



**HAL**  
open science

# Le traitement des malformations arterio-veineuses, des schwannomes vestibulaires, des méningiomes et des métastases cérébrales par radiochirurgie: l'expérience nancéienne de 1992 à 1999

Marc Bollet

## ► To cite this version:

Marc Bollet. Le traitement des malformations arterio-veineuses, des schwannomes vestibulaires, des méningiomes et des métastases cérébrales par radiochirurgie: l'expérience nancéienne de 1992 à 1999. Sciences du Vivant [q-bio]. 2000. hal-01732554

**HAL Id: hal-01732554**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732554>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**BOLLET Marc**

le

**20 Octobre 2000**

**LE TRAITEMENT  
DES MALFORMATIONS ARTERIO-VEINEUSES,  
DES SCHWANNOMES VESTIBULAIRES,  
DES MENINGIOMES ET DES METASTASES CEREBRALES  
PAR RADIOCHIRURGIE.  
L'EXPERIENCE NANCEIENNE DE 1992 A 1999.**

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 184119 0

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur	P. BEY	Président
Monsieur le Professeur	L. PICARD	Juge
Monsieur le Professeur	J. AUQUE	Juge
Monsieur le Docteur	L. TAILLANDIER	Juge



23 OCT. 2000



**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**BOLLET Marc**

le

**20 Octobre 2000**

**LE TRAITEMENT  
DES MALFORMATIONS ARTERIO-VEINEUSES,  
DES SCHWANNOMES VESTIBULAIRES,  
DES MENINGIOMES ET DES METASTASES CEREBRALES  
PAR RADIOCHIRURGIE.  
L'EXPERIENCE NANCEIENNE DE 1992 A 1999.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur	P. BEY	Président
Monsieur le Professeur	L. PICARD	Juge
Monsieur le Professeur	J. AUQUE	Juge
Monsieur le Docteur	L. TAILLANDIER	Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----  
Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ - Jean-Claude HUMBERT - Jacques LECLERE - Francine NABET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

-----

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, Cytogénétique*)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

-----

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

-----

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE  
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES**

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

-----

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE**

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

-----

**47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE**

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*ue)

Professeur Philippe JONVEAUX

-----

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION**

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

-----

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE**

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

-----

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

-----

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE  
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

-----



**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN  
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

-----

**55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES**

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

-----

**27ème section : INFORMATIQUE**

Professeur Jean-Pierre MUSSE

-----

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

**Hygiène et santé publique**

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES**

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

-----

**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER  
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

-----

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK  
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

**2ème sous-section : (*Physiologie*)**

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

-----

**45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES**

**1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)**

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION  
Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIIEWSKI

**2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

-----

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE**

**1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Mickaël KRAMER

-----

**47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE**

**1ère sous-section : (*Hématologie*)**

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

**3ème sous-section : (*Immunologie*)**

Docteur Marie-Nathalie SARDA

**4ème sous-section : (*Génétique*)**

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE**

**1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)**

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

**3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)**

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

-----

**19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Michèle BAUMANN .

-----

**32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

**40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

-----

**60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**  
Monsieur Alain DURAND

-----

**64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

-----

**67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

-----

**68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**  
Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**  
Docteur Alain AUBREGE  
Docteur Louis FRANCO

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN  
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT  
Professeur Michel PIERSON - Professeur Alain GAUCHER - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC - Professeur Michel WAYOFF

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Rhode Island University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Cornell University, Ithaca (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	

## SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Pierre BEY  
Professeur de Radiothérapie

Vous nous faites le plus grand honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous vous sommes très reconnaissant pour la chance que vous nous avez offerte de bénéficier de votre enseignement, et d'avoir été un modèle d'humanité, de respect du patient et des collaborateurs.

Vous nous avez particulièrement marqué par votre bon sens nourri par l'étendue de vos connaissances qui nous inspire un profond respect.

Vous avez toujours été d'une très grande disponibilité à notre égard et avez témoigné d'un grand souci pour la formation de vos internes.

Baigné dès l'enfance dans la culture britannique, nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour nous avoir montré comment phlegme et efficacité peuvent se conjuguer en médecine.

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail et espérons qu'il sera à la hauteur de la reconnaissance et de l'admiration qu'il nous donne l'occasion de vous témoigner.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Luc PICARD  
Professeur de Radiologie

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous avons beaucoup apprécié la gentillesse de votre accueil.

Votre grand dévouement au service des patients vous vaut une renommée internationale et notre très grand respect.

Que ce travail soit l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean AUQUE  
Professeur de Neurochirurgie

Nous vous sommes très reconnaissant d'avoir accepté de juger cette thèse et sommes honoré par l'intérêt que vous y avez porté.

Nous avons été très sensible à votre disponibilité et à vos conseils.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Juge

Monsieur le Docteur Luc TAILLANDIER  
Neurologue

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Vous marquez la neuro-oncologie nancéienne du sceau de la rigueur et de la compétence.

Nous espérons que l'avenir nous réservera la chance de nous instruire, d'avantage, à votre contact et sera toujours riche de la nécessaire collaboration entre neuro-oncologues et radiothérapeutes.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre considération et de notre gratitude.



A notre Maître, Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT, Professeur de radiothérapie  
Nous vous témoignons notre grande gratitude pour nous avoir accueilli au sein de votre service et nous avoir enseigné les notions fondamentales de la curiethérapie. Nous vous remercions pour les conversations que nous avons eues et qui ont éclairé nos décisions.

A notre Maître, Monsieur le Professeur François GUILLEMIN, Professeur de Cancérologie  
Nous vous témoignons le plus grand respect pour votre esprit scientifique et votre grand dévouement mis au service des patients.

A notre Maître, Monsieur le Professeur Thierry CONROY, Professeur de Cancérologie  
Nous vous témoignons notre admiration pour l'esprit critique que vous exercez à la lecture des articles de la littérature et l'étendue de vos connaissances.

A Madame le Docteur Véronique BECKENDORF  
Recevez l'expression de toute notre gratitude pour votre disponibilité, votre enseignement et vos encouragements.

A Madame le Docteur Claire BRUNAUD  
Soyez assurée de notre grande reconnaissance pour votre gentillesse et le plaisir qu'il nous a été donné de travailler en votre compagnie.

A Madame le Docteur HOFFSTETTER  
Nous vous témoignons notre profond respect pour la rigueur de votre travail et la maîtrise de votre spécialité.

A Monsieur le Docteur Michel LAPEYRE,  
Nous saisissons là l'opportunité de vous exprimer toute notre gratitude pour avoir persévéré avec opiniâtreté à nous enseigner les principes de la radiothérapie interne et externe. Nous avons apprécié l'exigence de compétence que vous fixez comme condition nécessaire à toute activité médicale et la façon, humoristique mais sans compromis, avec laquelle vous mettiez à jour les erreurs que nous ne manquions pas de commettre.

A Monsieur le Docteur Christian MARCHAL  
Nous vous témoignons notre profond respect pour le dynamisme qui vous anime et pour l'enthousiasme contagieux que vous véhiculez.

A Monsieur le Docteur Lionel GEOFFROIS  
Recevez toute notre gratitude pour avoir organisé, malgré votre emploi du temps très chargé, les sessions de formation aux internes.

Aux Médecins du Centre Alexis Vautrin

A Monsieur le Docteur Thomas FACCHINI et Madame le Docteur Sabine WALTER  
Recevez toute notre gratitude pour les enseignements pratiques de la chimiothérapie dont vous nous avez fait profiter.

A Madame le Docteur Sophie NAHON  
Merci pour la bonne humeur que vous avez insufflée et le peu de rancune que vous avez envers ceux qui vous cassent des doigts.

## **A ceux avec qui nous avons collaboré tout au long de notre internat**

A Mademoiselle Isabelle BUCHHEIT

Recevez toute notre gratitude pour le temps que vous avez passé pendant toute notre formation à répondre à nos questions et pour le très méticuleux recueil des données des patients traités par radiochirurgie qui nous a été, cela va sans dire, particulièrement précieux.

A Monsieur Pierre ALETTI, Monsieur Alain NOEL

Recevez toute notre gratitude pour nous avoir accueilli au sein du service de radiophysique avec une extrême gentillesse et n'avoir pas manqué une occasion de nous éclairer, avec une grande pédagogie, par vos connaissances.

Aux Infirmiers et Infirmières, Aides-Soignants et Aides-Soignantes du Centre Alexis Vautrin et du C.H.R. Bonsecours de Metz, pour la qualité du travail que vous savez concilier avec une bonne humeur sans égal.

Aux Manipulatrices en Radiothérapie du Centre Alexis Vautrin, pour la patience dont vous savez faire preuve à l'égard du radiothérapeute au début de sa formation

Aux Secrétaires du service de Radiothérapie du Centre Alexis Vautrin, pour les innombrables services que vous nous avez rendus tout au long de notre formation.

A nos amis, Messieurs les Docteurs Olivier CHAPET et Nicolas POUREL, pour cet internat fait d'enrichissement mutuel et de camaraderie.

A nos parents Alain et Sue. Vous avez été nos plus fervents supporters pendant nos études et nous ne doutons pas que vous vous placerez haut sur le podium des lecteurs les plus passionnés par cette thèse. Nous vous devons beaucoup. What can I say ?

A notre sœur Anne pour ces années de complicité.

A notre sœur Claire, vous nous donnez un exemple inégalé d'hospitalité et de vivacité.

A notre beau-frère Olivier. Vous avez éclairé derrière vous le chemin semé d'embûches du collègue à la faculté de médecine. Trouvez ici un témoignage de notre reconnaissance et sachez reconnaître, dans l'exemple que nous vous offrons, les écueils à éviter dans la soutenance d'une thèse.

A notre neveu Pierre, pour l'intérêt spontané et soudain que vous portez à notre profession.

A notre nièce Clémence, pour l'exemple de concentration et de rigueur dans le travail que vous nous donnez.

A notre neveu Luc, pour le potentiel de conversations intéressantes que vous laissez présager. Veuillez trouver, dans l'impression uniquement recto de cette thèse, un gage de notre affection.

A notre tante, filleul et cousine, Chantal, Nicolas et Elisabeth.

A notre oncle et tante, Doug et Pat.

A notre famille

A Alexandre, François-Xavier, Jean-Baptiste et Louis, pour la chance qui nous a été donnée d'étudier avec vous, en gage d'une amitié durable.

A Séverine RACADOT, Pierre GRAFF et Vincent MARCHESI qui venez gonfler les rangs de la radiothérapie et de la radiophysique.

Aux lieutenants Pierre BOISSELIER et Laurent QUERO, forces vives de la radiothérapie de guerre, en témoignage de notre reconnaissance pour nous avoir enseigné le chemin qui mène au Panthéon.

A Mesdames les Docteurs Stefania MANFRIDA et Francesca TORTORETO pour la très grande chaleur de votre accueil à Rome et dans votre service et la gentillesse que vous nous faites de prétendre comprendre notre italien.

A nos amis.

## LISTE DES ABREVIATIONS



ADK	adénocarcinome
Carc.	carcinome
cc	centimètre cube (= millilitre)
GK	Gamma Knife
Gy	Gray
LINAC	Linear Accelerator (= Accélérateur Linéaire)
M+	Métastase
MAV	Malformation Artério-Veineuse
Méd	Médiane
mm	millimètre
Moy.	Moyenne
SV	Schwannome Vestibulaire (= Neurinome de l'Acoustique)
TGNS	Tumeur Germinale Non Séminomateuse
Pt(e) (s) (es)	Patient(e) (s) (es)

**I RADIOCHIRURGIE STEREOTAXIQUE.  
PRINCIPES GENERAUX**



<b>I.1</b>	<b>Préambule</b>	<b>27</b>
<b>I.2</b>	<b>Principes physiques de la radiochirurgie</b>	<b>28</b>
<b>I.2.a</b>	<b>Nature des faisceaux ionisants</b>	<b>28</b>
<b>I.2.b</b>	<b>Nature du repère géométrique invariable</b>	<b>35</b>
<b>I.2.c</b>	<b>Nature des méthodes d'imagerie</b>	<b>35</b>
<b>I.2.d</b>	<b>Nature du fractionnement : unique ou multiple</b>	<b>35</b>
<b>I.2.e</b>	<b>Nature de l'irradiation : arc-thérapie ou champs fixes</b>	<b>36</b>
<b>I.3</b>	<b>Principes radiobiologiques</b>	<b>38</b>
<b>I.3.a</b>	<b>Expression de la dose prescrite</b>	<b>38</b>
<b>I.3.b</b>	<b>Efficacité</b>	<b>38</b>
<b>I.3.c</b>	<b>Tolérance</b>	<b>40</b>
<b>I.4</b>	<b>La procédure de radiochirurgie à Nancy</b>	<b>43</b>
<b>I.4.a</b>	<b>Introduction</b>	<b>43</b>
<b>I.4.b</b>	<b>La chronologie</b>	<b>44</b>
<b>I.4.c</b>	<b>Prescription de la dose</b>	<b>47</b>
<b>I.4.d</b>	<b>Détermination de la balistique</b>	<b>48</b>
<b>I.4.e</b>	<b>Matériel utilisé</b>	<b>51</b>

## **II LES INDICATIONS RETENUES AU SITE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE NANCY**

<b>II.1 Malformation Artério-Veineuse</b>	<b>53</b>
<b>II.1.a Définition</b>	<b>53</b>
<b>II.1.b Histologie</b>	<b>53</b>
<b>II.1.c Pathogenèse</b>	<b>53</b>
<b>II.1.d Epidémiologie</b>	<b>53</b>
<b>II.1.e Diagnostic clinique</b>	<b>53</b>
<b>II.1.f Pronostic</b>	<b>53</b>
<b>II.2 Schwannome Vestibulaire</b>	<b>54</b>
<b>II.2.a Définition</b>	<b>54</b>
<b>II.2.b Histologie</b>	<b>54</b>
<b>II.2.c Pathogenèse</b>	<b>54</b>
<b>II.2.d Epidémiologie</b>	<b>54</b>
<b>II.2.e Diagnostic clinique</b>	<b>54</b>
<b>II.2.f Pronostic</b>	<b>55</b>
<b>II.2.g Traitement chirurgical</b>	<b>55</b>



<b>II.3 Méningiome</b>	<b>58</b>
<b>II.3.a Définition</b>	<b>58</b>
<b>II.3.b Histologie</b>	<b>58</b>
<b>II.3.c Pathogenèse</b>	<b>58</b>
<b>II.3.d Epidémiologie</b>	<b>58</b>
<b>II.3.e Diagnostic clinique</b>	<b>59</b>
<b>II.3.f Pronostic</b>	<b>59</b>
<b>II.4 Métastase cérébrale</b>	<b>60</b>
<b>II.4.a Définition</b>	<b>60</b>
<b>II.4.b Histologie</b>	<b>60</b>
<b>II.4.c Epidémiologie</b>	<b>60</b>
<b>II.4.d Pathogenèse</b>	<b>60</b>
<b>II.4.e Diagnostic clinique</b>	<b>61</b>
<b>II.4.f Pronostic</b>	<b>61</b>
<b>II.4.g Traitement</b>	<b>61</b>

### **III RESULTATS DU SITE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE NANCY**

<b>III.1 Malformation Artério-Veineuse</b>	<b>64</b>
III.1.a Patients et Méthode	64
III.1.b Efficacité	65
III.1.c Complications	68
III.1.d Hémorragie	70
<b>III.2 Schwannome Vestibulaire</b>	<b>72</b>
III.2.a Patients et Méthode	72
III.2.b Efficacité	72
III.2.c Complications	74
<b>III.3 Méningiome</b>	<b>75</b>
III.3.a Patients et Méthode	75
III.3.b Efficacité	75
III.3.c Complications	75
<b>III.4 Métastases cérébrales</b>	<b>76</b>
III.4.a Patients et Méthode	76
III.4.b Efficacité	78
III.4.c Complications	80

## **IV DISCUSSION**

<b>IV.1 Malformation Artério-Veineuse</b>	<b>82</b>
IV.1.a Efficacité	82
IV.1.b Complications	90
IV.1.c Hémorragie cérébro-méningée	95
IV.1.d Conclusion	97
<b>IV.2 Schwannome Vestibulaire</b>	<b>98</b>
IV.2.a Efficacité	98
IV.2.b Complications	104
IV.2.c Qualité de vie	112
IV.2.d Conclusion	114
<b>IV.3 Méningiome</b>	<b>116</b>
IV.3.a Efficacité	116
IV.3.b Complications	120
IV.3.c Qualité de vie	123
IV.3.d Conclusion	123
<b>IV.4 Métastase cérébrale</b>	<b>126</b>
IV.4.a Efficacité	126
IV.4.b Complications	135
IV.4.c Qualité de vie	136
IV.4.d Conclusion	136

## **V CONCLUSION**

**I RADIOCHIRURGIE STEREOTAXIQUE.  
PRINCIPES GENERAUX**

## I.1 Préambule

La **radiochirurgie** est le terme popularisé par Lars Leksell en 1949 pour désigner une méthode permettant de focaliser de petits faisceaux ionisants dans un volume intra-cérébral dans le but d'éradiquer une tumeur ou un processus pathologique.

Le caractère "chirurgical" de ce procédé naît de l'important gradient de dose entre le volume cible et les tissus sains voisins et la précision balistique permise par l'utilisation d'un cadre stéréotaxique. Le cadre **stéréotaxique** est mis en place de façon invasive (vis implantées) ou non sur le crâne du patient avant la réalisation des différentes étapes d'imagerie (angiographie, IRM, scanner) et laissé jusqu'à la réalisation de l'irradiation pour garder un repère géométrique invariable.

L'usage a réservé le terme de radiochirurgie au fait de délivrer le traitement en une fraction et préfère le terme de radiothérapie stéréotaxique en cas de traitements fractionnés.

Cette technique a connu ces dernières décennies un vif engouement et a vu ses indications se multiplier. Le centre hospitalo-universitaire de Nancy, riche de la nécessaire collaboration entre les équipes de neuroradiologie, radiochirurgie et radiothérapie, s'est lancé dans cette technique en 1992.

Nous présenterons les principes généraux, physiques et radiobiologiques régissant la radiochirurgie stéréotaxique. Nous rapporterons les résultats cliniques obtenus à Nancy dans quatre indications (Métastases intra-cérébrales, Méningiome, Schwannome vestibulaire, Malformation Artério-Veineuse) et les comparerons à ceux de la littérature médicale et aux autres options thérapeutiques.

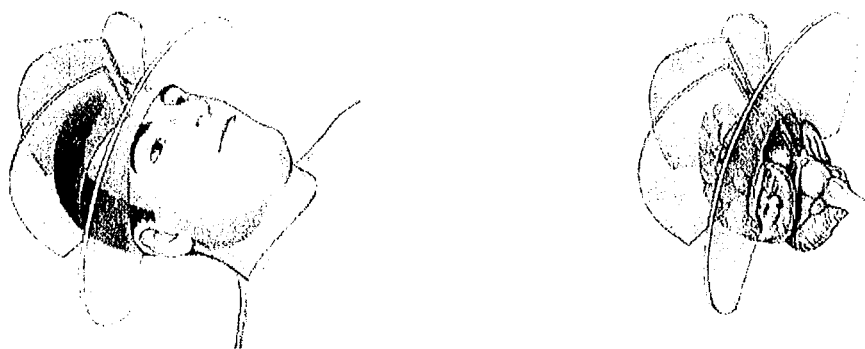


Figure 1 : Schéma d'une méthode de radiochirurgie par LINAC, l'arc-thérapie



## I.2 Principes physiques de la radiochirurgie

La radiochirurgie stéréotaxique (Stereotactic RadioSurgery ou SRS) obtient le gradient de dose élevé indispensable à la protection des tissus sains environnants en faisant concourir en un petit volume (1 à 30 cm<sup>3</sup>) de nombreux multi-faisceaux ionisants avec une précision géométrique de l'ordre du millimètre permise par l'utilisation d'un cadre stéréotaxique garant de l'obtention d'un repère invariable.

### I.2.a Nature des faisceaux ionisants

Les radiations ionisantes utilisées sont de deux types : photons ou particules lourdes

#### I.2.a.1 Photons

Les photons utilisés en radiochirurgie peuvent être de deux types : rayons gamma ou rayons X

##### I.2.a.1.1 Les rayons gamma

###### I.2.a.1.1.1 Principe du Gamma Knife (GK)

On utilise ici les rayons gamma, d'origine nucléaire, obtenus par désintégration du Cobalt 60. Le principe est celui d'un "casque" hémisphérique de 18 tonnes renfermant un grand nombre (179 pour les premières générations 201 pour les plus récentes) de mini-sources de Cobalt 60 permettant l'utilisation de faisceaux de rayons gamma convergents. La première génération de Gamma Knife (179 sources) produisait une dosimétrie de forme discoïde, la deuxième produit une forme sphérique. L'optimisation d'une dosimétrie prévisionnelle permet de définir la balistique des faisceaux et la dose à délivrer par faisceau. Chaque faisceau correspond à l'ouverture de l'alcôve renfermant une mini-source de Cobalt. Il s'agit de la forme classique de radiochirurgie.

