé par le cancer broncho-pulmonaire (37,5%) et reste inconnue dans 25% des cas.

Le syndrome d'HTIC et les déficits moteurs étaient les symptômes les plus fréquents (81,25% et 62,5%).

100% des patients avaient bénéficié d'une TDM cérébrale et 75% avaient eu une IRM cérébrale complémentaire.

Les lésions étaient uniques chez 56,25% des malades et multiples chez 37,5%.

Leur siège était en sus tentorial chez 75% des malades, sous tentorial chez 18,75 % des malades et sus et sous tentorial chez 6,25% des malades.

L'hypodensité est l'aspect le plus fréquemment rencontré avec 58,8 % des lésions, et la prise de PDC était surtout nodulaire (38,2% des lésions).

Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement par corticoïde , 56,25 % avaient reçu d'un traitement antiépileptique et associée selon les cas au traitement

antalgiques, IPP ,anticoagulants, antipyrétiques et ou antibiotiques. 75% de nos malades ont bénéficié d'un acte chirurgical ;68,7% d'entre eux ont bénéficié d'une exérèse totale, et le reste 6,25 % d'une exérèse partielle. 43,75% de nos patients ont reçu une chimiothérapie et 12,5 % d'une radiothérapie encéphalique conventionnelle.

L'évolution était favorable pour neuf malades soit (56,25%), avec un taux de mortalité 12,5%. l'apparition des métastases extra-cérébrales a été notée chez deux malades soit 12,5% et la récurrence chez un malade soit 6,25% des cas alors que deux malade ont été perdus de vue soit 12,5%.

Malgré les progrès des thérapeutiques antitumorales, le traitement des MC reste palliatif et vise à améliorer la qualité de vie des patients.

## Summary :

We conducted a retrospective study of 16 cases of brain metastasis, collected within the neurosurgery service of UHC Hassan // in FES over a six-year period from January 1, 2012 to december 30,2018. The aim is to analyse the epidemiological profile of the brain metastasis as well as the diagnostic and therapeutic problems of this pathology.

The annual frequency of this affection in our series is 2,6 brain metastasis per year.

The average age of our patients is 45years and 5 months, with a male predominance (68,75 %).

50% of the patients had been addicted smokers, and 43,7% had suffered from a previous treated cancer.

Brain metastasis were indicators of a latent neoplasm in 56,25% of cases. This latter is dominated by broncho-pulmonary cancer (37.5%) and remains unknown in 25% of the cases.

The intracranial hypertension syndrome and motor deficits were the most common symptoms (81,25% and 62.5%).

All patients had performed a brain scanner and 75% had an additional MRI. The lesions were unique in 56,25% of patients and multiple in 37,5%.They were located at the subtentorial in 75% of cases, and infratentorial in 18,75% of cases, subtentorial and infratentorial in 6,25% of cases.

The hypodensity is the most frequently encountered aspect with 58,8 % of lesions, and the form of the injected contrast product was mostly nodular (38,2% of lesions). All patients required corticosteroid therapy, and 56,25% had received antiepileptic therapy. 75% of our patients had surgery; 68,7% of them had an excision totale, and the

rest 6,25% had a partial excision. 43,75% of our patients received chemotherapy and 12.5% of our patients have received conventional brain radiotherapy.

The evolution was favorable for nine patients either (56,25%), the appearance of extracerebral metastasis was noted in two patients(12.5%), and recurrence in one patient(6.25% of cases), while two patient were lost to follow-up(12.5%).

Despite advances in anti-tumor therapeutic, the treatment of BM is palliative and aims only to improve the quality of life of patients.

ملخص

أجرينا دراسة بأثر رجعي على 16 حالة من النقائل المخية التي تم جمعها داخل قسم جراحة الدماغ والأعصاب بالمركز الإستشفائي الجامعي حسن الثاني بفاس على مدى ستة أعوام من 1 يناير 2012 إلى 30 ديسمبر 2018. و تهدف إلى تحليل خصائصها الوبائية والمشاكل التي تعترض تشخيصها و علاجها.

وتيرة هذا المرض في مجموعتنا هي 2,6% حالة سنويا.

فيما يبلغ متوسط العمر عند المرضى والذين يمثل الذكور أغليبيتهم ( 68,75 % ) سنة و 5 أشهر.

وقد بلغت نسبة مدمني التدخين 50 % من المرضى في حين عانت 43,7 % منهم من حالات سرطانية سابقا.

الورم الأولي الأكثر شيوعا هو سرطان الرئة 37,5 % و بينما يبقى هذا الورم مجهولا في 25% من الحالات.

أما الأعراض الأكثر شيوعا فكانت إرتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة و العجز الحركي 81,25% و 62,5 % .

وقد حظي جميع المرضى بتصوير بالرنين المغناطيسي .

إصابات الدماغ كانت أحادية في 56,25 % من الحالات و متعددة في 37,5 % منها.

وتتمركز في أعلى الدماغ في 75 % من الحالات مقابل 18,75 % بحفرة المخ الخلفية و في كلا الموقعين عند 6,25% من

المرضى.

النقص في الكثافة هو المظهر الأكثر مصادفة بنسبة 58,8 % من الحالات و عند حقن مادة التباين تم تسجيل أخذ تباين على شكل

عقدي في 38,2 % من الحالات.

تلقي جميع المرضى علاج بالكورتيكوستيرويد و 56,25 % تلقت علاجا مضادا للصرع .

75% من مرضانا خضع لعملية جراحية خضع 68,7 % منهم إلى الإستئصال الجراحي الكلي و البقية 6,25 %

إلى الإستئصال الجراحي الجزئي

تلقي 43,75 % من مرضانا العلاج الكيميائي و 12,5 % من مرضانا العلاج الإشعاعي التقليدي للدماغ .

