

Chirurgie des métastases cérébrales

U. D. Schmid^a, H. P. Honegger^b, R. Pescia^c

Introduction

Les patients ayant un carcinome, selon l'histologie de la tumeur primitive (TP) et la durée de leur maladie, ont des métastases cérébrales dans 20–40% des cas. Pour lutter contre le sur-traitement, mais aussi contre le nihilisme thérapeutique, l'indication aux différentes formes de traitement doit se faire selon un consensus interdisciplinaire d'oncologie, de radio-oncologie et de neurochirurgie/radiochirurgie. Le but majeur est la disparition rapide des symptômes en un minimum de temps et avec un risque thérapeutique le plus faible possible; le but secondaire est de prolonger la survie en bon état clinique.

Distribution et incidence [1]

Les métastases cérébrales de tumeurs primitives (TP) systémiques se nichent à la jonction substance blanche-substance grise, via les artérioles et les capillaires. 10 à 30% des adultes et 6 à 10% des enfants ayant des néoplasies ont des métastases SNC. En fonction de l'incidence

des TP, les métastases cérébrales du carcinome bronchique sont les plus fréquentes, et la TP reste inconnue dans quelque 10% des métastases cérébrales. La probabilité d'une métastatisation cérébrale varie en fonction de la TP (tab. 1), et 80% de ces métastases se situent dans le cerveau, 15% dans le cervelet et 5% environ dans le tronc cérébral.

Les cellules drainées par voie lymphatique et veineuse à partir de la région de la TP passent généralement le poumon comme premier filtre capillaire, elles donnent donc souvent d'abord des métastases pulmonaires ou hépatiques, et secondairement seulement des métastases cérébrales, par la voie artérielle pulmonaire. Le moment de l'apparition de ces métastases cérébrales (tab. 1) dépend donc aussi de la localisation et de l'origine de la tumeur primitive. Si la TP est située dans le poumon, elle se manifeste souvent en même temps que ses métastases; et c'est même parfois le diagnostic de la métastase cérébrale qui fait rechercher la TP pulmonaire. Mais si, par contre, la TP est à distance du filtre capillaire pulmonaire (par ex. sein ou tractus urogénital, mélanome), l'intervalle entre le diagnostic de la TP et l'apparition

Tableau 1. Métastases cérébrales en fonction de la tumeur primitive.

Tumeur primitive (TP)	Décès / TP / an ¹ %	Métastases cérébrales ² % selon TP	% /an ³
Poumon	27	32	46
Sein	8	21	10
Mélanome	2	48	4
Côlon	10	6	3
Foie, pancréas	7	5	2
Prostate	6	6	2
Leucémie	3	8	1
Rein	2	11	1
Lymphome	4	5	1
Sarcome	1	15	1
Organes génitaux féminins	4	2	1
Thyroïde	0,2	17	0,2
Autres / inconnus	27	19	28
Total	100		100

¹ Décès par tumeur primitive. 100% = 535 825 patients décédés de tumeurs malignes (USA).

² % par tumeur primitive = probabilité d'avoir des métastases cérébrales en présence de telle ou telle tumeur primitive.

³ % par an = probabilité de découvrir une certaine tumeur primitive en présence d'une métastase cérébrale.

^a Neurochirurgie, Stadtspital Triemli, et Clinique Im Park, Zurich

^b Division d'Oncologie médicale, Stadtspital Triemli, Zurich

^c Service de Radio-Oncologie et Médecine nucléaire, Stadtspital Triemli, Zurich

des métastases cérébrales est souvent plus long, ou ces métastases sont moins probables. Les carcinomes intra-abdominaux font donc rarement des métastases cérébrales, et plus tardivement, peut-être du fait que leur dissémination hémotogène doit traverser deux filtres en série (foie, poumon).

Les métastases cérébrales sont uniques chez 53% des patients, et multiples chez 47%, et il s'écoule en moyenne 12 mois entre le diagnostic de la TP et celui de la métastase cérébrale (3 mois pour le carcinome bronchique qui n'est pas à petites cellules et 53 mois pour le cancer du sein). La survie des patients ayant des métastases SNC est généralement brève, 4 mois en moyenne, un peu plus longue pour les métastases solitaires, et beaucoup plus courte pour les métastases multiples.

