



## What is the place of surgery in the management of brain metastases in 2020?

This is the peer reviewed version of the following article:

*Original:*

Cebula, H., Todeschi, J., Le Fevre, C., Antoni, D., Ollivier, I., Chibbaro, S., et al. (2020). What is the place of surgery in the management of brain metastases in 2020?. *CANCER RADIOTHERAPIE*, 24(6-7), 470-476 [10.1016/j.canrad.2020.05.008].

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/11365/1280554> since 2024-12-11T21:24:29Z

*Published:*

DOI:10.1016/j.canrad.2020.05.008

*Terms of use:*

Open Access

The terms and conditions for the reuse of this version of the manuscript are specified in the publishing policy. Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license.

For all terms of use and more information see the publisher's website.

(Article begins on next page)

# **Quelle est la place de la chirurgie dans la prise en charge des métastases cérébrales en 2020 ?**

## ***What is the place of surgery in the management of brain metastases in 2020?***

Hélène CEBULA <sup>1\*</sup>, Julien TODESCHI <sup>1</sup>, Clara LE FÈVRE <sup>2</sup>, Delphine ANTONI <sup>2</sup>, Irène OLLIVIER <sup>1</sup>, Salvatore CHIBBARO <sup>1</sup>, Georges NOËL <sup>2</sup>, François PROUST <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de neurochirurgie, hôpital de Hautepierre, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg, France

<sup>2</sup> Service de radiothérapie, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, 17, rue Albert-Calmette, 67200 Strasbourg, France

\*Auteur correspondant : CEBULA H ; [helene.cebula@hotmail.fr](mailto:helene.cebula@hotmail.fr)

### **Résumé**

Les métastases cérébrales représentent les tumeurs cérébrales les plus fréquentes et sont associées à un pronostic sombre. La prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales est devenue plus fréquente en raison de l'augmentation de l'incidence de ces tumeurs, du meilleur traitement de la maladie systémique et de l'amélioration des techniques chirurgicales. Le traitement nécessite une approche multidisciplinaire et devient plus complexe en raison de l'émergence de nouvelles thérapies systémiques et des progrès de la neurochirurgie et de l'oncologie radiothérapie. Le traitement chirurgical conserve un rôle indispensable afin d'obtenir un diagnostic histologique, d'améliorer rapidement les symptômes neurologiques et la qualité de vie du patient par l'amélioration de l'encéphalopathie induite. Une analyse du rôle et des indications de la chirurgie chez les patients atteints de lésions cérébrales métastatiques est essentielle pour améliorer la prise en charge de cette population croissante.

### **Mots clés**

Métastases cérébrales, Chirurgie, Survie globale, Thérapie ciblée

### **Abstract**

Brain metastases are the most common intracranial tumors and are associated with a dismal prognosis. The management of patients with brain metastases has become more important because of the increased incidence of these tumours, the better treatment of the systemic disease and the improvement of surgical techniques. The treatment requires multidisciplinary approaches and become complex

because of new emerging systemic therapy and advancements in neurosurgery and radiation oncology. The surgical treatment has an indispensable role to obtain a tissue diagnosis, in relieving intracranial effect mass and improving neurological status by improving induced encephalopathy. An understanding of the role and indications of the surgery in patients with metastatic brain lesions is essential for the effective management of this growing population.

## **Keyword**

Brain metastasis, Surgery, Overall survival, Targeted therapy

## **1. Introduction**

La métastase cérébrale constitue une étape oncologique majeure dans la vie d'un patient porteur d'une néoplasie. L'allongement de la médiane de survie du cancer et le développement de l'imagerie moderne détermine une augmentation de la prévalence des métastases cérébrales qui en fait la première tumeur cérébrale. Le cerveau constitue un sanctuaire pharmacologique par la présence de la barrière hématoencéphalique altérant l'efficacité des chimiothérapies.

Une métastase cérébrale se développera chez 20 à 40% des patients atteints d'une tumeur primitive (1). La plupart des métastases cérébrales ont comme site primitif le poumon (40 à 50%), le sein (15 à 25%), le mélanome (5 à 20%), le rein (5 à 10%) et très rarement la prostate (2)(3). La médiane de survie globale des patients atteints d'une métastase cérébrale est approximativement de 4 à 6 mois indépendamment du type de traitement (4)(5)(6).

L'arsenal thérapeutique s'est considérablement étoffé et sophistiqué comprenant la radiothérapie en condition stéréotaxique, l'irradiation de l'encéphale en totalité, la résection microchirurgicale, la thérapie par laser, la chimiothérapie systémique, les thérapies ciblées ou encore les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (7). En outre, des observations récentes révèlent des altérations oncogéniques dans les métastases cérébrales, non présentes dans la tumeur primitive. Cette notion paraît importante pour guider les thérapies ciblées (8).

Pourtant, la chirurgie conserve sa pertinence car elle permet de résoudre les symptômes neurologiques par l'amélioration de l'encéphalopathie inflammatoire, et, sur le plan oncologique est complémentaire aux autres modes thérapeutiques. Le rôle de la chirurgie face à la prévalence croissante, l'arsenal thérapeutique étendu, l'existence de transformation oncogénétique des métastases cérébrales doit être revue en analysant son impact sur la qualité de vie et sur la survie globale.

## 2. Quels sont les intérêts de la résection microchirurgicale ?

Les intérêts de la microchirurgie sont triples : diagnostique, fonctionnel et oncologique. La métastase cérébrale est responsable d'une encéphalopathie tumorale et inflammatoire source d'une bascule du profil oncologique(7)(3).

La résection microchirurgicale permet l'analyse histologique et la recherche de mutations génétiques propres à la métastase. Il existe un intérêt grandissant portant sur l'existence de différences génétiques entre la tumeur primitive et les métastases cérébrales. Cette différence était attribuée à la présence de la barrière hématoencéphalique mais pourrait être secondaire à des altérations oncogéniques de la métastase expliquant des divergences de réponses thérapeutiques dans certains cas. L'analyse histologique des métastases pourrait identifier des mutations non présentes dans la tumeur primitive (53% des cas) et permettre ainsi l'utilisation de thérapies ciblées (8). Ces altérations oncogéniques pourraient avoir plusieurs implications cliniques : elles nécessiteraient une analyse histologique des métastases, pourraient expliquer la résistance aux traitements de certaines métastases et représenteraient une nouvelle cible thérapeutique allongeant ainsi la survie globale des patients.

La résection microchirurgicale permet l'amélioration rapide des signes neurologiques, enjeu majeur pour préserver la qualité de vie et améliorer le pronostic fonctionnel. Les métastases entraînent un effet de masse direct par le processus lésionnel et périlésionnel lié à l'œdème mixte (cytotoxique et vasogénique) sur les zones fonctionnelles environnantes. Généralement, l'instauration d'un traitement par corticoïde permet de réduire l'œdème péritumoral et contrôler les symptômes neurologiques. L'utilisation de petite dose de corticoïdes à long terme diminuerait le risque de toxicité mais résulterait à une inhibition du système immunitaire (7). L'exérèse chirurgicale entraîne une amélioration rapide des symptômes neurologiques par diminution de l'effet de masse, amélioration de l'œdème cytotoxique et levée de compression sur les circuits du liquide cérébro-spinal.

La résection microchirurgicale permet de s'affranchir de la barrière hémato-encéphalique. Le cerveau est considéré comme un sanctuaire pharmacologique. Le parenchyme cérébral est bordé par un endothélium non fenêtré dont les jonctions sont serrées, appelé la barrière hématoencéphalique. La barrière hématoencéphalique interagit directement avec les astrocytes, neurones et les péricytes. Classiquement, la présence de la barrière hématoencéphalique était considérée comme la cause principale de la chimiorésistance des métastases cérébrales et du pronostic défavorable malgré son altération chez les patients qui en sont atteints (9)(5). Ainsi, le degré de pénétration d'une chimiothérapie dans les métastases cérébrales n'est pas prédictible. En effet, la plupart des molécules passent difficilement la barrière hématoencéphalique du fait de leur taille et/ou de leur transporteur (10). En outre, le contact entre les astrocytes et les cellules cancéreuses induit l'expression de gènes de survie par les cellules tumorales (*bcl2L1*, *GSTA5*, *TWIST 1*) les rendant chimiorésistantes (11).

