



Extrait du Campus de Neurochirurgie

<http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article366>

# Radioneurochirurgie des tumeurs cérébrales

- Etudiant en neurochirurgie - Documents - Livre Neurochirurgie -

Date de mise en ligne : vendredi 16 janvier 2009

---

Campus de Neurochirurgie

---

# I - INTRODUCTION

Lorsqu'au début des années 1970 le Gamma Knife fût progressivement utilisé par l'équipe de l'Hôpital KAROLINSKA de STOCKHOLM pour d'autres indications que des gestes de neurochirurgie fonctionnelle, les adénomes hypophysaires et les neurinomes de l'acoustique, bien qu'étant des tumeurs bénignes, posaient des problèmes d'exérèse chirurgicale qui se soldaient souvent par une mortalité ou une morbidité sévère. Tout naturellement, le Gamma Knife fût alors testé sur ces indications. Mais les rapides et spectaculaires progrès de la microneurochirurgie font qu'il est actuellement possible d'opérer un adénome hypophysaire par voie rhinoseptale au prix d'un traumatisme minime et d'effectuer l'exérèse d'un neurinome de l'acoustique avec de grandes chances de préserver la fonction du nerf facial, voire l'audition.

Cependant, la possibilité d'effectuer sans aucune mortalité et avec un risque peu élevé d'effet secondaire, un traitement peu invasif permettant de contrôler la croissance tumorale, explique la place grandissante qu'occupe actuellement, dans le traitement de certaines tumeurs cérébrales, une neuroradiochirurgie rendue extrêmement précise par les progrès considérables de l'imagerie moderne.

Les équipes réalisant des traitements multi-faisceaux par adaptation d'un accélérateur linéaire, fidèles aux grands principes de la radiothérapie conventionnelle, restèrent longtemps opposés au principe du traitement d'une tumeur cérébrale par dose unique, le fractionnement des doses en radiothérapie conventionnelle permettant d'augmenter l'efficacité sur la cible en diminuant le retentissement sur le tissu sain adjacent. Par contre, ils s'orientèrent préférentiellement vers le traitement des malformations artérioveineuses qui n'avaient a priori aucun bénéfice à tirer d'un fractionnement des doses. Ce n'est que très récemment que certaines de ces équipes sont revenues sur ce principe dans le cadre particulier des métastases cérébrales. La grande majorité des traitements radioneurochirurgicaux des tumeurs cérébrales à ce jour ont donc été effectués par les centres utilisant le Gamma Knife dont la méthodologie multi-tir s'avérait particulièrement adaptée au traitement des néoformations de formes irrégulières, cernées de formations neurologiques sensibles (neurinomes, adénomes, ...). Les bons résultats du traitement par Gamma Knife de certaines tumeurs cérébrales nous montrent combien il est difficile d'appliquer à la radioneurochirurgie les principes de la radiothérapie conventionnelle. Il est très difficile de comparer la radiobiologie d'une dose unique distribuée par un système multi-faisceaux induisant un très important gradient de dose du centre de la lésion vers sa périphérie, à celle induite par une radiothérapie conventionnelle à doses fractionnées.

# II - NEURINOMES DE L'ACOUSTIQUE

LEKSELL traita le premier neurinome de l'acoustique par Gamma Knife en 1969 (LEKSELL, 1971). Depuis 20 ans, plus de 1500 neurinomes de l'acoustique ont été traités par cette technique (42 % des tumeurs bénignes traitées au Gamma Knife).

L'irrégularité de la forme du neurinome, l'existence d'une portion extracanalair et d'une portion intracanalair, ainsi que les contacts très étroits de la tumeur avec le paquet acoustico-facial font toute la difficulté de ce traitement. Les doses utilisées au début (25 à 35 grays en périphérie) ont été progressivement réduites jusqu'à des doses de 10/15 grays ce qui permet de réduire très notablement le taux de paralysie faciale et d'hypoesthésie faciale transitoire sans perte d'efficacité en terme de contrôle tumoral.

Les résultats du Gamma Knife sur les neurinomes de l'acoustique ont la particularité, premièrement d'apparaître de

façon différée et deuxièmement d'être évalués en terme de contrôle tumoral. C'est dire que considérant qu'il s'agit d'une tumeur bénigne qui ne nuit que par son expansivité et sa potentialité de compression, la diminution, ou la stabilisation de la taille du neurinome sera considérée comme une réussite du traitement. Si la stabilité du volume tumoral est un critère d'efficacité pour la population des neurinomes de l'acoustique ayant eu auparavant une croissance franche, dans le groupe des neurinomes sans notion d'évolutivité paraclinique en pré-thérapeutique, seule une absence d'augmentation de taille à au moins 2 ans après le traitement sera significative. En effet Laasonen et Troupp montrèrent en 1968 qu'une augmentation de volume d'un neurinome de l'acoustique non traité, suivi de 12 à 26 mois, survient dans 90 % des cas (LAASONEN, 1968). Cependant la signification de l'absence de modification du volume tumoral même à 2 ans reste pour certains un sujet de controverse. C'est ainsi que G. Yazargyl ayant suivi pendant plusieurs années une population de 70 patients sans traitement neurochirurgical, retrouve dans 28 cas (40 %) une absence d'augmentation de volume et même dans 4 cas une régression.

G. NOREN qui possède la plus grande série mondiale de neurinomes de l'acoustique traités par Gamma Knife a récemment rapporté ses résultats à long terme. Sur une "population échantillon" de 40 patients porteur d'un neurinome unilatéral traités entre 1975 et 1980 à Stockholm, le contrôle de la croissance tumorale est de 91,7%. Il est de 97.2 % si on prend en compte, dans les bons résultats, les patients contrôlés à la suite d'un second traitement.