##### I.2.a.1.1.2 Historique

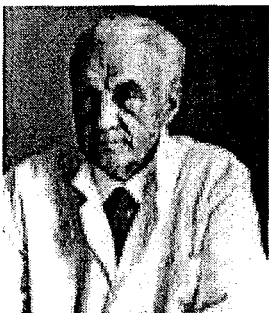


Figure 2 : photo de Lars Leksell

Leksell (Figure 2) a développé une machine dédiée à la radiochirurgie, le Gamma-Unit ou Gamma Knife (Figure 3A, B, C, D). Il s'agit d'une coque hémisphérique de plomb contenant un grand nombre de sources de Cobalt 60 (179 pour la première génération) permettant la délivrance de faisceaux de rayons gamma convergents avec obtention d'une dosimétrie de forme discoïde. La première utilisation clinique en 1967 eu lieu à Linpöking, site de construction suédois du Gamma Knife. L'indication était un craniopharyngiome et le patient avait une immobilisation par plâtre moulé. Les années 70 furent celles du développement des indications par des neurochirurgiens suédois dans le cadre de tumeurs de la base du crâne et de MAV. Le premier Gamma Knife de deuxième

génération (201 sources de Cobalt 60) permettant l'obtention d'une dosimétrie sphérique fut développé en 1975 à Stockholm. En 1999 est apparu le modèle C du Gamma Knife. Ce nouveau modèle bénéficie des avancées en terme de dosimétrie et de robotique. Il possède un système de positionnement automatique qui optimise la réalisation de traitements multi-centriques ainsi que la durée des procédures. Les Etats Unis eurent le cinquième Gamma Knife au monde en 1987 à l'université de Pittsburgh. La France s'est dotée de son premier et unique Gamma Knife en 1992 au C.H.U. de la Timone à Marseille.

En Octobre 1999, 123 Gamma Knives étaient opérationnels à travers le monde.

#### I.2.a.1.1.3 Avantages

Systeme dédié très précis

#### I.2.a.1.1.4 Inconvénients

Coût : Le Gamma Knife est onéreux à l'achat (20 millions de Francs) et à l'entretien (les sources de Cobalt doivent être remplacées tous les 7 ans).

Usage unique : Le Gamma Knife est un système dédié à la radiochirurgie encéphalique

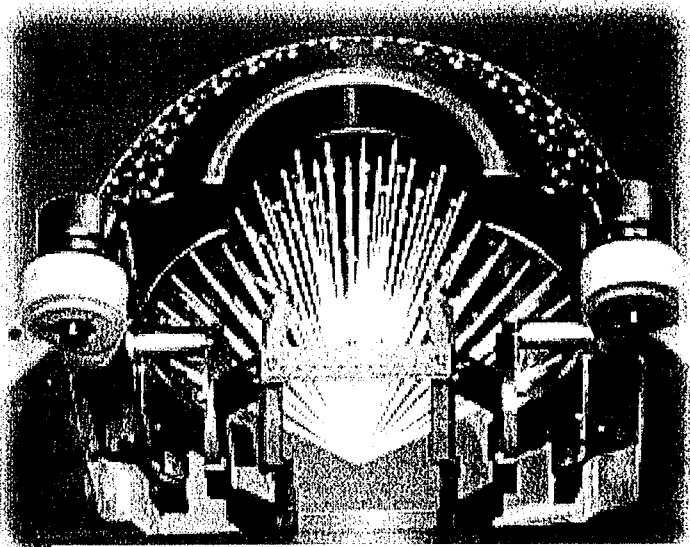
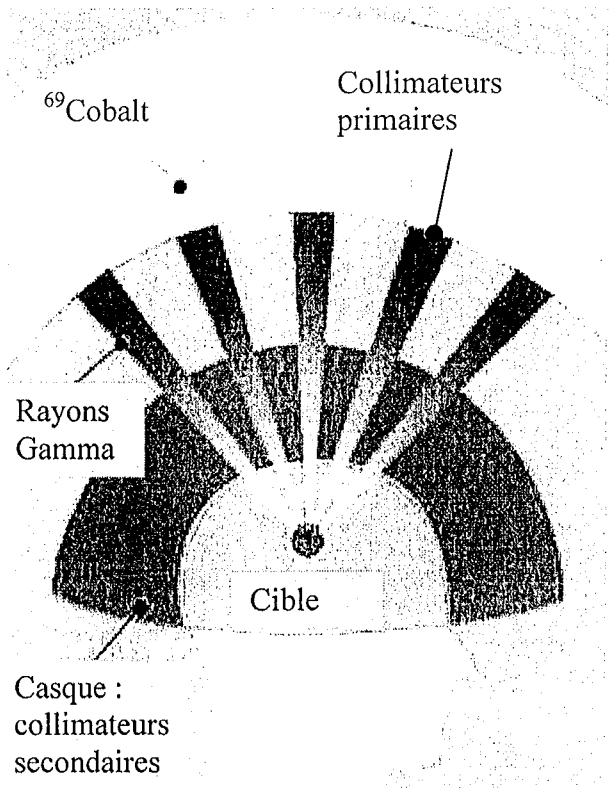


Figure 3B : Photo d'un casque de GK (collimateurs secondaires)

Figure 3A : Schéma d'une coupe frontale de GK

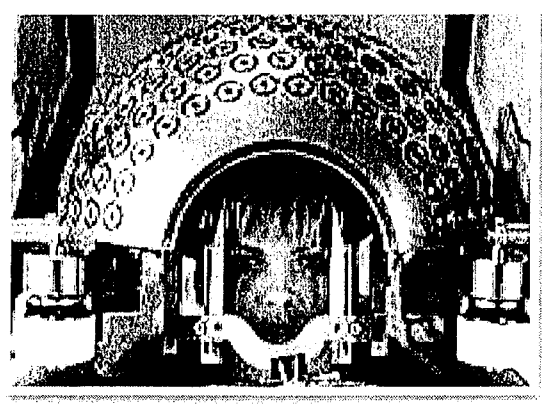
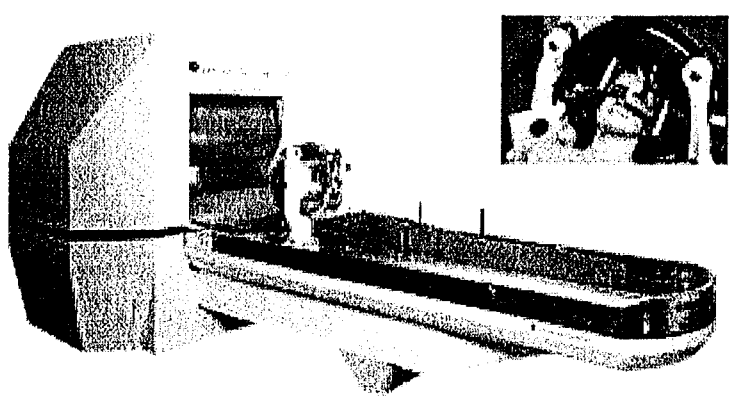


Figure 3C : Photo d'un casque de GK de face

Figure 3D : Photo de GK dans son ensemble



## I.2.a.1.2 Les rayons X

### I.2.a.1.2.1 Principe de l'accélérateur linéaire (LINAC)

On utilise ici les rayons X, d'origine électronique, obtenus par percussion d'un faisceau d'électrons accélérés sur une cible de Tungstène dans un Accélérateur Linéaire ou LINAC. Les faisceaux peuvent être dynamiques avec intersection d'arcs non coplanaires en un volume cible, l'arc-thérapie ou statiques.

### I.2.a.1.2.2 Historique

Les LINAC furent développés simultanément au Royaume Uni et aux Etats-Unis dans les années 50 et devinrent des outils très appréciés de radiothérapie conventionnelle. Il s'agit de machines dans lesquelles des électrons sont accélérés à une vitesse proche de celle de la lumière et viennent frapper une cible d'un alliage de métaux lourds en produisant un faisceau de rayons X, qui, une fois collimaté, peut être focalisé sur une cible biologique à des fins thérapeutiques.

Le concept de radiochirurgie à partir de LINAC fut développé par Leksell et al. dans les années 50 mais rapidement abandonné devant la faible énergie des photons et le manque de précision mécanique des premiers LINAC.

En 1982, J. Barcia-Salorio, neurochirurgien espagnol initia les études sur l'utilisation de LINAC dans la radiochirurgie appliquée au traitement de MAV et d'épilepsie<sup>1, 2</sup>. En 1984, Betti et Derechinsky décrivent un système de radiochirurgie à partir de LINAC<sup>3</sup>. En 1985, Colombo et al. ont rapporté leur système<sup>4</sup>. En 1988, Winston et Lutz ont amélioré les éléments responsables de la position stéréotaxique et ont étudié la précision mécanique des différents éléments. Les premières radiochirurgies par LINAC en France et aux Etats-Unis furent réalisées en 1986 respectivement à l'hôpital Tenon de Paris et au Women's Hospital de Boston.

### I.2.a.1.2.3 Avantages

Coût : Un LINAC, dont le coût moyen est de 10 millions de Francs, peut être adapté à la radiochirurgie pour un prix allant de 300 mille Francs à 1 million 800 mille Francs en fonction des modifications à apporter.

Versatilité : Un LINAC peut être utilisé à d'autres fonctions (radiothérapie classique) ou dans d'autres organes (radiochirurgie extra-encéphalique).

Conformation : la stéréotaxie évolue vers un élargissement de ses indications cliniques. Des tumeurs de taille plus élevée et de forme complexe vont pouvoir être irradiées de façon stéréotaxique en utilisant des champs fixes non coplanaires associés à de la modulation d'intensité des faisceaux. Le LINAC peut également être utilisé pour réaliser une radiothérapie en condition stéréotaxique qui contribue également à l'élargissement des indications cliniques.

#### I.2.a.1.2.4 Inconvénients

La précision est plus controversée en ce qui concerne l'utilisation de LINAC et nécessite une assurance qualité onéreuse en temps humain. Selon Hartmann elle peut également être inférieure au millimètre dans des conditions d'utilisation de routine à condition de se prêter à un programme d'assurance qualité rigoureux <sup>5</sup>. D'aucuns estiment qu'une imprécision de l'ordre du millimètre n'est cliniquement pas perceptible compte-tenu de celle avec laquelle est définie de façon radiologique le volume cible <sup>6</sup>, sauf peut-être pour les indications de radiochirurgie fonctionnelle.

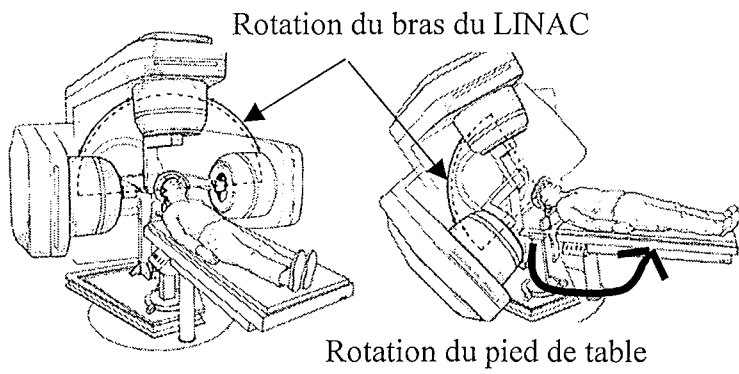
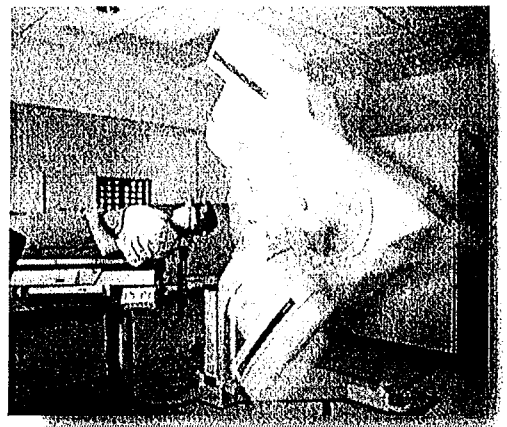


Figure 4 A : Schéma de LINAC



Rotation du bras du LINAC

Figure 4 B : Photo de LINAC

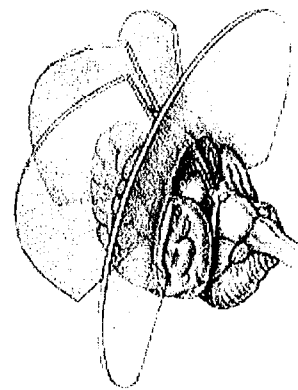
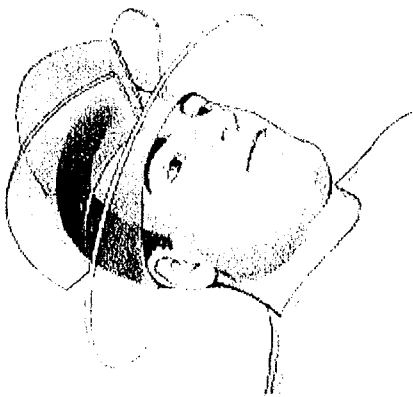


Figure 4 C : Schéma d'une méthode de radiochirurgie par LINAC, l'arc-thérapie

## I.2.a.2 Particules lourdes

Dès les années 50 des particules lourdes chargées <sup>7,8</sup>(proton, hélium, ions de néon ou de carbone)<sup>9</sup> ou non (neutrons<sup>10</sup>) ont été utilisées pour l'irradiation de processus pathologiques intra-cérébraux.

### I.2.a.2.1.1 Principes

Les particules lourdes ont une efficacité de transfert linéique supérieure, un taux d'ionisation diffusée bien inférieure permettant un gradient de dose encore plus élevé.

Les dosimétries de différents plans de traitement ont été comparées (protons, hélium, ions de néon et de carbone, Gamma Knife et LINAC arc-thérapie) <sup>11</sup>. L'étude des histogrammes dose-volume (HDV) d'après les traitements réalisés par protons, ions de carbone ou photons de 8 MV montre que le volume cible est irradié de façon quasi identique avec une dose uniforme à +/- 5% sur tout le volume (100 % du volume recevant plus de 90 % de la dose). On se rend également compte que le facteur influençant le plus les HDV est la taille du volume cible. Pour les particules chargées (proton, ions carbone), le volume de tissu normal irradié à 80 % est à peu près le tiers de celui de la cible, pour les photons il est égal à celui de la cible. La différence en terme de volume absolu entre les deux types d'irradiation devient donc significative lorsque le volume de la cible augmente.

### I.2.a.2.1.2 Historique

Les premières expériences d'irradiation de cibles intra-cérébrales profondes à l'aide de protons remontent aux années 50 avec les travaux des équipes des laboratoires de Lawrence Livermore à Berkeley (E-U) et de Börge Larsson à Uppsala (Suède). La première irradiation d'une tumeur maligne à l'aide de pics de Bragg eu lieu en 1957. A partir de 1958 les faisceaux de protons furent utilisés dans le cadre de radiochirurgie fonctionnelle pour des patients atteints de maladie de Parkinson avancées <sup>12</sup>. En 1961, Kjellberg débuta la Bragg-peak radiochirurgie à base de protons à Cambridge (E-U) <sup>13</sup>.

En 1985 Fabrikant et al. initièrent l'utilisation de faisceaux d'ions hélium pour le traitement de MAV à Berkeley.

En France l'utilisation de particules lourdes à des fins thérapeutiques a été développée au Centre de Protonthérapie d'Orsay avec la création d'un syndicat inter-hospitalier en 1990 et au Centre Antoine-Lacassagne à Nice (protonthérapie et neutronthérapie) en 1972.

## **I.2.b Nature du repère géométrique invariable**

Classiquement, ce repère géométrique invariable est donné par la fixation d'un anneau stéréotaxique dans les os du crâne du patient. Il permet de définir les coordonnées spatiales de la tumeur et des organes à risque pendant l'acquisition des examens d'imagerie (angiographie, scanner et IRM) et assure la contention de la tête du patient.

Il peut également s'agir, comme pour la radiothérapie en condition stéréotaxique, d'un cadre repositionnable simplement posé de façon non invasive sur le crâne du patient.

## **I.2.c Nature des méthodes d'imagerie**

La détermination des volumes cibles et à risque fait appel au scanner et, selon les cas, à l'angiographie en cas de malformation artério-veineuse ou à l'IRM<sup>14, 15, 16</sup> si besoin. Kondziolka a révélé par des tests intra-observateurs sur 41 patients (53 cibles) une bonne concordance entre les coordonnées de la cible déterminées selon IRM et celles d'après scanner (environ 2 mm ce qui correspond à une différence d'un pixel<sup>14</sup>). La possibilité qu'offre l'IRM de définir avec plus grande précision le volume cible fait oublier le risque potentiel d'avoir des inexactitudes liées aux artéfacts magnétiques. Pour Noebehesht, l'IRM est même meilleure que le scanner ou l'angiographie pour la détermination du volume de la MAV. Le fait de réaliser une balistique de traitement d'un schwannome vestibulaire en fonction des données scanner était un facteur de mauvais pronostic d'après les études multivariées en terme de perte de l'audition ( $p < 0,006$ )<sup>17</sup>, (60% vs 32%  $p < 0,001$ )<sup>18</sup> de complications trigéminales (36% vs 8%  $p < 0,0001$ ) ou faciales (27% vs 8%  $p < 0,0001$ )<sup>18</sup> par rapport aux patients traités avec une balistique définie selon des données d'IRM.

Des méthodes de fusion d'image entre scanner et IRM ont été proposées afin de se prémunir d'éventuelles erreurs de localisations à l'IRM liées à des artéfacts dus à des distorsions du champ magnétique (qui ont une médiane de 4mm<sup>19, 20</sup>).

Pour les MAV l'intérêt de l'angiographie est évident et doit aider à la définition du nidus<sup>21</sup>. Il a été remis en question par certains, pour qui la réalisation d'un scanner avec renforcement du contraste fournirait, dans des cas particuliers, une meilleure définition du nidus et des détails anatomiques<sup>22</sup>.

## **I.2.d Nature du fractionnement : unique ou multiple**

L'un des principes fondateurs de la radiothérapie, dont l'indication est quasi exclusivement le traitement de tumeurs malignes, est le fractionnement permettant aux tissus sains de réparer les lésions de leur ADN alors que les cellules tumorales n'en ont pas le temps : c'est l'effet différentiel. Il serait également justifié par la possibilité de réoxygénation qu'il donne à la tumeur la rendant ainsi plus radiosensible : c'est l'effet oxygène.

La radiochirurgie, dont les indications sont majoritairement des tumeurs bénignes et des malformations artério-veineuses, est une irradiation qui se fait en une fraction unique et n'utilise pas ce principe (cf I.3.b).

Plusieurs équipes se sont ainsi intéressées à l'irradiation de processus pathologiques intracérébraux de façon fractionnée en utilisant un cadre stéréotaxique : on l'appelle la radiothérapie en condition stéréotaxique.



## **I.2.e Nature de l'irradiation : arc-thérapie ou champs fixes**

La radiochirurgie stéréotaxique par LINAC consiste en l'irradiation de multi-faisceaux qui peut se faire selon deux modes : arc-thérapie ou champs statiques.

L'arc-thérapie se fait en déterminant un isocentre ou volume de concours de plusieurs arcs non coplanaires. Différentes méthodes ont été développées pour améliorer la conformation à des volumes cibles à forme complexe non sphérique. Il s'agit de techniques à isocentres multiples<sup>23, 24, 25</sup> ou de techniques où la taille du collimateur est optimisée arc par arc<sup>26</sup> ou même une pondération et un diamètre de collimation optimisé arc par arc<sup>27</sup>. Leavitt a développé un système de collimation dynamique à chaque incrémentation du bras du LINAC le long de sa course d'arc-thérapie<sup>28</sup>.

La technique par champs fixes fait appel à des mini-faisceaux statiques avec micro-collimateur multi-lames ou caches personnalisés avec ou sans modulation de l'intensité de l'irradiation à l'intérieur des champs qui consiste à moduler, à l'intérieur des champs, la dose à délivrer. Le micro-collimateur multi-lames est un collimateur fait à partir de multiples lames de Tungstène, individuellement motorisées, qui façonnent la forme du faisceau.

Adler et al. ont développé un système appelé CYBER KNIFE qui utilise un robot-bras à 6 axes de rotation pour positionner un LINAC de 6 MeV de telle façon qu'il vise la cible. Ici on n'utilise pas de cadre rigide stéréotaxique mais on utilise de façon extemporanée deux écrans orthogonaux de radiographie permettant de définir la position de la tête du patient à tout instant et d'en déduire la position que doit adopter le robot-bras<sup>29, 30, 31, 32</sup>.

Khoo et al ont comparé les plans de traitement de lésions intra-cérébrales convexes chez 5 patients par Intensity Modulated RadioTherapy (IMRT) ou arc-thérapie en terme de couverture du volume cible et d'histogramme dose-volume<sup>33</sup>. La couverture du volume cible était meilleure mais l'irradiation des organes à risque était supérieure avec l'IMRT.

Laing et al ont comparé les DVH des tissus sains par arc-thérapie (4 arcs) à un plan de traitement par champs fixes (3, 4 ou 6 champs)<sup>34</sup>. Pour un volume cible sphérique les meilleurs résultats sont obtenus par arc-thérapie, pour ceux de forme complexe, les meilleurs résultats sont obtenus par champs fixes non coplanaires.

