

Sommaire

1. Résumé

2. Introduction

3. Matériels et méthodes

4. Résultats

4.1 Caractéristiques des patients

4.2 Survie des patients

4.3 Facteurs pronostiques préopératoire

4.4 Facteurs pronostiques peropératoires

4.5 Facteurs pronostiques postopératoires

4.6 Facteurs significatifs de survie prolongée

5. Discussion

5.1 Justification de l'indication opératoire

5.2 Sélection du patient

5.3 Caractéristiques de la tumeur

5.4 Intérêt de l'irradiation pancrébrale

6. Conclusion

7. Références

8. Figures

9. Tableaux

10. Table des matières

Chirurgie des métastases cérébrales multiples

Introduction

Les métastases sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes. Souvent multiples lors du diagnostic, leur traitement reste un challenge thérapeutique. Dans cette série, nous avons cherché à déterminer les facteurs pronostiques en cas de chirurgie chez les patients ayant plusieurs métastases cérébrales (MC).

Matériels et méthodes

Quarante patients atteints de MC multiples ont été inclus rétrospectivement. Tous ont eu l'exérèse d'au moins une MC. Les caractéristiques des patients, des tumeurs, les indications opératoires, l'indice de Karnofsky (KPS), le score *recursive partitioning analysis* (RPA) et le traitement par irradiation pan cérébrale (IPC) ont été étudiés.

Résultats

La médiane de survie globale était de 7 mois et de 12,5 mois en cas d'exérèse de toutes les MC. Les facteurs augmentant la survie retrouvés en analyse univariée étaient: l'âge ≤ 70 ans ($p=0,004$), un cancer contrôlé ($p=0,015$), un KPS pré et postopératoire ≥ 70 ($p=0,049$ et $p=0,001$), un score RPA I et une IPC ($p=0,003$ et $p<0,0001$). La survie des patients opérés d'une MC à but fonctionnel était plus faible que pour les autres patients (3,6 *versus* 10,5 mois; $p=0,016$). En analyse multivariée, l'IPC ($p=0,003$) et le contrôle du cancer primitif ($p=0,035$) étaient des variables significatives.

Conclusion

La chirurgie d'exérèse de MC chez des patients bien sélectionnés y compris en cas de MC multiples doit être réalisée. L'exérèse d'une volumineuse lésion menaçant le pronostic vital ou abaissant le KPS doit être envisagée afin de permettre de réaliser le traitement adjuvant. L'exérèse d'une volumineuse MC menaçant les fonctions motrices ou phasiques doit être discutée. Les facteurs de bon pronostiques sont la réalisation de l'IPC et un cancer primitif contrôlé.

Introduction

Les métastases cérébrales (MC) sont les tumeurs intracrâniennes malignes les plus fréquentes et peuvent toucher jusqu'à 40% des patients atteints de cancer[1]. L'incidence des MC est en augmentation en raison d'une augmentation de la survie des patients grâce aux progrès de l'imagerie et des traitements systémiques[2]. L'intérêt de la chirurgie chez les patients ayant une MC unique est largement validé[3, 4]. Toutefois, près de 50 % des patients ont des MC multiples au moment du diagnostic. L'idée d'un traitement chirurgical est longtemps parue comme inutile car n'augmentant pas la survie de ces patients[5]. L'irradiation pan cérébrale (IPC) restait alors le seul traitement possible chez ces patients considérés au stade terminal de leur maladie.

Bien que toujours discuté, l'intérêt de la chirurgie dans le traitement des MC multiples est de plus en plus validé. Deux études rétrospectives ont montré l'augmentation de la médiane de survie à respectivement 11 et 14 mois chez des patients dont l'ensemble des MC ont été retirées[6, 7]. Une série plus récente a démontré l'absence d'augmentation de la survie lors de l'exérèse d'une volumineuse MC sans traitement chirurgical des autres MC plus petites[8]. Si la survie reste une priorité dans le traitement des patients atteints de MC, la préservation des fonctions motrices et phasiques nous semble primordiale.

Dans cette série, les facteurs pronostiques liés à la chirurgie d'exérèse d'une ou de plusieurs MC et au traitement adjuvant ont été analysés chez les patients atteints de MC multiples. L'impact sur la survie de l'exérèse d'une MC à visée fonctionnelle a également été évalué.

Matériels et méthodes

Les dossiers de l'ensemble des patients opérés (exérèse ou biopsie stéréotaxique) de MC dans notre centre entre janvier 2007 et janvier 2013 ont été analysés. Parmi les 243 patients atteints de MC, 40 ont eu une exérèse d'une ou de deux MC alors qu'ils étaient atteints de MC multiples (au moins 2 MC).

Pour chaque patient, les données suivantes ont été analysées : l'âge, le sexe, le type de cancer primitif, la localisation des MC, la présence d'un déficit neurologique préopératoire, la présence de métastases extra-cérébrales sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, le nombre total de MC et le nombre de MC opérées.

L'indice de Karnofsky (KPS) a été évalué avant la chirurgie (au moment de l'admission dans notre centre) et 7 jours en moyenne après la chirurgie. L'indication opératoire a été analysée pour chaque patient : exérèse carcinologique, exérèse devant la menace vitale liée à l'effet de masse, exérèse visant à améliorer ou à prévenir un déficit neurologique pour les MC situées en zone fonctionnelle. La réalisation d'une IPC postopératoire a été recherchée pour tous les patients. Le score RPA (*recursive partitioning analysis*) établi par le RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) a été réalisé[9]. La survie des patients a été évaluée depuis le jour de la première chirurgie jusqu'à la date de décès ou de dernière consultation pour les patients vivants. L'analyse de la survie des patients a été réalisée jusqu'à juillet 2013. L'ensemble des patients a été opéré en une ou deux fois sous microscope et si besoin à l'aide de la neuronavigation. La chirurgie a été réalisée sous anesthésie générale ou en chirurgie éveillée. Seuls les patients présentant une exérèse macroscopiquement complète selon l'opérateur ont été inclus. Les complications apparues dans les 30 jours suivant l'intervention ont été considérées comme complications postopératoires.

Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de médiane. Un modèle univarié a d'abord été utilisé. Les courbes de survie ont été générées en utilisant la fonction de survie de Kaplan-Meier. La comparaison des courbes a été faite avec l'utilisation du test de log-rank. Les facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée ont été analysés dans un modèle multivarié de Cox. La différence a été considérée comme significative pour un $p < 0,05$. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel statistique XLSTAT 2012 (Addinsoft, Paris, France).

Résultats



Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau I.

L'âge médian était de 60 ans (33-82) au moment de la craniotomie. Les femmes représentaient 65 % des patients opérés *versus* 35 % pour les hommes.

Les cancers primitifs retrouvés étaient: des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (40%), des cancers du sein (27,5%), des cancers gastro-intestinaux (15 %), des

cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) (7,5%), des mélanomes (5%) et des cancers du rein (5%).

Le mode de découverte des MC était l'apparition: d'une hémiparésie (27,5%), d'une hypertension intracrânienne (HTIC) (22,5%), d'une crise d'épilepsie (20%), d'un syndrome cérébelleux (17,5%), d'une hémianopsie latérale homonyme (5%), d'une aphasie (5%) et lors d'un bilan de surveillance réalisé de manière systématique (5%).

La localisation des MC opérées était : cérébelleuse (37,5%), frontale (30%), pariétale (17,5%), temporale (10%) et occipitale (5%).

Parmi les patients opérés 57,5% avaient 2 MC, 30% avaient 3 MC, 10% avaient 4 MC et 1 patient avait plus de 4 MC.

Pour 70 % des patients le cancer primitif était connu au moment du diagnostic. Dans 30% des cas, les MC étaient le mode d'entrée dans la maladie.

La présence de métastases extra cérébrales a été retrouvée dans 57,5% des cas *versus* 42,5% des patients indemnes de métastases extra-cérébrales.

Les indications chirurgicales ayant conduit à l'exérèse d'une ou de plusieurs MC chez les patients atteints de MC multiples ont été analysées. Le but de la chirurgie d'exérèse était : d'éliminer un effet de masse engageant le pronostic vital du patient (50%), de permettre la récupération d'une hémiparésie (20%), de contrôler localement la maladie (15 %), de permettre la récupération d'une aphasie (7,5%), à visée histologique (2,5%), pour la recherche d'une mutation de *l'epithelial growth factor* (EGFR) (2,5%) et afin de traiter une épilepsie rebelle au traitement médicamenteux (2,5%).

Survie des patients

Les données de survie des patients ont pu être recueillies pour l'ensemble des 40 patients (26 femmes et 14 hommes) et sont présentées dans le tableau II. La médiane de survie globale était de 7 mois (0,4-36). Deux décès ont été constatés dans les 30 jours suivant l'intervention. Dans les 2 cas il s'agissait d'hématomes du foyer opératoire réopérés dès le diagnostic avec une évolution létale en moins d'un mois. La médiane de survie des patients jusqu'à 70 ans (n=32) était de 10,75 mois (1,75-19,5) *versus* 3,1 mois (0,4-10,5) pour ceux âgés de plus de 70 ans (n=8); ($p=0,004$) Fig.1.

Aucune différence de survie n'a été retrouvée selon le sexe avec 6,75 mois (1,75-19,5) pour les hommes (n=14) *versus* 7 mois (0,4-36) pour les femmes; ($p=0,699$) Fig.2.

La survie observée selon le cancer primitif était de: 3,9 mois (2,6-5,20) pour les mélanomes (n=2), 5,23 mois (2,3-17,25) pour les carcinomes gastro-intestinaux (n=6), 5,5 mois (1,5-17) pour les CBPC (n=3), 7 mois (0,4-36) pour les adénocarcinomes mammaires (n=11), 9,25 mois (1,75-24) pour les CBNPC (n=16) et 18,63 mois (13-24,25) pour les carcinomes rénaux à cellules claires (n=2). Aucune différence de survie n'a été mise en évidence entre les différents cancers primitifs; ($p= 0,367$) Fig.3.