Différentes approches utilisant la nanotechnologie sont développées pour délivrer la chimiothérapie (12).

### **3. Techniques chirurgicales**

#### ***3.1. Installation, voie d'abord***

Les interventions chirurgicales sont réalisées dans la plupart des cas sous IRM de neuronavigation et sous microscope opératoire. L'IRM de neuronavigation permet de guider le geste chirurgical, de centrer la craniectomie et la cortectomie (Figure 1). Après l'ouverture de la dure-mère, cette technique devient moins intéressante du fait des déplacements de cortex cérébral appelé « brain shift » avec des décalages à l'ouverture de la dure-mère allant de 5 à 10 mm (13).

L'anatomie doit être attentivement examinée afin de déterminer avec précision les relations entre la métastase et les structures environnantes. La chirurgie est guidée par les caractéristiques de la lésion : taille, généralement charnue, plus rarement kystique ou nécrotique, localisation –superficielle ou profonde – zone éloquentes permettant de réaliser le planning chirurgical.

Le positionnement du patient (ventral, dorsal, latéral, transat, assise) en salle d'opération est primordial afin d'obtenir la meilleure exposition tumorale et d'éviter les rétractions cérébrales. L'incision est marquée par un feutre stérile.

Différentes approches chirurgicales sont utilisées dépendantes de la topographie de la tumeur. Pour une métastase sous corticale ou lobaire, une voie transcorticale pourra être réalisée avec une dissection du plan de clivage entre la lésion et le tissu cérébral adjacent. Une métastase située au fond d'un sillon sera abordée par une dissection du sillon (voie transsulcale). Au niveau cérébelleux, la lésion est abordée généralement par un abord transparenchymateux. Les lésions supracérébelleuses sont exposées par une voie supracérébelleuse (14).

#### ***3.2. Surveillance périopératoire***

Des imageries préopératoires spécifiques peuvent être discutées en cas de localisation en zone fonctionnelle. L'IRM fonctionnelle permet d'étudier l'organisation fonctionnelle du cortex et de préciser la relation entre la lésion et l'aire fonctionnelle correspondante. Elle aide à visualiser les variations hémodynamiques en relation avec l'activité neuronale (contraste *blood oxygenation level-dependent* [BOLD]). La tractographie, par IRM en tenseur de diffusion permet de définir les faisceaux anatomiques de substance blanche à proximité et au contact de la lésion.

La chirurgie éveillée peut se discuter pour la chirurgie des métastases en zones éloquentes afin d'obtenir une meilleure résection et de diminuer les déficits neurologiques (15). En situation peropératoire, une cartographie fonctionnelle peut être réalisé, sous anesthésie générale pour les aires

motrices ou en condition éveillée pour les aires du langage, par stimulation direct du cortex ou de la substance blanche, avec surveillance peropératoire par test neuropsychologique (14).

L'échographie peropératoire peut être utilisée dans la localisation de métastases dite « profondes » c'est-à-dire non visualisables en superficie. Elle procure des informations en temps réel, sur les limites de la tumeur (la métastase est hyperechogène) et permet de visualiser la composante kystique (hypoéchogène) (16)(17). La différenciation entre l'œdème peritumoral et la tumeur peut s'avérer difficile. De même, la présence de sang peut entraîner des erreurs d'interprétation (16). Cette technique est dépendante de l'opérateur et de son expérience (18).

### **3.3. Résection microchirurgicale**

Sous microscope opératoire, la réalisation de cette procédure orificielle dépend de plusieurs facteurs que sont la consistance, la taille et les structures fonctionnelles avoisinantes.

Patel et al. ont retrouvé deux variables significativement associées à risque de récurrence locale : le volume de la tumeur (supérieur à 9,71cm<sup>3</sup>) et la méthode de résection (en bloc versus fragmentation) (19). Tous nos gestes sont bien entendu orientés vers une résection en bloc.

La technique de résection dite « en bloc » permettrait de diminuer les récurrences et d'obtenir un meilleur contrôle local comparé à la résection partielle ou par fragmentation (niveau de preuve 3)(20)(19)(21)(22). Le taux de dissémination leptoméningée serait diminué notamment dans la chirurgie de la fosse postérieure quand la résection est dite « en bloc » (5,6% contre 13,8% par fragmentation)(22). Cette résection en bloc est applicable pour des lésions de petites tailles et indurées. Dans des cas de lésions volumineuses, infiltrantes, friables ou adhérentes, cette technique n'est pas applicable car la contrainte majeure reste le respect des structures environnantes. En effet, dans le cas de lésions volumineuses, une diminution de la taille de la lésion (cytoréduction) au moyen du cavitron s'impose afin de préserver le cortex cérébral fonctionnel au pourtour de la lésion.

Le cavitron ou bistouri à ultrasons permet une microfragmentation sélective de la tumeur tout en l'aspirant. Cette technique est utilisée notamment dans les lésions de grande taille permettant de réaliser une réduction de la masse tumorale diminuant ainsi le risque de lésion du cortex cérébral peritumoral (23). En outre, dans les régions fonctionnelles, il est imprudent d'effectuer des manipulations de rétraction et/ou d'ébranlement du connectome et du cortex (14).

Certains auteurs ont proposé une résection dite supramarginale avec l'exérèse d'une collerette de parenchyme cérébral autour de la zone d'exérèse. Cette technique doit être réalisée dans la mesure du possible. La marge de résection serait de 5 mm environ car il semble exister des cellules satellites autour de la lésion dans 63% des cas (24)(25). Cette méthode est difficile à mettre en œuvre pour les zones dites éloquentes car les tissus métastatiques sont hétérogènes, de même que l'interface entre

métastase et parenchyme. Afin de réaliser une résection supramarginale, certains auteurs ont analysé l'intérêt de la fluoroscéine. Cette technique utilise l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA), précurseur naturel de l'hémoglobine qui entraîne la synthèse et l'accumulation de porphyrine fluorescente (protoporphyrine IX) dans les tissus ayant une activité mitotique comme les tumeurs (18). La fluorescence est détectée par le microscope et représente un guide potentiel pour la résection chirurgicale de la zone infiltrée. Schatlo et al. ont retrouvé une fluorescence de la porphyrine dans 85 % des cas avec une corrélation significative entre l'infiltration tumorale et la fluorescence ( $p < 0,001$ ) (26). Cette corrélation a été retrouvée dans une autre étude mais la différence n'était pas significative (27). D'autres auteurs ont retrouvé une fluorescence dans 57% dans les tumeurs pulmonaires non à petites cellules (28). Il n'existe pas d'étude randomisée permettant de conclure avec un niveau 1 de l'intérêt de cette technique.

Il existe une autre morphologie particulière : la métastase kystique. La colle biologique peut être utilisée pour la prise en charge des métastases kystiques. La chirurgie des tumeurs kystiques est particulière car elle doit passer par l'exérèse de la paroi kystique et non juste l'évacuation du kyste. L'exérèse de la paroi du kyste peut être délicate, surtout après l'affaissement du kyste, et peut être facilitée par la technique de la colle biologique qui recrée artificiellement une tumeur solide (29). Si l'exérèse n'est pas possible compte tenu de la localisation, la ponction du kyste suivi d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut se discuter (30). La chirurgie d'exérèse de la paroi kystique doit toutefois être discutée en première intention.