Les principaux effets secondaires observés sont la survenue, en moyenne entre le 3ème et le 6ème mois après le traitement, d'une paralysie faciale partielle (chute de 1 ou 2 grades dans la classification de House) et/ou d'une hypoesthésie faciale dans le territoire du trijumeau homolatéral survenant en général dans le même délai (NORÈN, 1992). Ces neuropathies du V ou du VII sont le plus souvent complètement régressives dans un délais de quelques mois et leur incidence est passée respectivement de 20 à 5 % et 13 à 5 % depuis que les doses utilisées ont été réduites à STOCKHOLM (1975). La chronologie des modifications auditives post-thérapeutiques est différente de celle des neuropathies du V et du VII dans la mesure où elle est plus progressive, plus retardée dans le temps et en générale définitive. Le taux de préservation de l'audition efficace passe de 50 % à 6 mois à 38 % à 1 an. La perte auditive apparaît dans un délai de une semaine à 12 mois après le traitement. Un faible pourcentage de patients auront leur acuité auditive augmentée après le traitement. Un oedème pératumoral régressif a pu être observé dans 7,5 % des cas et dans 1 % des cas s'est constituée une hydrocéphalie nécessitant une dérivation (NORÈN 1992).

L'ancienneté de l'expérience suédoise de même que le grand nombre de patients traités a permis de démontrer clairement l'efficacité et l'innocuité du traitement des neurinomes unilatéraux de l'acoustique par Gamma Knife, à condition d'en respecter les indications. Doivent être opérés par microneurochirurgie les neurinomes de stade III ou IV (et tous les neurinomes entraînant de par leur taille un risque pour le patient à cours ou moyen terme). Par contre pour les stades I et II, les arguments pour préférer un traitement radioneurochirurgical à un traitement microneurochirurgical sont l'absence totale de mortalité, la faible incidence de la morbidité et le confort du traitement. La situation du Gamma Knife vis à vis du neurinome de l'acoustique est donc très particulière. La plupart des pathologies pouvant bénéficier d'un traitement par Gamma Knife ne doivent l'être que dans le cas où la topographie lésionnelle ou l'état général du patient accroissent déraisonnablement le risque opératoire (malformation artérioveineuse, méningiome, adénome hypophysaire, crâniopharyngiome). Par contre, dans le cas du neurinome de l'acoustique unilatéral de stade I ou II, l'efficacité du traitement par Gamma Knife, l'absence de mortalité et la très faible morbidité définitive doivent faire considérer le traitement par Gamma Knife comme une véritable alternative de première intention au traitement microneurochirurgical.

### III - NEUROFIBROMES DE L'ACOUSTIQUE

Malgré un certain nombre de points communs avec le neurinome unilatéral de l'acoustique, il faut considérer les schwannomes vestibulaires bilatéraux des neurofibromatoses de type II comme une situation pathologique différente posant des problèmes propres. Dans les neurofibromatoses de type II, le nerf facial et le nerf cochléaire entrent très

souvent à l'intérieur ou s'engouffrent entre les lobulations du schwannome vestibulaire. Ils ont aussi tendance à s'étendre davantage vers la cochlée et l'os temporal. Ces particularités expliquent en partie qu'en terme de préservation du facial et de l'acoustique, les résultats soient nettement moins satisfaisants aussi bien par microneurochirurgie que par radionéurochirurgie. Par ailleurs, le caractère bilatéral de ces schwannomes fait que la cophose post-opératoire prend un sens fonctionnel complètement différent. Enfin, la fréquente rapidité évolutive de ces neurinomes bilatéraux justifie qu'il faille à tout prix trouver une solution thérapeutique même au prix de séquelles fonctionnelles sévères (surdité bilatérale).

## IV - MENINGIOMES

Si l'on peut rapprocher le méningiome des neurinomes du point de vue radiobiologique (tissu à réponses lentes n'incluant pas de tissu cérébral normal) et par sa situation extracérébrale, son traitement de choix reste l'exérèse chirurgicale. Ce n'est que dans des cas particuliers de localisation "inopérable" ou de contre-indication opératoire (âge, tare), voire d'un refus de la chirurgie, que l'on peut proposer un traitement radionéurochirurgical. Notamment les méningiomes pétroclivaux et du sinus caverneux, de part la difficulté de l'exérèse et la fréquence des récurrences (même en cas d'exérèse totale), sont des indications de choix pour la radionéurochirurgie, soit de première intention soit surtout dans le cas de traitement de résidus ou de récurrences. Des équipes développant une méthodologie microneurochirurgicale très ambitieuse d'exposition extensive ont récemment rapporté des exérèses totales de méningiomes de la base mais la morbidité, notamment la survenue d'atteinte des paires crâniennes, reste élevée (23 à 46 %). L'âge supérieur à 70 ans, la taille du méningiome, le siège "basal ou infratentorial" sont des facteurs augmentant très notablement la mortalité de la chirurgie des méningiomes de 8 à 23 %.