Cardinale et al<sup>35</sup> ont comparé les plans de traitement par arc-thérapie (avec 5 faisceaux), champs fixes non-coplanaires avec des caches personnalisés (6 champs) et IMRT et micro collimateur multi-lames (6 champs) pour trois types de lésion intra-cérébrale : une ellipsoïde avec des axes de 4 et 2 cm, une hémisphère de 4 cm de diamètre et une forme irrégulière avec une dimension maximale de 5,3 cm. Dans le cas de la tumeur ellipsoïde, les trois modalités d'irradiation sont équivalentes avec des isodoses de distributions sur le cerveau normal plus favorables avec l'arc-thérapie. Dans le cas des lésions hémisphériques et de forme irrégulière la conformité de dose et les isodoses sur le cerveau normal sont plus favorables avec l'IMRT. L'IMRT semble ainsi pouvoir améliorer le ratio thérapeutique.

Kramer et al<sup>36</sup> ont étudié les plans de traitement obtenus par IMRT ou SRS par arc-thérapie avec un isocentre ou trois isocentres pour une cible intra-cérébrale de forme irrégulière et de taille modérée. L'IMRT a permis l'obtention d'une homogénéité supérieure de la dose à

l'intérieur du volume cible et des doses inférieures aux organes à risque que les plans de traitement par SRS à un ou trois isocentres.

Meeks et al<sup>37</sup> ont comparé les plans de traitement par IMRT et SRS pour de petites lésions intra-cérébrales et ne trouvent pas de différence cliniquement significative entre les deux modalités d'irradiation. Le mode SRS permet un gradient de dose supérieur et donc une meilleure protection des tissus normaux dans le cas de petites lésions. L'IMRT serait plus adaptée en cas de lésions plus volumineuses et de forme irrégulière.

Kubo et al<sup>38</sup> ont comparé les plans de traitement par arc-thérapie (1 à trois isocentres) ou champs statiques avec micro-multilames pour les tumeurs intra-cérébrales de 11 patients. L'intérêt des champs statiques est avéré pour les tumeurs non sphériques où ils facilitent l'établissement d'un traitement et réduisent la dose délivrée aux tissus sains avoisinants ce qui devrait, théoriquement, permettre de diminuer le risque de complication.

Shiu et al<sup>39</sup> ont comparé les plans de traitement de radiochirurgie stéréotaxique par arc-thérapie (6 arcs, isocentres uniques ou multiples) et celui réalisé par champs fixes et collimateur micro multi-lames (un isocentre) pour 38 tumeurs intra-cérébrales. Un fantôme sphérique cérébral était alors irradié selon les deux modalités et des films de dosimétrie servaient à mesurer la dose délivrée au volume cible et aux organes à risque. Des histogrammes dose-volume pour le volume cible, le tissu cérébral et les organes à risque ont également servi comme instruments de comparaison entre les deux modalités. Les films de dosimétrie ont permis d'objectiver la capacité qu'offre le MMLC de conformer la dose à un volume cible de forme irrégulière. Les DVH ont montré la supériorité de l'irradiation avec MMLC sur l'arc-thérapie avec isocentre unique ou multiple en terme d'homogénéité de dose à l'intérieur du volume cible de forme irrégulière et de dose délivrée au tissu cérébral sain.

En conclusion, le choix de la modalité d'irradiation dans le cadre de radiochirurgie stéréotaxique doit prendre en compte les moyens à disposition et les caractéristiques du volume cible. Lorsque le volume cible est sphérique ou de petite taille l'arc-thérapie semble être le plus adapté. Dans le cas de tumeur de taille importante ou de forme irrégulière une irradiation par micro-faisceaux fixes, si possible avec IMRT, doit être privilégiée<sup>40</sup>.

## I.3 Principes radiobiologiques

### I.3.a Expression de la dose prescrite

Il existe plusieurs façons d'exprimer la dose prescrite en radiochirurgie.

On peut s'intéresser à la dose

- Périphérique : dose minimale reçue par le volume cible, correspond à celle de l'isodose la plus grande qui contient l'intégralité du volume cible
- Maximale : dose maximale irradiée (isodose 100%)
- De l'isodose 70% : dose minimale reçue dans une sphère d'un diamètre voisin de celui du collimateur circulaire secondaire dans le cas d'une radiochirurgie à partir d'un LINAC dont la balistique serait "idéale" (cf 1<sup>ère</sup> partie, IV).

Les résultats publiés dans la littérature rapportent généralement la dose périphérique, le volume recevant cette dose et la dose maximale.

### I.3.b Efficacité

#### I.3.b.1 Effet anti-tumoral

L'effet des radiations ionisantes dépend de la nature des tissus irradiés. Ceux qui prolifèrent lentement ou à réponse tardive et ceux qui prolifèrent rapidement ou à réponse rapide. D'après les notions de radiobiologies utilisées en oncologie, résumées par l'équation linéaire quadratique dérivée des courbes de survie de cellules mammifères, nous savons que le fractionnement permet d'épargner les tissus à réponse tardive et d'augmenter la destruction des tissus à réponse rapide. C'est cet effet différentiel qui permet d'augmenter le ratio thérapeutique lorsqu'on irradie les tumeurs à prolifération rapide.

Inversement, dans le cadre de pathologies à prolifération tissulaire lente comme les malformations artério-veineuses et autres tumeurs bénignes, l'utilisation d'une fraction d'irradiation unique permet de préserver les tissus à réponse rapide.

Ces considérations radiobiologiques ont poussé certains auteurs à développer la radiothérapie en condition stéréotaxique (traitement fractionné) pour les tumeurs malignes cérébrales primitives (tumeurs gliales) ou non (métastases) et la radiochirurgie (fraction unique) pour les tumeurs bénignes ou les MAV<sup>41, 42</sup>.

Cho et al. ont comparé différentes courbes dose/iso-effet (radiochirurgie/radiothérapie normofractionnée) en fonction du rapport a/b des tissus et ont montré que l'intérêt de la fraction unique de la radiochirurgie est avérée pour les tissus à réponse lente ( $a/b = 2$  ou  $3$ ) et moins pour les tissus à réponse rapide ( $a/b = 10$ ) (Figure 5).

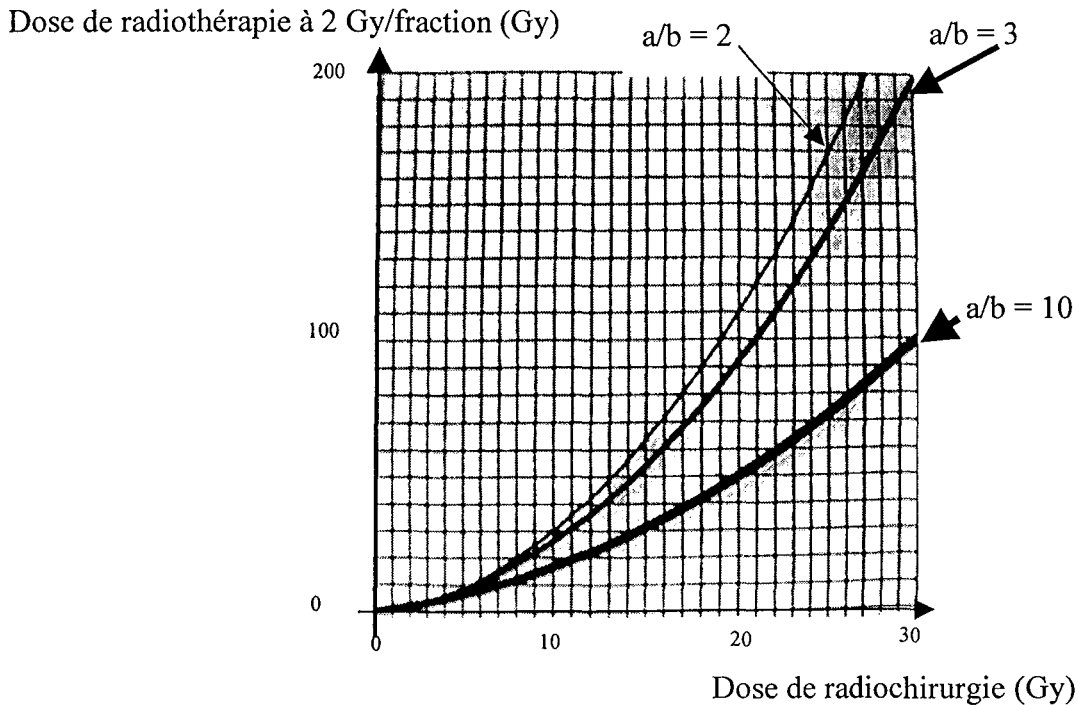


Figure 5 : Comparaison des différentes courbes dose iso-effet (radiochirurgie/radiothérapie normofractionnée) en fonction du rapport  $a/b$  des tissus, selon Cho et al.<sup>41</sup>

Des études radiobiologiques ont été menées sur des souris nude athymiques chez qui ont été greffés des schwannomes vestibulaires humains<sup>43</sup>. Elles ont montré, pour les tumeurs irradiées à 20 et à 40 Gy, une diminution du volume tumoral significatif par rapport au groupe témoin, à 1 mois, sans signe de nécrose ou d'ischémie centro-tumorales laissant suggérer que la diminution du volume tumoral était liée à une mort de cellules tumorales individuelles. Les auteurs ont interprété l'absence de diminution significative du volume tumoral après irradiation par radiochirurgie de 10 Gy comme étant liée au délai trop bref après l'irradiation (3 mois). Une réduction significative de la vascularisation tumorale de surface a également été mise en évidence chez les souris irradiées à 40 Gy qui est concordant avec les données cliniques de perte du rehaussement de contraste après radiochirurgie<sup>44, 45</sup>. Par ailleurs, il existe une augmentation significative des dépôts d'hémossidérine et de la hyalinisation des parois vasculaires après radiochirurgie.

### I.3.b.2 Effet anti-angiomateux

L'utilisation de radiations ionisantes dans le cadre de MAV est liée à leur capacité d'induire une inflammation des parois des vaisseaux. Cette inflammation se caractérise par une augmentation de l'activité fibroblastique, une prolifération de cellules endothéliales avec une augmentation du dépôt de collagène au niveau de la média des vaisseaux et une fibrose de l'adventice. L'évolution se fait vers un aspect anatomo-pathologique similaire à une endartérite oblitérante pouvant mener jusqu'à la thrombose<sup>46</sup>.

## **I.3.c Tolérance**

On distingue les effets indésirables de la radiothérapie en deux classes chronologiques.

### **I.3.c.1 Aiguë**

Elle peut être définie comme étant tout effet indésirable survenant pendant les trois premiers mois.

Ces effets indésirables sont fréquents (18 à 35 %) à type de céphalée (11 à 22 %), nausées ou vomissements (6 à 21 %), troubles de l'équilibre ou vertige (6 %), exacerbation des symptômes qui sont le plus souvent mineurs. Ils sont liés à un œdème cérébral aigu et sont améliorés par l'utilisation de corticoïdes et de sétrons<sup>47</sup>. Rares sont les effets indésirables plus sévères à type de déficit neurologique justifiant une hospitalisation (0,25%).

La tolérance de la radiothérapie dépend d'un certain nombre de facteurs parmi lesquels on trouve le volume irradié, la dose et la localisation de la cible<sup>48, 49, 50, 51</sup>.

### **I.3.c.2 Tardive**

#### **I.3.c.2.1 Parenchyme cérébral, nécrose cérébrale**

##### **I.3.c.2.1.1 Volume**

Le risque de complication augmente avec le volume cérébral. En cas d'irradiation pancérébrale, le TD<sub>5/5</sub> soit la dose d'irradiation en condition normofractionnée (1,8 à 2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine) associée à un risque de 5% de complication à 5 ans est de 45 à 60 Gy<sup>52</sup>. Lorsqu'il s'agit d'irradiation de 25 à 67% du cerveau le TD<sub>5/5</sub> correspondant est alors de 50-70 Gy<sup>41</sup>.

##### **I.3.c.2.1.2 Dose/Volume**

En cas d'irradiation en fraction unique, la dose maximale tolérable est inférieure. L'étude anatomo-pathologique portant sur les singes subissant des irradiations d'encéphale in-toto montre qu'à 10 Gy il n'y a pas d'anomalie histologique, à 15 Gy apparaissent des microfoci de nécrose de matière blanche et à 20 Gy des lésions nécrotiques diffuses, fatales pour l'animal<sup>53</sup>. Nous avons peu d'information concernant l'irradiation en fraction unique d'encéphale in-toto chez l'homme. Une étude du RTOG comparant différents protocoles d'irradiation d'encéphale in-toto pour métastases cérébrales a montré que 10 Gy pouvaient être délivrés sans complications à court terme. Le suivi à long terme n'a pas pu être étudié, la majorité des patients étant décédés dans les mois suivant l'irradiation<sup>54</sup>.

La radiochirurgie, après quelques errements, a été aidée par l'apparition de

- Guides à la prescription de la dose. Kjellberg et al. ont étudié l'apparition de nécroses cérébrales d'après des études animales et cliniques après irradiation par proton thérapie. Ils en ont déduit des courbes diamètre du collimateur utilisé / dose iso-effet avec un niveau de risque

de 1 à 99% de nécrose cérébrale<sup>55</sup>. Les critiques qu'on leur a apportées étaient que la ligne correspondant à 1% sous-estimait le risque de nécrose cérébrale compte tenu de la différence radiobiologique de l'irradiation par proton et par photon <sup>56</sup>. De plus elle ne pouvait pas prendre en considération l'utilisation d'isocentres multiples ou d'une combinaison de radiothérapie fractionnée d'encéphale in-toto et d'un complément de dose en radiochirurgie. Flickinger et al. développèrent donc une formule logistique intégrée permettant d'estimer le risque de nécrose intra-cérébrale en fonction du volume irradié par Gamma Knife ou radiochirurgie (6 MV) en prenant en compte, si besoin, une irradiation d'encéphale in-toto combinée <sup>57, 58</sup>. Selon leur formule, la ligne de risque de 1% décrite par Kjellberg correspondrait en fait à une probabilité de 3% de nécrose cérébrale.

- Revue de la littérature <sup>59</sup> analysant les complications survenant dans une population de 255 patients traités par radiochirurgie, provenant de 6 études différentes. Vingt trois patients (9%) ont développé des réactions radio-induites cliniques. Elle suggère que la règle du risque 1% développée par Kjellberg sous-estime la probabilité de complications.

- Etudes cliniques d'escalade de dose (Phase I) telle celle menée par le RTOG <sup>60</sup> qui a déterminé selon des critères de toxicité aiguë (arrêt si Grade 3 irréversible ou Grade 4 ou 5) une dose périphérique maximale tolérable (MTD) de

Pour tumeurs < 20 mm	24 Gy
Pour tumeurs 21 - 30 mm	18 Gy
Pour tumeurs 31 - 40 mm	15 Gy

(la dose était prescrite sur l'isodose 50 à 90%)

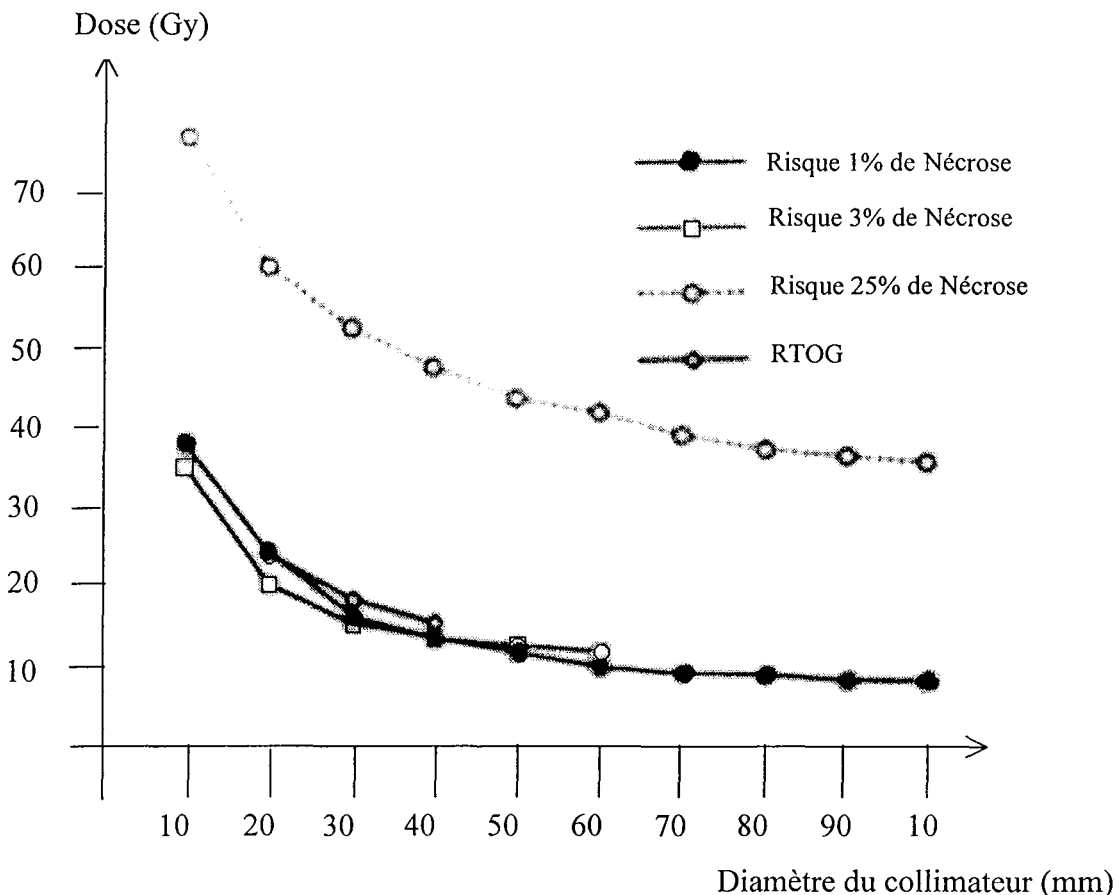


Figure 6 : Courbes de dose/volume iso-effet rapportées dans la littérature <sup>41</sup>.

### I.3.c.2.2 Paire crânienne, Neurotoxicité <sup>41</sup>

Les effets de la radiochirurgie sur les nerfs crâniens ont été étudiés sur des séries animales et des séries autopsiques. On a ainsi découvert des effets à type de dégénérescence axonale, de démyélinisation et d'ischémie <sup>61,62,63,64</sup>.

De nombreuses études ont permis de connaître la tolérance des nerfs crâniens à l'irradiation en fraction unique. Il semblerait que les nerfs sensitifs aient une radiosensibilité plus grande que les nerfs moteurs.

Les voies optiques (II), du fait de leur enjeu fonctionnel particulier, ont fait l'objet d'une étude attentive. Alors que les études anciennes déterminaient leur TD<sub>5/5</sub> à 50 à 60 Gy en fractionnement classique, leur sensibilité en fractionnement unique serait inférieure à 10 Gy et explique la consigne assez consensuelle de maintenir la dose inférieure à 8 Gy <sup>235</sup>.

Les nerfs oculomoteurs (III, IV, VI) supportent de 10 à 20 Gy.

La littérature rapporte un taux de 0 à 59 % de neuropathie du nerf trijumeau, généralement transitoire ou réversible avec corticothérapie, pour des doses d'irradiation entre 5 et 40 Gy. Les facteurs de développement de celle-ci sont la longueur de nerf irradié, le diamètre de la cible, la dose périphérique et l'âge inférieur à 65 ans.

Les neuropathies faciales (VII), elles aussi souvent transitoires et réversibles après corticothérapie, surviennent dans 15 à 67 % après des irradiations de 10 à 25 Gy.

Une diminution de l'audition survient dans 45 à 76 % des cas après irradiation du nerf vestibulo-cochléaire (VIII) pour schwannome vestibulaire à des doses en fraction unique entre 12 et 25 Gy.

Les informations concernant les autres paires crâniennes (IX, X, XI) sont rares. Seule une étude releva l'absence de complication neurologique chez 6 patients traités par radiochirurgie (12-20 Gy) pour un schwannome du foramen jugulaire <sup>65</sup>.

### I.3.c.2.3 Tumeurs radio-induites

Le risque de tumeurs radio-induites, en particulier chez des patients jeunes à l'espérance de vie élevée, doit être évalué. Des cas de tumeurs radio-induites au niveau de l'os temporal ont été rapportés après radiothérapie externe ORL ou d'encéphale in-toto.

Lustig et al. ont rapporté une série de 5 patients qui ont présenté une tumeur de l'os temporal (2 ostéosarcomes, 2 fibrosarcomes et 1 carcinome épidermoïde) après radiothérapie ORL d'au moins 50 Gy <sup>66</sup>.

Nishio et al. ont rapporté une série de 11 patients qui ont présenté des tumeurs cérébrales satisfaisants aux critères de tumeurs radio-induites, après un délai médian de 14,5 ans (6,5-24) après une radiothérapie encéphalique. Les patients étaient jeunes au moment de l'irradiation (âge médian 22, de 1,3 à 42 ans). Il s'agissait de méningiomes pour 5 patients, de sarcomes pour 4 et de gliomes malins pour 2 <sup>67</sup>.