### **3.4. Autres techniques chirurgicales**

L'utilisation du laser (ou *laser interstitial thermal therapy* -LITT) couplé à une surveillance par IRM en temps réel permet d'insérer une fibre optique à travers un trou de trépan pour délivrer une énergie thermique entraînant une dénaturation protéique, une rupture membranaire et une nécrose cellulaire (31). Carpentier et al. ont présenté quatre patients qui ont bénéficié de cette technique pour une récurrence de métastases sans récurrence dans les trois mois post traitement et sans complications (32). Cette technique mini-invasive est une option thérapeutique attractive pour la prise en charge de récurrences de métastases cérébrales non résecables ou en cas de radionécrose.

La dérivation ventriculopéritonéale consiste à dériver le liquide céphalorachidien vers le péritoine par une dérivation (*shunt*) dotée d'une valve. Cette technique peut être utilisée dans les cas d'hydrocéphalie secondaire à une méningite carcinomateuse ou en cas d'hydrocéphalie obstructive.

Le cathéter d'Ommaya permet la délivrance d'une chimiothérapie intrathécale par le biais d'un dôme placé en sous cutané auquel est fixé un cathéter situé dans la corne frontale du ventricule (Figure 2). Il permet d'évacuer du liquide cébrospinal, de l'analyser et d'injecter une chimiothérapie intrathécale.

### **3.5. Suites et complications postopératoires**

Une imagerie de contrôle (scanographie ou IRM cérébrale avec injection de produit de contraste) est réalisée dans les 48 premières heures afin de vérifier la qualité de l'exérèse.

Le taux de mortalité de cette chirurgie est de 0,7 à 1,9% et de morbidité de 3,9 à 6% (21). Les principales complications sont représentées par l'apparition de nouveaux déficits neurologiques, une infection du site opératoire, un hématome postopératoire, une complication thrombo-embolique (15% des cas). De ce fait, une thromboprophylaxie précoce est nécessaire. L'épilepsie est retrouvée dans 20% des cas (31). Au-dessus de 65 ans, les maladies associées telles que l'obésité, l'hypertension artérielle, le tabac et l'alcool sont fréquentes et chacun de ces facteurs représentent un risque périopératoire indépendant (17).

La durée d'hospitalisation varie de 4 à 7 jours.

## **4. Indications chirurgicales**

La sélection des patients est une étape majeure avec une discussion en réunion multidisciplinaire neuro-oncologique. L'indication doit prendre en compte l'âge, les symptômes neurologiques (déficit neurologique, présence d'une hypertension intracrânienne), l'indice de Karnofsky, le terrain du patient, l'origine de la tumeur primitive, le nombre et la localisation des métastases cérébrales ainsi que l'évolution systémique de la néoplasie. Ces facteurs sont classés en différentes scores, Recursive partitioning analysis (RPA), Diagnosis specific-graded prognostic assessment (DS-GPA), permettant d'avoir une orientation sur l'espérance de vie des patients et sur l'indication chirurgicale (33)(34)(35)(36)(37)(38). Toutefois, ces données n'ont pas été clairement utilisées en amont de la chirurgie pour indiquer si ces classifications pouvaient être pronostiques.

L'indication chirurgicale présente deux objectifs intriqués : un résultat fonctionnel et oncologique.

### **4.1. Objectif fonctionnel**

La chirurgie permet une amélioration des signes neurologiques et peut être discutée en cas d'hypertension intracrânienne, de chirurgie palliative ou de radionécrose. Les signes neurologiques résultent de l'intrication entre un syndrome de dysconnexion, syndrome focal ou d'hypertension intracrânienne ou d'un syndrome secondaire au blocage du liquide cébrospinal.

#### **4.1.1. Hypertension intracrânienne**

Les métastases cérébrales peuvent être responsable d'hypertension intracrânienne secondaire au volume tumoral de la métastase, à la réaction œdémateuse, à la présence d'une hémorragie intratumorale ou d'une hydrocéphalie. Mazerand et al. ont détaillé les indications de la chirurgie pour le traitement de l'hypertension intracrânienne (1).

La prise en charge des métastases de la fosse postérieure responsable d'une hydrocéphalie obstructive ou d'une hypertension de la fosse postérieure est généralement chirurgicale permettant de rétablir la circulation du liquide cérébrospinal et de lever l'hypertension intracrânienne, soulageant rapidement les symptômes (Figure 3a). Il en est de même pour les métastases uniques avec un volumineux œdème périlésionnel entraînant un effet de masse localisé (Figure 3b). En cas de métastases multiples, la chirurgie peut se discuter sur une des métastases si celle-ci entraîne une hypertension intracrânienne ou un effet de masse afin d'améliorer rapidement les symptômes neurologiques.

#### 4.1.2. Chirurgie palliative

Cette chirurgie doit être systématiquement discutée en réunion multidisciplinaire et éthique. La chirurgie de métastases kystiques localisées dans des zones éloquentes ou en infratentorielles doit être envisagée devant la présence de symptômes réfractaires au traitement médical (par exemple : céphalées, vomissements itératifs). Le cathéter d'Ommaya peut être proposé en cas de méningite carcinomateuse délivrant ainsi la chimiothérapie intrathécale. Enfin, la dérivation ventriculopéritonéale peut se discuter en cas d'hydrocéphalie secondaire à une méningite carcinomateuse ou en cas d'hydrocéphalie obstructive(21).

#### 4.1.3. Radionécrose

La radionécrose est une complication retardée caractérisée par une apoptose des cellules endothéliales, une augmentation du *vascular endothelium growth factor* (VEGF), une inflammation peritumorale, une interruption de la barrière hémato encéphalique et d'une hypoxie tissulaire(31). Les traitements de première ligne sont les corticoïdes. Le diagnostic histologique est utile en cas de doute diagnostique (récidive ou radionécrose) permettant de guider la stratégie thérapeutique. Les indications de la chirurgie d'exérèse sont : les radionécroses corticorésistantes et symptomatiques. Le bévacicumab a été décrit comme alternative thérapeutique avec l'avantage de réduire la thérapie par corticoïdes à long terme (39).

Le laser a été étudié dans le traitement des radionécroses. Une étude multicentrique prospective a démontré l'absence de progression chez 91% des patients et une survie globale de 82,1% à 26 semaines (40).

L'avantage de l'intervention chirurgicale est de permettre de préciser le résultat anatomopathologique de la radionécrose en l'absence d'autres moyens diagnostiques efficaces actuellement disponibles et d'entraîner une amélioration rapide des symptômes (41).

## **4.2. Objectif oncologique**

### *4.2.1. Métastase unique*

La prise en charge de la métastase unique a un double objectif : fonctionnel et oncologique. Il convient de réaliser une exérèse complète sans altération fonctionnelle. Les localisations représentant un risque important sur le plan fonctionnel et généralement contraindiquées à la chirurgie sont les localisations situées dans les noyaux gris centraux et dans le tronc cérébral. La chirurgie en condition éveillée doit se discuter dans les localisations en zone fonctionnelle (en frontal et temporal de l'hémisphère majeur et dans le cortex moteur).

Les indications chirurgicales classiquement admises sont la lésion accessible chirurgicalement pour les patients ayant un indice de Karnofsky supérieur à 70 avec une espérance de vie supérieure à 3 à 6 mois (Figure 4) (31). Cependant, pour une lésion de taille inférieure à 2 cm, asymptomatique et/ou inaccessible à la chirurgie ou les patients ayant une espérance de vie inférieure à 3 mois ou avec un indice de Karnofsky bas, une radiothérapie sans chirurgie d'exérèse est une option qui peut être retenue.