Plusieurs équipes ont rapporté l'intérêt de la radiothérapie conventionnelle fractionnée sur le traitement des méningiomes soit de première intention, soit surtout sur des résidus ou des récurrences tumorales. Le caractère théoriquement très favorable de la radiobiologie radionéurochirurgicale des méningiomes a été confirmée par les résultats de plusieurs équipes utilisant soit le Gamma Knife (STEINERT, 1991), soit le Linac, soit enfin les protons. Le contrôle tumoral est globalement dans l'ensemble de ces séries de 95 %. Récemment GOLDSMITH (GOLDSMITH, 1992) a rapporté un taux de contrôle de 98 % en radiothérapie fractionnée non stéréotaxique à 5 ans sur de petits résidus post-chirurgicaux de méningiomes avec des doses de l'ordre de 45 grays. Si l'on tient compte de la radiobiologie particulière de la radionéurochirurgie, cela laisse espérer un contrôle comparable avec des doses de l'ordre de 15 Gy par méthode radionéurochirurgicale (LARSON, 1993). Si ces méthodes ont l'avantage de limiter la possibilité d'effets secondaires, de permettre un traitement en une séance et de traiter un nombre important de patients, le caractère hyperfocal de ce traitement, conjugué à une vraisemblable sous estimation du volume tumoral par l'imagerie peut faire craindre des récurrences à distance depuis la périphérie du volume traité. L'équipe de PITTSBURG rapporte un taux de contrôle de 93 % (52 % de diminution et 41 % de stabilisation) et deux cas de "récidive" tumorale en dehors du volume traité (KONDZIOLKA, 1992). Les méningiomes représentent pratiquement 30 % des tumeurs bénignes traitées par Gamma Knife entre 1968 et 1992. Les localisations les plus représentées sont surtout les méningiomes du sinus caverneux de l'apex pétreux et du clivus. Les méningiomes du sinus caverneux, qui sont vraisemblablement parmi les meilleures indications, posent essentiellement des problèmes de voisinage, le risque principal étant celui de la survenue d'un déficit oculo-moteur et surtout d'une baisse de l'acuité visuelle. Il semble clairement établi que le risque visuel est directement corrélé à la dose délivrée aux voies visuelles qui doit être impérativement inférieure à 8 grays. Par contre, il n'a pas été possible de mettre en évidence de relation entre le risque de survenue d'une paralysie oculo-motrice et les doses délivrées au sinus caverneux (pour des doses inférieures à 40 grays en périphérie de la tumeur). De façon plus générale et quelque soit la localisation, il semble exister, comme dans les malformations artérioveineuses, une influence combinée de la dose délivrée en périphérie et du volume tumoral sur le risque de voir survenir une complication. Les hémangiopéricytomes répondent remarquablement bien avec très fréquemment une diminution de volume voire une disparition de la lésion, notre expérience confirmant en cela les données publiées (COFFEY, 1993).

Cependant, les véritables séries de méningiomes traités par Gamma Knife sont récentes et un recul plus important nous est nécessaire pour évaluer réellement la qualité, la durabilité du contrôle apporté par la radionéurochirurgie. De même que les données sont actuellement insuffisantes pour évaluer les doses nécessaires aux contrôles et quantifier le risque de récurrence aux pourtours du volume cible lié au caractère hyperfocal du traitement radionéurochirurgical.

## V - ADENOMES HYPOPHYSAIRES

Malgré les très bons résultats de l'abord microchirurgical par voie rhinoseptale des adénomes de l'hypophyse, l'idée d'une possibilité de traitement radionéurochirurgical de ces adénomes est née de l'existence d'une part de contre-indications opératoires et d'autre part de récurrences à moyen ou long terme. Si la radiothérapie conventionnelle post-opératoire s'est montrée efficace pour diminuer le taux de récurrence à moyen et long terme, elle était malheureusement à long terme synonyme d'insuffisance hypophysaire dans 100 % des cas.

Depuis les années 50 un très grand nombre d'adénomes hypophysaires ont été traités par les équipes de Berkeley et Boston par faisceaux de particules chargées : protons (Bragg Peak Proton Beam) pour l'équipe de BOSTON et protons puis surtout hélions pour l'équipe BERKELEY. Il ne s'agit pas, à proprement parler, de traitements radionéurochirurgicaux suivant le sens de LEKSELL. Mais leurs séries restent une référence par le grand nombre de patients et l'importance du recul dans le temps. L'équipe de BERKELEY a irradié de particules chargées 840 loges hypophysaires, les 30 premiers patients par faisceaux de protons, les 810 suivants par faisceaux d'hélions (LEVY, 1991). Sur ces 840 patients, 365 irradiations étaient effectuées, dans un but d'hypophysectomie, à visée antalgique (cancer du sein, prostate) ou de traitements d'une rétinopathie néovasculaire diabétique. Les 475 patients restant étaient traités pour adénome hypophysaire et dans cette série comme dans celle de KJELLBERG et de KLIMAN, c'est le type histologique dont la fréquence est certainement la plus élevée mais surtout la radiosensibilité la plus classique et le traitement microchirurgical le plus difficile qui représente la grande majorité des indications : l'acromégalie. Le résultat dans cette indication était de 99 % de normalisation biologique à 10 ans. Dans cette série les patients ayant un antécédent d'irradiation dans la région de la loge hypophysaire présentent un taux nettement plus élevé de complications : radionécrose temporale, paralysie oculo-motrice, déficit campimétrique et surtout hypopituitarisme (qui de 33 % passe à 50 % en cas d'irradiation antérieure). Un antécédent d'irradiation antérieure dans la région hypophysaire devient ainsi un critère d'exclusion.

Entre 1950 et 1988, l'équipe de BOSTON a traité 1025 adénomes hypophysaires par faisceaux de protons (Bragg Peak Proton Beam), plus de la moitié de ces patients étant porteurs d'un adénome à GH. La réduction de l'hypersécrétion débute entre 3 et 6 mois, mais si à 20 ans elle est de plus de 90 %, à 2 ans, seulement 28 % des acromégales ont un taux de GH inférieur à 5 nanogrammes par millilitre et seulement 5 % des maladies de Cushing sont considérées comme biologiquement guéries. Une fois les taux normalisés, aucune récurrence n'a été constatée, seulement 1,5 % des acromégales présenteront un déficit visuel et 10 % des adénomes un hypopituitarisme. Afin de diminuer les chances d'hypopituitarisme, le volume cible n'était plus la selle turcique, mais un volume discrètement réduit laissant en périphérie un "liseré de sécurité".