La médiane de survie des patients ayant des métastases extra-cérébrales (n= 23) était de 5,5 mois (0,8-24,25) *versus* 10 mois (0,4-36) pour ceux n'ayant pas de métastases extra cérébrales (n= 17); ($p=0,415$) Fig.4.

La survie des patients dont le cancer primitif a été découvert par les MC (n=12) ou avec un cancer primitif contrôlé (n=10) était respectivement de 7,5 mois (1,5-22,6) et 12,5 (0,4-36). Leur médiane de survie était plus importante que les patients dont la tumeur primitive n'était pas contrôlée 5,3 mois (0,8-22) ($p=0,015$) Fig.5.

Onze patients ont eu une exérèse d'une ou de deux MC afin d'améliorer ou de prévenir l'apparition d'un déficit neurologique (hémiparésie ou aphasie).

La médiane de survie de ces patients (n=11) était de 3,6 mois (0,4-17,25) *versus* 10,5 mois (0,8-36) pour les patients opérés pour raison carcinologique ou en raison d'un effet de masse engageant le pronostic vital (n=29); ($p=0,016$) Fig.6.

Facteurs pronostiques préopératoires

La médiane de survie des patients ayant un KPS préopératoire <70 (n=24) était de 5,3 mois (0,4-22,6 mois) *versus* 12,4 mois (1,75-36) pour les patients avec un KPS préopératoire ≥ 70 (n=16); ($p=0,049$) Fig.7.

Le score RPA a été réalisé pour l'ensemble des patients de cette série en pré et postopératoire. La médiane de survie des patients RPA I (n=3) en préopératoire était la plus longue avec 17,25 mois (11-22,3), alors qu'elle était de 6,20 mois (1,75-36) pour les patients RPA II (n=13) et de 5,3 mois (0,4-22,6) pour les patients RPA III (n=24) mais sans que cela soit significatif ($p=0,23$) Fig.8.

Facteurs pronostiques peropératoires

Sur les 40 patients, 25 avaient 2 MC et 15 patients avaient plus de 2 MC avec une survie respective de 10,5 mois (0,4-36) *versus* 5,2 mois (0,8-18) ; ($p=0,09$).Fig.9.

La médiane de survie des patients dont l'ensemble des MC ont été retirées (n=9) était de 12,5 mois (1,5-36) *versus* 5,5 mois (0,4-22,6) pour les autres ; ($p=0,134$)

La médiane de survie des patients pour qui une seule MC a été enlevée (n=28) était de 5,35 mois (0,4-36) et de 12,25 mois (2,5-36) pour ceux dont 2 MC ont été opérées (n=12); ($p=0,053$) Fig.10.

Facteurs pronostiques postopératoires

La médiane de survie des patients ayant un KPS postopératoire <70 (n=2) était de 1,7 mois (0,8-2,6 mois) *versus* 7,5 mois (0,4-36) pour les patients avec un KPS postopératoire ≥70 (n=38); ($p=0,002$) Fig.11.

La médiane de survie des patients ayant en postopératoire un score RPA I (n=6) était de 12 mois (5,2-22,3), RPA II (n=32) était de 7 mois (0,4-36) et RPA III (n=2) était de 1,7 mois (0,8-2,6) ; ($p=0,003$) Fig.12.

Les données concernant la radiothérapie postopératoire ont pu être recueillies chez 39 patients. Pour tous les patients ayant reçu une irradiation encéphalique, il s'agissait d'une IPC. La médiane de survie des patients n'ayant pas eu de radiothérapie (n=5) était de 1,5 mois (0,8-5,25) *versus* 10,5 mois (2,3-36) pour les patients ayant reçu une radiothérapie postopératoire (n=34); ($p<0,0001$) Fig.13.

Facteurs significatifs de survie prolongée

Les facteurs significatifs de survie prolongée retrouvés avec l'analyse univariée de Kaplan Meier sont: l'âge (≤ 70 ans *versus* > 70 ans) ($p= 0,004$), le KPS préopératoire (<70 *versus* ≥ 70) ($p=0,049$), le KPS postopératoire (<70 *versus* ≥ 70) ($p=0,001$), le score RPA (I *versus* II *versus* III) ($p=0,003$), l'indication chirurgicale (fonctionnelle *versus* non fonctionnelle) ($p=0,016$), l'IPC postopératoire (oui *versus* non) ($p<0,0001$), et le statut du cancer primitif (découverte *versus* contrôlé *versus* non contrôlé) ($p=0,015$).

Les résultats des analyses multivariées selon le modèle de Cox sont présentés dans le tableau III. Les facteurs significatifs de bon pronostiques dans ce modèle sont: un cancer primitif contrôlé (*hazard ratio* (HR) 9,56 (95% CI, 1,17-78,15); $p= 0,035$) et la réalisation d'une IPC postopératoire (HR 6,7 (95% CI, 1,89-23,99); $p= 0,003$).

Discussion

Justification de l'indication opératoire

L'intérêt de l'exérèse chirurgicale en cas de MC unique est largement validé pour les patients ayant de bons facteurs pronostiques [10]. Les principales indications sont [11] : à visée thérapeutique (lésion de plus de 3 cm, lésion en zone fonctionnelle symptomatique, lésion cérébelleuse avec hydrocéphalie), à visée diagnostique (absence de cancer primitif connu, doute sur de la radionécrose) ou afin de permettre l'utilisation de thérapies ciblées après des analyses biomoléculaires .

Un grand nombre de ces critères semblent applicables aux MC multiples. Si la présence de MC multiples a longtemps été considérée comme une contre indication à l'exérèse chirurgicale, plusieurs études rétrospectives ont depuis démontré l'intérêt de la chirurgie d'exérèse à visée carcinologique en cas de MC multiples[6, 7, 12]. Dans cette série, l'exérèse d'une tumeur en cas de MC multiples a été décidé lorsque le pronostic vital était menacé par l'effet de masse d'une MC. Les métastases cérébelleuses responsables d'une hydrocéphalie en sont l'exemple le plus courant (Fig.14 a et Fig.14 b). La préservation d'une fonction neurologique (motricité, langage) menacée par l'effet de masse d'une MC a également été un critère de sélection des patients opérés dans notre série. La sélection de ces patients éligibles à une chirurgie est primordiale. Elle doit tenir compte de l'état clinique du patient, du statut de la maladie systémique et des caractéristiques intrinsèques de la tumeur.

Sélection du patient

L'évaluation des comorbidités (cardiovasculaires, métaboliques) du patient ainsi que les risques anesthésiques doivent être systématiquement réalisés avant d'envisager tout geste chirurgical.

Selon les critères RTOG, un âge supérieur à 65 ans est de moins bon pronostique[9]. Dans cette série, les patients âgés de plus de 70 ans au moment de la chirurgie ont eu une survie significativement plus courte de plus de 7 mois par rapport à ceux dont l'âge était inférieur à 70 ans ($p= 0,04$).

L'indice de Karnofsky préopératoire a été identifié comme un facteur significatif de survie plus longue pour les patients dont le KPS était ≥ 70 par rapport à ceux dont le KPS était < 70 (12,4 mois *versus* 5,3 mois) ;($p=0,049$). Ces résultats sont concordant avec ceux de

Schackert et *al.* avec des médianes de survies plus importantes pour les patients dont le KPS était ≥ 70 par rapport à ceux dont le KPS est < 70 (9,1 mois *versus* 3,4 mois) [8].

Si le KPS préopératoire est un facteur pronostique important il ne doit pas être le seul argument utilisé pour décider ou non d'une chirurgie. En effet, de nombreux autres paramètres doivent être étudiés. L'état clinique du patient mais également le statut de sa maladie systémique sont des éléments essentiels pour la sélection des patients à opérer.

Le statut systémique de la maladie est un des facteurs pronostiques majeur de survie des patients atteints de MC [13].

Dans cette série le statut de la maladie systémique au moment de la chirurgie d'exérèse a été systématiquement recherché. Les patients dont le cancer primitif était contrôlé avaient une survie plus longue que les patients dont le cancer primitif était découvert par les signes neurologiques liés aux MC ou lorsque le cancer primitif n'était pas contrôlé avec respectivement: 12,5 mois, 7,5 mois et 5,3 mois ($p=0,015$). Le contrôle du cancer primitif est un facteur de bon pronostique en analyse multivariée ($p=0,035$). Ces résultats concordent avec ceux de Peak et *al.* avec une médiane de survie de 12,3 mois lorsque le cancer était contrôlé *versus* 5,6 mois lorsque le cancer primitif n'était pas contrôlé.

Pour Pollock et *al.* l'évaluation préchirurgicale des patients atteints de MC multiples repose sur la réalisation du score RPA [14]. Deux séries rétrospectives ont montrées que les patients RPA I en préopératoire avaient une survie plus longue que les patients RPA I et II [7, 8]. Dans notre série les patients RPA I avaient également une survie plus longues (17,25 mois) que les patients RPAII (6,20 mois) et RPAIII (5,27 mois) mais de manière non significative ($p=0,23$).

L'analyse des résultats de survie selon le KPS et les scores RPA postopératoires est également concordante avec les chiffres déjà publiés [7, 8]. Les patients dont le KPS était < 70 avaient une médiane de survie de 1,7 mois *versus* 7,5 mois pour les patients avec un KPS postopératoire ≥ 70 ; ($p=0,002$)

La médiane de survie des patients ayant un score RPA I en postopératoire était de 12 mois *versus* 7 mois pour les patients RPA II et 1,7 mois pour les patients RPA III ($p=0,003$). Ces résultats sont similaires aux résultats de Peak et *al.* avec 16,1 mois, 7,2 mois et 1,4 mois pour les classes RPA I, II et III. Même si le score RPA tient compte du KPS, de l'âge, du contrôle de la maladie primitive, et de la présence de métastases extra cérébrales il ne peut être le seul argument décisionnaire pour une exérèse chirurgicale.