En 1990, Patchell et al. ont publié un des articles les plus cités au sujet des métastases cérébrales portant sur l'efficacité de la résection chirurgicale dans les métastases cérébrales. Ils ont démontré que l'association d'une chirurgie d'exérèse et d'une irradiation de l'encéphale en totalité améliorait la survie (de 1,8 à 8,8 mois), diminuait le nombre de récurrences et augmentait la qualité de vie comparée à la radiothérapie seule (42)(43). Par la suite, d'autres auteurs ont confirmé cette stratégie (44).

En 2010, une évidence scientifique de niveau 1 précise que la chirurgie suivie d'une radiothérapie panencéphalique étaient recommandées chez les patients en bon état général et fonctionnel (45).

Des études rétrospectives, comparant chirurgie et radiothérapie panencéphalique, et radiothérapie en conditions stéréotaxiques (avec ou sans radiothérapie panencéphalique, ne retrouvaient pas de supériorité d'une des deux stratégies sur la survie, la qualité de vie ou sur le délai avant une récurrence locale(46). Il n'y avait pas de recommandation de niveau 1 en faveur d'une stratégie par rapport à une autre mais des recommandations de niveau 2 sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et la chirurgie, qui obtenait un effet quasi équivalent en termes de taux de survie (45)(47). Une étude rétrospective comparant l'efficacité de la chirurgie et de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, et la radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule pour les patients avec des métastases de diamètre supérieur à 2 cm a montré une augmentation significative du taux de survie globale en faveur du groupe chirurgie et radiothérapie en conditions stéréotaxiques (15.2 contre 10 mois) avec une réduction du taux de récurrence locale (48). La radiothérapie en conditions stéréotaxiques postchirurgicale est donc faisable avec peu de complications (36) associée à une amélioration cognitive des patients (49).

#### 4.2.2. Métastases multiples

La prise en charge des métastases multiples a un double objectif : fonctionnel et oncologique.

Il n'existe pas d'études randomisées évaluant l'efficacité de la chirurgie en cas de métastases multiples. De ce fait, il n'y a pas de recommandation dans la littérature de niveau 1. Néanmoins, plusieurs études rétrospectives ont souligné l'intérêt de la chirurgie dans la prise en charge de ces patients. Pollock et al. ont estimé que la résection devrait être proposée pour les patients dont les scores RPA étaient de 1 et 2 (50). D'autres auteurs ont souligné également le rôle bénéfique sur la survie globale pour des patients sélectionnés (51)(52)(53)(47). Deux études rétrospectives ont montré un bénéfice similaire en terme de survie (14 mois) et d'indépendance dans la prise en charge de métastases multiples ou unique (17).

La chirurgie doit être discutée sauf pour les situations suivantes : nombre de métastase supérieur à trois, score RPA de 3, ou si le patient ne peut pas bénéficier d'une radiothérapie adjuvante (33,54).

En cas de lésions multiples, dont une ou deux lésions avec un diamètre supérieur à trois centimètres et/ou en cas de symptômes et/ou en l'absence de diagnostic histologique la chirurgie doit être discutée (31).

#### 4.2.3. Récidives

Il n'existe pas d'études randomisées permettant d'émettre des recommandations. En 2010, les experts de l' American Association of Neurological Surgeons (AANS) et selon les critères du Congress of Neurological Surgeons (CNS) ont conclu, qu'il y avait un manque d'évidence pour définir une stratégie chirurgicale devant la progression d'une maladie métastatique ou d'une récurrence (recommandation de niveau 3) (55). L'exérèse de la récurrence est délicate d'une part par son caractère fibreux et cicatriciel et d'autre part par l'absence de plan de clivage. La stratégie doit être décidée en fonction du statut fonctionnel du patient, de l'évolution de la tumeur primitive, du volume/nombre de métastases, de la récurrence ou progression du site initial ou à distance, des traitements antérieurs et de l'histologie de la tumeur primitive. Des séries ont été publiées décrivant une augmentation de la survie (11,5 mois) et une amélioration de la qualité de vie dans la chirurgie des récurrences (56)(51).

## 5. Conclusion

La résection microchirurgicale reste un outil indispensable dans la prise en charge multidisciplinaire des patients ayant une métastase cérébrale. Les deux objectifs intriqués de la chirurgie sont oncologiques et fonctionnels guidés par le respect du connectome. Les indications chirurgicales de la métastase cérébrale unique sont établies avec des recommandations de niveau 1. Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'émettre des recommandations de niveau 1 dans la chirurgie des métastases multiples, en cas de récurrences ou cas de radionécroses. Les études rétrospectives

montrent un bénéfice potentiel, sur la survie et sur la qualité de vie, de la chirurgie dans ces trois situations. Enfin, l'approche palliative conserve toutes ses lettres de noblesse dans la métastase cérébrale.

## **Bibliographie**

1. Mazerand E, Gallet C, Pallud J, Menei P, Bernard F. Acute intracranial hypertension management in metastatic brain tumor: A French national survey. *Neurochirurgie* 2019;65(6):348–56.
2. Ganau M, Gallinaro P, Cebula H, Scibilia A, Todeschi J, Gubian A, et al. Intracranial metastases from prostate carcinoma: classification, management, and prognostication. *World Neurosurg* 2020;134:e559–65.
3. Kaal ECA, Niël CGJH, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol* 2005;4(5):289–98.
4. Chen G, Davies MA. Emerging insights into the molecular biology of brain metastases. *Biochem Pharmacol* 2012;83(3):305–14.
5. Fidler IJ. The biology of brain metastasis: challenges for therapy. *Cancer J* 2015;21(4):284–93.
6. Noël G. La radiothérapie des métastases cérébrales. *Cancer Radiother* 2006;10(6–7):437–43.
7. Moravan MJ, Fecci PE, Anders CK, Clarke JM, Salama AKS, Adamson JD, et al. Current multidisciplinary management of brain metastases. *Cancer* 2020;126(7):1390–406.
8. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, Cahill DP, Taylor-Weiner A, Jones RT, et al. Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets. *Cancer Discov* 2015;5(11):1164–77.
9. Stemmler H-J, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. *Anticancer Drugs* 2007;18(1):23–8.
10. Deeken JF, Löscher W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clin Cancer Res* 2007;13(6):1663–74.
11. Kim S-J, Kim J-S, Park ES, Lee J-S, Lin Q, Langley RR, et al. Astrocytes upregulate survival genes in tumor cells and induce protection from chemotherapy. *Neoplasia* 2011;13(3):286–98.

12. Tajés M, Ramos-Fernández E, Weng-Jiang X, Bosch-Morató M, Guivernau B, Eraso-Pichot A, et al. The blood-brain barrier: structure, function and therapeutic approaches to cross it. *Mol Membr Biol* 2014;31(5):152–67.
13. Roberts DW, Hartov A, Kennedy FE, Miga MI, Paulsen KD. Intraoperative brain shift and deformation: a quantitative analysis of cortical displacement in 28 cases. *Neurosurgery* 1998;43(4):749–58; discussion 758-760.
14. Emery E, Redondo A, Rey A. Le traitement chirurgical des métastases cérébrales. *Neurochirurgie* 1999;45(5):375–81.
15. Chua TH, See AAQ, Ang BT, King NKK. Awake Craniotomy for Resection of Brain Metastases: A Systematic Review. *World Neurosurg* 2018;120:e1128–35.
16. Bal J, Camp SJ, Nandi D. The use of ultrasound in intracranial tumor surgery. *Acta Neurochir* 2016;158(6):1179–85.
17. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol* 2009;92(3):275–82.
18. Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD009685.
19. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H, Shi W, Wildrick DM, et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg* 2010;113(2):181–9.
20. Nahed BV, Alvarez-Breckenridge C, Brastianos PK, Shih H, Sloan A, Ammirati M, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of surgery in the management of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 2019;84(3):E152–5.
21. Mut M. Surgical treatment of brain metastasis: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114(1):1–8.
22. Suki D, Hatiboglu MA, Patel AJ, Weinberg JS, Groves MD, Mahajan A, et al. Comparative risk of leptomeningeal dissemination of cancer after surgery or stereotactic radiosurgery for a single supratentorial solid tumor metastasis. *Neurosurgery* 2009;64(4):664–74; discussion 674-676.
23. Fasano VA, Zeme S, Frego L, Gunetti R. Ultrasonic aspiration in the surgical treatment of intracranial tumors. *J Neurosurg Sci* 1981;25(1):35–40.

24. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx MJM, Debougnoux-Huppertz RMTL, et al. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1):187–94.
25. Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg* 2009;110(4):730–6.
26. Schatlo B, Stockhammer F, Barrantes-Freer A, Bleckmann A, Siam L, Pukrop T, et al. 5-Aminolevulinic acid fluorescence indicates perilesional brain infiltration in brain metastases. *World Neurosurg X* 2020;5:100069.
27. Yagi R, Kawabata S, Ikeda N, Nonoguchi N, Furuse M, Katayama Y, et al. Intraoperative 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic diagnosis of metastatic brain tumors with histopathological analysis. *World J Surg Oncol* 2017;15(1):179.
28. Kamp MA, Grosser P, Felsberg J, Slotty PJ, Steiger H-J, Reifenberger G, et al. 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study. *Acta Neurochir* 2012;154(2):223–8; discussion 228.
29. Todeschi J, Pin Y, Lersy F, Séverac F, Ollivier I, Kremer S, et al. The usefulness of fibrin glue as a support in the dissection of malignant cystic brain tumors. *Neurochirurgie* 2018;64(1):57–62.
30. Jung T-Y, Kim I-Y, Jung S, Jang W-Y, Moon K-S, Park S-J, et al. Alternative treatment of stereotactic cyst aspiration and radiosurgery for cystic brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg* 2014;92(4):234–41.
31. Sankey EW, Tsvankin V, Grabowski MM, Nayar G, Batich KA, Risman A, et al. Operative and peri-operative considerations in the management of brain metastasis. *Cancer Med*. 2019;8(16):6809–31.
32. Carpentier A, McNichols RJ, Stafford RJ, Itzcovitz J, Guichard J-P, Reizine D, et al. Real-time magnetic resonance-guided laser thermal therapy for focal metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 2008;63(1 Suppl 1):ONS21-28; discussion ONS28-29.
33. 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* 1997;37(4):745–51.
34. 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 Biol Phys* 2010;77(3):655–61.

35. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):510–4.

36. Keller A, Doré M, Cebula H, Thillays F, Proust F, Darié I, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy to the resection bed for intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(5):1179–89.

37. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3810–6.

38. Tsai P-F, Yang C-C, Chuang C-C, Huang T-Y, Wu Y-M, Pai P-C, et al. Hippocampal dosimetry correlates with the change in neurocognitive function after hippocampal sparing during whole brain radiotherapy: a prospective study. *Radiat Oncol* 2015;10:253.

39. Delishaj D, Ursino S, Pasqualetti F, Pesaresi I, Desideri I, Cosottini M, et al. The effectiveness of bevacizumab in radionecrosis after radiosurgery of a single brain metastasis. *Rare Tumors* 2015;7(4):6018.

40. Ahluwalia M, Barnett GH, Deng D, Tatter SB, Laxton AW, Mohammadi AM, et al. Laser ablation after stereotactic radiosurgery: a multicenter prospective study in patients with metastatic brain tumors and radiation necrosis. *J Neurosurg* 2018;130(3):804–11.

41. Menoux I, Armspach J-P, Noël G, Antoni D. Techniques d'imagerie utilisées dans le diagnostic différentiel entre radionécrose cérébrale et rechute tumorale après irradiation en conditions stéréotaxiques de métastases cérébrales : revue de la littérature. *Cancer Radiother* 2016;20(8):837–45.

42. Panagopoulos D, Karydakis P, Giakoumettis D, Themistocleous M. The 100 most cited papers about brain metastases. *World Neurosurg* 2020;138:98–114.

43. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494–500.

44. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33(6):583–90.
45. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):33–43.
46. Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, Simancas-Racines D, Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD012086.
47. Paek SH, Audu PB, Sperling MR, Cho J, Andrews DW. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 2005;56(5):1021–34; discussion 1021-1034.
48. Prabhu RS, Press RH, Patel KR, Boselli DM, Symanowski JT, Lankford SP, et al. Single-fraction stereotactic radiosurgery (SRS) alone versus surgical resection and srs for large brain metastases: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(2):459–67.
49. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1049–60.
50. Pollock BE, Brown PD, Foote RL, Stafford SL, Schomberg PJ. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J Neurooncol* 2003;61(1):73–80.
51. Stark AM, Tscheslog H, Buhl R, Held-Feindt J, Mehdorn HM. Surgical treatment for brain metastases: prognostic factors and survival in 177 patients. *Neurosurg Rev* 2005;28(2):115–9.
52. Salvati M, Tropeano MP, Maiola V, Lavalle L, Brogna C, Colonnese C, et al. Multiple brain metastases: a surgical series and neurosurgical perspective. *Neurol Sci* 2018;39(4):671–7.
53. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993;79(2):210–6.

54. Schackert G, Lindner C, Petschke S, Leimert M, Kirsch M. Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome. *Acta Neurochir* 2013;155(3):379–87.
55. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, Paleologos NA, Ryken TC, Burri SH, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):85–96.
56. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 1995;83(4):600–4.

## Légendes des figures

**Figure 1.** Chirurgie des métastases cérébrales. a : visualisation du pointeur de l'IRM de neuronavigation à travers un trou de trépan permettant de confirmer la trajectoire ; b : écran de l'IRM de neuronavigation avec la mise en évidence de la trajectoire.

*Surgery of brain metastases. a: visualization of MRI neuronavigation through a drill hole to confirm the trajectory; b: MRI neuronavigation screen with the trajectory.*

**Figure 2.** Chirurgie des métastases cérébrales : mise place du cathéter d'Ommaya dans la corne frontale connecté à un dôme.