Clinique [1]

Les symptômes des métastases cérébrales apparaissent généralement *progressivement* en quelques semaines ou mois, et rarement sur le mode aigu (quelques jours) ou apoplectiforme. Ils reflètent soit une atteinte cérébrale diffuse avec symptômes d'hypertension intracrânienne (céphalées, nausée, vomissements, stase papillaire) et démence, ou une atteinte focale de certaines zones cérébrales éloquentes (sensibilité-motricité, langage, champ visuel, coordination, épilepsie). Une atteinte cérébrale *lentement progressive* est par ex. le fait d'une compression directe de cellules cérébrales ou d'un œdème, et rarement celui d'une infiltration. Une atteinte cérébrale *aiguë* est souvent l'expression d'un

obstacle à l'écoulement du liquide céphalo-rachidien avec hydrocéphalie occlusive, ou d'une hémorragie intra- et péricytomurale.

Tomographie par résonance magnétique

La tomographie par résonance magnétique (TRM) est la méthode de choix de la mise en évidence des lésions intracérébrales de la taille de 3–5 mm, et elle permet de visualiser une éventuelle atteinte méningée. Les métastases cérébrales microscopiques par contre ne peuvent se voir à la radiologie, raison pour laquelle la TRM ne permet pas d'exclure formellement toute métastase cérébrale.

Les métastases cérébrales (tab. 2) sont *pour la plupart nettement délimitées, rondes et solides*; elles sont plus rarement mal délimitées, polycycliques ou kystiques. A la TRM native, elles sont soit hyperintenses soit hypo-intenses par rapport au parenchyme cérébral normal, et la captation du produit de contraste (gadolinium) est généralement importante, homogène (si la perfusion tumorale est régulière), mais parfois aussi en anneau et inhomogène (s'il y a nécrose centrale). Les métastases sont la plupart du temps entourées d'une large bande d'œdème péricytomural. Par rapport au foyer rond lui-même, cela peut faire très souvent penser à un processus expansif.

Tableau 2.
Diagnostic différentiel radiologique-clinique des foyers ronds intracérébraux.

	Métastase	Méningiome	Abcès	Glioblastome
Forme	ronde	ronde	ronde	rarement ronde
Délimitation	nette	nette	nette	rarement nette
Contraste TRM	homogène (anneau)	homogène	anneau	homogène – anneau
Capsule	épaisse	–	fine	fine à épaisse
Nombre	≥1	généralement 1	≥1	généralement 1
Œdème	+++	+++	+++	+++
Localisation	superficielle– profonde	superficielle	superficielle– profonde	superficielle– profonde
Infiltration	généralement ∅	uniquement dure-mère	généralement ∅	cerveau / épendyme
Maladie de base	TP	généralement ∅	sepsis, inflamma- tion de base	∅
Symptômes neurol.	rapides	lents	rapides	généralement lents
Laboratoire	(marqueur tumoral)	aucun	signes infectieux	aucun

Diagnostic différentiel des foyers ronds cérébraux

La distinction entre métastase cérébrale et autres processus expansifs intracérébraux n'est pas toujours aisée, même à la TRM. Contrairement à une métastase, le *méningiome* est la plupart du temps solitaire, en surface, son contraste est homogène, il est situé à des endroits typiques de la dure-mère, il n'y a pas de tumeur primitive, les symptômes apparaissent progressivement et restent souvent discrets. Un *abcès*, par contre, est souvent multiple, presque toujours circulaire avec des bords contrastés fins, la maladie de base est souvent connue, il y a des signes d'infection, raisons pour lesquelles les patients sont souvent gravement malades cliniquement. Le *glioblastome*, lui, est souvent polycyclique et solide, inhomogène, infiltrant, il peut aussi imiter un abcès ou une métastase, mais il n'y a pas de maladie systémique de base.