Après radiochirurgie, aucun cas de tumeur radio-induite n'a été rapporté dans la littérature depuis le début de l'utilisation clinique, il y a plus de 25 ans <sup>68</sup>.

### I.3.c.2.4 Troubles endocriniens

Après radiochirurgie, aucun cas de diminution du taux d'hormone de croissance n'a été rapporté dans la littérature depuis le début de l'utilisation clinique, il y a plus de 25 ans <sup>68</sup>.

## I.4 La procédure de radiochirurgie à Nancy

### I.4.a Introduction

La radiochirurgie, telle qu'elle est pratiquée au Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy, suit une procédure définie. Elle implique la participation d'un

- Neurochirurgien
- Neuroradiologue
- Radiothérapeute
- Physicien d'hôpital

expliquant le terme de multidisciplinarité souvent utilisé pour la qualifier.

Les 3 étapes de la radiochirurgie sont

- |                 |                             |
|-----------------|-----------------------------|
| 1. Imagerie :   | Repérage du volume cible    |
| 2. Dosimétrie : | Définition de la balistique |
| 3. Traitement : | Irradiation                 |

Ces trois étapes sont réalisées le même jour car elle doivent vérifier un impératif : l'anneau stéréotaxique, qui permet de garder un repère spatial invariable, doit être laissé en place pendant toute la procédure, de l'acquisition morphologique (scanner, angiographie et éventuellement IRM) au traitement (Figure 4A).

Différentes sortes de marqueurs radio-opaques, fixés à l'anneau stéréotaxique, servent à la visualisation du repère orthonormé invariable sur l'imagerie. Il s'agit de localisateurs en forme de carré en angiographie et de "V" au scanner. A l'accélérateur linéaire, les 3 coordonnées d'un point dans le repère orthonormé sont directement visibles sur des règles graduées (affichage au dixième de millimètre. Ces règles constituent un "cadre" qui est fixé sur l'anneau stéréotaxique (Figure 4D).

La position du patient est le décubitus dorsal.



## I.4.b La chronologie

Jeudi

- 15 h hospitalisation en neurochirurgie
- 16 h consultation auprès du radiothérapeute au Centre Alexis Vautrin (CAV)
- 17h retour en neurochirurgie, nouvelle consultation auprès du neurochirurgien ou du neuroradiologue.

Au cours de ces consultations, toutes les informations concernant le déroulement des opérations et les effets indésirables possibles sont données au patient qui a tout loisir de poser des questions.

Vendredi

- 8h mise en place de l'anneau stéréotaxique sous anesthésie locale en salle d'opération de neurochirurgie. L'anneau est fixé, dans un plan transversal, par 4 pointes vissées dans la table externe de la voûte crânienne (Figure 7A, B)

---

### Pour les MAV

9h artériographie de repérage (clichés de face et de profil) par cathétérisme rétrograde fémoral type SELDINGER réalisé sous anesthésie locale et sans héparinisation, dans le service de neuroradiologie. Ces images numériques sont traitées (soustraction des tissus non vasculaires et correction de la distorsion sur console).

Une détermination des marqueurs situés sur l'anneau stéréotaxique est effectuée automatiquement et validée par le neuroradiologue. Le centre et les contours de la cible sont dessinés, sur console d'ordinateur, sur les vues 2D orthogonales. Les coordonnées du centre de la cible, en x, y, z selon le repère stéréotaxique, et son diamètre sont calculés informatiquement. Elles sont transmises, avec les images angiographiques, par réseau depuis mai 1996, à l'équipe de radiophysique du CAV, distant de plusieurs kilomètres

- 
- 10h30 scanner encéphalique réalisé en neuroradiologie selon un mode incrémental. Envoi des images scannographiques au CAV (Figure 7C)

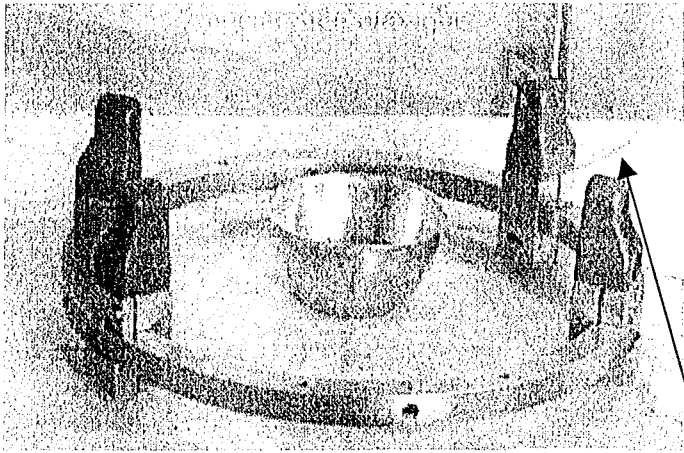
---

### Pour les tumeurs

Après repérage des marqueurs, le neurochirurgien détermine la cible sur les coupes scanners puis les transfère au CAV

- 
- 12h-14h étude dosimétrique sur coupes scanner selon la balistique des arcs déterminée par le radiothérapeute et le physicien. Les coordonnées du centre de la cible sont vérifiées pour prévenir toute erreur. Prescription de la dose. Vérification de l'isocentre du traitement (Figure 7 D).
  - 15h irradiation du patient au CAV sous surveillance médicale. Une solution de RIVOTRIL<sup>®</sup> injectable est prête à l'emploi
  - 16h retour en neurochirurgie où l'anneau stéréotaxique est déposé

Le retour à domicile se fait le Samedi pour les tumeurs et le Lundi pour les MAV

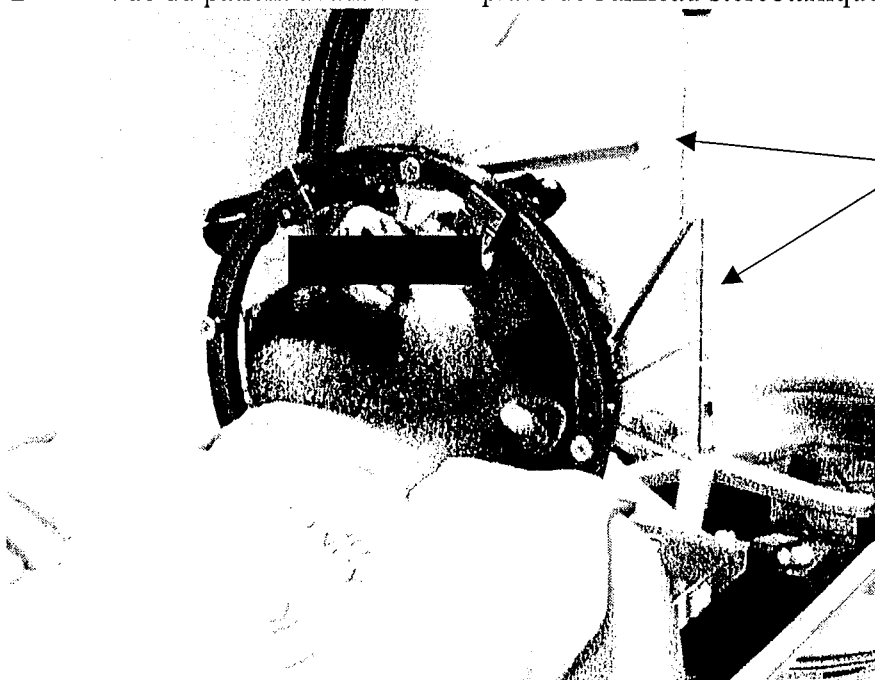


A Anneau stéréotaxique



B Vue du patient avant mise en place de l'anneau stéréotaxique

Emplacement où passent les pointes qui seront vissées sur la table externe de la voûte crânienne



C Vue du patient au scanner

Marqueurs en forme de "V" utilisé au scanner

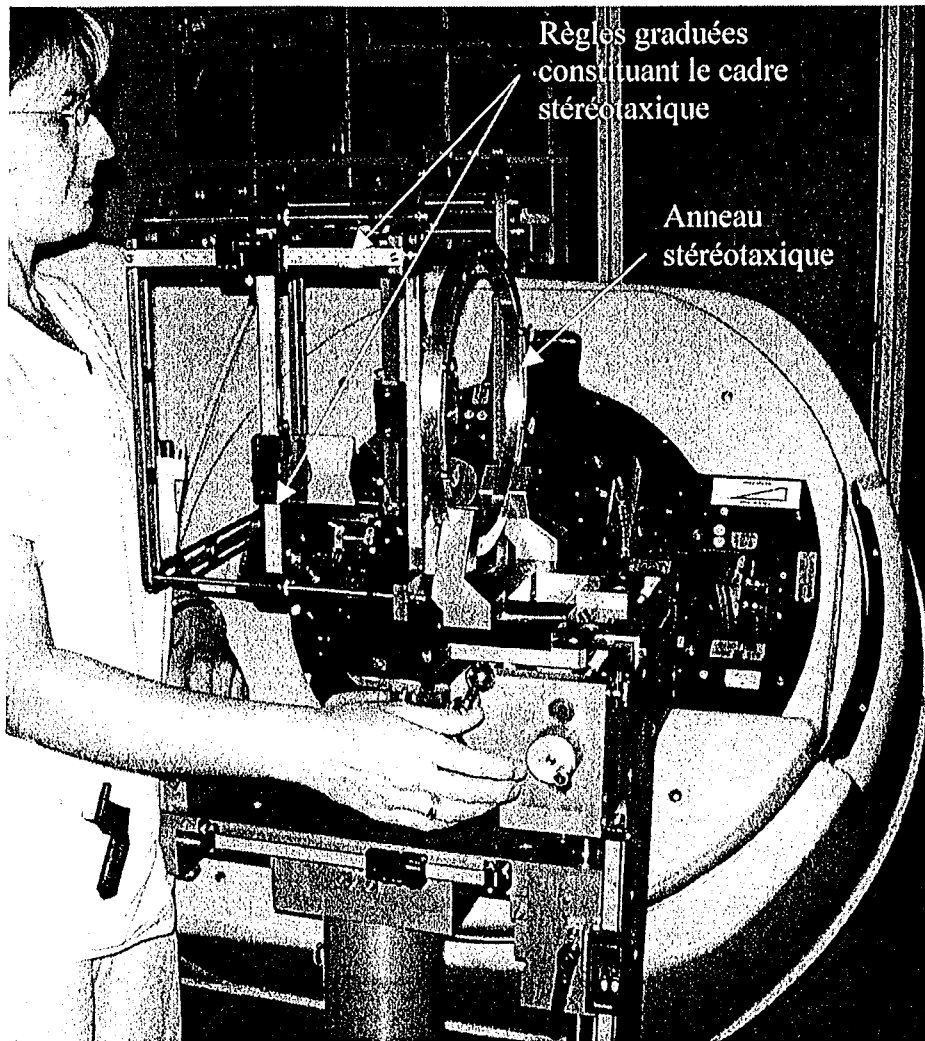


Figure 7 D Mise en place de l'isocentre de traitement grâce au cadre stéréotaxique

### I.4.c Prescription de la dose

La prescription de la dose se fait de façon concertée entre le radiothérapeute et le neuroradiologue (MAV) ou le neurochirurgien (tumeurs) en fonction de la dose à délivrer à la périphérie du volume cible. Cette dose dépend des caractéristiques de la lésion

- Nature (MAV, SV, méningiome ou métastase)
- Taille
- Localisation (protection d'organes à risques voisins tels que les voies optiques et les zones cérébrales fonctionnelles)

Elle est déterminée en s'aidant d'un guide à la prescription selon Procédure de décembre 1995 du CAV (Tableau 1)

Lésion	Diamètre principal (mm)	Dose périphérique (Gy)	Contrainte
MAV	<25	20	<b>Ne pas dépasser 8 Gy sur les voies optiques</b>
	≥25	18	
SV		15	
Méningiome		20-25	
Métastase		20	

Tableau 1 : guide à la prescription selon Procédure de décembre 1995 du CAV

#### **I.4.d Détermination de la balistique**

La dosimétrie ou distribution de la dose dans l'organe irradié dépend (figure 8 A et B)

- de l'angulation entre la table et l'axe du LINAC
- de l'amplitude de rotation du bras du LINAC
- du nombre d'arcs
- du diamètre des collimateurs secondaires circulaires qui circonscrivent le faisceau

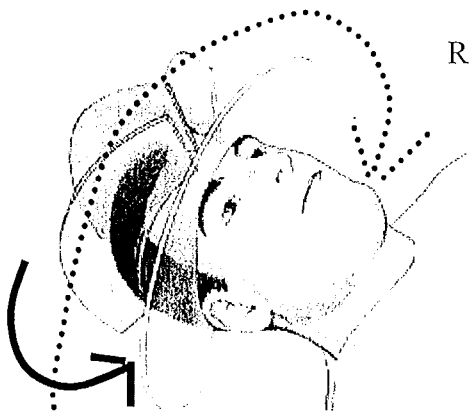
La balistique permettant d'obtenir une isodose 70% parfaitement sphérique comprend 7 arcs d'amplitude 120-130° répartis sur l'ensemble du crâne. Dans ce cas l'isodose 70% aura un diamètre voisin de celui du collimateur secondaire circulaire utilisé. En fait, pour un diamètre de collimateur inférieur à 20 mm, l'isodose 70% sera légèrement plus petite que la taille du collimateur. Pour les diamètres supérieurs, l'isodose 70% est légèrement plus grande.

Pour les petites cibles centrales, cette balistique est retenue.

Pour les cibles de taille importante ou latéralisées, la balistique est adaptée (amplitude de rotation du bras du LINAC parfois inférieur, angulation de la table, nombre d'arcs limité à 5 ou 6) de façon à ce qu'il n'y ait pas de chevauchement des arcs à la peau du patient.

Un exemple de balistique à 6 faisceaux est donné Figure 8 C, D.

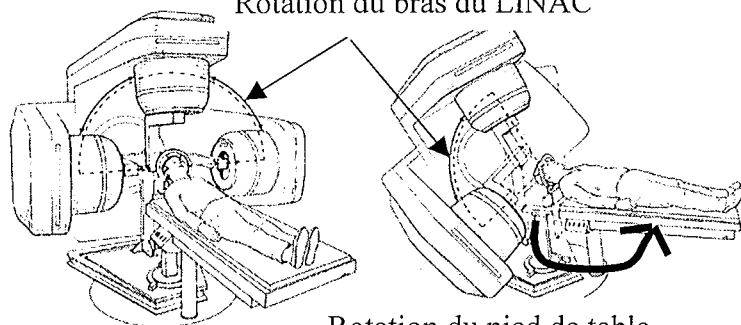
Rotation du bras du LINAC (en pointillé)



Rotation de pied de table (en gras)

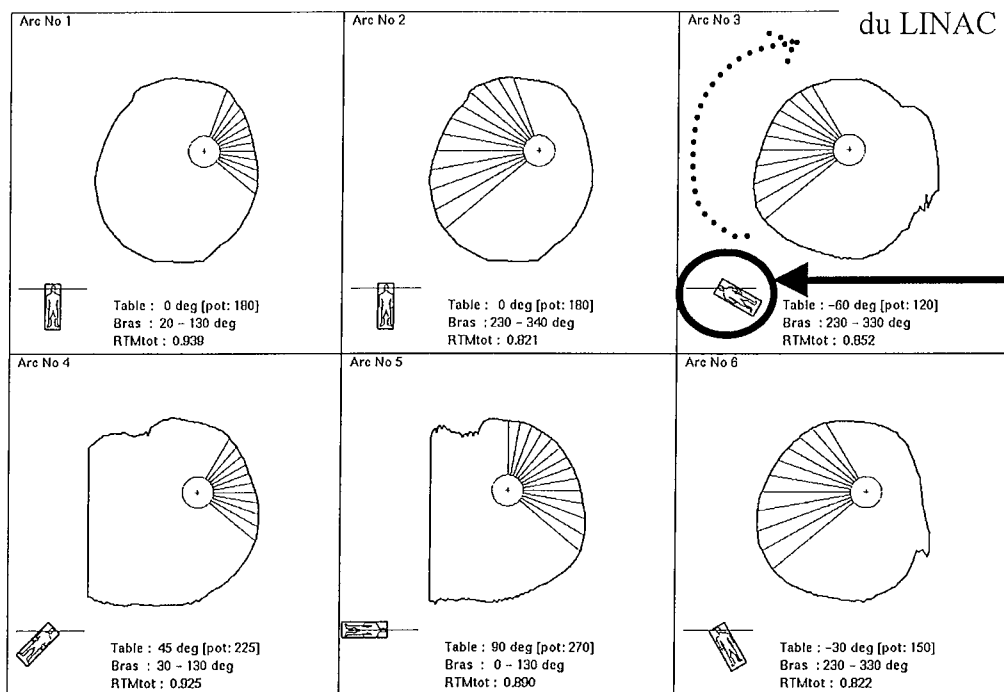
Figure 8 A, B : Schéma de rappel de la rotation du bras du LINAC et du pied de table qui définissent un arc.

Rotation du bras du LINAC



Rotation du pied de table

Rotations du bras du LINAC

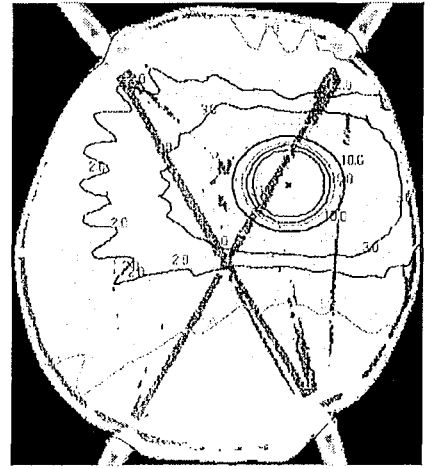


Rotations de pied de table

Figure 8 C : Description d'une balistique en 6 arcs



Plan frontal



Plan transverse

Figure 8 D : Etude dosimétrique de la balistique en 6 arcs avec visualisation de la dosimétrie dans un plan frontal et transverse (les isodoses sont croissantes de façon concentriques).

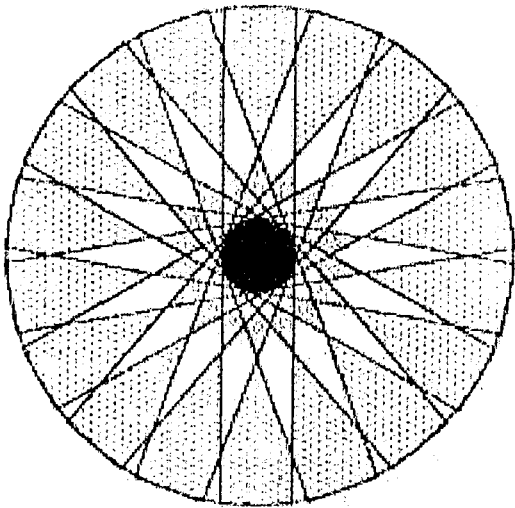


Figure 8 E : Schéma représentant la distribution de dose en isodoses concentriques et dont les plus élevées sont circulaires

#### **I.4.e Matériel utilisé**

Anneau Stéréotaxique	Anneau FISCHER (Figure 7 A).
Angiographie :	traitement des images sur console GE-MS Advantage Windows
Scanner :	scanner hélicoïdal General Electric "CT HI Speed" (Figure 7 C)
Dosimétrie :	logiciel développé au CAV par l'informaticienne du service de radiothérapie, M <sup>elle</sup> ELLES
Traitement :	accélérateur linéaire SATURNE 43 (CGR-GE Medical Systems) photons de 10 MV anneau solidarisé à une potence de type Boston (Figure 7D) collimateurs secondaires circulaires (10 ; 12,5 ; 15 ; 17,5 ; 20 , 22,5 ;25 ou 30 mm)



## **II LES INDICATIONS RETENUES AU SITE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE NANCY**

## II.1 Malformations Artério-Veineuses<sup>69</sup>

### II.1.a Définition

Une malformation artério-veineuse (MAV) est un réseau complexe d'artères et de veines anormales liées entre elles par une ou plusieurs fistules.

### II.1.b Histologie

On note un défaut de lit capillaire. Leurs artères ont une couche musculaire déficiente.

### II.1.c Pathogenèse

Elles se développeraient au stade embryonnaire, foetal ou même après la naissance. Leur pronostic est difficile à prédire et elles peuvent croître, rester stables ou diminuer. Leurs fistules artério-veineuses en permettant un débit important induisent une hypotension des artères qui vascularisent les MAV et les zones cérébrales adjacentes. 10 à 58% des patients ont des anévrismes associés<sup>70</sup>.

### II.1.d Epidémiologie

La MAV atteint 0,1% de la population. Son sex ratio est de 1. Elle se révèle le plus souvent avant 40 ans.

### II.1.e Diagnostic clinique

Seuls 12% des MAV sont symptomatiques pendant la vie. Elles se révèlent par des difficultés d'apprentissage, une crise d'épilepsie, le plus souvent partielle, des céphalées, un déficit neurologique focalisé ou d'emblée par une hémorragie cérébrale.