Selon Paek et *al.* , l'exérèse de la MC la plus symptomatique doit être réalisée chez les patients RPA I ayant 2 à 3 MC non opérables. Pour les patients RPA II et RPA III, elle doit être discutée. Toutefois un grand nombre de patients sont souvent RPA III au moment du diagnostic. En effet, les troubles neurologiques liés aux MC entraînent souvent une baisse du KPS en dessous de 70. Dans cette série, 60% des patients étaient RPA III en préopératoire *versus* 5% des patients en postopératoire. L'exérèse d'une volumineuse MC faisant baisser le KPS et aggravant le score RPA par les troubles neurologiques liés à son effet de masse doit donc être envisagée. Dans cette série, la chirurgie a permis une augmentation du KPS et une diminution du score RPA conduisant à une augmentation de la survie de ces patients. La décision d'opérer ne peut donc se baser uniquement sur le KPS et le score RPA préopératoire.

Caractéristiques de la tumeur

L'exérèse chirurgicale des MC est classiquement réalisée en dehors des lésions envahissant le tronc cérébral et les noyaux gris centraux. Dans cette série, 50% des patients ont été opérés en raison d'un effet de masse menaçant le pronostic vital immédiat (MC infra- et supra-tentorielle) permettant ainsi aux patients de pouvoir bénéficier d'un traitement adjuvant. La chirurgie d'exérèse d'une volumineuse MC menaçant à très court terme la vie du patient est facilement justifiable.

La chirurgie d'exérèse d'une MC en zone fonctionnelle dans le but de préserver ou de faire récupérer la motricité ou le langage a été étudiée dans cette série chez 11 patients (MC frontales et temporales). Les patients opérés d'une MC à visée fonctionnelle avaient une survie plus courte que les autres : 3,6 mois *versus* 10,5 mois ($p=0,016$). La chirurgie d'exérèse de MC en zone fonctionnelle lors de MC est peu décrite dans la littérature. Dans la série de Schackert et *al.* la situation en zone éloquente constituait même un critère d'exclusion. Dans la série Paek et *al.* , les patients opérés d'une MC en zone éloquente présentaient le plus grand taux de comorbidités postopératoire et la durée la plus longue d'hospitalisation. Les indications chirurgicales à but fonctionnel chez les patients avec des MC multiples doivent être particulièrement discutées.

La radiochirurgie est une alternative curative utile pour le traitement des MC dans les zones fonctionnelle, mais est réservée aux lésions de petite taille. De plus, elle ne permet pas d'améliorer ou de prévenir l'aggravation d'un déficit secondaire à l'effet de masse de la MC (Fig. 15). La radiochirurgie des MC situées au sein du cortex moteur semble être une solution

intéressante pour les MC dont la taille est inférieure à 9 cm³. Au delà de ce volume, elle est associée à un risque d'augmentation du déficit neurologique. Dans ce cas, la chirurgie reste la meilleure option[15].

Nombre de MC

Dans cette série le nombre de MC semble avoir un impact sur la survie. Les patients ayant 2 MC avaient une survie plus longue que les patients atteints de plus de 2 MC (10,5 mois *versus* 5,2 mois); ($p=0,09$). Cette tendance est identique à celle retrouvée dans la série de Schackert et *al.* . Dans cette série, seul les patients ayant 2 MC ont parfois eu une exérèse de toutes les lésions, expliquant ainsi une survie plus longue dans ce groupe. Les patients ayant eu une exérèse complète de l'ensemble des lésions ont eu une survie de 12,5 mois *versus* 5,5 mois pour les autres ($p=0,134$). Ces chiffres concordent avec ceux de Bindal et *al.*: 10,6 mois en cas de résection complète *versus* 5,8 mois en cas de résection incomplète. Une autre étude a également démontré que les patients ayant eu une exérèse complète de 2 à 3 MC avaient une survie identique à ceux opérés d'une seule MC [12].

Intérêt de l'irradiation pancrébrale

L'IPC systématique recommandée depuis les travaux de Patchel et *al.* [3] est de plus en plus controversée en cas de MC unique dont l'exérèse a été complète. Son intérêt en cas de MC multiples le devient également. En effet, un essai randomisé plus récent de l'*European organisation for research and treatment of cancer* comparant la radiochirurgie à la chirurgie chez des patients atteints d'une à trois MC n'a pas mis en évidence de différence de survie globale[16], même si les patients qui n'ont pas reçu d'IPC avaient un moins bon contrôle local de la maladie. Une autre étude randomisée a comparé la chirurgie à la radiochirurgie avec ou sans IPC complémentaire [17]sans montrer d'augmentation de la survie ou de gain du maintien fonctionnel des patients ayant reçu une IPC.

Dans cette série, l'IPC postopératoire a permis d'augmenter la survie des patients à la fois en analyse univariée ($p<0,0001$) et multivariée ($p=0,003$). Deux éléments influencent ce résultat. Tout d'abord les patients qui ne sont pas éligibles à un traitement complémentaire le sont en raison d'un état général trop altéré et sont rapidement orientés vers des soins palliatifs. D'autre part, l'ensemble des patients n'a pas fait l'objet d'une exérèse complète. L'IPC intervient alors comme un traitement curatif sur les lésions non opérées. L'exérèse de l'ensemble des lésions n'est souvent possible que chez un petit nombre de patients. Dans

cette série, seuls 22,5% des patients ont eu une exérèse de toutes les lésions ce qui concorde avec les résultats de la série de Schackert et *al.* (27,5%)[8]. L'IPC peut être également justifiée pour le traitement de micrométastases encore invisible en IRM au moment de la chirurgie[8]. La radiochirurgie sur les autres lésions sans IPC pourrait désormais être envisagée.

Conclusion

Les résultats de cette série confirment que certains patients bien sélectionnés atteints de MC multiples doivent être opérés.

Les facteurs de bons pronostiques préopératoires sont un âge inférieur à 70 ans, un cancer primitif contrôlé, un KPS >70 et un score RPA I. L'exérèse complète de l'ensemble des lésions semble être un facteur de bon pronostique

Les facteurs pronostiques postopératoires sont un KPS >70, un score RPA I et la réalisation d'une IPC.

La chirurgie doit être privilégiée à la radiochirurgie pour les volumineuses lésions menaçant le pronostic vital des patients en raison de leur effet de masse. Elle permet de traiter l'effet de masse immédiatement, laissant ainsi le temps d'organiser le traitement adjuvant des autres lésions mais aussi d'augmenter le KPS.

L'exérèse d'une volumineuse MC responsable d'une hémiparésie ou d'une aphasie doit être discutée afin de limiter l'apparition ou l'aggravation d'un déficit neurologique. Toutefois ces patients ont une survie globale plus faible que les autres patients.

La chirurgie d'exérèse d'une volumineuse MC doit être discutée de manière collégiale et systématique pour chaque patient atteint de MC multiples.

Références

1. Gavrilovic IT, Posner JB: **Brain metastases: epidemiology and pathophysiology.** *J Neurooncol* 2005, **75**(1):5-14.
2. Soffietti R, Ruda R, Trevisan E: **Brain metastases: current management and new developments.** *Curr Opin Oncol* 2008, **20**(6):676-684.
3. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B: **A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain.** *N Engl J Med* 1990, **322**(8):494-500.
4. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR *et al*: **Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?** *Ann Neurol* 1993, **33**(6):583-590.
5. Kelly K, Bunn PA, Jr.: **Is it time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer?** *Lung Cancer* 1998, **20**(2):85-91.
6. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ: **Surgical treatment of multiple brain metastases.** *J Neurosurg* 1993, **79**(2):210-216.
7. 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):1021-1034; discussion 1021-1034.
8. 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 (Wien)* 2013, **155**(3):379-387.
9. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R: **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):745-751.
10. Weinberg JS, Lang FF, Sawaya R: **Surgical management of brain metastases.** *Curr Oncol Rep* 2001, **3**(6):476-483.

11. Metellus P, Faillot T, Guyotat J, Farah W, Bauchet L, Mornex F, Menei P: **[Place of surgery in brain metastases]**. *Bull Cancer* 2013, **100**(1):51-56.
12. Al-Shamy G, Sawaya R: **Management of brain metastases: the indispensable role of surgery**. *J Neurooncol* 2009, **92**(3):275-282.
13. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI: **Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, **43**(4):795-803.
14. 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.
15. Luther N, Kondziolka D, Kano H, Mousavi SH, Flickinger JC, Lunsford LD: **Motor function after stereotactic radiosurgery for brain metastases in the region of the motor cortex**. *J Neurosurg* 2013, **119**(3):683-688.
16. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C *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**(2):134-141.
17. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H *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**(21):2483-2491.