وكان التطور مواتيا لتسعة مرضى أي (56,25%) بمعدل وفيات 12,5%. لوحظ ظهور النقائل خارج المخ في مريضين ، أي

12,5% ، وتكرار في مريض واحد ، أي 6,25% من الحالات ، بينما فقد مريضين واحد للمتابعة ، أي 12,5%



**ANNEXES**

## ANNEXE I : FICHE D'EXPLOITATION

### A-IDENTITE :

- Nom :
- N° tél :
- NE :
- Date d'hospitalisation :
- Date de sortie :
- Age :
- Sexe : féminin  masculin
- Profession :
- Origine géographique : urbain  rural

### B-ATCD :

#### ➤ Personnels :

##### -Médicaux :

- ATCD de cancer : oui  non

Si oui préciser : - siège : poumon  Sein  Tube  
digestif  Autres :

- traitée : oui  non

+ Si oui préciser

- Tares : -HTA : oui  non
- Autres : -Diabète : oui  non

##### -Chirurgicaux :

-Toxiques : -Tabagique  oui  non

-Alcoolisme  oui  non

##### -Gynéco-obstétrique :

- Familiaux : Histoire de cancer :  oui  non

+ Si oui préciser

**C-Etude clinique :**➤ **Circonstances de découverte :**

- Primitif connu : oui  non   
Si oui préciser :
- Mode de début : aigu  progressif
- Clinique :
  - Crise d'épilepsie : oui  non
  - Sd d'HTIC : oui  non
  - Sd de focalisation : oui  non   
+ Si oui préciser
  - Sd cérébelleux : oui  non   
+ Si oui préciser :
  - AEG : oui  non
  - Autre : oui  non
- Délai entre Dc des MC et Dc du primitif :

➤ **Examen clinique :**1. **Examen général :**

- Poids : ....Kg ; TA : ..... / .....mmHg ; Temperature : .....°c ; FR : .....cycle/min ;  
Pouls : ...Batt/min.
- Etat général : BEG  ABEG  AEG
- Indice de Karnofsky :

2. **Examen neurologique :**

- GCS à l'admission
- Examen de la nuque
- Examen neurologique :

Position/marche :

Sd cerebelleux : oui  non Sd vestibulaire : oui  non Atteinte des paires craniens  oui  nonAtteinte pyramidal : oui  non 

Autres :

3. **Examen ophtalmologique :**

AV : OD..... OG.....

FO :

**4. Examen somatique :****5. Autres :****D-EXAMENS COMPLEMENTAIRES :****➤ Bilan à la recherche de MC :****▪ Imagerie :**

- TDM :
  - Nb de lésion
  - Localisation
  - Taille
  - Densité tumorale
  - PDC :
  - Œdème péri lésionnel :
  - Effet de masse :
  - Engagement
  - Calcification tumorale :
  - Atteinte osseuse :
  - Hydrocéphalie
  - Discussion diagnostique :

- IRM :

- Marqueurs tumoraux :

**➤ Bilan à la recherche de primitif :**

- Rx thorax :
- TDM thoracique :
- TDM abdominale ou abdomino-pelvienne :
- Endoscopie :
- Autre :

**➤ Bilan biologique :**

- NFS-PLQ :
- Bilan hépatique :
- Bilan rénal :
- Bilan d'hémostase :
- BHE :
- Autre :

**➤ Autre :**

**E-ATTITUDES THERAPEUTIQUES :****❖ Ttt medical :**

- Ttt analgique : oui  non
- Ttt anti œdémateux : oui  non   
+ Si oui préciser :
- Ttt anticonvulsivant : oui  non   
+Si oui préciser : préventif  curatif

**❖ Ttt antitumoral :**

- Chirurgie :
  - Exérèse totale
  - Exérèse partielle :
  - Biopsie
  - Dérivation d'hydrocéphalie :
  - Autre :

## ▪ Radiothérapie :

- protocole :  -Conventionnelle :  -
- protocole :  -Stéréotaxique :  -
- protocole :  - Radio chirurgie :  -
- protocole :  -Curiethérapie :  -
- Aucune