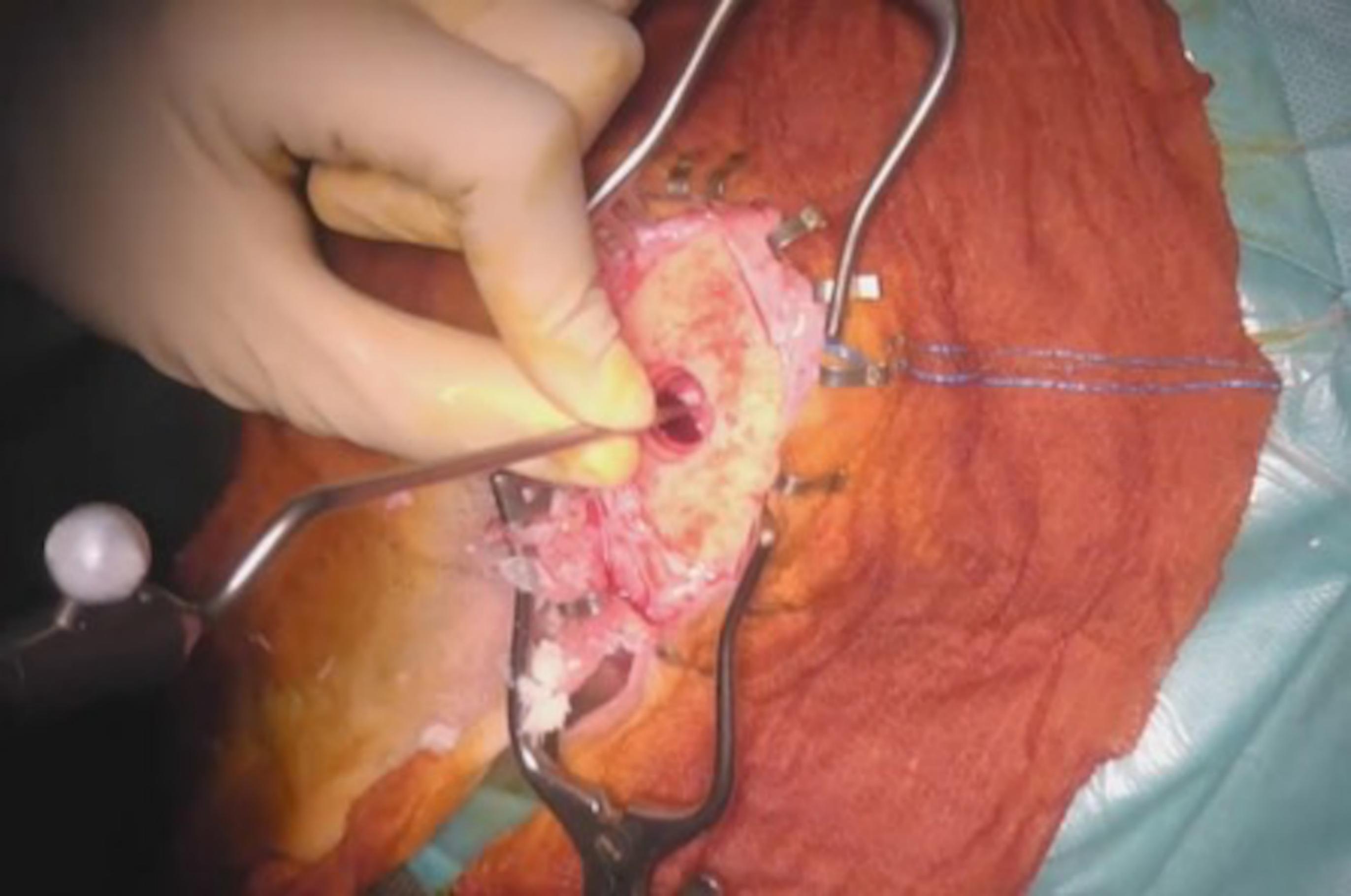
*Surgery of brain metastases: placement of Ommaya catheter in the frontal ventricle connected to a dome.*

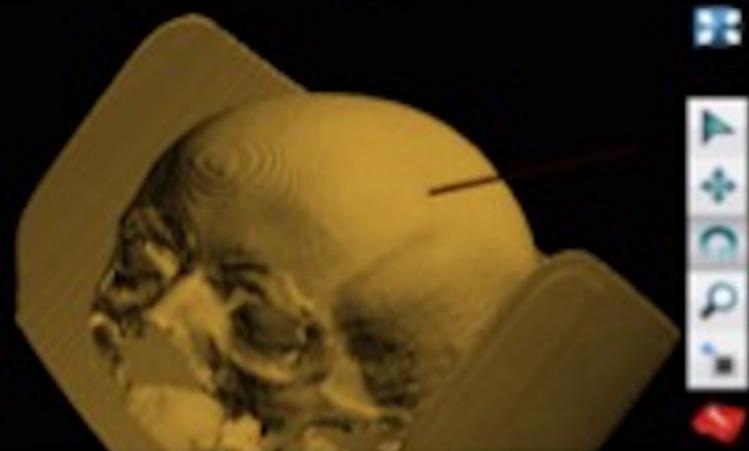
**Figure 3.** IRM cérébrales en séquences T1 avec injection de gadolinium en coupes axiales. a : visualisation d'une métastase cérébelleuse droite avec effet de masse sur le quatrième ventricule ; la chirurgie d'exérèse a été réalisée devant l'obstruction du quatrième ventricule et l'effet de masse ; b : visualisation d'une métastase frontale droite entraînant une hypertension intracrânienne avec déviation de la ligne médian ; la chirurgie a permis la résolution des symptômes neurologiques liés à l'hypertension intracrânienne.

*Brain MRI T1 sequences with gadolinium injection (axial views). a: visualization of right cerebellar metastasis with mass effect on the fourth ventricle; the surgery was performed before the obstruction of fourth ventricle and the mass effect; b: visualization of right frontal metastasis with intracranial hypertension; surgery resolved neurological symptoms related to intracranial hypertension.*

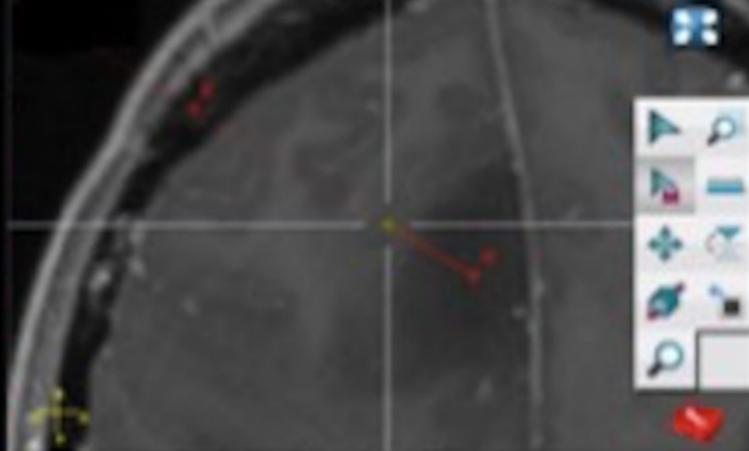
**Figure 4.** IRM cérébrales en séquence T1 avec injection de gadolinium en coupes axiales. a : visualisation d'une métastase unique frontale droite ; la chirurgie a été envisagée devant le caractère unique de la métastase et la présence de symptômes neurologiques ; b : visualisation d'une métastase cérébelleuse gauche, unique ; l'indication chirurgicale a été décidée devant la présence d'un syndrome cérébelleux, le caractère unique et la taille de la lésion.

*Brain MRI T1 sequences with gadolinium injection (axial views). a: visualization of right frontal metastasis; surgery was considered secondary to the presence of unique metastasis and the presence of neurological symptoms; b: visualization of unique left cerebellar metastasis. Surgery was decided secondary to the presence of cerebellar syndrome, the uniqueness and the size of the lesion.*

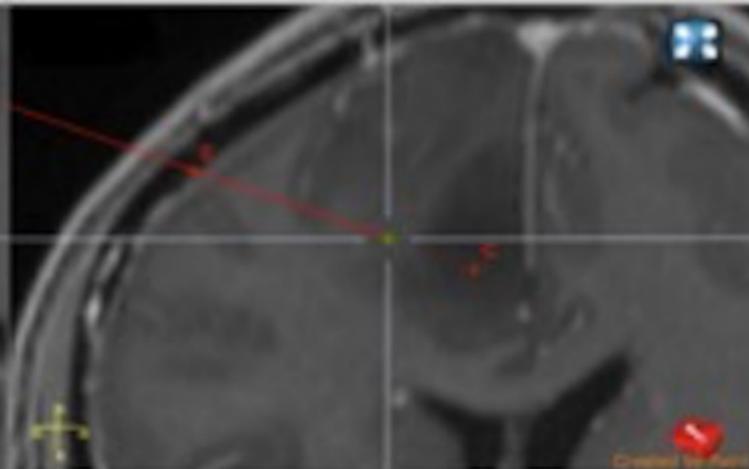
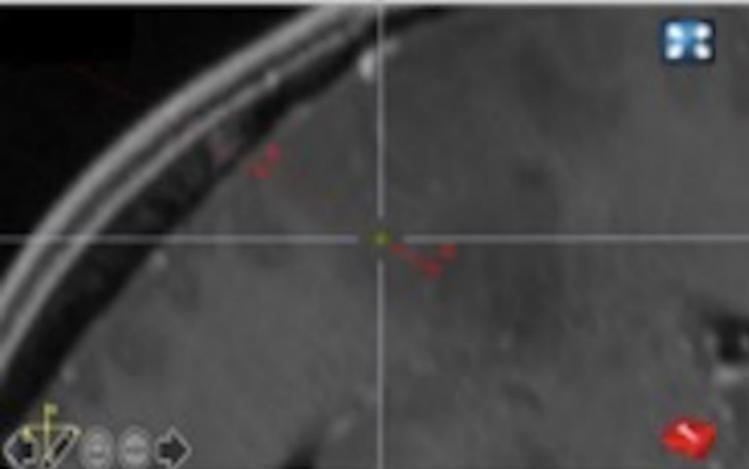