Seule l'équipe du KAROLINSKA pour l'instant a une réelle expérience suffisamment étalée dans le temps du traitement radionéurochirurgical des adénomes hypophysaires. Cette équipe traite par Gamma Knife depuis 1974 des adénomes hypophysaires. Son parti pris fut de traiter surtout des maladies de CUSHING de première intention. Actuellement, les résultats de 120 maladies de CUSHING traitées par Gamma Knife avec un suivi supérieur à 2 ans sont disponibles. Pendant toute la première partie de leur expérience avant l'apparition des moyens d'imagerie moderne et surtout de l'I.R.M., RÄHN traitait "à l'aveugle" les adénomes à ACTH en prenant une cible de volume nettement inférieur à celui de la selle, centrée sur la partie centrale et postérieure de l'anté-hypophyse (RAHN, 1991). En 1986, il rapporte un taux de 76 % de rémission (22 patients sur 29, dont 8 ayant nécessité plusieurs

traitements) . L'apparition d'une baisse de la cortisolurie dans les trois premières semaines était pour les auteurs un critère de bon pronostic. Aucun déficit visuel n'est rapporté et sur les 22 rémissions, sont observées 12 hypopituitarismes, mais aucune récurrence. En 1991, RÄHN rapporte sur 37 nouveaux cas un taux de 82 % de rémission clinique (en 1 fois) et de 19 % d'hypopituitarisme. Enfin les 8 patients qui ont pu être traités en définissant la situation de la cible sur une I.R.M., et dont le suivi est supérieur à 2 ans sont tous "guéris", il n'existe aucune insuffisance hypophysaire et aucune récurrence (RÄHN, 1991). Cette série est bien sur trop récente et trop limitée en nombre, mais elle laisse espérer une nette amélioration de l'efficacité et de l'innocuité de ce traitement grâce à l'I.R.M.. La série plus ancienne de patients traités "à l'aveugle" a l'intérêt de prouver qu'il est possible de traiter par Gamma Knife des micro-adénomes de la maladie de CUSHING sans entraîner de déficit visuel. L'équipe de PITTSBURG qui a utilisé le Gamma Knife depuis 1987 publie les résultats de 18 patients, dont 4 acromégales et 6 maladies de Cushing, mais cette série souffre de son hétérogénéité et de sa petite taille ainsi que de la faible importance de son recul (STEPHANIAN, 1992). Pour LUNSFORD, il n'y a pas d'indication radionéurochirurgicale de première intention devant un adénome hypophysaire sauf s'il s'agit de microadénomes avec contre-indications opératoires ou refus de la microchirurgie (STEPHANIAN, 1992). La plupart des patients traités à PITTSBURG sont donc des récurrences ou des récurrences lorsque celles-ci font moins de 2,5 cm. J.C. GANZ a récemment démontré qu'il est possible d'obtenir un contrôle tumoral avec des doses plus faibles ( 10 Gy à la périphérie) mais que pour obtenir le contrôle de l'endocrinopathie des doses d'au moins 35 Gy (en périphérie) sont nécessaires (GANZ, 1993).

Les séries rapportées semblent clairement montrer que le Gamma Knife peut être un traitement efficace des adénomes hypophysaires avec un risque faible de déficit visuel à condition de respecter les contre-indications qui sont : une distance aux voies visuelles inférieure à 5 millimètres, un diamètre moyen supérieur à 2,5 centimètres, un antécédent d'irradiation, et d'effectuer un planning dosimétrique délivrant aux voies visuelles une dose inférieure à 8 grays (STEPHANIAN, 1992). Tous les auteurs ne sont pas, d'accord pour l'instant, sur les indications qui pour certains se limitent aux récurrences ou récurrences d'adénome hypophysaire opéré (STEPHANIAN, 1992) alors que d'autres font aussi une place à un traitement de première intention par Gamma Knife aux micro-adénomes de la maladie de Cushing (RÄHN, 1991). Les très bons résultats de la chirurgie hypophysaire par voie rhinoseptale et la très faible incidence des complications plaident en faveur de la première attitude.

## VI - CRÂNIOPHARYNGIOMES

De part leur localisation, leur rapport avec le IIIème ventricule, le plancher de l'hypothalamus et les voies visuelles et leur tendance à la récurrence après exérèse chirurgicale, les crâniopharyngiomes continuent à poser aujourd'hui des problèmes thérapeutiques parfois difficiles. Lorsqu'il existe une portion kystique, on a proposé l'instillation de Bléomycine ou l'injection intra-cavitaire de Rhénium afin de tarir la sécrétion de liquide intra-kystique. Pour traiter la portion charnue et essentiellement en cas de récurrence, ont été utilisées soit des méthodes par curiethérapie (Yttrium 90, iode 125, etc...), soit des méthodes radionéurochirurgicales. L'expérience radionéurochirurgicale est peu importante et là encore se limite aux deux grandes équipes utilisatrices du Gamma Knife. BACKLUND avait rapporté l'expérience suédoise (BACKLUND, 1979) comportant au total 11 crâniopharyngiomes (qui le plus souvent avaient bénéficié dans un premier temps d'une exérèse chirurgicale, voir de façon concomitante d'une injection intra-cavitaire d'Yttrium 90). La portion solide de ces crâniopharyngiomes était traitée par Gamma Knife en utilisant des doses allant de 20 à 50 grays en se fixant une limite supérieure de 10 grays en périphérie. BACKLUND observa constamment une amélioration clinique et une décroissance du volume tumoral (BACKLUND, 1979). La seule patiente qui vit apparaître une cécité monoculaire avait après une chirurgie ouverte et une injection de radiocolloïde dans un large kyste, une acuité visuelle de 2/10ème. L'équipe de PITTSBURG (STEPHANIAN, 1992) n'a rapporté que 3 crâniopharyngiomes traités par Gamma Knife, dont 1 traité avec des doses élevées (20 grays à 70 % en périphérie) après une curiethérapie intra-cavitaire, développa une cécité bilatérale. Bien que les cas rapportés soient donc très peu nombreux et qu'il soit de toute évidence actuellement difficile de déterminer la dose nécessaire et suffisante pour traiter une portion solide d'un crâniopharyngiome. Il semble que ces lésions soient suffisamment radio-sensibles pour espérer un contrôle tumoral avec des doses périphériques de l'ordre de 10 grays qui de toute