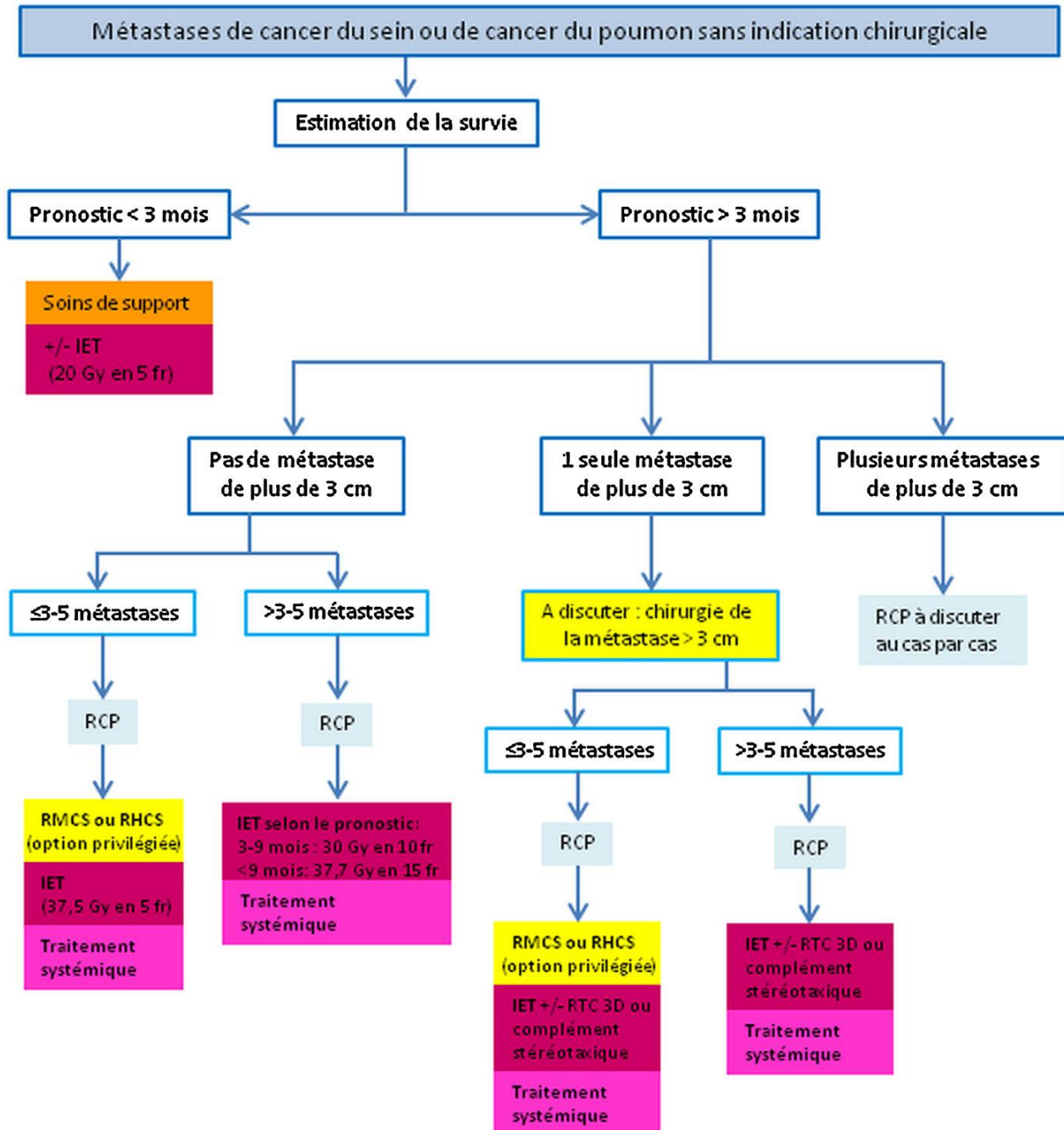
- Chimiothérapie : oui  non   
+Préciser protocole :

- Autres :

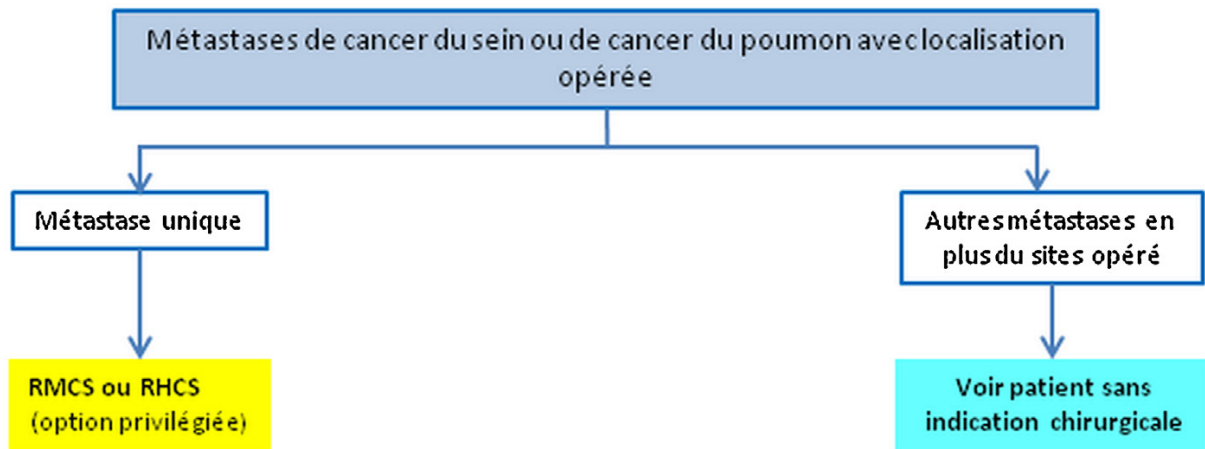


- **A long terme :**
  - ✓ Récidive : oui  non 
    - + Si oui: Même localisation oui  non
    - Unique  multiple
    - Traitée : oui  non
  - ✓ Décès : oui  non
  - ✓ Perdu de vue : oui  non
- **Apparition d'autres métastases extra cérébrales :** Oui  non 
  - + Si oui préciser :
- **Evolution du primitif :**