### II.1.f Pronostic

La complication principale est l'hémorragie cérébrale. Son incidence annuelle a été évaluée de 2% à 4% chez les patients dont la MAV était considérée comme en dehors de toute ressource thérapeutique d'après une étude ayant porté sur 114 patients pendant 24 ans<sup>71</sup> et de 18% si la MAV a été révélée par un hémorragie initiale (avec un risque élevé la première année). Les hémorragies sont fatales dans 10 à 15% des cas et se compliquent de séquelles permanentes dans 38% des cas.

La classification de Spetzler-Martin, calculée en prenant en compte le diamètre principal de la MAV, la présence de drainage veineux profond et la proximité d'aires cérébrales fonctionnelles, a été corrélée au risque de morbidité post-chirurgicale<sup>72,73</sup> et, plus récemment aux associations thérapeutiques (microchirurgie, embolisations, radiochirurgie)<sup>74</sup>.

Exceptionnellement la MAV peut disparaître spontanément<sup>75, 76</sup>. Luessenhop et al. ont étudié une série de 49 patients suivis angiographiquement et n'ont observé que 6% de disparitions spontanées<sup>77</sup>.

## **II.2 Schwannome Vestibulaire (SV)**

### **II.2.a Définition**

Il a longtemps été appelé neurinome de l'acoustique. Le terme schwannome vestibulaire lui a été préféré au cours de la conférence de consensus tenue par le National Institutes of Health in the United States en 1991<sup>78</sup> compte tenu du fait qu'il s'agit d'une prolifération bénigne de cellules de Schwann et que, typiquement, elle intéresse la division vestibulaire plutôt que la division acoustique de la huitième paire crânienne.

### **II.2.b Histologie<sup>81</sup>**

Il s'agit d'une tumeur bénigne ferme, bien circonscrite, de taille variable, brunâtre, qui présente parfois des remaniements kystiques ou nécrotico-hémorragiques. Elle refoule sans l'envahir le nerf à partir duquel elle se développe. En dehors des tumeurs développées dans le cadre de prédispositions génétiques elles sont généralement unilatérales et solitaires.

### **II.2.c Pathogenèse<sup>79</sup>**

Le SV peut être lié à la perte de la fonction du gène NF2 situé sur le bras long du chromosome 22. Ce gène code pour une protéine, la schwannomine (ou neurofibromin 2, ou merlin) qui relie le cytosquelette à la membrane plasmique et participe donc à la morphologie cellulaire. Le gène NF2 est donc considéré comme un gène suppresseur de tumeur. La perte de sa fonction peut être le fait d'une mutation somatique responsable de méningiomes ou de schwannomes isolés. Elle peut également être congénitale avec une prévalence de 1/35000<sup>80</sup>, liée à une maladie génétique autosomique dominante appelée Neurofibromatose de type 2. Cette maladie est une phacomatose caractérisée par la survenue précoce de SV bilatéraux associés une fois sur deux à des méningiomes en règle multiples ou, plus rarement, à des épendymomes de la moelle cervicale.

### **II.2.d Epidémiologie**

Ils prédominent chez la femme (60,5%). Leur fréquence est assez importante puisqu'ils représentent 9% de toutes les tumeurs intra-crâniennes et 80% des tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux<sup>81</sup>.

### **II.2.e Diagnostic clinique<sup>82</sup>**

Ils se révèlent généralement après 30 ans par des troubles vestibulo-cochléaires unilatéraux à type d'acouphènes, d'hypoacousie de perception et de nystagmus ou de vertige. Ils peuvent alors être mépris pour des symptômes d'otite moyenne. Si le schwannome progresse, des signes de compression peuvent apparaître tels ceux signant une souffrance du nerf facial avec parésie faciale, du nerf trijumeau avec troubles de la sensibilité faciale (débutant généralement

au niveau cornéen), des nerfs IX, X, XI avec troubles de la déglutition et de la phonation. Dans les formes très évoluées ils correspondent à de véritables tumeurs de la fosse postérieure responsables de compression du tronc cérébral avec des troubles sensitivo-moteurs des extrémités, d'un hémisphère cérébelleux avec des troubles cérébelleux cinétiques homolatéraux ou de l'aqueduc de Sylvius avec une hydrocéphalie. Le diagnostic est fait par l'IRM.

## **II.2.f Pronostic**

L'histoire naturelle des schwannomes vestibulaires est discutée. Pour beaucoup d'auteurs la majorité des schwannomes vestibulaires grossissent et seront associés à une perte progressive de l'audition <sup>83</sup>. Certains cependant, comme Charabi<sup>84</sup> ou Fucci<sup>85</sup>, ont discuté l'efficacité de la radiochirurgie des schwannomes vestibulaires compte-tenu du faible taux d'évolutivité des tumeurs pour lesquelles une politique de simple surveillance avait été retenue. Ils se posent la question de la notion d'efficacité de la radiochirurgie définie par le contrôle tumoral c'est à dire la capacité qu'elle a de stopper la croissance tumorale <sup>17</sup> si, en ne rien faisant, on obtient les mêmes résultats.

Charabi et al. ont rapporté une série de 40 patients avec un suivi médian de 3,6 ans. Trente deux pourcent des tumeurs n'ont pas augmenté de volume de toute la période de surveillance<sup>84</sup>.

## **II.2.g Traitement chirurgical**

### **II.2.g.1 Historique**

La première chirurgie de résection de SV a été réalisée par Sir Wallace Ballance en 1894 <sup>86</sup>. Olivecrona suivit l'exemple donné par Cairns en 1931 <sup>87</sup> de résection d'un SV avec préservation du facial et publia en 1950 une série chirurgicale où le nerf facial avait été préservé dans 35% des cas <sup>88</sup>. En 1961, House a été le premier à utiliser un microscope dans la procédure de résection d'un SV <sup>89</sup>.

### **II.2.g.2 Techniques**

Il y a deux approches neuro-chirurgicales principales :

#### **II.2.g.2.1 Translabirinthique <sup>81</sup>**

Elle a été décrite par Panse en 1904 et généralisée par House en 1961. Elle consiste, sur un patient allongé, à réaliser en une incision rétro-auriculaire permettant une résection osseuse englobant mastoïde et labyrinthe puis une dissection de la tumeur à partir du conduit auditif interne (C.A.I.). C'est une voie d'abord peu traumatisante qui se réalise sans écartement du cervelet ce qui met à l'abri d'un risque d'infarctissement cérébelleux. Le nerf facial peut assez facilement être repéré au niveau du fundus mais le sacrifice de l'audition est inévitable. Elle

ne permet en revanche pas une bonne exposition dans le cadre de gros SV. Elle est surtout indiquée pour des patients âgés ou présentant déjà une surdité.

### II.2.g.2.2 Rétrosigmoïdienne

Le patient est assis dans la position appelée, de façon imagée, du "park bench" (banc de parc) c'est à dire allongé sur le côté. L'abord du C.A.I. se fait par sa partie postérieure et permet le plus souvent d'isoler le nerf facial et de le préserver en cas de petits SV. L'angle d'attaque ne permet en revanche pas une vue complète du fond du CAI sans ouvrir le vestibule ce qui occasionne une surdité. C'est la voie à préférer en cas de volumineux SV où la dissection des pôles inférieur et supérieur de la tumeur reste possible. La dissection du pôle interne est la plus délicate. Les volumineux SV sont en effet souvent enchatonnés dans la protubérance, rendant difficile la dissection des adhérences tumorales, la préservation des veines protubérantielles et des branches artérielles de l'artère cérébelleuse moyenne dont la lésion peut être responsable d'un ramollissement protubérantiel, première cause de décès postopératoire. Cette voie nécessite également un écartement du cervelet avec le risque corollaire d'infarctus cérébelleux.

### II.2.g.3 Préservation nerveuse

La règle en matière de neurochirurgie, comme l'a exprimé la conférence de consensus sur le schwannome vestibulaire de 1991, est de diminuer la morbidité nerveuse.

Pour cela il faut préserver anatomiquement les nerfs (facial, trigéminal, et cochléaire) aidé en cela par l'amélioration des techniques micro-chirurgicales et la surveillance neurophysiologique per-opératoire et réparer les lésions infligées à ces nerfs quand elles sont inévitables.

#### II.2.g.3.1 Respect des nerfs pendant la microchirurgie

Cette surveillance peut se faire sur

- le nerf facial par stimulation électrique, soit vérification par l'opérateur de la bonne contractilité musculaire de l'hémiface correspondante, soit enregistrement électromyographique continu, relié à un haut parleur<sup>90</sup>
- le nerf cochléaire en réalisant un enregistrement des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (P.E.A.T.C.) de façon continue<sup>91, 92</sup>

#### II.2.g.3.2 Réparation nerveuse<sup>90</sup>

##### II.2.g.3.2.1 Reconstruction du VII

Elle doit être réalisée dans le même temps opératoire dès qu'une perte de la continuité du facial est mise en évidence et que la partie proximale du VII n'est pas endommagée. Il s'agit de réaliser une coaptation entre l'extrémité proximale et distale du VII.

- Si les deux extrémités sont utilisables au niveau de l'angle ponto-cérébelleux, on peut réaliser une coaptation directe du nerf

- Si seule l'extrémité proximale est utilisable on peut, selon les cas, retrouver la partie distale après avoir foré l'os temporal ou, si cela est contre-indiqué (mastoïdite, antécédent de traumatisme pétreux), en réalisant une transplantation intracrânienne- extracrânienne en utilisant l'extrémité distale trouvée au niveau du foramen stylo-mastoïdien.

#### II.2.g.3.2.2 Réanimation du VII

Elle doit être réalisée au plus tard un an après l'apparition de la paralysie faciale. Elle consiste à utiliser un nerf donneur (le nerf hypoglosse ou le nerf facial controlatéral) en cas de lésion sévère du moignon proximal du VII au niveau du tronc cérébral.

## II.3 Méningiome

### II.3.a Définition <sup>93</sup>

Il s'agit d'une tumeur développée au dépend de cellules arachnoïdiennes des méninges.

### II.3.b Histologie

Le plus souvent (90 à 95%) ils sont différenciés avec une capacité à la prolifération limitée et une invasivité limitée. Plus rarement (10 à 15%) ils sont anaplastiques avec un pouvoir de prolifération plus développé, sont invasifs et ont des métastases <sup>94, 95</sup>.

### II.3.c Pathogenèse <sup>79, 96</sup>

Le méningiome est le plus souvent (60-70%) lié à une perte de la fonction du gène NF2 (cf SV intro). Le gène NF1, localisé au niveau du chromosome 17, est également un gène suppresseur de tumeur qui peut être impliqué dans la genèse de méningiomes. Il code pour une protéine appelée neurofibromin qui a une activité de type GTPase Activating Protein (GAP) qui est impliquée dans la régulation du cycle cellulaire en stimulant l'inactivation (par hydrolyse) des protéines des oncogènes Ras. L'inactivation homozygote de la GAP protein résulte en une stimulation débridée de l'adenylate cyclase par la protéine Ras activée et donc l'activation d'un signal de division cellulaire. La présence d'un déficit congénital d'un allèle du NF1 est responsable d'une maladie autosomique dominante de type phacomatose appelée Neurofibromatose de type 1 (ou maladie de Von Reckling-Hausen) dont l'incidence est de 1/3000. Elle est responsable de 50% des méningiomes multiples.

Les facteurs de prédisposition autres qu'héréditaires sont

- l'exposition à une radiation ionisante (radiothérapie de médulloblastome dans l'enfance ou d'adénome de l'hypophyse, traitement par radiothérapie de faible énergie de teigne tondante).
- la stimulation hormonale (les méningiomes ont des récepteurs à la progestérone expliquant peut-être la prédisposition au développement de méningiomes chez la femme et leur croissance pendant la grossesse voire même leur association avec le cancer du sein).

### II.3.d Epidémiologie

Les méningiomes représentent 15 à 20% des tumeurs cérébrales primitives <sup>94, 95</sup>.

Il y a une prédisposition féminine au développement des méningiomes (sex ratio entre 2 et 3/1).

### **II.3.e Diagnostic clinique**

Les symptômes, le plus souvent d'évolution lente "en tâche d'huile" sont liés à la compression des structures adjacentes, parenchyme cérébral et nerfs crâniens et sont à type de déficit neurologique focalisé, de douleur, de comitialité ou d'hypertension intracrânienne. L'hyperostose réactionnelle peut également être symptomatique par l'existence d'une tuméfaction généralement indolore de la voûte crânienne ou d'une exophtalmie unilatérale dans les méningiomes en plaque de l'arête sphénoïdale.

### **II.3.f Pronostic <sup>90</sup>**

Le potentiel de croissance des méningiomes est extrêmement variable. Ils peuvent rester latents pendant des années ou augmenter de volume en quelques mois. Des marqueurs d'immunohistochimie permettent d'évaluer la cinétique tumoral en fonction de l'index de prolifération exprimé en pourcentage de noyaux tumoraux marqués. Des études corrélant le type radiologique à cet index de prolifération permettrait ainsi de mieux définir les méningiomes à traiter de ceux pour lesquels une surveillance pourrait être indiquée.

Vingt ans après une chirurgie d'exérèse complète de méningiomes bénins, uniques, sans neurofibromatose associée on retrouve dans 20 à 32% des cas un méningiome, sans que l'on sache s'il s'agit de récurrence ou de poursuite évolutive de méningiomes <sup>97,98, 99, 100</sup>.



## II.4 Métastase cérébrale <sup>101</sup>

### II.4.a Définition

Localisation secondaire intracrânienne d'une tumeur maligne systémique. On s'intéressera aux localisations intra-parenchymateuses qui sont les plus fréquentes.

### II.4.b Histologie

Elle se rapporte à l'histologie de la tumeur primitive.

Les cancers primitifs que l'on retrouve par ordre de fréquence sont le poumon (48% : 270/561), le sein (15% : 82/561), les mélanomes (9% : 50/561) puis le colon (5% : 26/561)<sup>101</sup>.

### II.4.c Epidémiologie

Son incidence est croissante compte tenu de

- la survie prolongée des patients ayant eu un cancer systémique diagnostiqué
- la sensibilité des examens complémentaires actuels (scanner, IRM)

Surviennent chez 20 à 40% des patients ayant un cancer systémique. Pickren et al a retrouvé une incidence de 9% de métastases cérébrales d'après une série autopsique réalisée à Roswell Park portant sur 10 916 patients cancéreux (954/10916)<sup>102</sup>. Dans 47% des cas il s'agissait de métastases uniques, dans 27% de 2 ou 3 métastases et les 30% restant il y avait au moins 4 métastases.

Dix fois plus fréquente que les tumeurs cérébrales primitives.

Le taux de métastases uniques encéphaliques ne serait, au vu d'une étude récente faite chez des patients ayant eu une IRM encéphalique, que de 25 à 33%.

### II.4.d Pathogenèse

La voie la plus fréquente de métastase est la voie sanguine artérielle et implique

- généralement une origine pulmonaire (plus de 60% des métastases surviennent chez des patients ayant soit un cancer bronchique soit des métastases pulmonaires d'un cancer primitif non pulmonaire)
- une distribution anatomique qui suit l'arborescence des artères cérébrales avec une prédilection pour les zones de jonction entre la matière grise et la matière blanche.

L'expression clinique et les complications peuvent être liées à l'augmentation progressive du volume tumoral, de l'œdème ou de l'hydrocéphalie ou à l'apparition brutale d'une crise d'épilepsie, d'une hémorragie, de l'invasion ou de la compression d'une artère cérébrale, d'un accident vasculaire ischémique par embolisation de cellules cancéreuses.

## **II.4.e Diagnostic clinique**

Les métastases cérébrales sont généralement symptomatiques (2/3) et sont révélées par des signes neurologiques aspécifiques d'apparition plus ou moins rapide. Leur diagnostic doit être évoqué en priorité chez un patient ayant un antécédent de cancer systémique et qui présente des troubles neurologiques d'origine centrale. Les quatre symptômes les plus fréquents sont les céphalées, les parésies focales, les troubles cognitifs et les crises d'épilepsie. Plus rarement elles ne sont révélées que par des troubles de l'équilibre, de la parole ou de la vision.

Le diagnostic est généralement porté par le bilan morphologique avec une meilleure sensibilité de l'IRM avec injection de produit de contraste par rapport au scanner. Le diagnostic de certitude est fait par l'examen histologique.

Un diagnostic différentiel doit être évoqué devant toute découverte d'une lésion cérébrale unique chez un patient aux antécédents de cancer systémique. Une étude récente a mis en évidence que dans leur série 11% (6/54) des lésions cérébrales uniques découvertes par IRM chez des patients aux antécédents de cancer systémique n'étaient pas des métastases cérébrales<sup>103</sup>. Les diagnostics différentiels étaient tumeurs primitives et abcès infectieux.

## **II.4.f Pronostic**

Lagerwaaard et al ont rapporté une série de 1292 patients traités pour des métastases cérébrales au Centre Daniel den Hoed entre 1981 et 1990<sup>104</sup>. La survie médiane était de 3,4 mois avec une survie globale à 1 an de 12% et à 2 ans de 4%. Le facteur pronostique de survie principal était la modalité thérapeutique avec une survie médiane de 1 mois pour les patients traités par corticothérapie seule, 4 mois pour les patients traités par radiothérapie et 9 mois pour les patients traités par chirurgie puis radiothérapie ( $p < 0,0001$ ). L'étude multivariée a montré que les autres facteurs pronostiques indépendants étaient :

- L'état général
- La réponse à la corticothérapie
- L'activité tumorale systémique
- Le taux de lactate deshydrogénase (LDH)
- Le site de la tumeur primitive
- L'âge
- Le nombre de métastases
- Le sexe chez les patients qui avaient un cancer du poumon
- Le délai d'apparition des métastases cérébrales chez les patientes qui avaient un cancer du sein

Ni le type histologique, ni la localisation des métastases dans le cerveau n'ont été retenus comme facteurs pronostiques indépendants.

## **II.4.g Traitement**

### **II.4.g.1 Radiothérapie d'encéphale in-toto**

La radiothérapie fractionnée d'encéphale in-toto permet d'augmenter la survie de 3 à 6 mois<sup>54, 105</sup> et d'améliorer suffisamment les symptômes liés aux métastases cérébrales chez 70 à 90% des patients<sup>106</sup> avec un fractionnement optimal pas encore défini et qui varierait entre 20 Gy en 1 semaine et 50 Gy en 20 fractions. La modalité la plus utilisée est 30 Gy en 10 à 12 fractions.

Elle ne permet néanmoins pas un bon contrôle local : 48% (11/23)<sup>103</sup>. Le temps médian avant récurrence locale est de 21<sup>103</sup> à 26 semaines<sup>107</sup>.

La survie médiane est de 6 mois<sup>108</sup> à 7,5 mois<sup>107</sup>.

#### **II.4.g.2 Chirurgie**

La chirurgie a récemment évolué dans la prise en charge de métastases cérébrales par l'utilisation de méthodes de guidage stéréotaxiques assistées par ordinateur et par repérage échographiques per-opératoires.

#### **II.4.g.3 Chimiothérapie**

La chimiothérapie est une option thérapeutique lors de la survenue de métastases cérébrales de cancers solides. Elle est d'autant plus indiquée que le recours à un traitement local au niveau cérébral n'est pas retenu : existence de métastases cérébrales multiples, métastases cérébrales développées dans le cadre d'un cancer avec des métastases systémiques ou sans contrôle local.

Un argument utilisé à l'encontre de l'utilisation de la chimiothérapie en cas de métastases cérébrales est que la barrière hémato-encéphalique empêcherait une bonne diffusion des anti-mitotiques dans le parenchyme cérébral et dans les métastases. Ce postulat est remis en question par l'existence de réponse tumorale non négligeable à la chimiothérapie.

L'ajout de chimiothérapie à la radiothérapie encéphalique n'a pas permis d'augmenter la survie des patients qui ont des métastases cérébrales<sup>109, 110</sup>.

Ushio et al. ont rapporté une série de 100 patients porteurs de métastases cérébrales de cancer du poumon dont le traitement a été randomisé entre radiothérapie seule, radiothérapie et chloroéthylnitroso-urée (méthyl-CCNU) ou radiothérapie, chloroéthylnitroso-urée et un 5 fluoro uracil oral (tégaful). La survie n'était pas significativement différente entre les trois bras (27 à 30,5 semaines)<sup>109</sup>.

Phillips et al. ont rapporté une série de 72 patients porteurs de métastases cérébrales dont le traitement a été randomisé entre radiothérapie seule ou associée à du bromodeoxyuridine. La survie globale n'était pas significativement différente entre les deux bras<sup>110</sup>.

Le taux de réponse objective observé après chimiothérapie exclusive de métastases cérébrales rapporté par la littérature varie de 14 à 73%. Il est de 14 à 30% après Cisplatine-Etoposide<sup>111,112</sup>, 35% pour un protocole associant carboplatin, vinorelbine, L-leucovorin et fluorouracil<sup>113</sup>, 33% pour un traitement par teniposide<sup>114</sup>, respectivement 43 à 73% selon une revue de la littérature pour des patients porteurs de métastases cérébrales traitées en première intention et récidivant après radiothérapie<sup>115</sup> et 50% (50/100)<sup>116</sup> à 59%<sup>117</sup> avec des protocoles associant cyclophosphamide, 5-fluorouracile, prednisone, adriamycine, vincristine et methotrexate.