Tout cela donne donc des *difficultés de diagnostic différentiel* non négligeables, surtout si le processus est radiologiquement rond, solitaire, nettement délimité, kystique avec une capsule solide et sous-cortical, mais en l'absence de TP et de signes inflammatoires. Dans ce cas, soit la biopsie directe, qui fait courir le risque de complication intracrânienne, soit la recherche d'une tumeur extracrânienne, avec biopsie également, donneront le diagnostic.

Démarche diagnostique en cas de suspicion de métastases cérébrales [1, 2]

En principe, il est possible de suspecter un processus métastatique pour la plupart des foyers ronds cérébraux avec une grande probabilité (tab. 2). La confirmation de l'histologie présumée de la métastase cérébrale se fait indirectement par la recherche d'autres métastases, de la TP et de l'éventuelle biopsie du foyer extracrânien découvert.

Il faut connaître trois caractéristiques pour la recherche de cette TP, à savoir son incidence (tab. 1, colonne 1), la probabilité qu'elle fasse des métastases cérébrales (tab. 1, colonne 2) et la probabilité qui en découle qu'une certaine TP (encore à découvrir) soit la cause d'une métastase cérébrale connue (tab. 1, colonne 3).

En recherchant la maladie de base systémique encore inconnue (y compris une cause non métastatique), il est judicieux de s'orienter d'après la probabilité théorique du tableau 1 pour la séquence des étapes diagnostiques, éventuellement de faire varier cette séquence en fonction d'une liste de priorités la voulant différente. Sont indispensables l'anamnèse et l'examen clinique, dont l'inspection de la peau et des muqueuses (mélanome), la palpation des ganglions lymphatiques, l'examen rectal et le laboratoire large, sans oublier les marqueurs tumoraux.

Ce n'est que si la radiologie (par ex. TC, TRM, échographie), l'endoscopie (par ex. broncho-, gastro-, colo- et cystoscopie) et les examens tissulaires de foyers extracérébraux suspects (biopsie, cytologie par lavage) ne permettent pas de trouver une TP qu'il faut envisager une *biopsie stéréotactique de la métastase céré-*

Tableau 3.
Conditions/indications à la chirurgie à ciel ouvert des métastases cérébrales.

Patient	tumeur primitive sous contrôle / guérie espérance de vie après exérèse curative de la métastase cérébrale par ex. >6 mois absence de métastases systémiques, contrôlée opérabilité interniste (anesthésie) / traitement intensif déficit neurologique malgré stéroïdes
Status local	métastase solitaire diamètre >3 cm, volume >25 cm ³ menace de complication locale secondaire: risque de hernie (métastase fosse postérieure) hydrocéphalie occlusive (métastase fosse postérieure) localisation opérable (sans lésion supplémentaire de la métastase accessible)
Histologie	histologie inconnue (au lieu de la biopsie) processus radiorésistant

le cas dans env. 95%), les symptômes neurologiques disparaissent la plupart du temps d'un coup après traitement de l'œdème et exérèse du processus expansif. Si la TP est contrôlée, les survies à 1, 2 et 3 ans sont resp. de 34, 19 et 12% (par ex. cancer du sein). Si l'exérèse tumorale n'est que partielle, la survie est aussi basse que sous radiothérapie seule.

Le *concept technique de la résection tumorale à ciel ouvert* en neurochirurgie est différent de celui de la chirurgie viscérale ou de l'orthopédie, et ceci en raison de:

- la «radicalité» limitée de l'exérèse des métastases
- la difficulté technique de la «résection en bloc» de la tumeur.

Dans la chirurgie extracérébrale, la radicalité locale de l'intervention vise l'exérèse de la tumeur, de son environnement éventuellement infiltré et de ses métastases potentielles à proximité (voies lymphatiques), et l'ouverture de la tumeur elle-même est évitée dans toute la mesure du possible pour prévenir la dissémination secondaire.