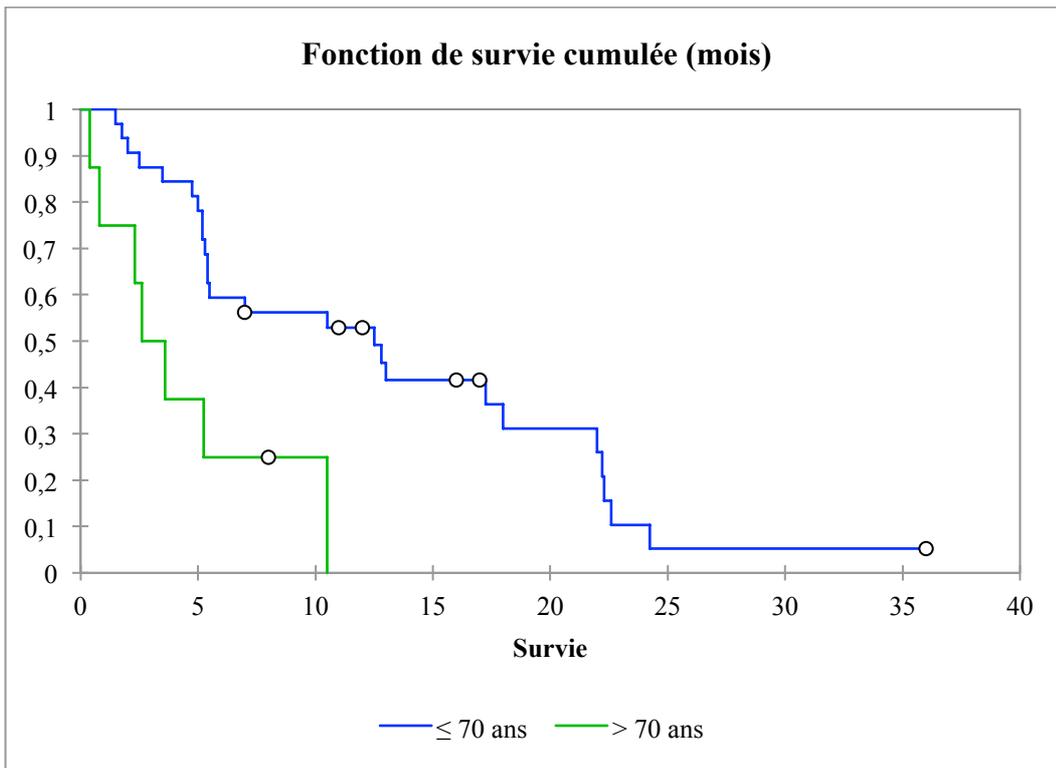


Figure 1: Courbe de survie selon l'âge

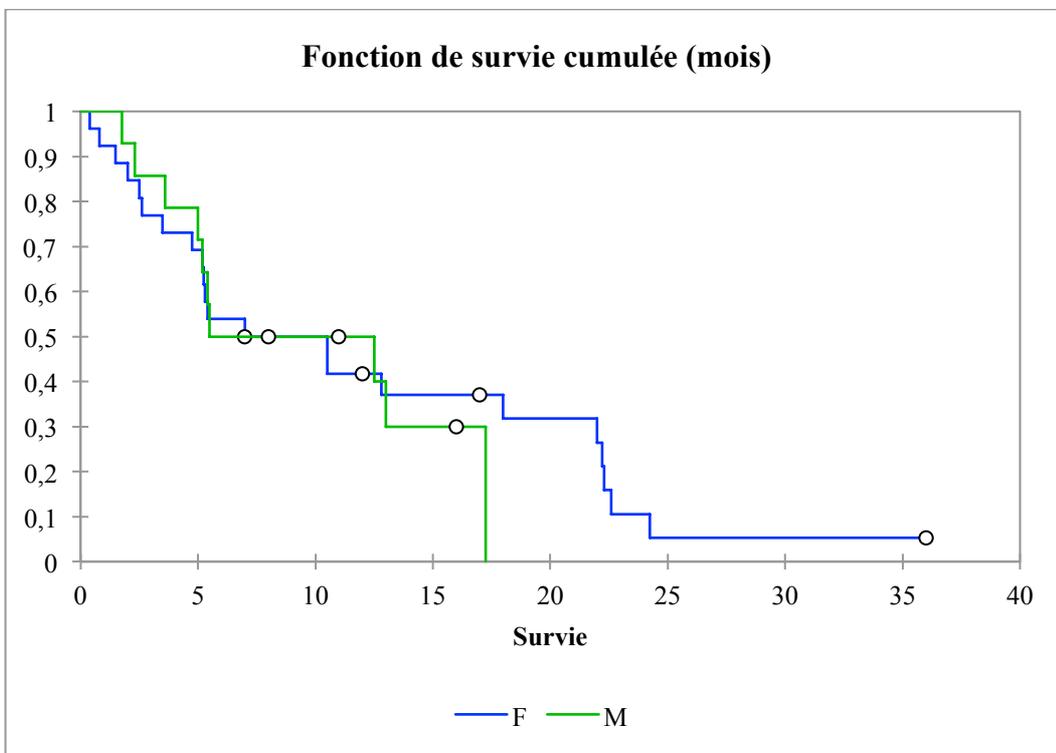


Figure 2: Courbe de survie selon le sexe

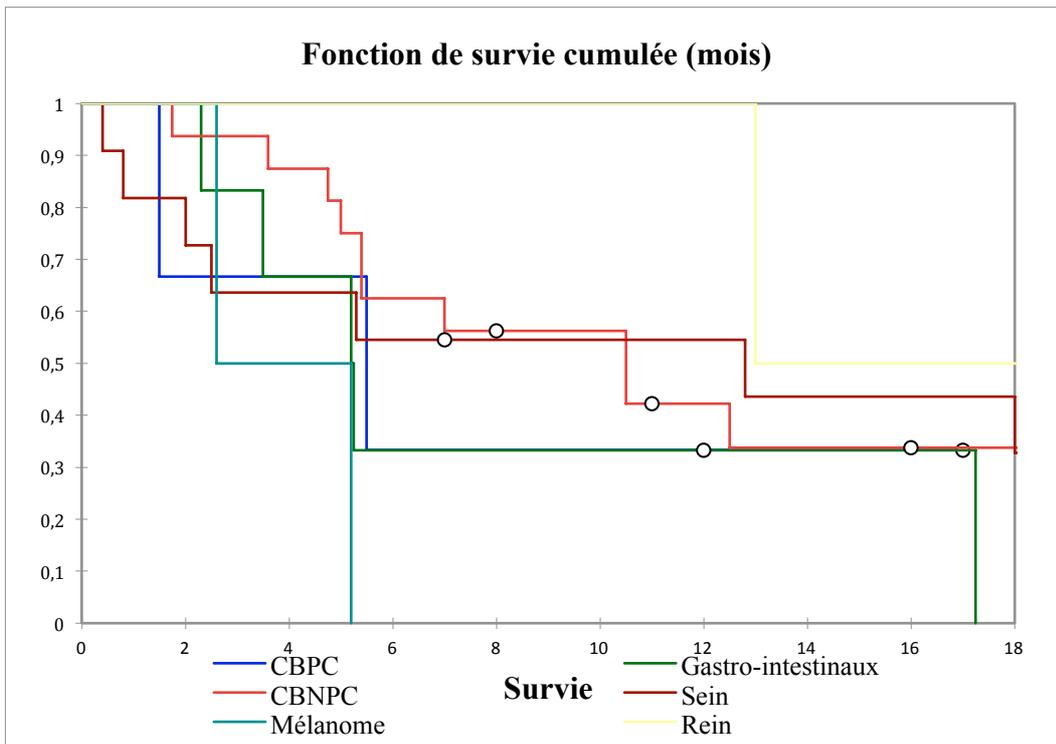


Figure 3: Courbe de survie selon cancer primitif

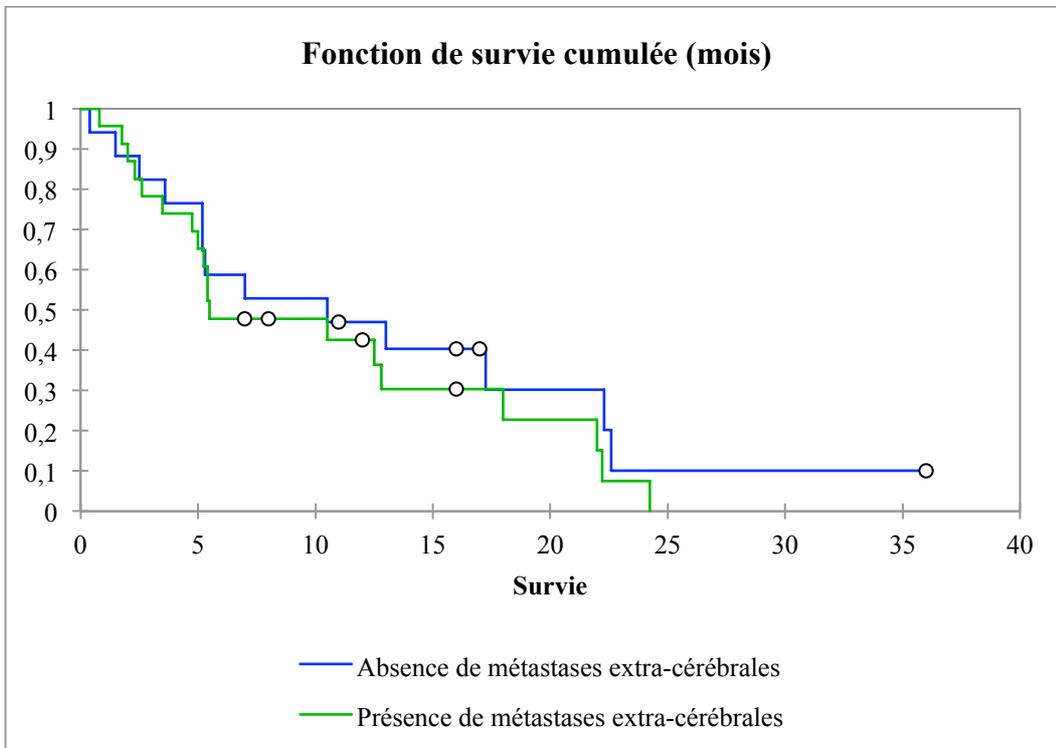


Figure 4: Courbe de survie selon présence de métastases extra cérébrales

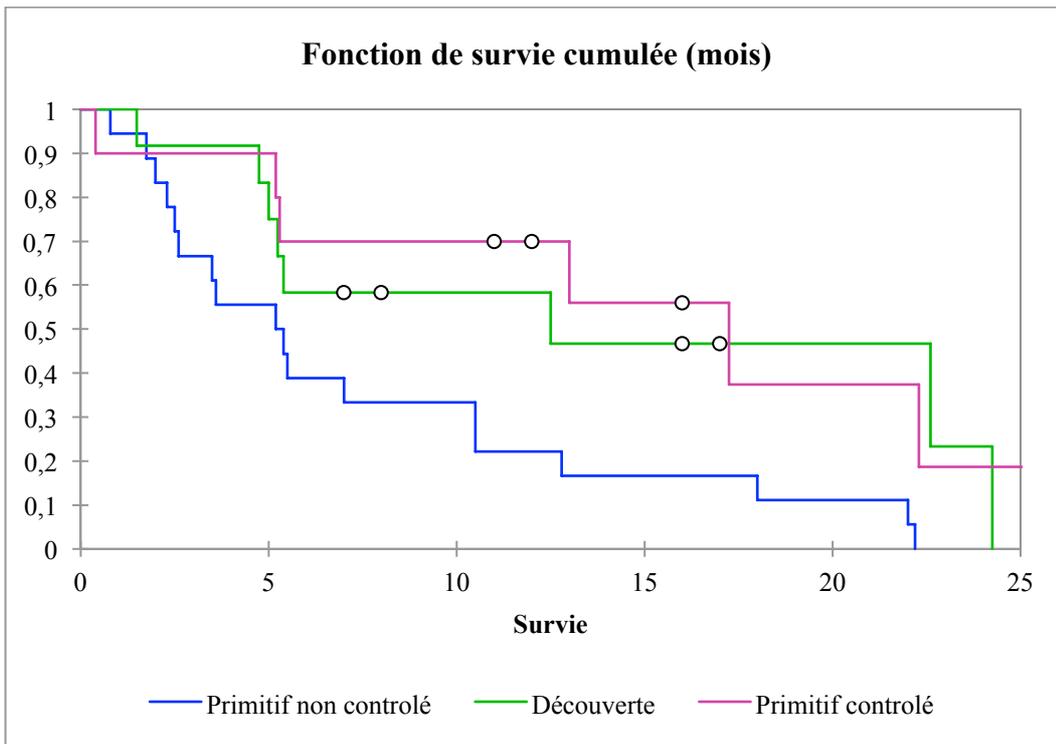


Figure 5: Courbe de survie selon l'état de contrôle du cancer primitif

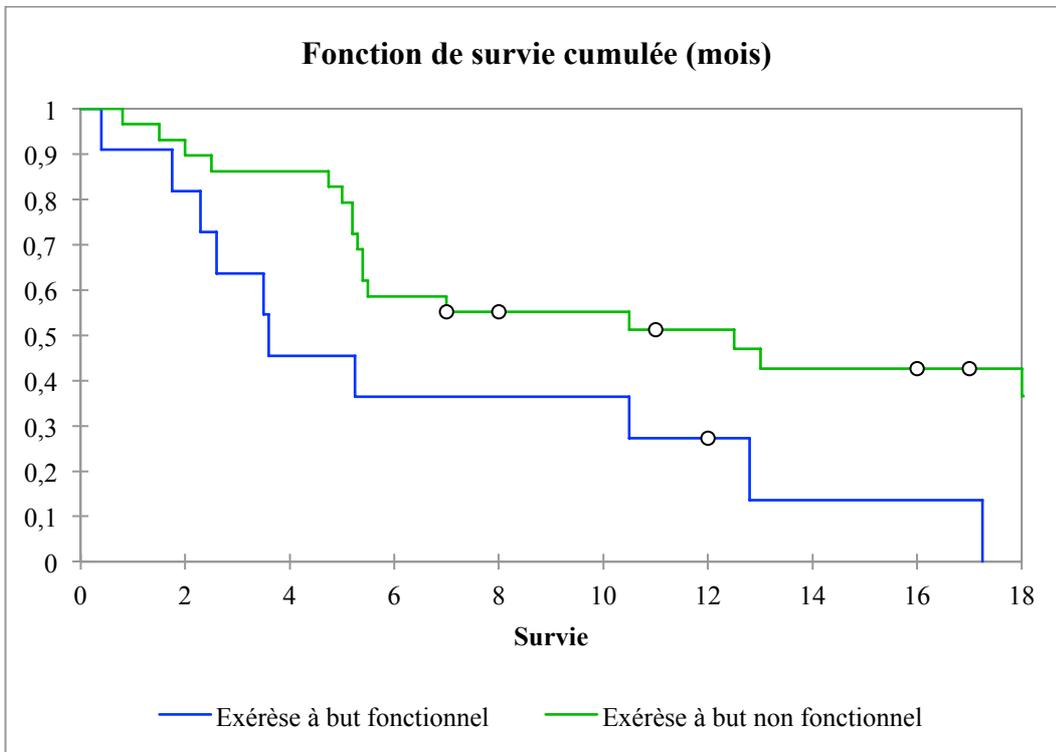


Figure 6: Courbe de survie selon l'indication d'exérèse à visée fonctionnelle

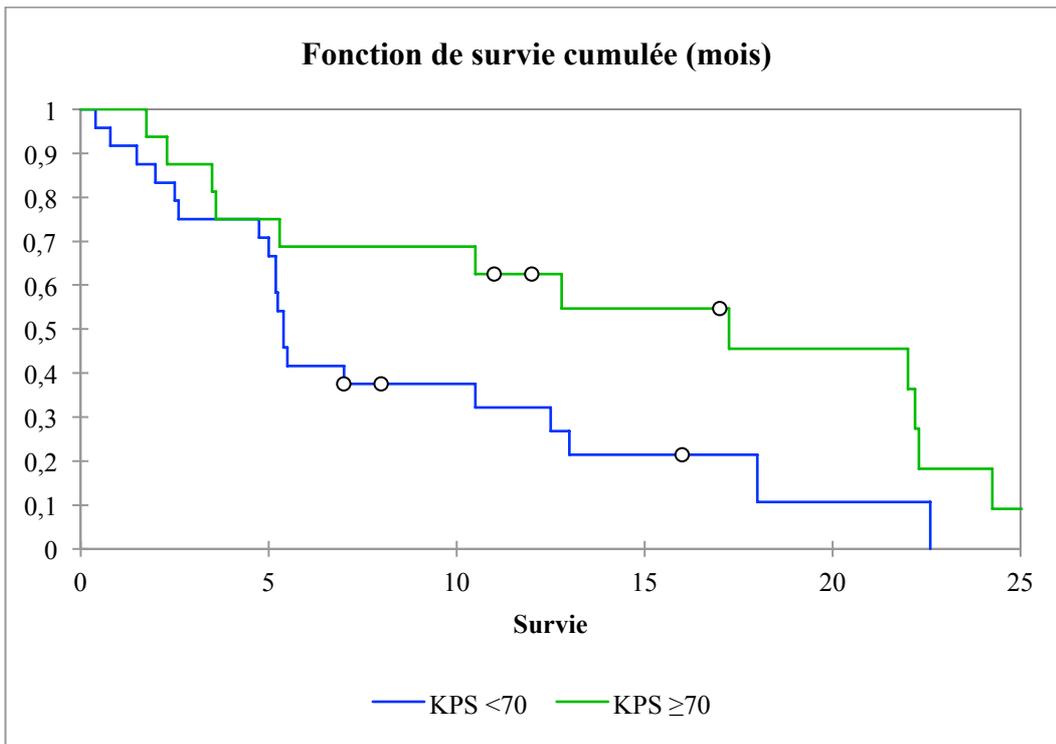


Figure 7 : Courbe de survie selon le KPS préopératoire

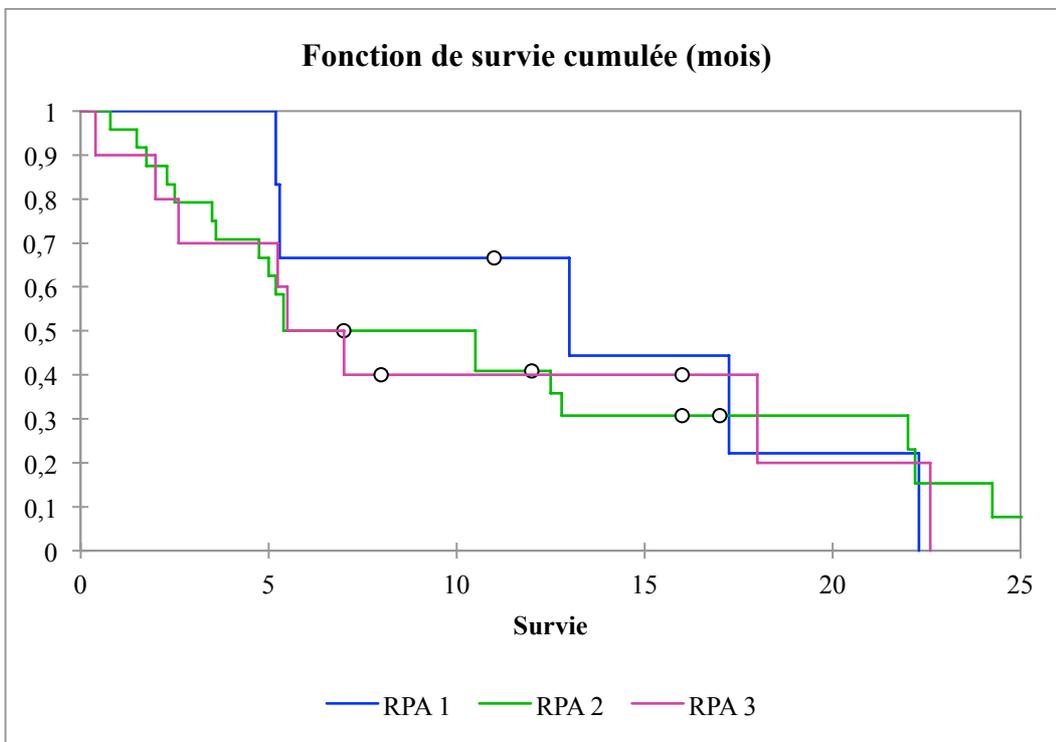