### **III RESULTATS DU SITE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE NANCY**

## III.1 Malformation Artério-Veineuse (MAV)

### III.1.a Patients et Méthode

Nous rapportons ici une étude rétrospective de 118 patients (55 hommes, 63 femmes) traités par radiochirurgie dans le site hospitalo-universitaire de Nancy entre le 01/07/92 et le 30/06/98. La date de point est le 01/09/00. Le suivi moyen est de 37 mois (5-91) avec une médiane de 30 mois. Il y a eu 4 perdus de vue. L'âge moyen est de 35 ans (14-66). Trois patients ont été irradiés à deux reprises. Le nombre total de cibles irradiées était de 134.

Le recrutement des patients provient essentiellement de l'activité d'embolisation du service de neuroradiologie et comporte une majorité de patients porteurs de MAV complexes de pronostic péjoratif. Les critères de pronostic péjoratif sont l'existence d'échecs thérapeutiques antérieurs, le grade pronostique de morbidité chirurgical de Spetzler-Martin élevé, les grandes mensurations des MAV et le taux d'hémorragie initiale (53% : 62/118).

Les patients avaient déjà été traités dans 85% des cas (100/118), dont 81% d'embolisations (95/118) avec un nombre moyen de 4 séances (1-10) et 1% (1/118) de chirurgie d'exérèse partielle et 3% (4/118) d'embolisations associées à une chirurgie d'exérèse partielle.

Les mensurations (volume et plus grand diamètre) avant tout traitement (embolisation ou radiochirurgie) des MAV et le grade de Spetzler-Martin, des MAV ont été étudiés par Cordebar pour 88 patients.

Le volume des MAV initiales avant embolisation était inférieur à 4 ml dans 32% (28/88), compris entre 4 et 10 ml dans 44% (39/88) et supérieur à 10ml dans 24% (21/88). Le plus grand diamètre de la MAV initiale avant embolisation était inférieur à 30mm dans 43% (38/88), compris entre 30 et 59 mm dans 48% (42/88) et supérieur ou égal à 60mm dans 9% (8/88).

Le grade de Spetzler-Martin était, avant toute embolisation, grade I dans 10% (9/88), grade II dans 23% (20/88), grade III 36% (32/88), grade IV dans 25% (22/88) et grade V dans 6% (5/88).

La radiochirurgie a consisté en l'irradiation de deux cibles pour 8% des patients (9/118) et de trois cibles pour 2% des patients (2/118). Toutes les cibles ont été traitées avec un seul isocentre.

Les cibles uniques avaient un diamètre principal moyen de 22 mm (8-31).

Le diamètre principal moyen des MAV qui ont été traitées par radiochirurgie était de 22 mm (8-31).

La dose délivrée moyenne était en périphérie de la cible de 17 Gy (10-25) et la dose maximale était en moyenne de 24 Gy (16-36). On s'aperçoit d'une tendance à la diminution de la dose d'enveloppe avec le temps (cf courbe dose périph et tps).

### **III.1.b Efficacité**

#### **III.1.b.1 Guérison (Figure 9 A)**

Il y a eu 56% (57/102) de guérisons parmi les patients évalués à au moins 2 ans (les guérisons ont été diagnostiquées par angiographie dans 55 cas et par IRM dans 2 cas) (Figure 9 A). Une patiente a présenté une nouvelle MAV, au niveau de l'hémisphère controlatéral.

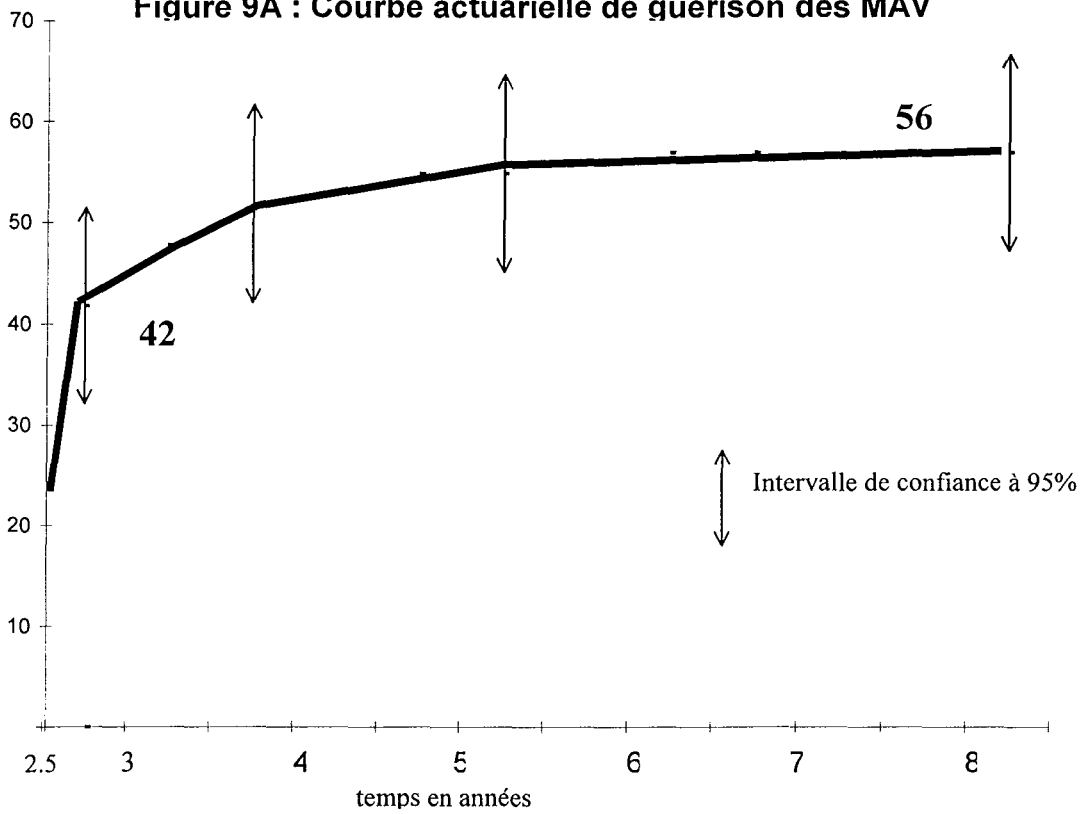
#### **III.1.b.2 Réduction de la MAV de plus de 95% de son volume (Figure 9 B)**

Parmi les 44 patients non guéris, 14 (32%) présentaient une réduction du volume de la MAV de plus de 95%.

Soit un total de 70,3% de patients dont la MAV a été guérie ou réduite à moins de 5% de son volume initial.

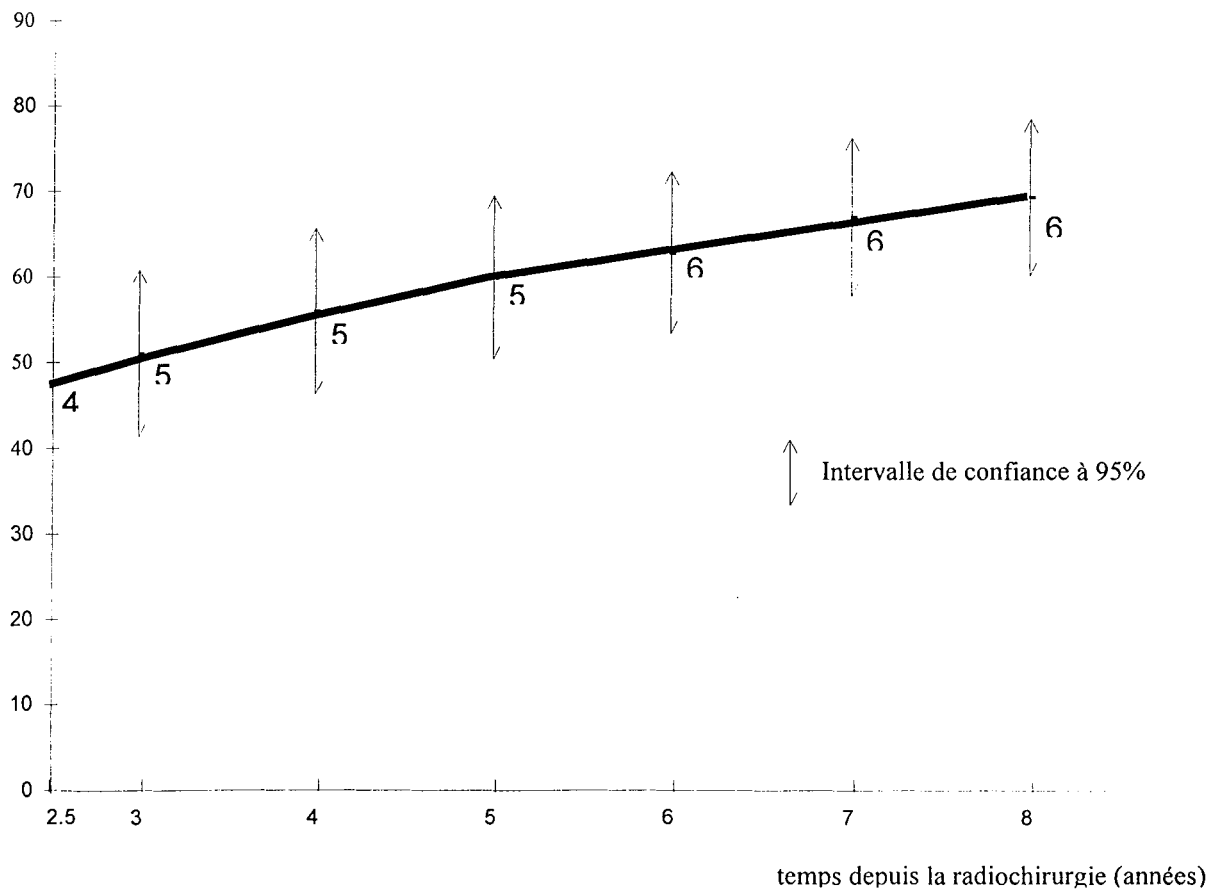
Guéris (%)

**Figure 9A : Courbe actuarielle de guérison des MAV**



**Figure 9B : Courbe de réduction de volume de plus de 95%**

Réduits (%)



### III.1.b.3 Facteurs pronostiques de guérison

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la population de patients qui ont été guéris par la radiochirurgie et ceux qui ne l'ont pas été en terme d'âge, d'ancienneté de l'expression clinique de la MAV, de diamètre principal du volume cible en cas de cible unique, de dose d'enveloppe ou de dose maximale (Tableau 2).

En revanche, la population de patients guéris avait une proportion supérieure de femmes et le pourcentage de MAV qui avaient reçu un traitement préalable était inférieur (Tableau 2).

L'étude unifactorielle des facteurs pronostiques met en évidence comme facteurs de guérison

- un petit diamètre principal des MAV ( $p < 0.0001$ ). Les patients ayant une MAV traitée par cible unique de diamètre principal inférieur à 21 mm ont eu un taux de guérison de 83% (32/37) alors que ceux dont le diamètre principal de la MAV était supérieur avaient un taux de guérison de 44% (22/50) ;  $p < 0,001$ . Par ailleurs, les patients qui ont eu plusieurs cibles irradiées pendant la première séance de radiochirurgie (9 patients) ont présenté un taux de guérison et de réduction de plus de 95% du volume particulièrement faible, respectivement 22 et 44%.
- une dose reçue par la MAV importante en terme de dose maximale ( $p = 0.0004$ ) et de dose d'enveloppe ( $p = 0.2226$ ). Les patients ayant reçu une dose périphérique supérieure ou égale à 18 Gy avaient un taux de guérison de 74% (23/31) alors que ceux qui ont eu une dose inférieure ont eu un taux de guérison de 49% (24/49) ;  $p < 0,05$ .
- l'absence de traitement antérieur de la MAV (85% : 11/13 vs. 52% : 45/87,  $p < 0,05$ ).
- le sexe féminin (69% : 37/54 vs. 43% : 20/48 ;  $p < 0,01$ ).

	Patients non guéris	Patients guéris	Différence
<b>Nombre</b>	44	57	
<b>Hommes ; Femmes</b>	27 ; 17	20 ; 37	$p < 0,02$
<b>Age (années)</b>	35 (14-62)	36 (16-66)	NS
<b>ATCD de traitement antérieur (%)</b>	95	80	$p < 0,05$
<b>Ancienneté de la MAV (années)</b>	11 (1-92)	5 (0-31)	NS
<b>Diamètre principal des cibles uniques (mm)</b>	24 (12-30)	20 (8-31)	NS
<b>Dose d'enveloppe (Gy)</b>	17 (10-25)	18 (14-25)	NS
<b>Dose maximale (Gy)</b>	23 (16-36)	26 (19-36)	NS

101 patients (17 patients exclus car absence d'angiographie)

Tableau 2 : Caractéristiques des populations de patients guéris ou non par radiochirurgie dans notre série.

Une étude multifactorielle des facteurs pronostiques a montré que le seul facteur pronostique de guérison retenu était le faible diamètre principal des cibles uniques de MAV ( $p = 0.0001$  ; OR 0.79 [0.70-0.89]).



### **III.1.b.4 Traitement de rattrapage**

Parmi les 61 patients non guéris par une première radiochirurgie, 7 (11%) ont eu un traitement de rattrapage.

#### **III.1.b.4.1 Radiochirurgie**

Trois patients ont déjà été traités par une deuxième séance de radiochirurgie devant la persistance d'une MAV. Le nombre de cibles irradiées a été de

- 2 pour un patient avec un recul encore insuffisant depuis sa deuxième radiochirurgie
- 3 pour un patient avec une occlusion supérieure à 95% 2 ans après sa deuxième radiochirurgie
- 5 pour un patient avec une occlusion supérieure à 95% 2 ans après sa deuxième radiochirurgie

Nous n'avons observé ni complication, ni hémorragie après ces 3 nouvelles radiochirurgies.

#### **III.1.b.4.2 Microchirurgie**

Une résection microchirurgicale a été effectuée pour 3 patients.

- Un patient a eu une résection seule devant l'apparition d'une hémorragie cérébrale et a guéri.
- Un autre a eu une résection après embolisation devant la persistance d'une MAV évaluée à moins de 5% du volume initial et a guéri également. Il n'y a eu ni complication ni hémorragie après ces traitements de rattrapage par microchirurgie.
- Un troisième a eu une exérèse partielle de la MAV 4 mois après l'apparition d'une hémorragie cérébrale, soit 20 mois après la radiochirurgie. L'angiographie de contrôle 20 mois après l'exérèse partielle de la MAV montre la persistance de shunt artériovoineux.

#### **III.1.b.4.3 Embolisation seule**

- 1 patient ayant une embolisation le jour de l'hémorragie, soit 6 ans et demi après la radiochirurgie, permettant la guérison de la MAV
- 1 patient ayant une embolisation 14 mois après l'hémorragie, soit 40 mois après la radiochirurgie n'est toujours pas guéri 56 mois après la radiochirurgie.

### **III.1.c Complications**

Il y a eu 14% de complications (17/121 irradiations) dont 6% avec séquelles (7/121).

Il y a eu des complications chez 15 patients (13% des 113 patients non perdus de vue).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la population de patients qui ont présenté une complication après la radiochirurgie et ceux qui n'en ont pas présenté en terme de sex ratio, âge, ancienneté de l'expression clinique de la MAV, pourcentage de patients ayant eu un traitement antérieur de la MAV, diamètre principal du volume cible en cas de cible unique, dose d'enveloppe ou dose maximale (Tableau 3).

L'étude de facteurs pronostiques n'a pas mis en évidence un taux de complication significativement différent chez

- les patients ayant des MAV avec un diamètre principal inférieur à 21 mm (16% : 7/45) à ceux dont la MAV avec un diamètre principal supérieur ou égal à 21 mm (14% : 8/57).

- les patients dont la MAV avait reçu une dose périphérique inférieure à 18 Gy (13%) à ceux dont la MAV avait reçu une dose périphérique supérieure ou égale à 18 Gy (19%).

	Patients n'ayant pas eu de complications	Patients ayant eu une ou plusieurs complications	Différence
Nombre	99	15	
Hommes ; Femmes	46 ; 53	5 ; 10	NS
Age (années)	36 (14-66)	33 (14-50)	NS
Traitement antérieur (%)	86,6	86,7	NS
Diamètre principal des cibles uniques (mm)	22 (8-31)	21 (10-30)	NS
Dose d'enveloppe (Gy)	17 (11-25)	19 (14-25)	NS
Dose maximale (Gy)	24 (16-36)	26 (17-36)	NS

On a éliminé les 4 patients perdus de vue

Tableau 3 : Caractéristiques des populations de patients ayant eu des complications ou non après radiochirurgie dans notre série.

### III.1.c.1 Complications aiguës (<3mois)

Il y a eu des complications aiguës après 7% des radiochirurgies (8/121).

- 1<sup>er</sup> jour : confusion mentale régressive complètement sous corticoïdes en 10 jours  
douleurs occipitales qui ont persisté pendant 2 mois  
céphalées 2 épisodes hémiparésie G de 30" transitoires
- 3<sup>e</sup> jour : infection au niveau d'une vis
- 10 jours : paralysie faciale périphérique droite régressive sous corticoïdes en 4 semaines
- 1 mois : scotome lié à une lésion évoluant vers une radionécrose dont le patient a gardé des séquelles
- 2 mois : alopecie et paresthésie du bras droit transitoires
- 2,5 mois : céphalées et paralysie du III liée à une radionécrose dont le patient a gardé des séquelles

### III.1.c.2 Complications tardives (≥3mois)

Il y a eu des complications tardives après irradiation (8/121) chez 7% des patients ayant un suivi minimal de 3 mois (8/114).

- 4 mois : radionécrose avec recrudescence d'une épilepsie et d'un déficit neurologique à type d'hémiparésie
- 8 mois : petite radionécrose responsable de la survenue de 3 nouvelles crises épileptiques

- 10 mois : radionécrose avec épilepsie, aphasie et paresthésie
- 10 mois : surdité sans anomalie tomodensitométrique
- 12 mois : radionécrose responsable d'une hémiparésie droite définitive
- 22 mois : radionécrose transitoire de 1 an avec augmentation des troubles hémiparétiques droits
- 27 mois : diminution de la mémoire de fixation
- 29 mois : céphalées et hémiparésie transitoires (20 min) liées à une radionécrose avec  d me

### **III.1.d Hémorrhagie**

Il y a eu 6 hémorrhagies après radiochirurgie apparues avec un délai moyen de 3 ans (1-6,5 après radiochirurgie (3, la deuxième année, 1 la troisième année, 1 la cinquième année, 1 la septième année après radiochirurgie).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la population de patients qui ont présenté une hémorrhagie après la radiochirurgie et ceux qui n'en ont pas présenté en terme de sexe ratio, âge, ancienneté de l'expression clinique de la MAV, pourcentage de patients ayant eu un traitement antérieur de la MAV, pourcentage de patients ayant présenté des hémorrhagies avant la radiochirurgie, diamètre principal du volume cible en cas de cible unique, dose d'enveloppe ou dose maximale (Tableau 4).

Les données cliniques des patients ayant eu une hémorrhagie après la radiochirurgie sont reportées dans le tableau synopsis.

L'évolution de ces 6 patients a été marquée par

- 2 patients, qui ont eu une hémorrhagie dans la deuxième année après radiochirurgie, ont guéri sans traitement complémentaire.
- 1 patient ayant une exérèse microchirurgicale le jour de l'hémorrhagie, soit 5 ans après la radiochirurgie, permettant la guérison de la MAV
- 1 patient ayant une exérèse partielle 4 mois après l'hémorrhagie, soit 20 mois après la radiochirurgie, ne permettant pas la guérison de la MAV
- 1 patient ayant une embolisation le jour de l'hémorrhagie, soit 6 ans et demi après la radiochirurgie, permettant la guérison de la MAV
- 1 patient ayant une embolisation 14 mois après l'hémorrhagie, soit 40 mois après la radiochirurgie, n'était toujours pas guéri à l'angiographie 56 mois après la radiochirurgie.

#### **III.1.d.1 Facteurs pronostiques d'hémorrhagie**

Aucune hémorrhagie n'est survenue chez des patients après guérison de leur MAV.

L'étude de facteurs pronostiques n'a pas mis en évidence un taux d'hémorrhagie significativement diff rent chez les

- patients ayant des MAV avec un diamètre principal inférieur à 21 mm (5% : 2/44)   ceux dont la MAV avec un diamètre principal supérieur ou égal à 21 mm (4% : 2/57).
- patients dont la MAV avait reçu une dose périphérique inférieure à 18 Gy (5%)   ceux dont la MAV avait reçu une dose périphérique supérieure ou égale à 18 Gy (3%).
- patients qui avaient présenté une hémorrhagie avant la radiochirurgie (7% : 4/60)   ceux qui n'en avaient pas présenté (4% : 2/54).