façon ne doivent pas être beaucoup dépassées si l'on souhaite délivrer aux voies visuelles, en général très proche, une dose inférieure à 8 grays. Les indications du Gamma Knife sont vraisemblablement limitées aux composantes solides d'une taille inférieure à 2,5 centimètres, de crâniopharyngiome résiduel éloigné de plus de 5 millimètres des voies visuelles et n'ayant pas subi de radiothérapie conventionnelle préalable. Bien qu'augmentant notablement le risque de complications notamment visuelles, ce dernier critère n'est pas une contre-indication absolue si aucune autre alternative n'est envisageable.

## VII - TUMEURS MALIGNES

Par définition, l'intérêt d'un traitement radionéurochirurgical est de délivrer en une seule séance une dose élevée dans un petit volume. Les relations étroites qui existent entre dose et volume en terme de tolérance limitent donc la technique à des lésions bien limitées de petite taille. Il est donc compréhensible que les "radionéurochirurgiens" ne se soient pas d'emblée orientés vers le traitement des tumeurs cérébrales malignes souvent infiltrantes et radiologiquement mal circonscrites. En effet, si d'un point de vue radiobiologique, l'important gradient de dose entre le volume cible et le tissu l'entourant permet d'envisager de délivrer au sein du volume cible des doses très élevées, vraisemblablement léthales pour les cellules tumorales, par contre les cellules hypoxiques, proches des limites lésionnelles, reçoivent vraisemblablement, du fait même de ce gradient, des doses insuffisantes. Par ailleurs, au sein du volume cible, le fait qu'il s'agisse de cellules de tissu à réponse rapide, laisserait présager un effet radiobiologique moins favorable. En effet, si pour un tissu à réponse rapide, une dose de l'ordre de 20 à 40 grays en dose unique correspondrait à l'effet radiobiologique obtenu par des doses de 50 à 100 grays en radiothérapie fractionnée ; pour un tissu à réponse lente, une dose de 20 à 40 grays en dose unique correspondrait à des doses de 100 à 200 grays en radiothérapie fractionnée (FOWLER, 1992). Il existe donc des éléments radiobiologiques pour (lors d'un traitement en dose unique) utiliser dans le cas des tumeurs malignes des doses plus élevées.

A. Métastases Le caractère généralement bien circonscrit radiologiquement et peu infiltrant des métastases cérébrales en font les tumeurs cérébrales ayant le plus de chance de bien répondre à un traitement radionéurochirurgical. Si la première métastase cérébrale fût traitée en 1975 à STOCKHOLM, ce n'est qu'au début des années 1990 que les résultats encourageants publiés par STURM en 1987 firent naître chez les radionéurochirurgiens un véritable intérêt pour le traitement des métastases cérébrales. Depuis de nombreuses équipes utilisant soit un accélérateur linéaire soit le Gamma Knife, ont rapporté leur série et confirmé les bons résultats obtenus par l'équipe de Sturm (STURM, 1992).

Quelque soient les équipes, les résultats sont donc à peu de chose près comparables. Le temps de doublement rapide de ces lésions permet de juger assez rapidement de l'efficacité du traitement puisque l'effet clinique et radiologique est observé en général entre le 2ème et le 4ème mois après le traitement. En fait dans plus de 2/3 des cas, on observe une diminution de l'œdème péri-tumoral, voire une amélioration clinique lorsqu'il existait une sémiologie déficitaire, dans les deux premières semaines suivant le traitement. Les résultats rapportés sont en moyenne de 30 % de stabilisation, 60 % de diminution tumorale nette (seulement 13 % de disparition totale) et 10 % d'échec à court ou moyen terme. S'il existe parfois des différences entre les équipes, lorsqu'on exprime les résultats en terme de contrôle tumoral (stabilisation ou décroissance tumorale) à peu près toutes les équipes rapportent un taux de 90 %. Il existe bien sur une très grande hétérogénéité dans la population des patients traités en terme de bilan d'extension, en terme d'étiologie, mais pour l'instant ces deux paramètres ne semblent pas influencer la réponse au traitement. Par ailleurs, la médiane de survie est comparable à celle obtenue par un traitement combinant exérèse chirurgicale - radiothérapie (10 mois). Il n'existe pour l'instant pas de consensus sur la pertinence de l'association d'une radiothérapie pancérébrale au traitement radionéurochirurgical de la ou des métastases. En effet, plusieurs équipes, notamment Nord Américaine, associent une irradiation pancérébrale en moyenne de 40 grays à un "boost" radionéurochirurgical de 16 à 25 grays, cette méthode ayant l'avantage théorique de diminuer le risque de voir apparaître d'autres métastases cérébrales non visibles lors du traitement, sans pour autant éliminer complètement ce risque. D'autres équipes préfèrent ne pas adjoindre de radiothérapie pancérébrale au traitement

radionéurochirurgical qui peut alors être effectué à pleine dose (en moyenne 30 grays en périphérie), ce qui permet d'obtenir un meilleur pourcentage de contrôle local, de préserver les possibilités de traitement radionéurochirurgical ultérieur d'une nouvelle localisation au prix d'une invasivité minimum (48 heures d'hospitalisation) chez des patients au pronostic vital le plus souvent compromis à court ou moyen terme. Une troisième attitude intermédiaire peut être proposée qui consiste en :