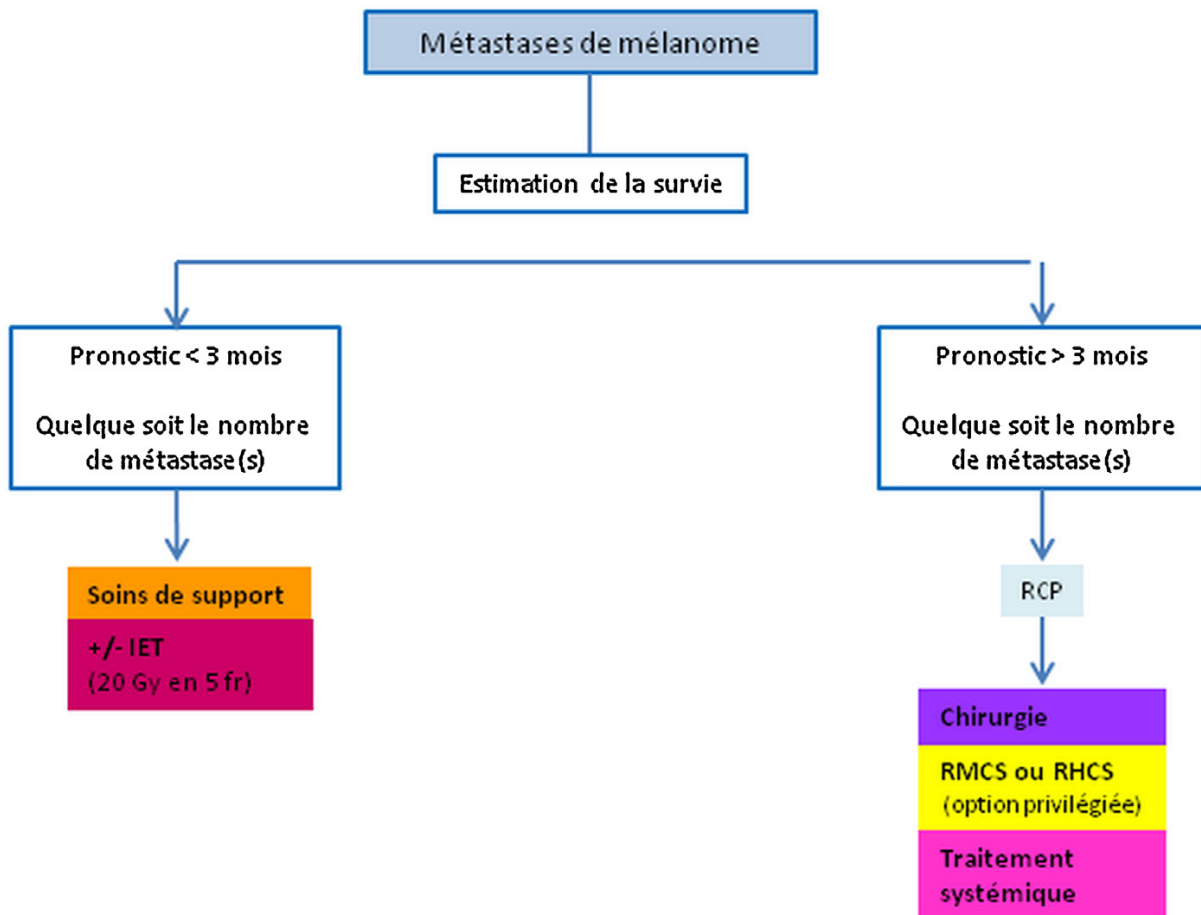
**Annexe II : Recommandations pour le traitement des métastase(s) cérébrale(s) de cancer du sein sans indication chirurgicale[154].**



**Annexe III : Recommandations après chirurgie pour métastase(s) cérébrale(s) de cancer du poumon ou de cancer du sein[154].**



**Annexe IV : Recommandations de traitement des métastases cérébrales de mélanome .Une chirurgie ou une radiothérapie stéréotaxique a visée fonctionnelle peut être parfois discutée même en cas d’orientation vers des soins support seuls [154].**





**BIBLIOGRAPHIE**

- 1- **S. Taillibert and É. Le Rhun.** Février 2015. "Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. " journal Société française de radiothérapie oncologique (SFRO);Cancer/Radiothérapie 19(1):3-9
- 2- **Adeline Gomez .**Approche psychologique de la qualité de vie de patients atteints de métastases cérébrales : temps, émotion et cognition. Thèse Doctorat Médecine France. Université Paul Valéry – Montpellier III 2017MON30092.
- 3- **Métellus. P, Tallet. A , Dhermain. F, Reyns . N, Carpentier. A, Spano. J.-P , Azria. D , Noël. G , Barlési. F , Taillibert. S , Le Rhun. É.** Stratégie globale de prise en charge des métastases cérébrales :une approche multidisciplinaire. journal de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ;Cancer/Radiothérapie 19 (2015) 61-65.
- 4- **Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, Kerkvliet N, Morris VL, Chambers AF, et al.** Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. Am J Pathol. 1998;153(3):865-873.
- 5- **Palmieri D, Chambers AF, Felding-Habermann B, Huang S, Steeg PS.** The Biology of Metastasis to a Sanctuary Site. Clin Cancer Res. 15 mars 2007;13(6):1656-62.
- 6- **Paget S.** The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. Cancer Metastasis Rev. août 1989;8(2):98-101.
- 7- **Leenders W, Küsters B, Pikkemaat J, Wesseling P, Ruiter D, Heerschap A, et al.** Vascular endothelial growth factor-A determines detectability of experimental melanoma brain metastasis in GD-DTPA-enhanced MRI. Int J Cancer. 1 juill 2003;105(4):437-43.

- 8- Glinskii OV, Huxley VH, Glinsky GV, Pienta KJ, Raz A, Glinsky VV. Mechanical Entrapment Is Insufficient and Intercellular Adhesion Is Essential for Metastatic Cell Arrest in Distant Organs. *Neoplasia*. mai 2005;7(5):522-7.
- 9- Paku S, Döme B, Tóth R, Timár J. Organ-specificity of the extravasation process: an ultrastructural study. *Clin Exp Metastasis*. 2000;18(6):481-92.
- 10- Fischer S, Clauss M, Wiesnet M, Renz D, Schaper W, Karliczek GF. Hypoxia induces permeability in brain microvessel endothelial cells via VEGF and NO. *Am J PhysiolCell Physiol*. 1999;276(4):C812-C820. Study." *Brain Research* 1367 (January):
- 11- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. Mars 2011;144(5):646-74.
- 12- Chen EI, Hewel J, Krueger JS, Tiraby C, Weber MR, Kralli A, et al. Adaptation of Energy Metabolism in Breast Cancer Brain Metastases. *Cancer Res*. 15 févr 2007;67(4):1472-86.
- 13- Achal Singh Achrol<sup>1\*</sup>, Robert C. Rennert<sup>2\*</sup>, Carey Anders<sup>3</sup>, Riccardo Soffietti<sup>4</sup>, Manmeet S. Ahluwalia<sup>5</sup>, Lakshmi Nayak<sup>6</sup>, Solange Peters<sup>7</sup>, Nils D. Arvola<sup>8</sup>, Griffith R. Harsh<sup>9</sup>, Patricia S. Steeg<sup>10</sup> and Steven D. Chang<sup>9\*</sup>. Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers* , Article number: 5 (2019)
- 14 : 22- Gavrilocic IT, Posner JB 2005. . " Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. ". *J Neurooncol*;75: 5-14.
- 15- Tabouret .E, Bauchet .L, Carpentier. A. Épidémiologie des métastases cérébrales et tropisme cérébral. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 57-62.
- 16- Le Rhun. É, Dhermain. F, Noël. G, Reyns. N, Carpentier .A, Mandonnet. E, Taillibert. S , Metellus. P. Recommandations de l'Anocef pour la prise en charge des métastases cérébrales. Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ; *Cancer/Radiothérapie* 19 (2015) 66-71.