	Patients n'ayant pas eu d'hémorragie	Patients ayant eu une hémorragie	différence
<b>Nombre</b>	109	5	
<b>Hommes ; Femmes</b>	48 ; 61	3 ; 2	NS
<b>Age</b>	35 (14-66)	42 (19-60)	NS
<b>ATCD d'hémorragie</b>	53%	60%	NS
<b>traitement antérieur</b>	88%	60%	NS
<b>diamètre principal des cibles uniques</b>	22 (8-31)	22 (12-30)	NS
<b>dose d'enveloppe (Gy)</b>	17 (10-25)	18 (14-25)	NS
<b>dose maximale (Gy)</b>	24 (16-36)	29 (18-36)	NS

On a éliminé les 4 patients perdus de vue

Tableau 4 : Comparaison des populations de patients ayant eu ou non des hémorragies après radiochirurgie dans notre série

### III.1.d.2 Hémorragie et occlusion de la MAV

Aucun des 57 patients guéris n'a eu d'hémorragie.

Aucun des 14 patients non guéris mais présentant une réduction du volume de la MAV de plus de 95% n'a eu d'hémorragie.

Le risque d'hémorragie par an des patients avant guérison a été évalué en divisant le nombre d'hémorragie par la somme des durées d'exposition (délai entre radiochirurgie et guérison ou radiochirurgie et dernières nouvelles pour les non guéris). Il est de 3,85% par an (3,82-3,88).

## **III.2 Schwannome Vestibulaire (SV)**

### **III.2.a Patients et Méthode**

Nous rapportons ici une étude rétrospective de 23 patients (9 hommes, 14 femmes) traités par radiochirurgie au Centre Alexis Vautrin entre le 01/07/92 et le 30/06/99. La date de point est le 01/09/00. Le suivi moyen est de 27,5 mois (3-74) avec une médiane de 19 mois. Il n'y a pas eu de perdus de vue. L'âge moyen était de 59 ans (20-81).

Le mode de révélation des schwannomes vestibulaires (SV) était classique associant perte de l'audition, acouphènes et vertige pour tous les patients sauf 3 dont le diagnostic a été fait au cours d'un bilan de céphalées isolées.

Trois patients (sans NF2) avaient eu des signes de compression du tronc cérébral (1 syndrome pyramidal controlatéral et 2 hydrocéphalies).

Un patient avait une paralysie faciale périphérique.

L'audition était préservée chez 4 patients (17%), diminuée chez 11 patients (48%) et absente chez 8 patients (35%).

Trois patients (13%) avaient une paresthésie faciale.

Quatre patients étaient porteurs d'une neurofibromatose de type 2 (17%).

Le diamètre principal moyen du SV était de 18 mm (10-30).

Tous les patients étaient considérés comme ayant une contre-indication opératoire.

La dose moyenne délivrée à la périphérie du volume cible était de 14,8 Gy (12-20) et maximale de 20,7 Gy (17-21,5). Tous les patients ont été traités avec un seul isocentre.

### **III.2.b Efficacité (Figure 10)**

Le contrôle local radiologique était de 95% à 6 ans (IC95 : 86-100).

Le taux de non progression était de 96% (22/23) dont 30% de diminution de volume (7/23) et 65% de stabilité du volume (15/23).

Si l'on ne tient pas compte des 5 patients pour lesquels on a un suivi inférieur à 12 mois et chez qui on a observé une stabilité du volume tumoral on trouve un taux de non progression de 94% (17/18) dont 39% de diminution de volume (7/18) et 56% de stabilité du volume (10/18).

Le seul échec thérapeutique de notre série est survenu chez un jeune patient (20 ans) qui avait une Neurofibromatose de type 2 et qui était tétra-parétique depuis l'apparition d'un schwannome cervical 4 ans avant sa radiochirurgie. Il existait un neurinome controlatéral, volumineux opéré par exérèse sub-totale 2 mois après l'irradiation. Ce patient est décédé 11

mois après la radiochirurgie d'une compression bulbo-médullaire liée à l'évolution de ses neurinomes.

## Courbe de contrôle local selon Kaplan Meier

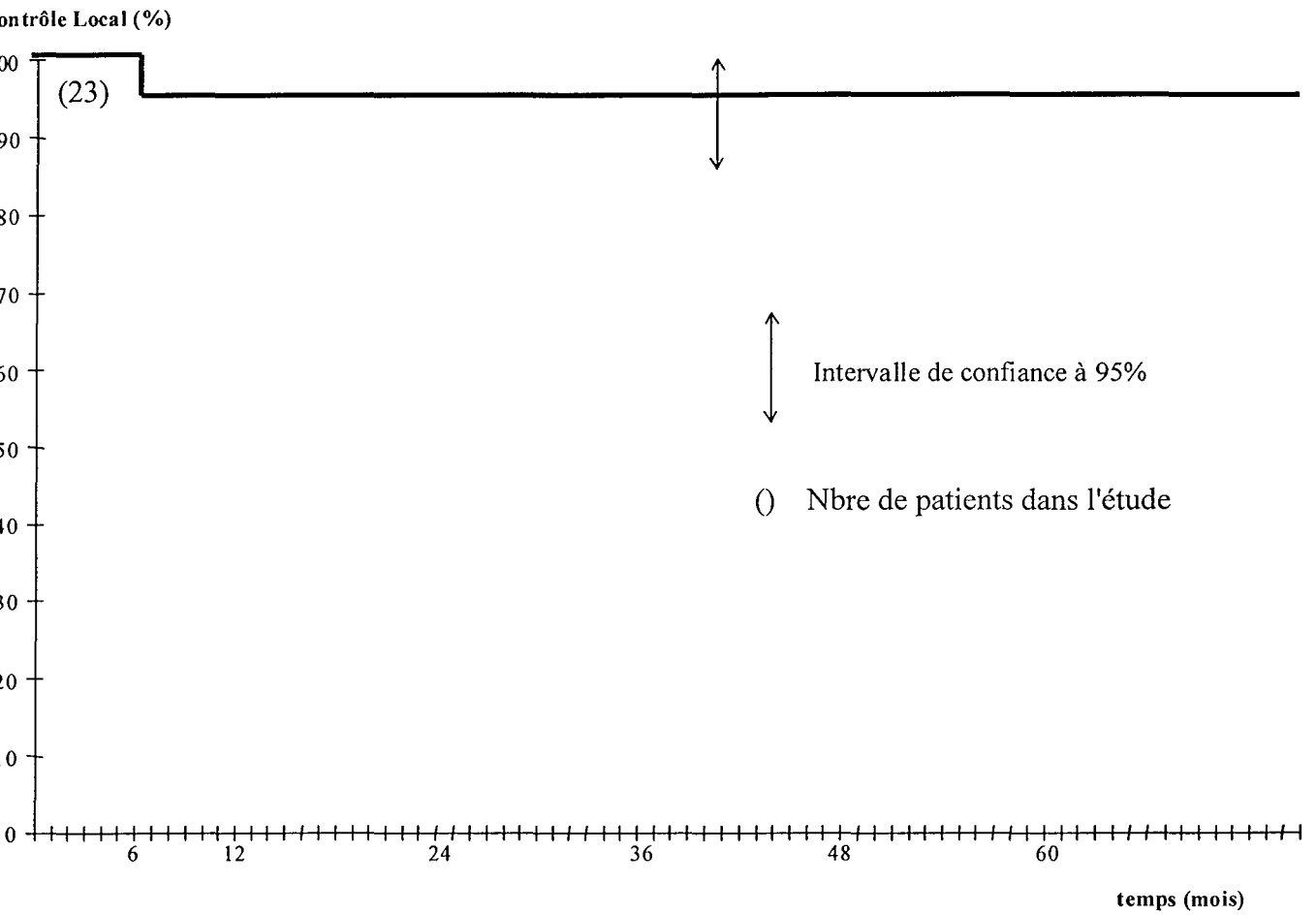


Figure 10 : Courbe de contrôle local des SV après radiochirurgie dans notre série selon Kaplan-Meier

### **III.2.c Complications**

Le taux de complication était de 48% (11/23).

#### **III.2.c.1 Complications aiguës**

Il y a eu 13% de complications aiguës (3/23) :

- 2 irritations trigéminales (V) apparues à 36 et 70 jours (dont une associée à des acouphènes) et compliquées d' hypoesthésie séquellaire
- 1 paralysie faciale (VII) périphérique transitoire apparue à 5 jours et disparue en 1 mois

#### **III.2.c.2 Complications tardives**

Il y a eu 35% de complications tardives (8/23) :

- 5 irritations trigéminales apparues à 6, 8, 10 et 17 mois (2 pts) dont 2 transitoires (résolues en 4 et 12 mois)
- 1 augmentation transitoire des vertiges associée à une irritation trigéminal transitoire apparue à 6 mois (résolue en 12 mois)
- 2 paralysies faciales périphériques transitoires liées à un œdème péri-tumoral apparues à 7 mois (résolues en 9 et 12 mois)

Il y a eu 2 décès (9%) à 11 et 13 mois chez des patients présentant une neurofibromatose de type 2. Un décès était lié à une compression bulbo-médullaire par le SV, l'autre par la survenue d'un hématome du tronc cérébral.

## **III.3 Méningiome**

### **III.3.a Patients et Méthode**

Nous rapportons ici une étude rétrospective de 7 patients (1 homme, 6 femmes) traités par radiochirurgie au Centre Alexis Vautrin entre le 01/07/92 et le 30/06/99. La date de point est le 01/09/00. Le suivi moyen est de 27 mois (2-56) avec une médiane de 21 mois. Un patient a été perdu de vue à 2 mois (14%). L'âge moyen était de 65 ans (47-86).

Le diamètre principal moyen du méningiome était de 21 mm (16-24).

L'ancienneté moyenne de la révélation du méningiome était de 19 mois (9-36).

Les 7 patients ont été traités avec un seul isocentre.

La dose moyenne délivrée à la périphérie du volume cible était de 19,4 Gy (15-24,3) et maximale de 26,1 Gy (21,4-28,6)

### **III.3.b Efficacité**

Le contrôle local radiologique était de 100%.

Le taux de non progression était de 100% (7/7) dont 57% de diminution de volume (4/7) et 43% de stabilité du volume (3/7).

### **III.3.c Complications**

Le taux de complication était de 14% (1/7).

#### **III.3.c.1 Complications aiguës**

Il n'y a pas eu de complications aiguës (0/7).

#### **III.3.c.2 Complications tardives**

Il y a eu des complications tardives chez 14% des patients (1/7).

Une patiente, traitée pour un méningiome de la faux du cerveau avec un collimateur de 25 mm, une dose périphérique de 18 Gy et une dose maximale de 25,7 Gy a eu une radionécrose symptomatique 6 mois après la radiochirurgie avec apparition de trois épisodes d'épilepsie partielle et 18 mois après la radiochirurgie de crises céphalalgiques très importantes avec impression que "les yeux lui sortaient de la tête". L'évolution a été marquée par la résolution spontanée de cette radionécrose.

Il n'y a pas eu de décès.



## III.4 Métastases cérébrales (Tableau 5)

### III.4.a Patients et Méthode

Nous rapportons ici une étude rétrospective de 19 patients (11 hommes, 8 femmes) traités par radiochirurgie au Centre Alexis Vautrin entre le 01/07/92 et le 31/12/99. La date de point est le 01/09/00. Le suivi moyen est de 36 mois (0-91) avec une médiane de 29 mois. Il y a eu 2 perdus de vue avant 6 mois. L'âge moyen était de 55 ans (33-78). Le nombre de cibles irradiées était de 23.

Le diamètre principal moyen des métastases était de 22,5 mm (10-35).

Le tableau 5 donne le récapitulatif des 19 patients.

Trois patients ont eu deux cibles traitées par radiochirurgie (16%).

- 1 patient a eu deux métastases irradiées au cours de deux séances différentes (M1)
- 1 patient a eu deux métastases irradiées au cours de la même séance (M9)
- 1 patient a eu une métastase qui a ré-évolué et qui a eu une nouvelle radiochirurgie (F2)

L'irradiation des métastases s'est faite avec une dose périphérique moyenne de 18 Gy (4-25) et une dose maximale moyenne de 25 Gy (9-36). Une radiothérapie d'encéphale in-toto a été réalisée dans 74% des cas (14/19) avec une dose médiane de 30 Gy en 12 fractions (2,5-40).

#### III.4.a.1 Histologie

Le type histologique des tumeurs primitives était

- 58% (11/19) adénocarcinome d'origine mammaire (2), thyroïdienne (1) et bronchique (8)
- 16% (3/19) tumeur testiculaire germinale non séminomateuse (2 choriocarcinomes, 1 tératocarcinome)
- 11% (2/19) carcinome épidermoïde d'origine bronchique
- 11% (2/19) carcinome à cellules claires d'origine rénale
- 5% (1/19) mélanome

	Age (ans)	primitif	Diam en mm	Dose enveloppe (Gy)	dose WBI (Gy)	maxi (Gy)	évol° céréb.	délai avant évol° (mois)	cplic°	délai avant complication (mois)	survie (mois)	suivi (mois)
<b>M1</b>	46	mélanome	35	?	2,5	21,4	non		oui	1,2	4	4
<b>F1</b>	33	ADK mammaire	25	15,0	30	21,4	non		non		7	7
<b>F2</b>	63	ADK bronchique	17,5	15,0	30	21,4	oui	13	oui	12,8	25	25
<b>M2</b>	63	cellules claires (rein)	25	17,1	30	21,4	non		non			57
<b>F3</b>	62	ADK bronchique	25	22,9	0	28,6	oui	10	non		15	15
<b>M3</b>	66	cellules claires (rein)	20	25,0	25	33,6	?		non		9	9
<b>M4</b>	47	C. épид. Bronch.	30	16,0	30	21,4	oui	8	non		13	13
<b>F4</b>	78	C. épид. Bronch.	25	17,0	25	25,7	non		non		3	3
<b>M5</b>	61	ADK bronchique	22	20,0	0	25,7	oui	5	non			16
<b>M6</b>	46	TGNS tératocarcinome	18	17,0	0	24,3	oui	5	oui	0,3		26
<b>M7</b>	52	ADK bronchique	10	20,0	30	28,6	oui	9	non		12	12
<b>F5</b>	46	ADK mammaire	32	6,0	30	8,6	non		non		1	1
<b>F6</b>	74	ADK thyroïdien	10	25,0	30	28,6	non		non			14
<b>M8</b>	61	ADK bronchique	25	20,0	30	27,1	non		non			5
<b>M9</b>		TGNS choriocarcinome	20	18	36	25,7	oui	2	non		7	7
<b>M10</b>	52	ADK bronchique	15	20	30	28,6	non		oui	12,1		13
<b>M11</b>	46	TGNS choriocarcinome	30	10	40	18,6	oui	4	non			6
<b>F7</b>	40	ADK bronchique	16	4	0	30,0	non		non			1
<b>F8</b>	61	ADK bronchique	12	25	0	34,3	non		non			5

WBI Whole Brain Irradiation (radiothérapie d'encéphale in-toto)

Evol° évolution

Cplic° complication

Tableau 5 : Synthèse des 19 patients traités par radiochirurgie pour métastase cérébrale

### **III.4.a.2 Maladie systémique**

Six patients (32%) avaient déjà présenté des métastases systémiques (dont 3 : 16% avec d'autres métastases cérébrales). Ils étaient tous en rémission ou en stabilisation prolongée au moment de la radiochirurgie.

- M3 avait eu une métastase osseuse d'un cancer à cellules claires du rein traitée par chirurgie et radiothérapie externe 3 mois avant la radiochirurgie.
- M6 avait un tératocarcinome testiculaire avec métastases ganglionnaires lombo-aortiques et sus-claviculaires révélé 6 mois avant la radiochirurgie par des métastases cérébrales pour lequel il avait été traité par chimiothérapie (6 BEP).
- F6 a eu une récurrence médiastinale et osseuse puis pulmonaire d'un adénocarcinome vésiculaire bien différencié de la thyroïde respectivement 13 ans et 2 ans avant l'apparition de deux métastases cérébrales dont l'une a été opérée par exérèse chirurgicale et l'autre traitée par radiochirurgie.
- M9 a eu un choriocarcinome testiculaire, révélé par des métastases cérébrales, pulmonaires et ganglionnaires lombo-aortiques et médiastinales, traité par chimiothérapie et radiothérapie d'encéphale in-toto (36 Gy/18 fractions) un an avant la récurrence cérébrale de deux métastases traitées par radiochirurgie.
- M11 a eu un choriocarcinome testiculaire avec découvertes synchrones de métastases ganglionnaires lombo-aortiques, hépatiques, pulmonaires et cérébrales pour lequel il a été traité par chimiothérapie avec intensification et exérèse de métastases pulmonaires et ganglionnaires. Deux ans après persistait une métastase cérébrale, responsable de crises d'épilepsie partielles et d'une dysmétrie faciale, traitée par radiochirurgie.
- F8 a eu une métastase pulmonaire traitée par résection sous-segmentaire, deux mois avant une radiochirurgie d'une métastase cérébrale d'un adénocarcinome bronchique.

### **III.4.a.3 Contrôle du cancer primitif**

Six patients (32%) avaient eu une radiochirurgie moins d'un an après la découverte du primitif ou de sa récurrence. Il s'agissait dans un cas du tératocarcinome cité plus haut (M6) et dans 5 cas de cancers bronchiques (F2, M4, M5, F7, M10). Dans 2 cas la chirurgie thoracique a eu lieu après la radiochirurgie (M5, F7).

## **III.4.b Efficacité**

### **III.4.b.1 Contrôle local**

Il y a eu 47% de progression locale (9/19).

### **III.4.b.2 Survie globale (Figure 11)**

La survie globale à 1 an et à 2 ans est selon Kaplan Meier respectivement de 42% (IC95 : 17-68) et 23% (0-47). La survie médiane était de 11 mois.

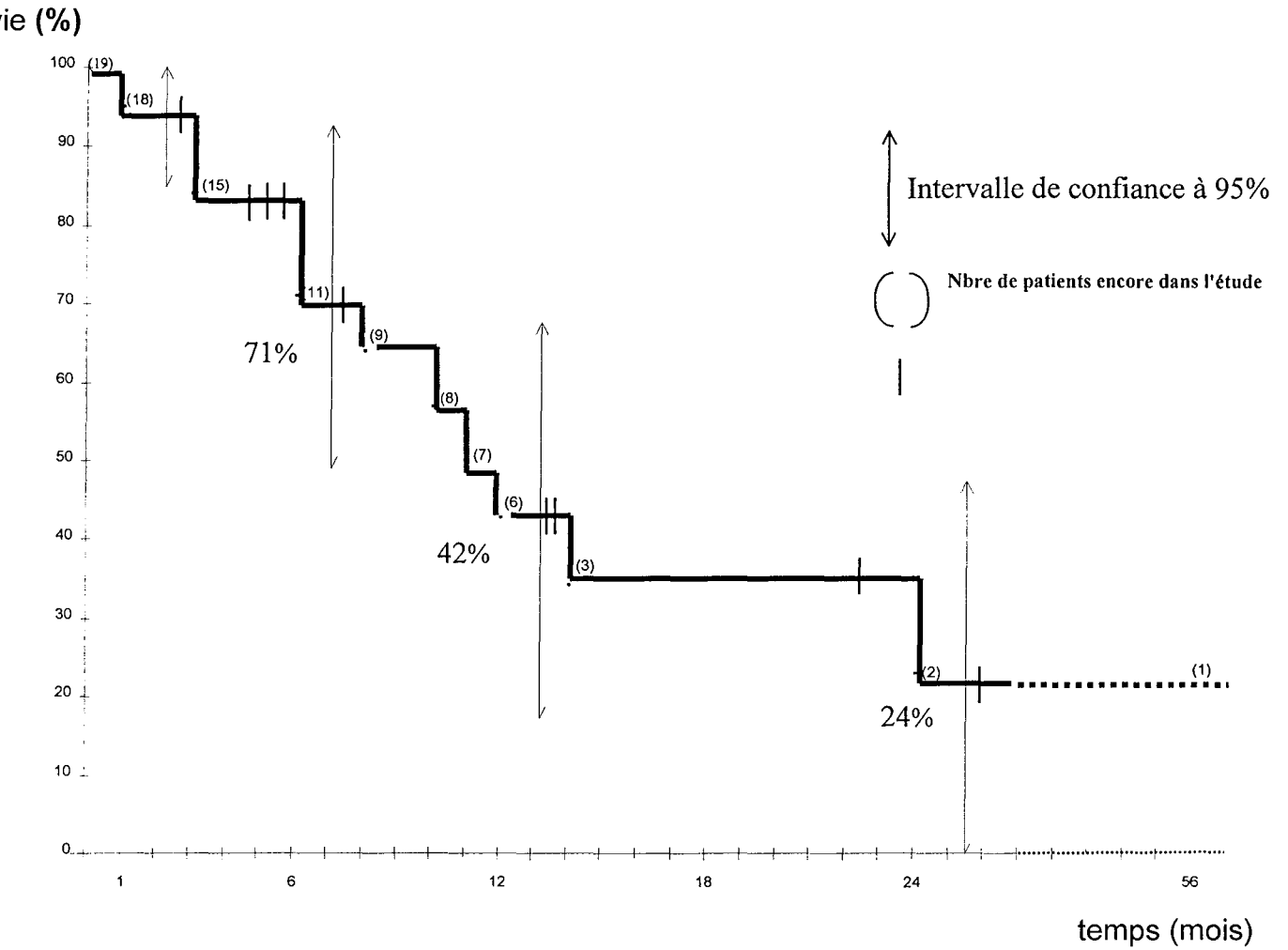


Figure 11 Survie des patients traités par radiochirurgie pour des métastases cérébrales dans notre série selon Kaplan-Meier

Dix patients sont décédés (53%).