- ▶ dans le groupe des métastases provenant d'un primitif classiquement très radio-résistant (mélanome malin, hypernéphrome) où une dose complète est nécessaire sur la métastase à traiter et où une radiothérapie pancrébrale aux doses habituelles aurait un effet préventif très médiocre, un traitement radionéurochirurgical à dose complète sans radiothérapie pancrébrale (éventuellement associé à une chimiothérapie suivant l'étiologie)
- ▶ dans le second groupe comprenant essentiellement des tumeurs réputées relativement radio-sensibles, où la radiothérapie pancrébrale est susceptible d'avoir une efficacité, une radiothérapie pancrébrale associée à un "boost" radionéurochirurgical (cancer du sein, cancer du poumon non aplatique à petites cellules).
- ▶ dans un troisième groupe sont rassemblées des tumeurs relativement radio-sensibles ou à radio-sensibilité intermédiaire, chimiosensible qui seront traitées par une radionéurochirurgie à dose pleine, associée à une chimiothérapie.

<!--SPIP--> Jusqu'à maintenant l'association exérèse chirurgicale, suivie de radiothérapie pancrébrale avec surimpression sur le foyer lésionnel s'était avérée être la formule de traitement donnant la médiane de survie (40 semaines) et le taux de récurrence (20 %) les plus favorables, la radiothérapie seule ne permettant une survie que de 15 semaines et un taux de récurrence de 52 % (PATCHELL, 1990). Si le traitement radionéurochirurgical n'améliore pas clairement la médiane de survie, par contre il permet un taux de contrôle local supérieur, au prix d'une invasivité minimale. Enfin, ce type de traitement a l'avantage de rester utilisable en cas de métastases multiples (soit simultanément, soit échelonné dans le temps). D'abord réservé aux métastases cérébrales uniques inopérables, il existe actuellement pour certaines équipes un déplacement des indications avec un élargissement aux petites métastases en territoire peu fonctionnel, la seule réelle contre-indication à ce traitement étant la taille (diamètre supérieur à 3 cm) ou un pronostic vital compromis à très court terme. Si le traitement radionéurochirurgical semble donner des résultats comparables quel que soit le type histologique, il est particulièrement intéressant dans le cas des métastases cérébrales d'étiologie classiquement très radio-résistante (mélanome malin, tumeur du rein).

B. Gliomes malins Les gliomes malins de part leur tendance à infiltrer les tissus adjacents de façon assez diffuse, ne sont pas à priori de bonnes indications à un traitement radionéurochirurgical, par définition hyperfocal. Néanmoins, la médiocrité des résultats obtenue par les autres techniques d'une part, la certitude d'une efficacité (bien que médiocre) de la radiothérapie conventionnelle d'autre part, ont justifié pour certaines équipes l'utilisation de la radionéurochirurgie pour essayer de délivrer à des gliomes malins des doses très supérieures à celles envisageables en radiothérapie conventionnelle. En terme de médiane de survie, le meilleur traitement actuel des gliomes malins semble être l'association d'une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète à une radiothérapie post-opératoire (soit immédiate, soit lors de la récurrence). Un petit nombre de glioblastomes ou d'astrocytomes anaplasiques traités par radionéurochirurgie ont été rapportés dans la littérature. Il s'agissait en général de tumeurs de petite taille traitées, soit de première intention, soit lors de la récurrence. Les résultats sont difficiles à analyser puisque les cas rapportés sont peu nombreux et peu "homogènes". Certains sont des glioblastomes, d'autres des astrocytomes anaplasiques. Le traitement radionéurochirurgical est soit isolé à forte dose (60 à 70 grays en une ou deux séances), soit utilisé comme une surimpression hyperfocale (boost de 10 à 20 grays) sur une radiothérapie conventionnelle à forte dose (40 à 65 grays). Il est soit utilisé de première intention sur une tumeur de découverte récente (diagnostic biopsique), soit en complément immédiat d'un geste d'exérèse chirurgicale, soit enfin lors de l'apparition de la récurrence. Aucune conclusion définitive ne saurait donc être tirée quant à l'efficacité de la radionéurochirurgie dans le traitement des gliomes malins. Il apparaît par contre assez clairement qu'en aucun cas le traitement radionéurochirurgical ne saurait remplacer l'exérèse puisque d'une médiane de survie de 11,5 mois, après chirurgie d'exérèse associée à une radionéurochirurgie, on passe à une médiane de 4,5 mois si la radionéurochirurgie est effectuée après une simple biopsie (STURM, 1992). Si aucune des séries n'a pu démontrer d'amélioration de la médiane de survie après traitement radionéurochirurgical (par rapport à l'association chirurgie d'exérèse radiothérapique conventionnelle) il faut noter que dans pratiquement 1/3 des cas, on observe l'apparition



précoce (1 à 3 mois) d'une aggravation neurologique souvent sévère en relation avec l'apparition d'un phénomène d'œdème et de radionécrose.

*Remarque :* Des études in vitro ont montré que pour détruire toutes les cellules en culture de glioblastome, il est nécessaire en dose unique de dépasser 90 grays. Cet objectif semble tout à fait incompatible avec la nécessité d'inclure dans le volume cible le parenchyme entourant la tumeur infiltré par les cellules malignes .