Dans la *chirurgie des métastases cérébrales*, les cellules résiduelles, ou une dissémination tumorale iatrogène dans les environs et dans l'espace sous-arachnoïdien, ne peuvent être exclues en toute sécurité. Il n'y a pas d'intervention à ciel ouvert radicale sur des métastases cérébrales, selon des critères oncochirurgicaux stricts. Il s'agit de se limiter à l'exérèse tumorale même, en enlevant éventuellement une fine couche gliale péri-tumorale. D'autre part, il n'est souvent pas possible d'extraire la tumeur intracapsulaire (sans l'ouvrir) de sa localisation

cérébrale. En règle générale, une tumeur relativement volumineuse est retirée du cerveau par fragments à travers une fine fente d'accès. La raison de cette situation oncologiquement insatisfaisante est qu'une exérèse tumorale en une pièce, avec son «environnement sain», peut être associée à une lésion de régions cérébrales importantes. La détérioration neurologique postopératoire est un prix trop lourd payer en fonction de la survie brève, et du temps de réadaptation trop bref également après une éventuelle lésion cérébrale iatrogène.

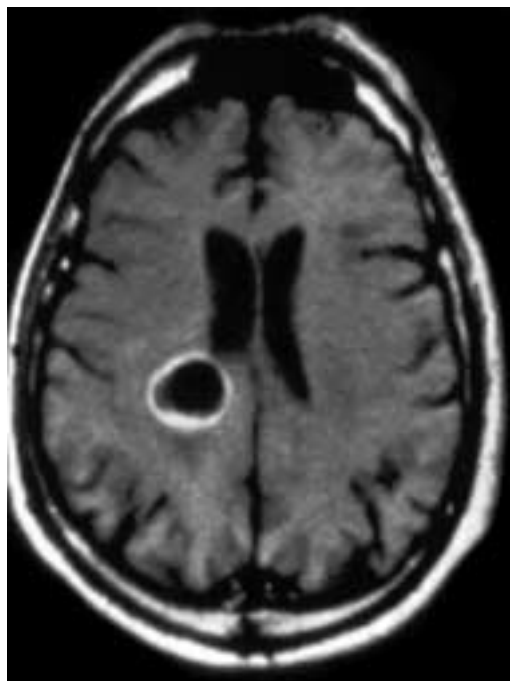
Résection tumorale à ciel ouvert et radiothérapie adjuvante [1, 2, 4, 5]

Pour les raisons conceptuelles ci-dessus, mais aussi à cause du traitement parallèle de métastases cérébrales non encore manifestes, la résection tumorale à ciel ouvert est généralement suivie actuellement de l'irradiation fractionnée du cerveau à titre adjuvant. L'association microchirurgie et radiothérapie postopératoire prolonge significativement la survie des patients ayant des métastases cérébrales solitaires, et corrige durablement la symptomatologie neurologique, pour autant que la TP systémique soit sous contrôle et qu'il n'y ait aucune récurrence de métastases à craindre. Dans de telles situations, la *survie moyenne* est de 10-21 mois, ou de 70% à 1 an, de 41% à 2 ans et de 30% à 3 ans.

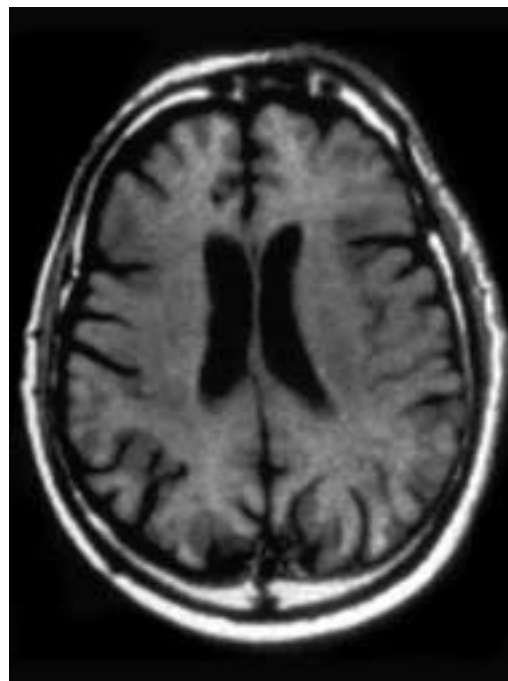
Tableau 4. Conditions/indications à la radiochirurgie cérébrale.