- 17–Guillermo JS, Emery E, Busson A, Lechapt–Zalcman E, Constans JM, Defer GP. .  
“Traitement actuel des métastases cérébrales”.
- 18–Takahashi JA, Llena JF, Hirano A, juill 1996. . “Pathology of cerebral metastases”.  
Neurosurg Clin N Am.;7(3):345–67.
- 19–Posner JB. . “ Clinical manifestations of brain metastases”. In : Weiss L, Gilbert HA,  
Posner JB eds. Brain metastases. Boston: Hall, 1980 : 189207.
- 20–Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. Adv Neurol  
1978 ; 575–587.
- 21–Takakura K, Sano K, Hojo S. Metastatic tumors of the central nervous system.  
Tokyo : Igaku Shoin, 1982.
- 22–Pratic Fatima. Profil épidémiologique des métastases cérébrales : expérience du  
service de neurochirurgie CHU Mohamed VI Marrakech. thèse Doctorat Médecine,  
Marrakech ;2012, n° 18.
- 23–Zatouli F. Les métastases cérébrales. Thèse Doctorat Médecine, Casablanca ;2004,  
n° 37.
- 24– Simionescu MD. Metastatic tumors of the brain. A follow–up study of 195 patients  
with neurosurgical considerations. J Neurosurg 1960 ; 17 : 361–373.
- 25–Vieth RG, Odom GL. Intracranial metastases and their neurosurgical treatment. J  
Neurosurg 1965 ; 23 : 375–383.
- 26–Hoang–Xuan K, Napolitano M, Cornu P, Delattre JY. Métastases cérébrales et  
leptoméningées des cancers solides : ENCYCLOPÉDIE MÉDICOCHIRURGICALE;1999  
17-255-A-10.
- 27–Bernardo Cacho–Diaz MD , Nydia A. and Lorenzana–Mendoza . Clinical  
manifestations and location of brain metastases as prognostic markers  
neurooncologie Instituto Nacional de Cancerología. san fernando 22 col seccison  
XVI. Mexico City, Mexico. ZC 14,080

- 28–**Katia Bunaux.** Evaluation de l'efficacité de la radiochirurgie dans le traitement des Metastases Cerebrales de plus de 10 CM3. Thèse Doctorat Médecine : Université de Picardie Jules Verne ; Faculté de Médecine D'Amiens ; 2019 ; N° 2019-117.
- 29– **Samai .N , Adjabi. D, Alimi. S , Martani. M, Fadla H , Bouaziz Annaba. M.** Métastases cérébrales : à propos de 66 cas et revue de la littérature. Société de neurochirurgie de langue française / Neurochirurgie 63 (2017) 53-68.
- 30– **Thiam, A.B., Mbaye, M., Thioub, M., Kala, R.G.B., Sy, E.H.C.N., Faye, M., Ali, K.D., Ba, M.C. and Badiane, S.B.** (2019) Brain Metastases: Epidemiological, Clinical, Diagnosis, Treatment and Outcome Features in Dakar. *Open Journal of Modern Neurosurgery*, 9, 410-418.
- 31–**Kallel A, Bailon O, Carpentier AF.** Métastases cérébrales : manifestations cliniques et traitements symptomatiques. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 371-375.
- 32–**Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB.** Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988;45:741-4.
- 33–**van de Pol M, van Aalst VC, Wilmink JT, Twijnstra A.** Brain metastases from an unknown primary tumour: which diagnostic procedures are indicated? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:321-3.
- 34–**Nguyen LN, Maor MH, Oswald MJ.** Brain metastases as the only manifestation of an undetected primary tumor. *Cancer* 1998;83:2181-4.
- 35–**Loos. G , Paulon. R. , Verrelle. P , Lapeyre .M.** Irradiation panencéphalique des métastases cérébrales : la technique d'irradiation influence la dose aux glandes parotides. *Journal de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ; Cancer/Radiothérapie* 16 (2012) 136-139.
- 36–**DeAngelis LM, Posner JB.** Intracranial metastases. In: DeAngelis LM, Posner JB, editors. *Neurologic complications of cancer*. New York: Oxford University Press; 2009. p. 141-193.

- 37-Counsell CE, Collie DA, Grant R. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989-90. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:143-50.
- 38-Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:795-803.
- 39-Stark AM, Stohring C, Hedderich J, et al. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *J Clin Neurosci*. 2011;18:34-8.
- 40- Tallet .A. Métastases cérébrales de cancer du sein. *Journal de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ; Cancer/Radiothérapie* 17 (2013) 708-714.
- 41-Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2004;22(7):1293-300.
- 42- Klausner .G, Troussier .I , Feuvret .L, Jacob .J, Simon. J.-M. ,Malouf. G ,Canova .C.-H. , Lamproglou. I , Borius .P.-Y ,Valéry. C , Rouprêt. M , Cornu .P, Mazon. J.-J , Spano J.-P , Maingon .P. Étude rétrospective monocentrique de la prise en charge des métastases cérébrales de cancer du rein. *Cancer/Radiothérapie* 21 (2017) 681-724.
- 43-Schmida U. D , Honeggerb H.P, Pesciac R. chirurgie des métastases cérébrales. *Forum Med Suisse* No 50 11 décembre 2002 1187.
- 44-Paillas JE, Pellet W. Brain metastases. In : Vinken PJ, Bruyn GW eds. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam : North Holland Publishing Company, 1975 : 201232.
- 45-Nataf F, Emery E, Kehrl P, Seigneuret E. Etude multicentrique neurochirurgicale des métastases cérébrales. *Neurochirurgie* 1999;45:369-74.