## VII - LES GLIOMES BÉNINS ET DE MALIGNITÉ INTERMÉDIAIRE

S'ils ont l'avantage dans certains cas particulier d'être mieux limités, ils posent un problème radiobiologique théorique différent. En effet, la coexistence au sein du volume cible, non seulement de cellules tumorales à réponse rapide, mais aussi de cellules gliales normales à réponse lente, implique, si la dose est délivrée en une séance unique, un gradient très défavorable entre ces deux compartiments. Une dose unique au sein du volume cible de 20 à 40 grays correspond, en dose équivalente fractionnée, à 50 à 100 grays pour les cellules tumorales et à 100-200 Gy pour les cellules gliales normales. Cet argument théorique plaide donc contre l'utilisation de dose unique et explique que certaines équipes se soient orientées vers des traitements fractionnés en condition stéréotaxique . COLOMBO rapporte une série de 16 patients porteurs de gliomes de bas grade non chirurgicaux (situation profonde), traités par radioneurochirurgie (accélérateur linéaire). Après un suivi de 12 à 71 mois, il observe une nette diminution ou disparition scanographique dans 1/3 des cas, le plus souvent précédée d'une augmentation transitoire de volume entre le premier et le deuxième mois. Dans 2/3 des cas, les patients ont été stabilisés ou améliorés d'un point de vue clinique .

Actuellement, le traitement de première intention des gliomes de bas grade est la chirurgie d'exérèse. Dans le cas particulier de gliome de bas grade bien circonscrit et "inaccessible" à la chirurgie d'exérèse, la brachythérapie (iode 125,...) reste pour nous un traitement de référence. La brachythérapie combine l'avantage de la focalité du traitement à celui de délivrer une irradiation de façon prolongée dans le temps. Différents types d'implants furent successivement utilisés (iridium, iode 125...) permanents ou "temporaires", isolés ou associés à une radiothérapie externe . La brachythérapie des gliomes de bas grade par implantation interstitielle stéréotaxique d'iode 125 donne des résultats qui sont peu influencés par le type histologique (entre astrocytome pilocytique de grade I et astrocytome de grade II) mais par contre très influencé par l'âge du patient traité. Chez les patients âgés de moins de 18 ans, le taux de survie à 5 ans est de 95 %, il passe à 64 % entre 18 et 40 ans et à 56 % après 40 ans (OSTERTAG, 1992). Ces résultats sont identiques au taux de survie rapporté dans la littérature après exérèse chirurgicale bien que les séries chirurgicales comportent une majorité de tumeurs lobaires.

## IX - AUTRES TUMEURS MALIGNES

Quelques épendymomes, quelques médulloblastomes, ont été traités . Le nombre de patients traités et le recul sont insuffisants pour qu'une conclusion puisse être tirée. Dans le cas particulier de l'enfant, la possibilité de délivrer de fortes doses dans un volume extrêmement limité prend une importance considérable en terme de réduction des effets secondaires. Etant donné la plus grande radio-résistance des épendymomes et le problème de localisation à distance posé par les médulloblastomes, la priorité en général a été donné au traitement radioneurochirurgical des premiers. Cependant, la possibilité d'une action plus diffuse, grâce à certaines chimiothérapies, font de la radioneurochirurgie un traitement particulièrement intéressant des médulloblastomes notamment en cas de petit résidu ou de récurrence post-chirurgicale.

De part leur situation au niveau de la base du crâne, la fréquence de leur récurrence après exérèse chirurgicale, les *chordomes intra-craniens* continuent à poser de difficiles problèmes thérapeutiques. Et malgré l'absence de signe histologique de malignité leur pronostic reste mauvais. Ont successivement été essayées sur ce type de lésion, en association à la chirurgie le plus souvent, les particules lourdes, la brachythérapie notamment par implantation d'iode 125 (GUTIN, 1991) et enfin la radioneurochirurgie essentiellement par Gamma Knife (KONDZIOLKA, 1991). Les résultats rapportés sont intéressants mais limités. Un traitement uniquement hyperfocal semble illogique et l'association radiothérapie externe/brachythérapie à l'iode 125, malgré les problèmes techniques posés par l'implantation dans cette région, et les difficultés de maîtrise dosimétrique, a déjà donné des résultats encourageants qui devront être confirmés.

## X - TUMEURS DE LA RÉGION PINÉALE

Bien que l'on retrouve dans cette région des tumeurs d'histologie et de malignité très différentes, leur difficulté de diagnostic et de prise en charge thérapeutique commune les font considérer comme un ensemble. Tératome mature et méningiome sont clairement des indications chirurgicales, un traitement radioneurochirurgical étant réservé alors aux résidus post-chirurgicaux. Par contre, les pinéaloblastomes et surtout les germinomes sont connus pour leur radio-sensibilité et leur tendance à l'essaimage. Ils sont habituellement traités par des associations de chimiothérapie et radiothérapie conventionnelle (surtout dans le cas des germinomes) et peuvent permettre dans plus de 80 % des cas d'obtenir une disparition de la tumeur. Les pinéalocytomes étant de radio-sensibilité intermédiaire, on peut obtenir avec la radioneurochirurgie un contrôle tumoral en délivrant sur la lésion des doses inconcevables en radiothérapie conventionnelle (DEMPSEY, 1992). On peut discuter l'intérêt d'un traitement radioneurochirurgical des types histologiques qui sont à la portée d'un traitement radiothérapeutique conventionnel. En effet, dans le cas où cette lésion s'avère être unique et surtout dans le cas des pinéaloblastomes qui sont moins radio-sensibles que les germinomes, un traitement radioneurochirurgical associé à une chimiothérapie permet d'espérer obtenir un taux de contrôle local égal ou supérieur à celui obtenu par la radiothérapie conventionnelle, tout en évitant les effets secondaires (radionécrose, altération globale des fonctions intellectuelles supérieures voir véritable syndrome démentiel). Cet argument prend d'autant plus d'importance dans les germinomes qu'il s'agit souvent d'enfants ou de sujets jeunes. Dans notre expérience, la disparition du germinome est effective en quelques jours laissant espérer d'un traitement se semi-urgence l'épargne d'une dérivation et fait envisager à nouveau la possibilité d'un traitement d'épreuve radiochirurgical.