Patient	tumeur primitive sous contrôle / guérie espérance de vie après exérèse curative de la métastase cérébrale par ex. >6 mois absence de métastases systémiques, contrôlée opérabilité pendant 2-3 heures en décubitus dorsal sous anesthésie locale pas de gros déficit neurologique
Status local	métastase solitaire ou 2-4 métastases multiples diamètre ≤3 cm, volume <25 cm ³ aucune menace de complication secondaire comme: risque de hernie (métastase fosse postérieure) hydrocéphalie occlusive (métastase fosse postérieure) n'importe quelle localisation cérébrale récurrence locale après chirurgie à ciel ouvert récurrence(s) après radiothérapie cérébrale transcutanée récurrence(s) après radiochirurgie
Histologie	en général histologie / TP connue (sinon biopsie au préalable) processus radiorésistant ou radiosensible

Figure 2. Indication typique à la radiochirurgie stéréotactique (rangée du bas): petite métastase isolée profonde d'un adénocarcinome connu avant l'opération (a) et 8 mois après traitement par Gamma Knife (b). (Avec l'aimable soutien d'Elektra, Leksell Gamma Knife, Clinique Hirslanden Im Park, Zurich, Dr E. Taub.)



a



b

Radiochirurgie (tab. 4; fig. 2) [1, 2, 4–7]

La radiochirurgie est une alternative non invasive très prometteuse à la chirurgie à ciel ouvert. Ce traitement est particulièrement indiqué pour les foyers ronds isolés, ne dépassant pas un diamètre de 3 cm ou un volume de 25 cm³, et beaucoup moins pour plus de 3–4 métastases en même temps.

En radiochirurgie, le processus est traité par irradiation hyperfocalisée, unilatérale, en ambulatoire ou lors d'un bref séjour hospitalier, de 2–3 jours par ex. Ce qui peut se faire soit par un accélérateur linéaire modifié (LINAC), dont disposent plusieurs centres de radiothérapie, soit par Gamma Knife, beaucoup utilisé en Allemagne, et en Suisse à la clinique Hirslanden «Im Park» de Zurich (pris en charge par les caisses maladie depuis le 1 janvier 1999).

Ces deux méthodes ont en commun le principe que la tumeur est irradiée en une seule séance par de nombreuses doses unitaires axées différemment sur la tumeur, très limitées, avec des doses unitaires non critiques pour le cerveau environnant, ciblées en sorte que la tumeur elle-même reçoive la dose critique (nécrosante) de rayons, avec courbe d'isodose très déclive vers l'extérieur.

L'avantage de ce traitement sur la radiothérapie transcutanée seule, ou sur une radiothérapie adjuvante après opération à ciel ouvert, est sa durée, qui passe de 6–8 semaines à 2–3 jours. Ce qui est d'autant plus important, vu que les patients ayant une tumeur métastatique ont