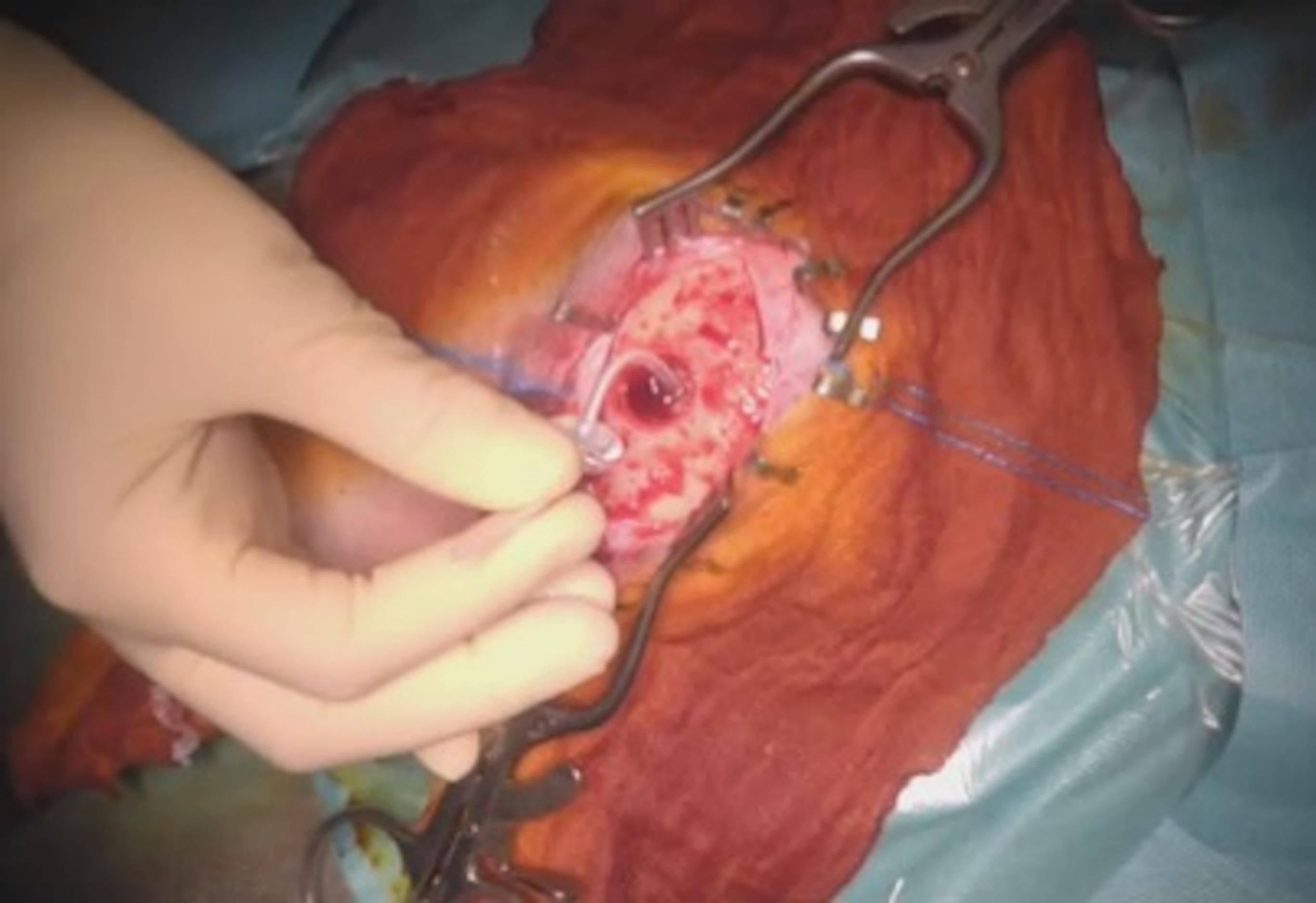


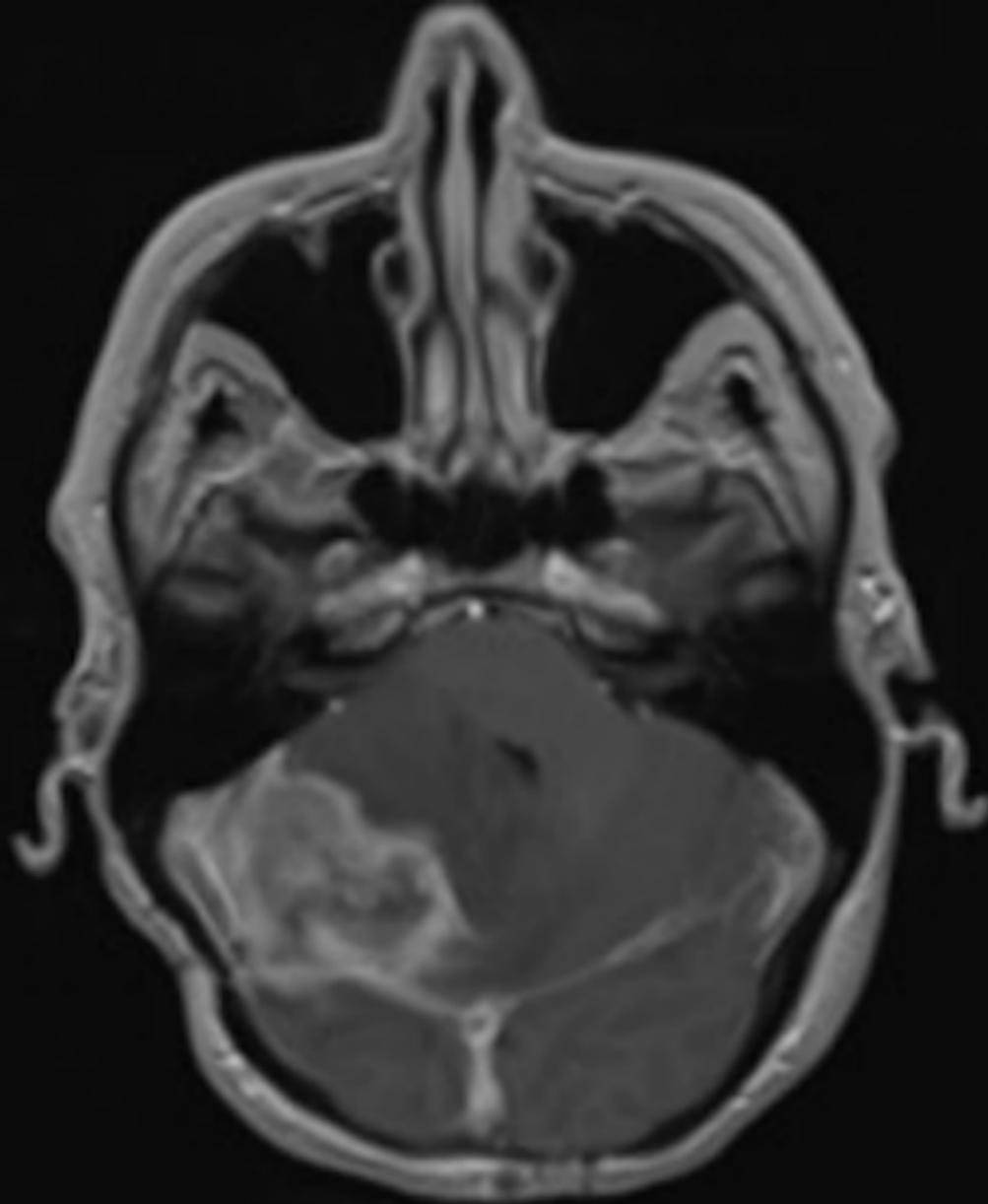
Vue Sagittale