- 46–Swift PS, Phillips T, Martz K et al : CT characteristics of patients with brain metastases treated in RTOG study 79-16. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25 : 209-14, 1993.
- 47–Hwang TL, Close TP, Grego JM, Brannon WL, Gonzales F. Predilection of brain metastasis in gray and white matter junction and vascular border zones. *Cancer* 1996;77:1551-5.
- 48–Grand . S , Pasteris . C , Attye .A , Le Bas .J.-F ,Krainik. A. Les différents visages des métastases du système nerveux central. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2014) 95, 908—922.
- 49–Delmaire C, et al. Imagerie des métastases cérébrales. *Cancer Radiother* (2015).
- 50–Drevelegas A. Imaging of brain tumors with histological correlations. Berlin: Springer-Verlag; 2002.
- 51–Weisberg LA. Computerized tomography in intracranial metastases. *Arch Neurol* 1979 ; 36 : 630-634
- 52– Sze G, Shin J, Krol G, Johnson C, Liu D, Deck MD. Intraparenchymal brain metastases : MR versus contrast-enhanced CT. *Radiology* 1988 ;168 :187-194.
- 53– Naggara O, Brami-Zylberbeg F, Rodrigo S, Raynal M, Meary E, Godon-Hardy S, Oppenheim C, Meder JF. Imagerie des métastases cérébrales. *Radiologie* 2006;87:792-806
- 54– Osborn A. Diagnostic imaging :brain Salt lake city :Amersy ; 2004.
- 55– Moritani T, Elkhholm S, Westesson P. Diffusion weighted MR imaging of the brain. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
- 56– Pierot L. RSNA 2004 : neuroradiologie. *J Radiol* 2005;86:868-73.
- 57– Wenz F,Rempp K, Hess T,Debus J, Brix G, Engenhart R et al. Effect of radiation on blood volume in low-grade astrocytomas and normal brain tissue: quantification with dynamicsusceptibility contrast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 187-193

- 58- Talbot J-N, Kerrou K, Gault N, Gutman F, Grahek D, Toubout E et al. La TEP dans les tumeurs malignes cérébrales. *Press Med.* 2006 ;35 :1347-53.
- 59- Vermeere V, Burg S, Wager M, Perdrisot R. Intérêt de la TEP au [18F]-FDG double phase avec acquisition tardive dans la détection des tumeurs cérébrales. *Médecine Nucléaire* 2007 ;31 : 250-261.
- 60- Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastases. *Oncology (Huntingt)* 1999;13:941-54.
- 61- Ruda` R, Borgognone M, Benech F, Vasario E, Soffietti R. Brain metastases from unknown primary tumour: a prospective study. *J Neurol* 2001;248:394-8.
- 62- Ebisu T, Tanaka C, Umeda M et al. Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Imaging* 1996;14:1113-6.
- 63- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N E n g I J M e d* 1990 ; 322 : 494-500
- 64- Cairncross JG, Chernik NL, Kim JH, Posner JB. Sterilization of cerebral metastases by radiation therapy. *Neurology* 1979 ; 29 : 1195-1202
- 65- Hwang TL, Valdivieso JG, Yang CH, Wolin MJ. Calcified brain metastasis. *Neurosurgery* 1993 ; 32 : 451-454
- 66- Ara Callizio JR, Gimenez-Mas JA, Martin J, Lacasa J. Calcified brain metastases from acinar-cell carcinoma of pancreas. *Neuroradiology* 1989 ; 31 : 200
- 67- Lechapt Zalcman. E , Bazille. C , Rousseau. A, Burel-Vandenbos . F, Pierga . J.-Y .Analyse histologique et moléculaire des métastases cérébrales. *journal de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ; Cancer/Radiothérapie* 19 (2015) 10-15.
- 68- Patel RR, Mehta MP. Targeted therapy of brain metastases:improving the therapeutic ratio.*Clin Cancer Res* 2007;13:1675-83

- 69- **De Angelis LM.** Management of brain metastases. *Cancer Invest* 1994 ; 12 : 156-165
- 70- **Posner JB.** Brain metastases :1995. A brief review. *J Neurooncol* 1996 ;27 :287-93.
- 71- **Association Nationale des Neuro-Oncologues d'Expression Française(ANOCEF).** METASTASES CEREBRALES DE L'ADULTE 2019.
- 72- **Weissman DE.** Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review. *J Clin Oncol* 1988;6:543-51.
- 73- **Weinstein JD, Toy FJ, Jaffe ME, Goldberg HI.** The effect of dexamethasone on brain edema in patients with metastatic brain tumors. *Neurology* 1973;23:121-9.
- 74- **Vecht CJ.** Clinical management of brain metastasis. *J Neurol* 1998;245:127-31.
- 75- **Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al.** Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1886-93.
- 76- **Schiff D, DeAngelis LM.** Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer* 1994;73:493-8.
- 77- **Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, Fine HA, Black PM, Wen PY.** Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology* 1993;43:1111-4.
- 78- **Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villa S et al.** Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 134-141.
- 79- **Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S et al.** A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol.* 2013 ; 31: 65-72.