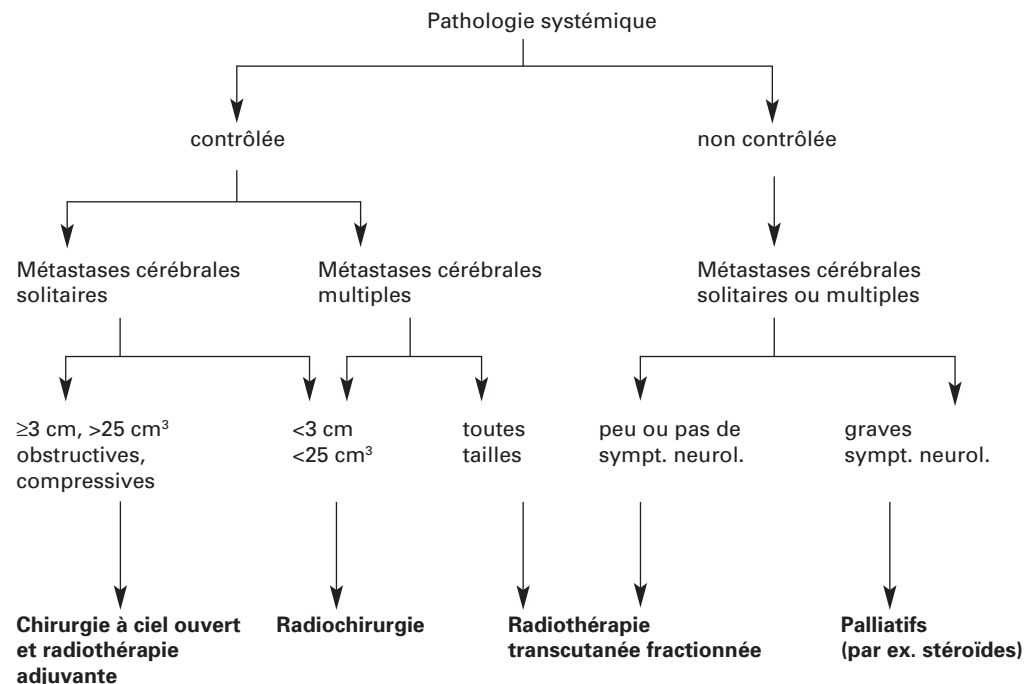
une espérance de vie limitée, de quelques mois à quelques années. Un autre avantage est l'incidence minimale de complications, comparativement à la chirurgie à ciel ouvert, mais aussi à la radiothérapie transcutanée. Contrairement à la chirurgie à ciel ouvert, il s'agit en plus d'une forme de traitement potentiellement «radicale» du point de vue oncologique (irradiation calculable des tissus péri-tumoraux immédiats, pas de dissémination cellulaire iatrogène).

Mais la radiochirurgie (sans diagnostic confirmé par biopsie et si TP inconnue) présente l'inconvénient d'être «en aveugle», ce qui n'est pas le cas de la chirurgie à ciel ouvert. Et par rapport à la radiothérapie transcutanée, la radiochirurgie présente également l'inconvénient de ne traiter que le foyer radiologiquement visible (comme l'opération à ciel ouvert sans radiothérapie adjuvante), et pas les autres métastases cérébrales éventuellement encore cachées, raison pour laquelle elle n'est pas indiquée pour les lymphomes non hodgkiniens et le carcinome bronchique à petites cellules.

C'est pourquoi la radiochirurgie, tout comme la chirurgie à ciel ouvert, doit à notre avis être réservée aux patients dont la maladie de base est sous contrôle, et qui n'ont qu'une métastase, ou très peu de métastases visibles dans le cerveau.

Un contrôle local de la tumeur par radiochirurgie seule est possible dans 82–94% des cas, selon la série, et la survie moyenne est de 6 à 11 mois. La radiochirurgie est également indiquée pour le traitement des métastases dites radio-résistantes (à la radiothérapie transcutanée)

Figure 3.
Organigramme: fondement de
décision pour le traitement des
métastases cérébrales.



(mélanome, hypernéphrome, sarcome) et des lésions inaccessibles à la chirurgie à ciel ouvert. Les *complications immédiates* de la radiochirurgie ne sont pas si rares ($\leq 10\%$) et consistent

en céphalées (sur œdème), déficits neurologiques et crises d'épilepsie. Les complications tardives, en plus de l'alopecie régionale, sont la radionécrose (5–10%) avec les mêmes symptômes neurologiques.

La radiothérapie transcutanée adjuvante après radiochirurgie peut encore probablement améliorer le contrôle local de la tumeur, et elle diminue l'incidence d'autres métastases cérébrales; mais elle ne semble pas améliorer la survie, vu la progression de la maladie de base. Sous un tel traitement, une prolongation de la survie n'est à prévoir que chez des patients sans tumeur extracrânienne active. Parle contre la radiothérapie transcutanée adjuvante après radiochirurgie le fait qu'elle supprime les avantages importants de la radiochirurgie: durée très courte du traitement, pas de risque de radiotoxicité généralisée.