Figure 8 : Courbe de survie selon le RPA préopératoire

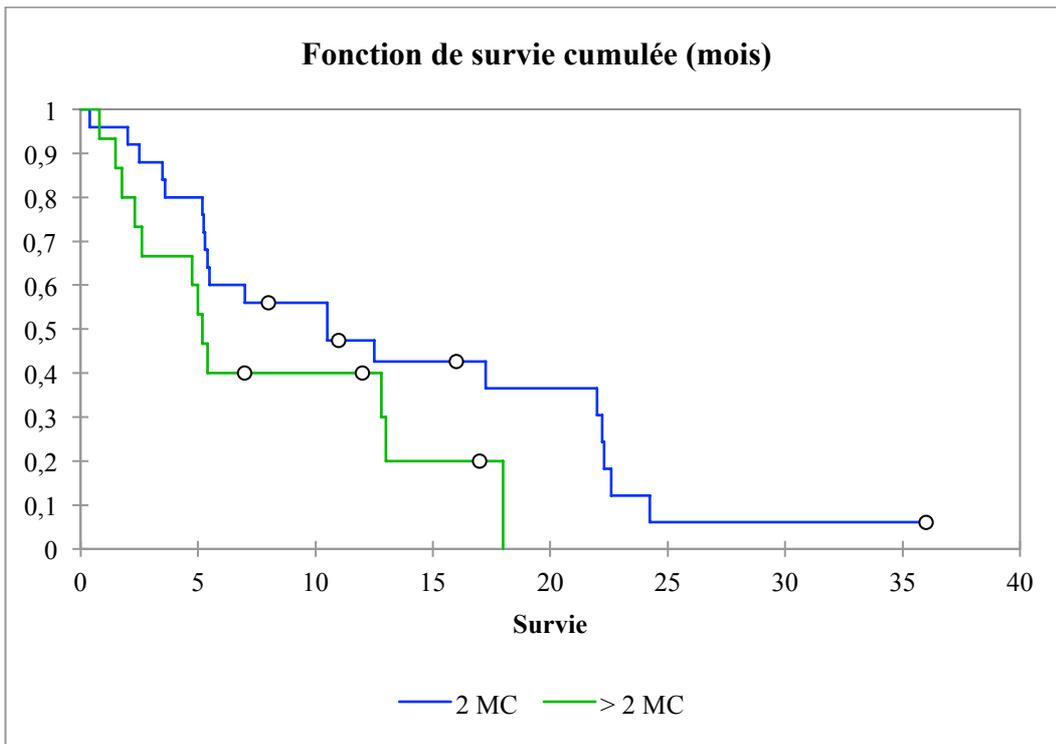


Figure 9: Courbe de survie selon le nombre de MC

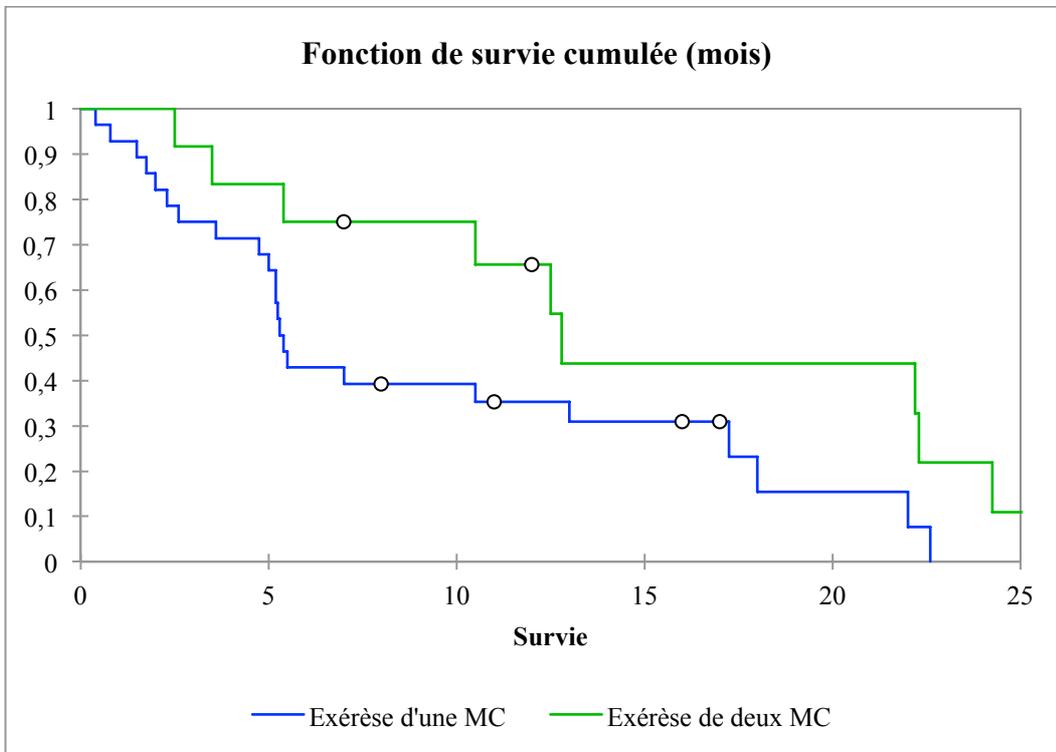


Figure 10 : Courbe de survie selon le nombre de MC opérées

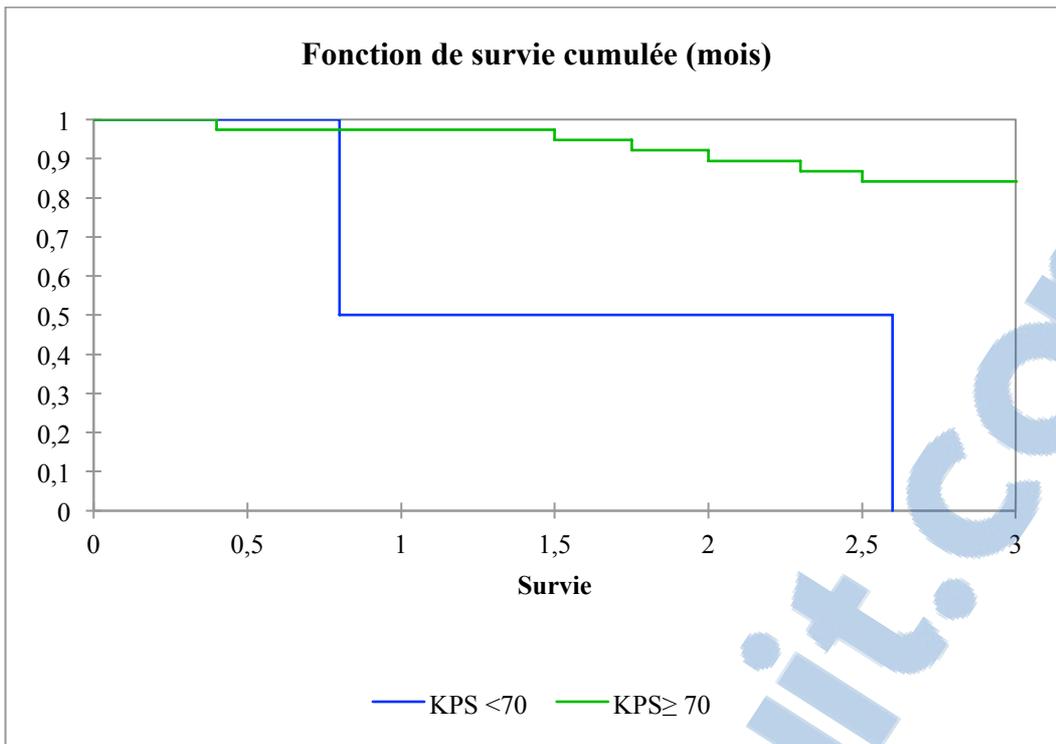


Figure 11: Courbe de survie selon la le KPS postopératoire

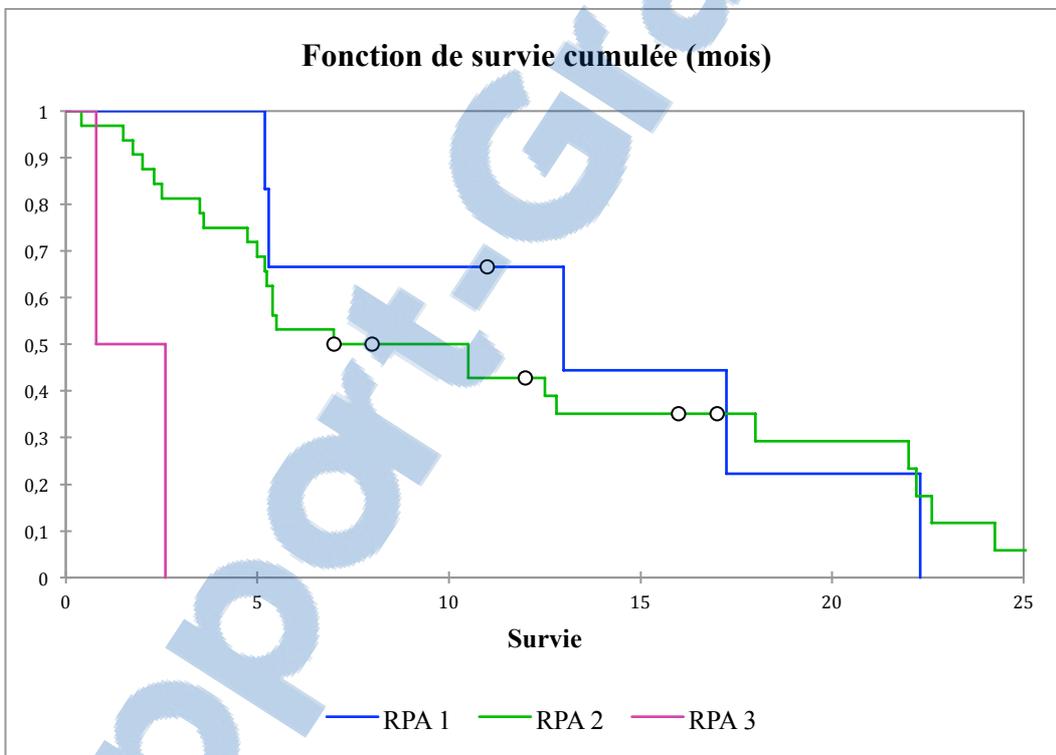


Figure 12 : Courbe de survie selon le RPA post opératoire

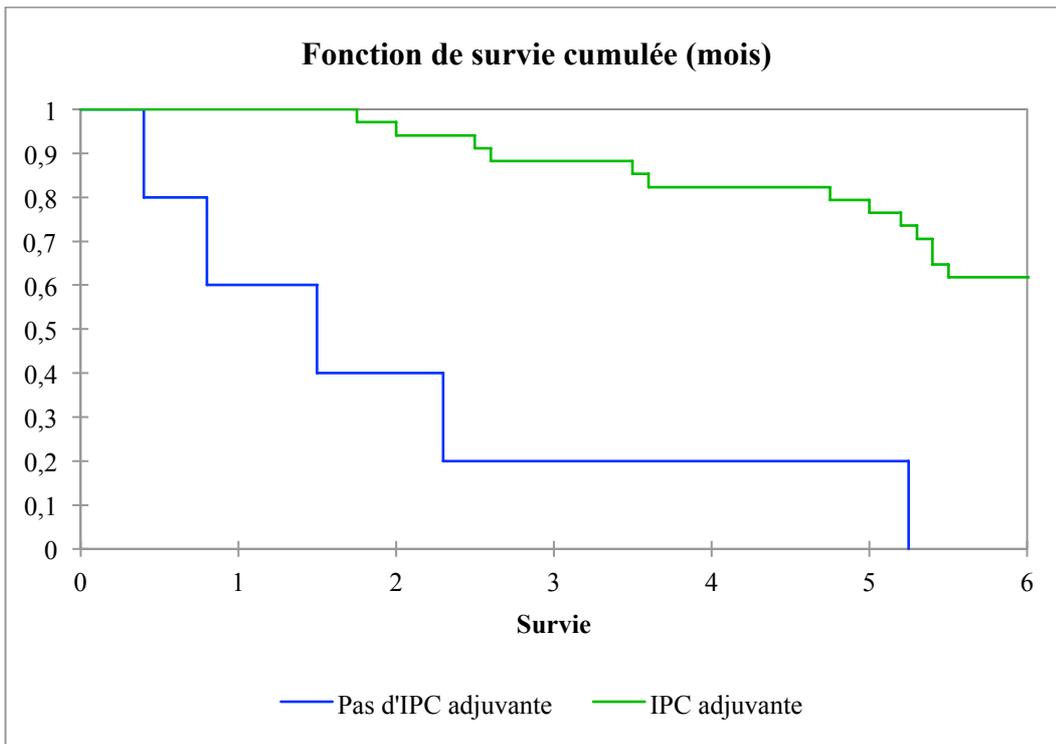


Figure 13 : Courbe de survie selon la réalisation d'une irradiation pan cérébrale postopératoire

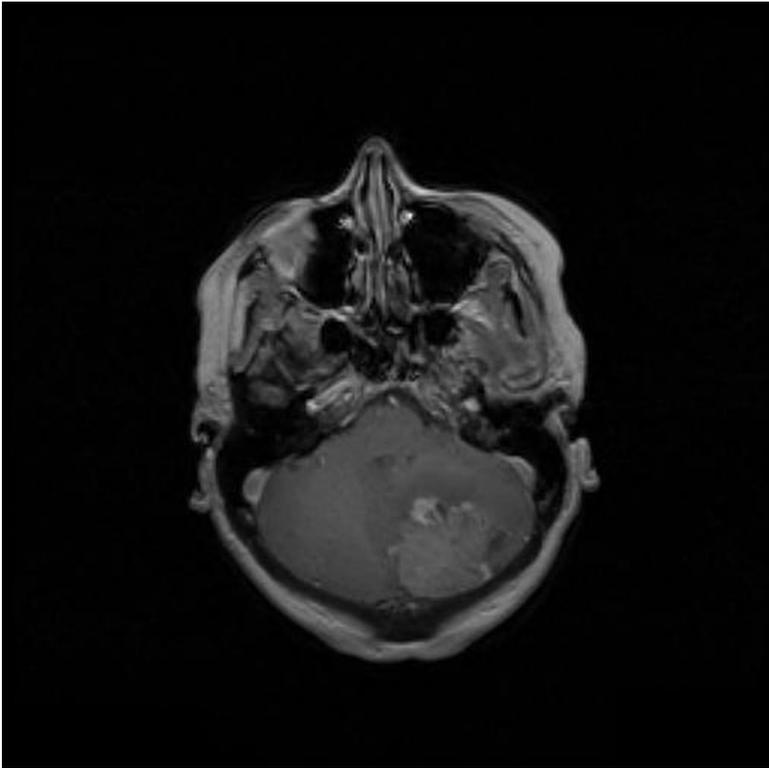


Figure 14 a : Métastase cérébelleuse comprimant le quatrième ventricule (IRM en coupe axiale T1 avec injection de gadolinium)