- 80–Vecht CJ, Haaxma–Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583–90.
- 81–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;78:1470–6.
- 82–Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence–based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010; 96: 45 –6.
- 83–Patchell et al., Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*, 1998. 280 (17): p. 1485–9.
- 84–Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG 2nd, Deming R, Burri SH, Ménard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jul 26;316(4):401– 409.
- 85–Roberge D, Parney I, Brown PD. Radiosurgery to the postoperative surgical cavity: who needs evidence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jun 1;83(2):486–93.
- 86–Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, Settle S, Prabhu SS, Lang FF, Levine N, McGovern S, Sulman E, McCutcheon IE, Azeem S, Cahill D, Tatsui C, Heimberger AB, Ferguson S, Ghia A, Demonte F, Raza S, Guha–Thakurta N, Yang J, Sawaya R, Hess KR, Rao G. Post–operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single–centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1040–1048.

- 87-Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, Greenspoon J, Parney IF, Laack NNI, Ashman JB, Bahary JP, Hadjipanayis CG, Urbanic JJ, Barker FG 2nd, Farace E, Khuntia D, Giannini C, Buckner JC, Galanis E, Roberge D. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1049-1060.
- 88-Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg.* 2009 ; 110: 730-736.
- 89-Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E et al. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain". *NeuroImage.* 2011 ; 56: 992-1000.
- 90-Sanmillan JL, Fernández-Coello A, Fernández-Conejero I, Plans G, Gabarrós A. Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region. *J Neurosurg.* 2017 Mar;126(3):698-707.
- 91-Soffiatti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017 Feb 1;19(2):162- 174.
- 92-Emery E, Redondo A, Rey A. Traitement chirurgical des métastases cérébrales. *Neurochirurgie* 1999 ;45,n°5 :375-381.

- 93–Tummarello D, Porfiri E, Rychlicki F, Miseria S, Cellerino R. Non small cell lung cancer: neuroresection of the solitary intracranial metastasis followed by radiochemotherapy.  
Cancer 1985 ; 56 : 2569–2572
- 94–Zacest AC, Besser M, Stevens G, Thompson JF, McCarthy WH, Culjak G. Surgical management of cerebral metastases from melanoma :outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. Neurosurg 2002 ;96(3) :552–8
- 95–Kehrli P. Epidémiologie des métastases cérébrales. Neurochirurgie 1999;45:357–63.
- 96–Raskin R, Weiss SR, Manning JJ, Wermuth RE. Survival after surgical excision of single metastatic brain tumors. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1971 ; 11 : 323–328
- 97–Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. J Neurosurg 1993 ; 79 :210–216 Mussi A, Pistoiesi M, Lucchi M, Janni A, Chella A, Parenti G et al. Resection of single brain metastasis in non small-cell lung cancer: prognostic factors. J Thorac Cardiovasc Surg 1996 ; 112 : 146–153
- 98–Metellus P, Bialecki E, Le Rhun E, Dhermain F. Neurosurgical and radiosurgical decision making in brain metastasis patients in the area of targeted therapies? Chin Clin Oncol. 2015 Jun;4(2):19.
- 99–Ahn JH, Lee SH, Kim S, Joo J et al. Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection. J Neurosurg. 2012 ;116: 984– 993.
- 100–Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. J Neurosurg. 2010 ;113: 181–189.

- 101-Tsao NM, Lloyd N, Wong RKS, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003869.
- 102-Rodrigues G, Eppinga W, Lagerwaard F, de Haan P, Haasbeek C, Perera F, et al. A pooled analysis of arc-based image-guided simultaneous integrated boost radiation therapy for oligometastatic brain metastases. *Radiother Oncol* 2012;102:180-6.
- 103-Haar F, Patterson RH. Surgery for metastatic intracranial neoplasm. *Cancer* 1972 ; 30 : 1241-1245
- 104-Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumors and brain metastases: initial report of Radiation Oncology therapy Group Protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 34 : 647-654.
- 105-Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980 ; 7 : 529-541.
- 106- NGUYEN .JP, YEPES. C, FU .X, KÉRAVEL .Y .Biopsies en conditions stéréotaxiques ; campus de neurochirurgie 2008.
- 107-Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer*. juill 1954;7(4):682-9.
- 108-West J, Maor M. Intracranial metastases: behavioral patterns related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.1980;6(1):11-15. Coia LR. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:229-38.
- 109-Noël G, Tallet A, Truc G, Bernier V, Feuvret L, Assouline A, et al. Radiothérapie encéphalique en totalité des métastases cérébrales : intérêts et controverses dans le cadre d'un référentiel. *Cancer Radiother* 2015;19:30-5.

- 110–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.
- 111–Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483–91.
- 112–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.
- 113–Latorzeff. I , Antoni .D , Gaudaire–Josset .S, Feuvret .L, Tallet–Richard .A,Truc. G , Noël. G. Radiothérapie des métastases cérébrales. *journal de la société française de radiothérapie oncologique ´ (SFRO) ;Cancer/Radiothérapie* 20S (2016) S80–S87.
- 114–Gelber RD, Larson M, Borgelt BB, Kramer S. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer* 1981;48:1749–53.
- 115–Chang BK, Timmerman RD. Stereotactic Body Radiation Therapy: A Comprehensive Review. *Am J Clin Oncol*. déc 2007;30(6):637–44.
- 116–Dhermain F, Reyns N, Colin P, Métellus P, Mornex F, Noël G. [Stereotactic radiotherapy in brain metastases]. *Cancer Radiother* 2015;19(1):25–9.
- 117–Patchell RA, Cirincione C, Thaler HT, Galicich JH, Kim JH, Posner JB. Single brain metastases: surgery plus radiation or radiation alone. *Neurology* 1986 ; 36 : 447–53.
- 118–Auchter RM, Lamond JP, Alexander III E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ;35 : 27–35