## XI - CONCLUSION

L'apport de la radioneurochirurgie dans le large champ des tumeurs cérébrales est éminemment fonction des histologies. Le traitement par Gamma Knife des neurinomes de l'acoustique peut déjà être considéré comme une véritable alternative au traitement micro-neurochirurgical de part son innocuité et son efficacité. La radioneurochirurgie de façon plus globale peut être considérée comme une alternative thérapeutique dans le traitement des métastases cérébrales surtout en région fonctionnelle, en raison de son efficacité et du confort apporté au patient. Par contre le traitement radioneurochirurgical doit être réservé au traitement des résidus, des récurrences ou des localisations "inaccessibles" en ce qui concerne les méningiomes, adénomes hypophysaires et craniopharyngiomes. Les tumeurs gliales de haut grade ne sont pas des indications à un traitement radioneurochirurgical en raison de la fréquence des effets secondaires et du peu d'efficacité de celui-ci. Les tumeurs gliales de bas grade sont à priori chirurgicales et deviennent, lorsqu'elles sont trop profondes, de bonnes indications à une radiothérapie interstitielle. De façon globale, la radioneurochirurgie n'a pour l'instant que très peu apporté au traitement des tumeurs primitives du cerveau. Enfin de nombreuses inconnues persistent et il est clair que le traitement radioneurochirurgical des tumeurs cérébrales devrait, dans les années qui viennent et grâce à un plus grand recul, évoluer en terme de technique d'indication et d'évaluation. On peut néanmoins déjà affirmer que la radioneurochirurgie offre des perspectives de

contrôle tumoral en plusieurs points d'impasse thérapeutique en matière de traitement neurochirurgical des tumeurs cérébrales.

### BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Backlund EO : Solid craniopharyngiomas treated by stereotactic radiosurgery. **Stereotactic Cerebral Irradiation** . Inserm Symposium n° 12. New York : Elsevier, 1979, pp 271-280
- 2 - Coffey RJ, Cascino TL, Shaw EG : Radiosurgical treatment of recurrent hemangiopericytomas of the meninges : preliminary results. **J Neurosurg** **78** : 903-908, 1993
- 3 - Dempsey PK, Dade Lunsford L : **Stereotactic radiosurgery for pineal region tumors**. Neurosurgery clinics of north america, Vol 3, n°1, January 1992
- 4 - Fowler JF : Brief summary of radiobiological principles in fractionated radiotherapy. **Sem Radiat Oncol** **2** : 16-21, 1992
- 5 - Ganz JC, backlund EO, Thorsen FA : The effects of Gamma Knife Surgery of Pituitary Adenomas on Tumor Growth and Endocrinopathies. **Stereotact Funct Neurosurg** **61 (suppl 1)** : 30-37, 1993
- 6 - Goldsmith B, Wara W, Wilson C et al : Post-operative external beam irradiation for subtotally resected meningiomas. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **24 (suppl 1)** : 126-127, 1992
- 7 - Gutin PH, Leibel, SA, Hosobuchi Y et al : **Brachytherapy of recurrent tumors of the skull base and spine with iodine-125 sources**. Printed in U.S.A. : Vol. 20, n°6, 1987
- 8 - Kihlström L, Karlsson B, Lindquist CH et al : Gamma knife surgery for cerebral metastasis. **Acta neurochirurgica Suppl** **52** : 87-89, 1991
- 9 - Kjellberg RN, Kliman B : Lifetime effectiveness - A system of therapy for pituitary adenomas, emphasizing bragg peak proton hypophysectomy. In Linfoot J.A. **Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumours**. , New York : Raven Press, 1979, pp 269-288
- 10 - Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC : The role of radiosurgery in the management of chordoma and chondrosarcoma of the cranial base. **Neurosurgery** **29 n°1**, 1991
- 11 - Laasonen EM, Troupp H : Volume growth rate of acoustic neurinomas. **Neuroradiology** **28** : 203-207, 1986
- 12 - Larson DA, Flickinger JC, Loeffler JS : The radiobiology of radiosurgery. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.****25**, 557-561, 1993
- 13 - Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA et al : Heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland : clinical results of 840 patients. Selected proceedings of the Harvard Radiosurgery Update Course, Boston, Mass., June 11-13, 1990. **Stereotact. Funct. Neurosurg.** **57** : 22-35, 1991

- 14 - Norén G, Greitz D, Hirsch A et al : Gamma knife radiosurgery in acoustic neurinoma. **Radiosurgery : Baseline and Trends**, 141-148, 1992
- 15 - Ostertag CB, F.W. Kreth FW : Iodine-125 interstitial irradiation for cerebral gliomas. **Acta Neurochir (Wien)** **119** :53-61, 1992
- 16 - Patchell RA, Tibbs PA et al : A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. **Eng Med** **22** : 494-500, 1990
- 17 - Rähn T : **Stereotactic radiosurgery in pituitary adenomas**. Abstract submission form International Stereotactif Radiosurgery Symposium. Pittsburg. 1991
- 18 - Stephanian E, Lunsford LD, Coffey, RJ et al : Gamma knife surgery for sellar and suprasellar tumors. **NeuroSurgery Clinics of North America, Volume 3, Number 1**, January 1992
- 19 - Sturm V, Kimmig B, Wowra B et al : Radiosurgery in malignant intracranial tumors. Steiner, et al. (ed) : **Radiosurgery : Baseline and Trends**. New York : Raven Press Ltd, 1992 1992
- 20 - Szikla G, Schlienger M, Blond S et al : Interstitial and combined interstitial and external irradiation of supratentorial gliomas. results en 61 cases treated 1973 - 1981. **Acta Neurochir (Wien) (Suppl)** **33** : 355-362, 1984