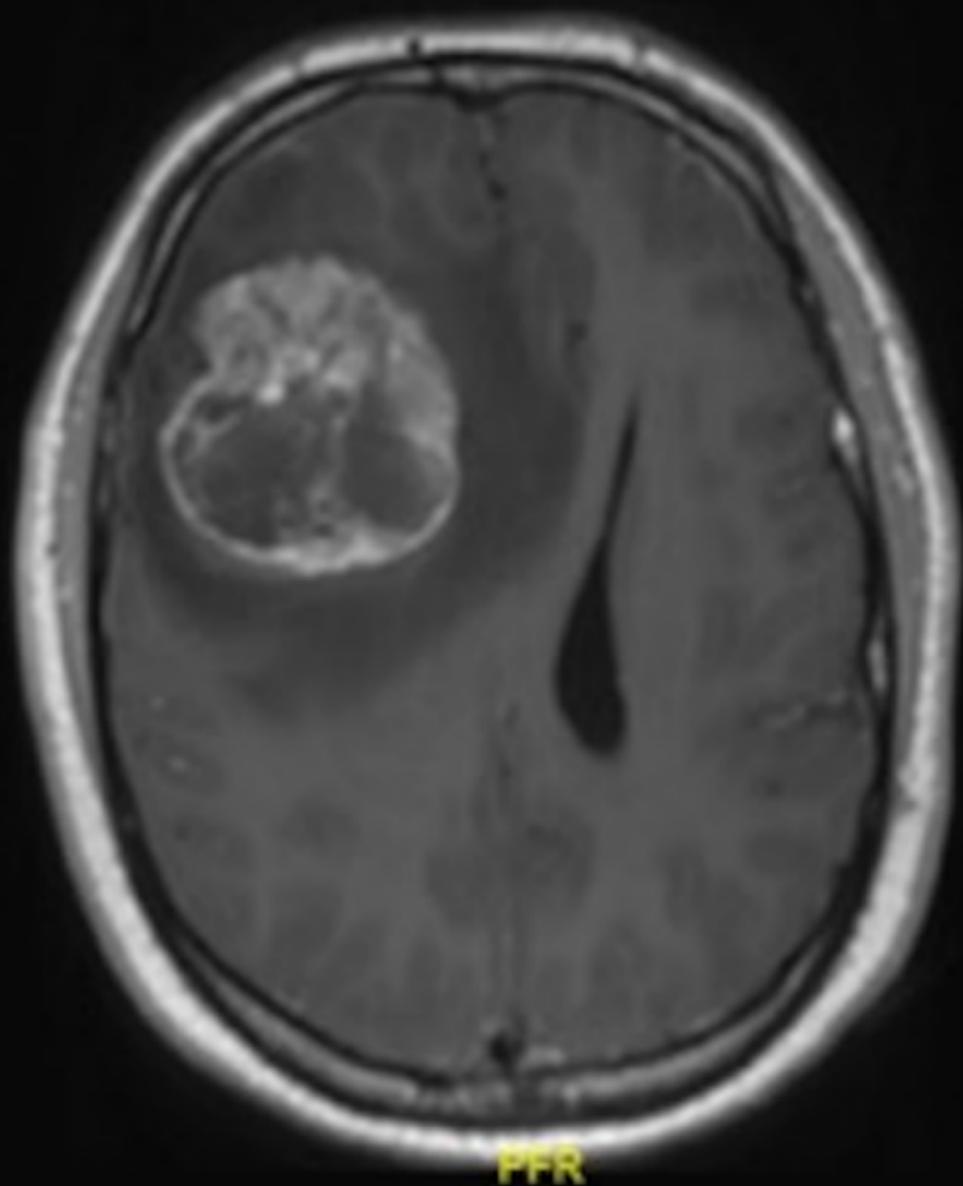


Vue Coronale

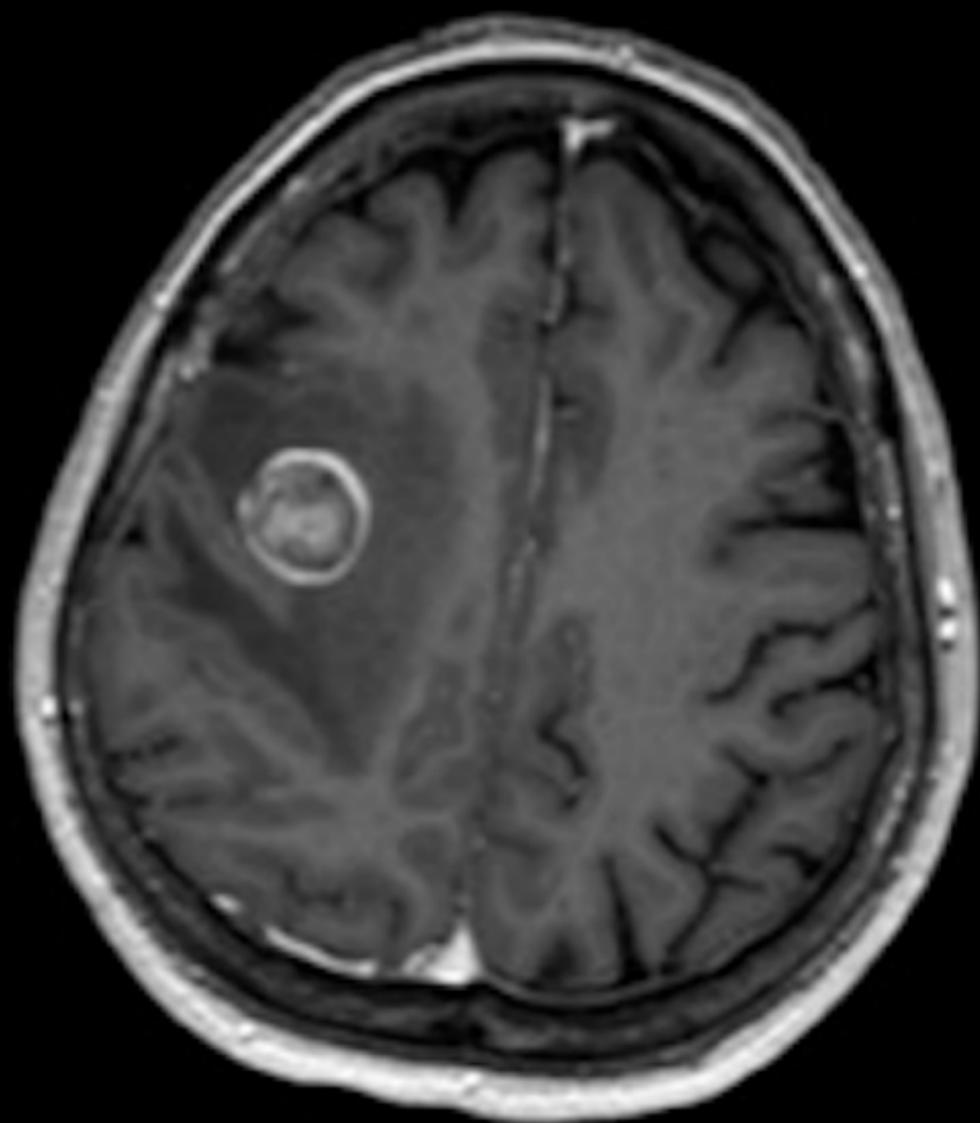








PFR



AHR