- 119-Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, 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;363:1665-72.
- 120-Stockham AL, Ahluwalia M, Reddy CA, Suh JH, Kumar A, Vogelbaum MA, Barnett GH, Murphy ES, Chao ST: Results of a questionnaire regarding practice patterns for the diagnosis and treatment of intracranial radiation necrosis after SRS. *Journal of neurooncology* 2013, 115(3):469-475.
- 121-NOËL G, BOISSERIE G, FEUVRET L, MAZERON J-J. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales : réflexions, controverses et questions sans réponse en 2004 *Bull Cancer* 2004 ; 91 (1) : 81-93
- 122-Bhushan C. "Miliary" metastatic tumors in the brain. *J Neurosurg* 1997 ; 86 : 564-566
- 123-Schliengera M, Nataf F, Hugueta F, Penea F, Foulquier J- N, Orthuona A, et al. Place de l'irradiation stéréotaxique hypofractionnée dans le traitement des métastases cérébrales. *Cancer Radiot* 2010 ;14 : 119-127.
- 124-Mazeron JJ, Boisserie G. Radiothérapie des tumeurs cérébrales. *Rev Prat* 1996; 46 : 443-449.
- 125-Prados M, Leibel S, Barnett CM, Gutin P. Interstitial brachytherapy for metastatic brain tumors. *Cancer* 1989 ; 63 : 657-660.
- 126-Ostertag CB, Kreth FW. Interstitial iodine-125 radiosurgery for cerebral metastases. *Br J Neurosurg* 1995 ; 9 :593-603.
- 127-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.
- 128-Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986 ; 58 : 832-839.

- 129–Grimm SA. Treatment of brain metastases: chemotherapy. *Curr Oncol Rep* 2012;14:85–90.
- 130–Ushio Y, Arita N, Hayakawa T et al. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. *Neurosurgery* 1991 ; 28 : 201–205.
- 131–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 C l i n O n c o l* 1992 ;10 : 1553–1560.
- 132–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 C l i n O n c o l* 1989 ; 7 : 900–903.
- 133–Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J C l i n O n c o l* 1992 ; 10 :1498–1502.
- 134–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.
- 135–Jacquillat C, Khayat D, Banzet P et al. Chemotherapy by fotemustine in cerebral metastases of disseminated malignant melanoma. *C a n c e r C h e m o t h e r P h a r m a c o l* 1990 ; 25 : 263–266.
- 136–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.
- 137–Taillibert .S, Conforti. R, Bonneterre J, Bachelot. T, Le Rhun .E, Bernard–Marty. C. Métastases cérébrales de cancer du sein : traitements systémiques. *Journal de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ; Cancer/Radiothérapie* 19 (2015) 36–42.

- 138- **Dawood S, Gonzalez-Angulo AM.** Progress in the Biological Understanding and Management of Breast Cancer-Associated Central Nervous System Metastases. *The Oncologist.* 1 juin 2013;18(6):675-84.
- 139- **White JR, Moughan J, Kim IA, Peereboom DM, Santos JDL, Sperduto PW, et al.** Abstract OT3-01-08: NRG oncology/RTOG 1119: Phase II randomized study of whole brain radiotherapy with concurrent lapatinib in patients with brain met from HER2-positive breast cancer — A collaborative study of RTOG and KROG (NCT01622868). *Cancer Res.* 15 févr 2016;76(4 Supplement):OT3-01 08-OT3-01-8.
- 140- **Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al.** Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mars 2012;13(3):239-46.
- 141- **Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al.** Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients. *Int J Radiat Oncol.* juill 2010;77(3):655-61.
- 142- **Welsh JW, Komaki R, Amini A, Munsell MF, Unger W, Allen PK, et al.** Phase II Trial of Erlotinib Plus Concurrent Whole-Brain Radiation Therapy for Patients With Brain Metastases From Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 1 mars 2013;31(7):895-902.
- 143- **A Phase 3 Trial of Whole Brain Radiation Therapy and Stereotactic Radiosurgery Alone Versus WBRT and SRS With Temozolomide or Erlotinib for Non-Small Cell Lung Cancer and 1 to 3 Brain Metastases:** Radiation Therapy Oncology Group 0320 [Internet]. [cité 18 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/doc-distant.univlille2.fr/science/article/pii/S0360301612038552>.

- 144--**Berk L.** An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. *Oncology (Huntingt)* 1995;9:1205-12.
- 145-**Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al.** Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 1997;37(4):745-51.
- 146-**Sperduto PW.** What is your patient's GPA and why does it matter? Managing brain metastases and the cost of hope. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2010;77(3):643-4.
- 147-**Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W.** A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1 960 patients in the RTOG .database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 70 : 510-4.
- 148- **CAVALIERE R, SCHIFF D.** Chemotherapy and cerebral metastases: misperception or reality? *Neurosurg. Focus / Volume 22 / March, 2007 .*
- 149-**Métellus P, Faillot T, Guyotat J, Farah W, Bauchet L, Mornex F, Menei P.** place de la chirurgie dans les métastases cérébrales . *Bull cancer* 2013 ; 100 : 51-6.
- 150-**Association Nationale des Neuro6oncologues d'expression Française(ANOCEF).** METASTACES CEREBRALES DE L' ADULTE ; 2018 .
- 151-93. **Bondiau P-Y, Bénézery K, Beckendorf V, Peiffert D, Gérard J-P, Mirabel X, et al.** Radiothérapie stéréotaxique robotisée par CyberKnife®: aspects techniques et indications. *Cancer/Radiothérapie.* nov 2007;11(6-7):338-44
- 152-**Mathilde Wagner .** Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière – Charles Foix, Service de radiologie polyvalente et oncologique, Paris, France ; Sorbonne Université, INSERM, CNRS, LIB, 43-87 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
- 153-**La société de neurochirurgie française** (<http://neurochirurgie.nursit.com/>)

154-Le Rhun. É, Dhermain. F, Noël. G, Reyns. N, Carpentier .A, Mandonnet. E, Taillibert. S , Metellus. P. Recommandations de l'Anocef pour la prise en charge des métastases cérébrales. Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ;Cancer/Radiothérapie 19 (2015) 66-71.