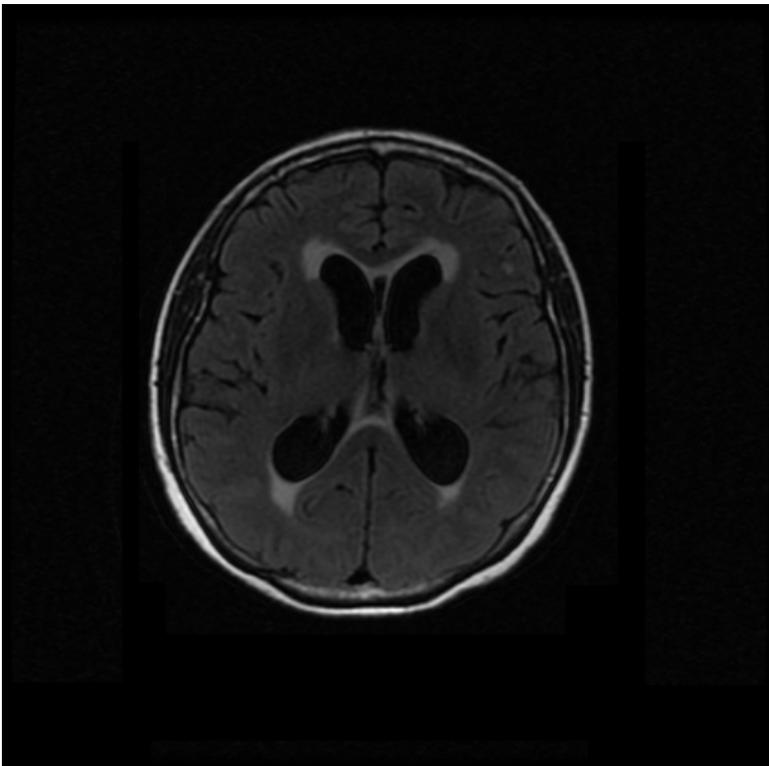


Figure 14 b : Hydrocéphalie secondaire à la métastase cérébelleuse (IRM en coupe axiale FLAIR)

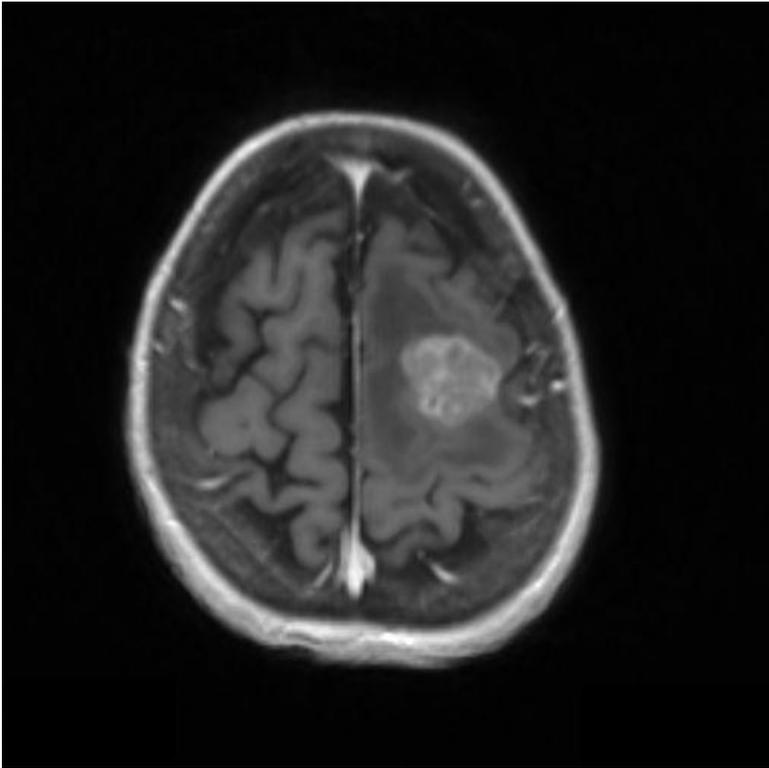


Figure 15 : MC préfrontale gauche dont le volume contre-indiquait une radiochirurgie (IRM en coupe axiale T1 avec injection de gadolinium)

Tableau I: Caractéristiques des patients

Age	Années	Médiane, Range
		60 (33-82)
Sexe		(N°.%)
Male		14 (35)
Femelle		26 (65)
Cancer primitif		Nombre de patients
CBNPC		16 (40)
CBPC		3 (7,5)
Gastro-intestinaux		6 (15)
Mélanome		2 (5)
Rein		2 (5)
Sein		11 (27,5)
Mode de découverte		(N°.%)
Aphasie		2 (5)
Bilan systématique		1 (2,5)
Crise d'épilepsie		8 (20)
Hémiparésie		11 (27,5)
HLH		2 (5)
HTIC		9 (22,5)
Syndrome cerebelleux		7 (17,5)
Nombre de MC réséquées		
Localisation		
Cervelet		15 (37,5)
Frontale		12 (30)
Occipitale		2 (5)
Pariétale		7 (17,5)
Temporale		4 (10)
Nombre de MC par patient		
2		23(57,5)
3		12(30)
4		4 (10)
>4		1 (2,5)
MC diagnostiquées avant le cancer primitif		(N°.%)
Oui		12(30)
Non		28(70)
Présence de métastases extra-cérébrales		
CBNPC		10 (25)
CBPC		1 (2,5)
Gastro-intestinaux		4(10)
Mélanome		0
Rein		1 (2,5)
Sein		7 (17,5)
Indication chirurgicale		
Contrôle cérébral de la maladie		6 (15)
Epilepsie rebelle		1 (2,5)
Recuperation aphasie		3 (7,5)
Recuperation hemiparésie		8 (20)
Effet de masse menaçant le pronostic vital		20 (50)
Recherche mutation EGFR		1 (2,5)
Histologique		1 (2,5)