La radiochirurgie peut théoriquement être *renouvelable* si de nouvelles métastases apparaissent. Et la *radiochirurgie* peut également être *adjuvante*, s'il y a des récurrences métastatiques ou après échec de la radiothérapie transcutanée ou de la chirurgie à ciel ouvert.

Quintessence

- Une métastase cérébrale est l'expression d'une pathologie tumorale à un stade avancé, avec une survie brève. Le délai pour les traitements et la guérison de leurs complications est bref.
- Avant tout traitement d'une métastase cérébrale, il faut une approche interdisciplinaire (tumor board) radio-oncologique, oncologique, neurochirurgicale/radiochirurgicale.
- En raison de la survie brève, il faut rechercher le traitement qui prend le minimum de temps et fait courir le minimum de risques.
- (Cortico)thérapie symptomatique: maladie de base non contrôlée, âge avancé, métastases cérébrales multiples, mauvais status neurologique et/ou général.
- Radiothérapie transcutanée seule: métastases cérébrales multiples, bon status neurologique et/ou général, processus systémique plus ou moins contrôlé.
- Biopsie stéréotactique: tumeur primitive inconnue, foyer rond cérébral ou maladie de base inhabituels.
- Chirurgie à ciel ouvert / radiothérapie adjuvante: volumineuse métastase solitaire superficielle ($\varnothing > 3$ cm, volume > 25 cm³), bon status neurologique et/ou général, processus systémique contrôlé.
- Radiochirurgie (Gamma Knife, LINAC): 1 à 4 petites métastases ($\varnothing < 3$ cm, volume < 25 cm³), en profondeur, «radiorésistantes», récurrence (après chirurgie à ciel ouvert ou radiochirurgie, radiothérapie du cerveau), bon status neurologique et/ou général, processus systémique contrôlé.

Chimiothérapie [2, 8]

Le rôle de la chimiothérapie n'est pas suffisamment étudié, et elle n'est que rarement utilisée dans le traitement des métastases SNC. La barrière hémato-encéphalique fait traditionnellement obstacle au passage de nombreux chimiothérapeutiques. Mais elle est souvent partiellement perméabilisée par les métastases SNC. Les métastases SNC de TP particulière-

ment chimiosensibles répondent, selon les études cliniques. Il s'agit du cancer du sein et du carcinome bronchique à petites cellules, des tumeurs gonadiques et des lymphomes non hodgkiniens. De manière générale, il est pos-

sible de tenter une chimiothérapie initiale seule (sans radiothérapie du cerveau en parallèle) pour les métastases SNC de *TP chimiosensibles*, et les récurrences métastatiques sont parfois traitées par chimiothérapie (après radiothérapie).

Références

- 1 Kaye A, Laws E. Brain Tumors. Tokyo: Churchill Livingstone;1995.
- 2 De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S. Cancer. Principles and Practice of Oncology. London: Lippincott Williams and Wilkins;2001.
- 3 Gross M, Klauss H, Engenhardt R. Strahlentherapeutisches Management von Hirnmetastasen. Onkologie 2000;6:948-58.
- 4 Schackert G, Steinmetz A, Sobottka S. Neurochirurgische Therapie der Hirnmetastasen. Onkologie 2000;6:939-47.
- 5 Reulen H, Spuhler A. Therapie von Hirnmetastasen aus neurochirurgischer Sicht. Münch Med Wschr 1995;137:477-82.
- 6 Ganz J. Gamma Knife Surgery. Wien, New York: Springer;1997.
- 7 Siegfried J, Haller D, Heinzel F, Landolt AM, Lomax N, Scheib S, et al. Gamma-Knife im Dienste der Neurochirurgie. Schweiz Med Wochenschr 1997;128:115-22.
- 8 Korfel A, Thiel E. Chemotherapie zerebraler Metastasen solider Tumoren. Onkologie 2000;6:959-65.