Tableau II: Facteurs pronostiques en analyse univariée

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie (mois)	p
Patients	40	7 (0,4-36)	
Sexe			
Male	14	6,75 (1,75-19,5)	0,699
Femelle	26	7 (0,4-36)	
Age			
≤70	32 (80)	10,75 (1,75-36)	0,004
70	8 (20)	3,10 (0,4-10,5)	
KPS pré opératoire			
< 70	24 (60)	5,3 (0,4-22,6)	0,049
≥70	16 (40)	12,4 (1,75-36)	
RPA pré opératoire			
RPA I	3 (7,5)	17,25(11-22,3)	0,23
RPA II	13(32,5)	6,20 (1,75-36)	
RPA III	24 (60)	5,275 (0,4-22,6)	
Cancer primitif			
Gastro-intestinaux	6 (15)	5,23 (2,3-17,25)	0,367
CBPC	3 (7,5)	5,5 (1,5-17)	
Mélanome	2 (5)	3,90 (2,60-5,20)	
Rein	2 (5)	18,63 (13-24,25)	
CBNPC	16 (40)	9,25 (1,75-24)	
Sein	11 (27,5)	7 (0,4-36)	
Nombre de MC			
2	25 (62,5)	10,5 (0,4-36)	0,09
>2	15 (37,5)	5,2 (0,8-18)	
Nombre de MC enlevées			
1	28 (70)	5,35(0,4-22,6)	0,053
2	12 (30)	12,25 (2,5-36)	
Métastases extra craniennes			
Non	17 (42,5)	10,5 (0,4-36)	0,415
Oui	23 (57,5)	5,5 (0,8-24,25)	
KPS post opératoire			
≥ 70	38 (95)	7,5 (0,4-36)	0,001
<70	2 (5)	1,7 (0,8-2,6)	
RPA post opératoire			
RPA I	6 (15)	12 (5,20-22,30)	0,003
RPA II	32 (80)	7 (0,4-36)	
RPA III	2 (5)	1,7 (0,8-2,6)	
Chirurgie fonctionnelle			
Oui	11 (27,5)	3,6 (0,4-17,25)	0,016
Non	29 (72,5)	10,5 (0,8-36)	
Exérèse de toutes les lésions			
Oui	9 (22,5)	12,5 (1,5-36)	0,134
Non	31(77,5)	5,5 (0,4-22,6)	
IPC post opératoire			
Oui	34(87)	10,5 (2,3-36)	<0,0001
Non	5(13)	1,5 (0,8-5,25)	
Statut du primitif			
Découverte	12 (30)	7,5(1,5-22,6)	0,015
Primitif contrôlé	10 (25)	12,5 (0,4-36)	
Primitif non contrôlé	18 (45)	5,3 (0,8-22,20)	

Tableau III : Facteurs pronostiques en analyse multivariée

Analyse multivariée	<i>p</i>	HR (95% CI)
Age		
≤ 70 ans		
>70 ans	n.s	
KPS préopératoire		
<70		
≥70	n.s	
KPS postopératoire		
<70		
≥70	n.s	
RPA postopératoire		
I		
II	n.s	
III		
Chirurgie à but fonctionnel		
Oui		
Non	n.s	
Statut du cancer primitif		
Découverte	0,176	
Cancer connu contrôlé	0,035	9,56 (1,17-78,15)
Cancer connu non contrôlé		
ICP postopératoire		
Oui	0,003	6,7 (1,89-23,99)
Non		

Table des matières

CHIRURGIE DES METASTASES CEREBRALES MULTIPLES	1
RESUME.....	1
INTRODUCTION.....	2
MATERIELS ET METHODES.....	2
RESULTATS	3
DISCUSSION	7
CONCLUSION.....	11
REFERENCES	12
FIGURES.....	14
TABLEAUX	23
TABLE DES ILLUSTRATIONS	27
TABLE DES TABLEAUX	28

Table des illustrations

Figure 1 : Courbe de survie selon l'âge.....	14
Figure 2: Courbe de survie selon le sexe.....	14
Figure 3: Courbe de survie selon cancer primitif	15
Figure 4: Courbe de survie selon la présence de métastases extra cérébrales	15
Figure 5: Courbe de survie selon l'état de contrôle du cancer primitif.....	16
Figure 6: Courbe de survie selon l'indication d'exérèse à visée fonctionnelle	16
Figure 7 : Courbe de survie selon le KPS préopératoire.....	17
Figure 8 : Courbe de survie selon le RPA préopératoire.....	17
Figure 9: Courbe de survie selon le nombre de MC.....	18
Figure 10 : Courbe de survie selon le nombre de MC opérées	18
Figure 11: Courbe de survie selon la le KPS postopératoire	19
Figure 12 : Courbe de survie selon le RPA post opératoire.....	19
Figure 13 : Courbe de survie selon la réalisation d'une irradiation pan cérébrale postopératoire	20
Figure 14 a : Métastase cérébelleuse comprimant le quatrième ventricule (IRM en coupe axiale T1 avec injection de gadolinium)	21
Figure 14 b : Hydrocéphalie secondaire à la métastase cérébelleuse (IRM en coupe axiale FLAIR)	21
Figure 15 : MC préfrontale gauche dont le volume contre-indiquait une radiochirurgie (IRM en coupe axiale T1 avec injection de gadolinium)	22

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.....	23
Tableau 2 : Facteurs pronostiques en analyse univariée.....	24
Tableau 3 : Facteurs pronostiques en analyse multivariée	25

Les métastases sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes. Souvent multiples lors du diagnostic, leur traitement reste un challenge thérapeutique. Dans cette série, nous avons cherché à déterminer les facteurs pronostiques en cas de chirurgie chez les patients ayant plusieurs métastases cérébrales (MC).

Quarante patients atteints de MC multiples ont été inclus rétrospectivement. Tous ont eu l'exérèse d'au moins une MC. Les caractéristiques du patient, des tumeurs, les indications opératoires, l'indice de Karnofsky (KPS), le score *recursive partitioning analysis* (RPA) et le traitement par irradiation pan cérébrale (IPC) ont été étudiés.

La médiane de survie globale était de 7 mois et de 12,5 mois en cas d'exérèse de toutes les MC. Les facteurs augmentant la survie retrouvés en analyse univariée étaient: l'âge ≤ 70 ans ($p=0,004$), un cancer contrôlé ($p=0,015$), un KPS pré et postopératoire ≥ 70 ($p=0,049$ et $p=0,001$), un score RPA I et une irradiation pan cérébrale (IPC) ($p=0,003$ et $p<0,0001$). La survie des patients opérés d'une MC à but fonctionnel était plus faible que pour les autres patients (3,6 *versus* 10,5 mois; $p=0,016$). En analyse multivariée, l'IPC ($p=0,003$) et le contrôle du cancer primitif ($p=0,035$) étaient des variables significatives.

La chirurgie d'exérèse de MC chez des patients bien sélectionnés y compris en cas de MC multiples doit être réalisée. L'exérèse d'une volumineuse lésion menaçant le pronostic vital ou abaissant le KPS doit être envisagée afin de permettre de réaliser le traitement adjuvant. L'exérèse d'une volumineuse MC menaçant les fonctions motrices ou phasiques doit être discutée. Les facteurs de bon pronostic sont la réalisation de l'IPC et un cancer primitif contrôlé.

mots-clés : Métastases cérébrales multiples, Chirurgie d'exérèse, Facteurs pronostiques

Metastases are the most frequent malignant tumors in the brain.. Frequently, patients present with multiples metastases and their treatment remains a therapeutic challenge. In this study, we evaluated the prognostic factors of patient with who underwent surgery for multiple brain metastases (BM).

We retrospectively included 40 patients who presented multiples BM. All patients underwent resection of at least one BM. The patient's characteristics, tumors characteristics, indications of resection, Karnofsky performance score (KPS), recursive partitioning analysis (RPA) score and the whole brain radiotherapy (WBRT) were evaluated.

The overall median survival time (MST) from the date of the surgery was 7 months for all patients and 12.5 months for patients who underwent complete resection. By univariate analysis factors predicting better outcomes included an age ≤ 70 years ($p=0.004$), a controlled primitive tumor ($p=0.015$), a preoperative and a postoperative KPS ≥ 70 ($p=0.049$ and $p=0.001$), a RPA class I ($p=0.003$) and WBRT ($p<0.0001$). Patients MST who underwent resection for functional reason was 3.6 months versus 10.5 months for the others indications ($p=0.016$).By multivariate analysis, significant variables included WBRT ($p=0.003$) and control of the primitive tumor ($p=0.035$).

Surgical resection of BM in patients with multiples brain metastases is benefit in selected patients. The larges tumors who decreasing KPS or with a dangerous mass effect should be resected in order to gain time for WBRT. Resection of tumors in functional area should be discussed. Favorable factors for prolonged survival were a control of the systemic disease and a postoperative WBRT.

keywords : Multiples brain metastases, resection surgery, prognostics factor

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Rogatien FAGUER
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **20 / 10 / 2013**

**Cet engagement de non plagiat doit être signé et joint
à tous les rapports, dossiers, mémoires.**

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00