- M1 est décédé 3,5 mois après sa première radiochirurgie soit deux mois après sa deuxième radiochirurgie de cause non précisée. Il avait présenté 2 mois avant son décès une hémiparésie et une hypertension intra-crânienne avec nécrose de la métastase.
- F1 est décédée 7 mois après la radiochirurgie des complications septiques d'une chimiothérapie pour méningite carcinomateuse.
- F2 est décédée 25 mois après la première radiochirurgie soit 11 mois après la deuxième radiochirurgie de cause non précisée.
- F3 est décédée 15 mois après la radiochirurgie d'une ré-évolution thoracique de son cancer.
- M3 est décédé 3 mois après la radiochirurgie de cause non précisée.
- M4 est décédé 13 mois après sa radiochirurgie d'une évolution locale de sa métastase cérébrale et de l'apparition d'autres métastases cérébrales.
- F4 est décédée 3 mois après la radiochirurgie de cause non précisée.
- M7 est décédé 12 mois après la radiochirurgie soit 3 mois après une ré-évolution de la métastase cérébrale pour laquelle un traitement symptomatique a été instauré.
- F5 est décédée 1,5 mois après sa radiochirurgie d'une méningite carcinomateuse.
- M9 est décédé 7 mois après la radiochirurgie, soit 5 mois après la ré-évolution des métastases cérébrales qui ont alors été excisées chirurgicalement.

La cause du décès a été rapportée pour 6 des 10 décès observés (60%). Les décès avaient une cause neurologique dans 67% (4/6) dont trois ré-évolutions cérébrales et une méningite carcinomateuse.

### **III.4.c Complications**

Il y a eu 22% de complications (4/18).

#### **III.4.c.1 Complications aiguës ( $\leq 3$ mois)**

Il y a eu 16% de complications aiguës (3/19).

- M1 a eu, 36 jours après la première radiochirurgie, soit 22 jours après la deuxième radiochirurgie, une nécrose de la métastase avec œdème péri-lésionnel responsable d'une hypertension intra crânienne et d'une hémiparésie G. Le décès est survenu 2 mois après la complication.
- M6 a eu, 10 jours après la radiochirurgie, une récurrence de crise d'épilepsie partielle et est toujours en rémission 26 mois après la radiochirurgie.
- F2 a eu, 6 jours après sa deuxième radiochirurgie, soit 1 an après sa deuxième radiochirurgie, un malaise avec une aphasie qui a régressé spontanément.

#### **III.4.c.2 Complications tardives ( $> 3$ mois)**

Il y a eu 6% de complications tardives (1/18) parmi les patients qui ont été suivis jusqu'au décès ou au moins trois mois.

- M10 a eu, 1 an après sa radiochirurgie, une radionécrose avec œdème péri-lésionnel responsables d'un déficit moteur de type hémiparétique. Il n'a pas été revu depuis.

## **IV DISCUSSION**

## IV.1 Malformation Artério-Veineuse (MAV)

### IV.1.a Efficacité

Le traitement d'une MAV doit être, autant que faire se peut, à visée curative. Miyamoto et al. ont rapporté une série de 46 patients traités pour des MAV de façon palliative par embolisation ou radiochirurgie partielle, résection sub-totale ou ligature d'une artère nourricière seule<sup>118</sup>. Le risque hémorragique annuel de cette population a été de 14,6%, des déficits neurologiques majeurs sont apparus chez 23% des patients et le taux de mortalité a été de 9%. La conclusion des auteurs est que la prise en charge réalisée n'a pas mis à l'abri les patients d'une hémorragie et a probablement aggravé leur statut clinique par rapport à celui attendu dans le cadre d'une surveillance.

La guérison est définie comme la disparition totale de la MAV appréciée par angiographie. Elle seule met *quasiment* définitivement à l'abri du risque d'hémorragie cérébro-méningée ultérieure. Des cas de récurrence de MAV après oblitération complète, prouvée angiographiquement, sont rapportés dans la littérature, que cela soit après excision microchirurgicale<sup>119</sup> ou après radiochirurgie<sup>120</sup>. Lindqvist a rapporté une série de 48 patients chez qui a été réalisée une angiographie de contrôle 4 à 17 ans après celle ayant objectivé l'oblitération totale de la MAV initialement traitée par radiochirurgie. Cette angiographie de contrôle était motivée pour 10 patients par le développement de symptômes attribuables à la MAV ou à son traitement. Une MAV a été retrouvée dans la sphère initialement irradiée pour 2 patients et à proximité de la région irradiée pour deux autres patients. Trois de ces patients eurent une hémorragie cérébro-méningée. Ces trois patients avaient été traités par radiochirurgie alors qu'il n'avaient pas encore 14 ans<sup>120</sup>.

#### IV.1.a.1 Radiochirurgie

##### IV.1.a.1.1 Radiochirurgie seule ou après embolisation

Dans notre série, il y a eu 56,4% de guérisons parmi les patients évalués à au moins 2 ans (la guérison doit être confirmée par angiographie pour deux patients). Une patiente a présenté une nouvelle MAV, au niveau de l'hémisphère controlatéral.

Les patients qui avaient une MAV avant radiochirurgie de diamètre principal inférieur à 21mm ont eu un taux de guérison de 83% (32/39) alors que ceux dont la MAV était supérieure ou égale à 21mm avaient un taux de guérison de 44% (22/51). Une patiente a présenté une nouvelle MAV, au niveau de l'hémisphère controlatéral.

Parmi les 44 patients non guéris, 14 (32%) présentaient une réduction du volume de la MAV de plus de 95%.

Le délai du diagnostic de la guérison est important avec une augmentation du taux de guérison de 42% à 56% entre 2 ans et demi et 5 ans.

Les taux de guérison rapportés dans la littérature varient entre 47 et 84% (Tableau 6).

auteurs	pts	Appareil	Taille en mm ou Volume en cc	Dose périphérique (Gy)	guérison (%)	hémorragie (%)	Radionécrose (%)	complication (%)	mortalité (%)	suivi médian (mois)
Gobin <sup>121</sup>	125	Linac	2 mm		65	8	0	0	2	
Yamamoto <sup>122</sup>	121	GK		20 Gy si < 20mm, 18 Gy si 21-30, 16 Gy si > 30 mm	75	6	5	5	3	
Friedman <sup>123</sup>	158	Linac	9 cc(0,5-45)	16 (10-25)	80	4	3		1	
Yamamoto <sup>124</sup>	40	GK	4 cc(0,1-28)	22 (5-35)	65	0		7,5	0	106
Pollock <sup>125</sup>	65	GK	3 cc (0,1-11)	21 (15-25)	84	8	0	0	3	29 (>24)
Colombo <sup>126</sup>	180	Linac	16 mm (4-40)	28 max (19-40) périphérie dans isodose 70 à 90%	80	8	5	2	3	43 (1-88)
Betti <sup>127</sup>	66	Linac	18 (<12 mm), 40 (12-25 mm), 8 (25-60 mm)	20 à 70 max	66	8			3	
Touboul <sup>128</sup>	100	Linac	2 cc (0,6-11)	19 (3-32)	51			8		42 (7- 117)
Miyawaki <sup>129</sup>	73	Linac	36 (<30), 34 (30-60), 3 (>60) mm	16 (10-22) médiane	47 £	16	22	22	8 µ	
Engenhardt <sup>130</sup>	212	Linac				5				
Notre série	118	Linac	22 mm (8-31)	17 (10-25)	56	5	8	14	0	36 (0-91)

£ dont 10% prouvés à l'IRM  
GK Gamma Knife

µ dont 7% liés à une hémorragie

Tableau 6 Efficacité de la radiochirurgie dans le traitement des MAV (revue de la littérature)



Les taux de guérison rapportés dans notre série sont comparables à ceux de la littérature à taille de MAV comparable (Tableau 7).

Série	Petite Taille (guérison)	Grande taille (guérison)
Gobin	< 20mm (79% : 15/19)	≥ 20mm (59% : 26/44)
Yamamoto	< 20mm (78% : 21/27)	≥ 20mm (42% : 5/12)
Colombo	< 25mm (90% : 73/81)	> 25mm (33% : 6/18)
Notre série	< 21mm (83% : 32/39)	≥ 21mm (44% : 22/51)

Tableau 7 : Taux de guérison des MAV par radiochirurgie en fonction de la taille (revue de la littérature)

La radiochirurgie peut être réalisée après oblitération partielle de la MAV par embolisation première.

La justification de l'embolisation est qu'il s'agit d'un traitement peu toxique (1 à 2% de mortalité et 7 à 40% de morbidité) permettant parfois (11 à 40%) l'éradication complète de la MAV et le plus souvent (50 à 77%) d'en diminuer le volume et de préparer ainsi le terrain à la microchirurgie ou à la radiochirurgie <sup>131, 121, 132,, 133</sup>. Elle trouve ainsi particulièrement sa place en cas de MAV ne pouvant pas être traitée par microchirurgie ou radiochirurgie premières, c'est à dire pour des MAV volumineuses ou de localisation difficile.

Wikholm et al. ont rapporté une série de 150 patients traités par embolisation (cyanoacrylate seul : 66%, avec du PVA : 25%, PVA seul : 5%) seule ou associée à de la radiochirurgie, le plus souvent, ou à une exérèse microchirurgicale. Les patients avaient été considérés comme non opérables (84% avaient un grade de Spetzler-Martin ≥ 3). Vingt patients ont été guéris par embolisation seule (13,3% : 20/150). L'embolisation a permis dans les 2/3 des cas une obstruction complète de la MAV ou une réduction du volume de celle-ci compatible avec un traitement par radiochirurgie. Une réduction de volume de la MAV inférieure à 25% n'a été observée que chez 38 patients (25% : 38/150). Le taux de complication après embolisation était de 40% mais de seulement 7% si l'on ne considère que les complications graves. La mortalité était de 1,3%. (2/150).

Ils concluent à un taux combiné d'hémorragie et de complications invalidantes (8%) comparable à celui observé pendant 3,2 années d'histoire naturelle de MAV.

Gobin et al. ont rapporté une série de 125 patients traités par embolisations (cyanoacrylate, nombre de séances moyen 2,8) et radiochirurgie par LINAC pour des MAV de gros volume (moyenne 18,6 cc). L'embolisation par cyanoacrylate a permis la guérison de 14 patients (11,2%). Une revascularisation a été observée chez 12 patients des 88 qui avaient été suivis par angiographie (13,6%). Ces revascularisations sont toutes survenues la première année, chez des patients porteurs de volumineuses MAV qui n'avaient pas été guéries par embolisation.

La radiochirurgie a permis la guérison de 65% des patients ayant un suivi angiographique (41/63). Aucune complication n'a été observée.

#### IV.1.a.1.2 Facteurs pronostiques d'efficacité

Nous avons trouvé comme facteurs pronostiques de guérison en étude univariée le sexe féminin, l'absence de traitement antérieur, une dose périphérique supérieure ou égale à 18 Gy (74% (23/31) vs. 49% (24/49) ;  $p < 0,05$ .), une dose maximale importante et un petit diamètre principal de la MAV. L'étude multivariée n'a retrouvé comme facteur pronostique que le facteur diamètre principal. ( $p = 0,0001$ )

Le sexe n'est pas un facteur pronostique classiquement retrouvé dans la littérature.

L'absence de traitement antérieur a été évoquée par certains auteurs. Gobin et al. ont émis l'hypothèse que le faible taux de guérison de leur série pouvait peut-être être lié à la revascularisation des territoires embolisés (13,6%). Le risque de reperméabilisation après embolisation a été rapporté et pourrait contribuer à l'échec de la radiochirurgie.

Gallina et al. ont mis en évidence une probable reperméabilisation après embolisation chez 1 des 17 patients (6%) n'ayant pas été guéris par radiochirurgie <sup>134</sup>.

Pollock et al. ont estimé que 3 des 33 patients (9%) qui ont eu un échec de leur radiochirurgie dont on connaît la cause ont eu une recanalisation après embolisation <sup>135</sup>.

A taille égale, les chances de guérison de la MAV sont supérieures lorsque celle-ci n'a pas été préalablement embolisée <sup>140, 121</sup>. Miyawaki et al. ont retrouvé d'après une étude multivariée que l'absence d'embolisation antérieure était associée à un plus grand taux d'oblitération des MAV ( $p = 0,003$ ) <sup>129</sup>.

On retrouve les deux notions connues, et corrélées, de bon facteur pronostique lié à une MAV de petite taille et à son corollaire : la possibilité d'administrer une dose périphérique efficace.

Les études multivariées retrouvent souvent comme facteurs pronostiques d'oblitération des MAV :

- une dose périphérique suffisante (dose seuil de 18 Gy selon Touboul) est souvent évoquée en étude multivariée ( $p = 0,0001$  <sup>136</sup>), ( $p = 0,008$  <sup>129</sup>), ( $p < 0,0001$  avec en étude univariée un taux de guérison de 57% (30/53) pour les patients dont la dose périphérique était  $> 18$  Gy vs. 24% (11/47) pour une dose périphérique  $\leq 18$  Gy <sup>128</sup>), ( $p = 0,04$  selon Flickinger et al. (Figure 12 A) <sup>137</sup>).

La guérison semble, d'après l'étude de Touboul, être plus rapide en cas d'utilisation de doses périphériques élevées ( $\geq 25$  Gy) avec un taux de guérison à 3 ans égal à celui à 5 ans. Le taux de guérison à 5 ans ne semble pas, en revanche, être modifié à partir de 18 Gy (Figure 12 B).

% Patients avant eu une oblitération de la MAV après radiochirurgie

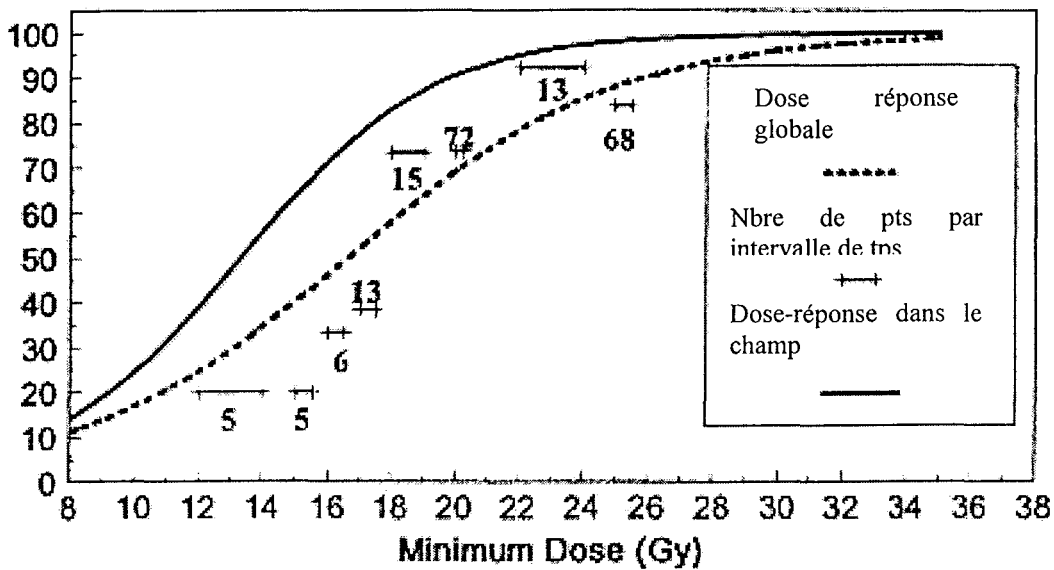


Figure 12 A Courbe Dose-oblitération de la MAV globale et dans le champ selon Flickinger<sup>137</sup>

Taux d'oblitération des MAV (%)

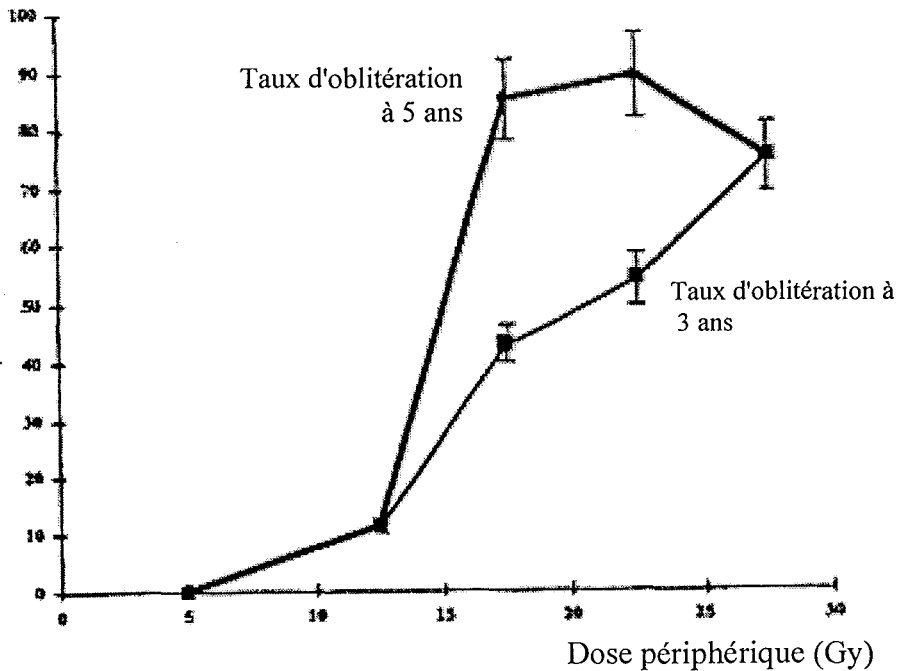


Figure 12 B Courbe Dose-oblitération de la MAV à 3 ans et 5 ans selon Touboul<sup>128</sup>

D'après l'étude rétrospective de Karlsson et al. d'une série de 838 patients, la probabilité d'éradication d'une MAV peut être prédite de façon précise en ne se servant que de la dose périphérique délivrée. Le volume de la MAV n'est pas un facteur pronostique de guérison indépendant <sup>138</sup>.

Dans notre série, le facteur principal retrouvé en étude multivariée était le facteur taille devant lequel s'effaçait la dose périphérique. D'autres auteurs ont retrouvé le facteur taille de la MAV en étude multivariée :

- La petite taille de la MAV ( $p=0,0007$ ) <sup>136</sup> ( $p=0,003$ ) <sup>140</sup>, ( $<10\text{cc}$ ) <sup>139</sup>

Les autres facteurs cités dans la littérature sont les suivants

- Faible grade S-M ( $p=0,0001$ ) <sup>136</sup>, ( $p=0,03$ ) <sup>129</sup>, ( $p=0,01$  avec une dose périphérique seuil de 18 Gy 57% (30/53) vs. 24% (11/47);  $p<0,005$ ) <sup>128</sup>
- Jeune âge ( $p=0,0003$ ) <sup>140</sup>
- Localisation hémisphérique ( $p=0,002$ ) <sup>140</sup>
- Faible nombre de veines de drainage ( $p=0,001$ ) <sup>140</sup>
- Absence d'embolisation préalable ( $p=0,02$ ) <sup>140</sup>

La cause d'échec de la radiochirurgie la plus fréquente est l'irradiation partielle de la MAV (57% : 26/33) <sup>153</sup>, (65% : 11/17) <sup>134</sup>.

Selon Pollock et al. 38% (17/33) des causes d'échec de guérison de la MAV sont liées à une résistance radiobiologique de la MAV pour des doses  $> 15$  Gy <sup>153</sup>.

La détermination d'un volume cible à partir d'une angiographie avec injection au niveau des 4 vaisseaux du cou <sup>153</sup>, incluant l'origine des veines de drainage <sup>134</sup>, ne focalisant pas uniquement sur les composantes les plus précoces de la phase artérielle <sup>141</sup> devrait permettre une meilleure couverture de la MAV.

#### IV.1.a.1.3 Traitement de rattrapage après radiochirurgie

Dans notre série, 7 patients ont été retraités pour leur MAV. Trois d'entre eux par radiochirurgie, deux par résection microchirurgicale associée ou non à une embolisation, et deux par embolisations seules.

##### IV.1.a.1.3.1 Radiochirurgie

Trois patients ont déjà été traités par une deuxième séance de radiochirurgie devant la persistance de la MAV. Les nouvelles cibles de radiochirurgie étaient en dehors du volume irradié au cours de la première séance. Le nombre de cibles irradiées a été de

- 2 pour un patient avec un recul encore insuffisant depuis sa deuxième radiochirurgie
- 3 pour un patient avec une occlusion supérieure à 95% 2 ans après sa deuxième radiochirurgie
- 5 pour un patient avec une occlusion supérieure à 95% 2 ans après sa deuxième radiochirurgie

Nous n'avons observé ni complication, ni hémorragie après ces 3 nouvelles radiochirurgies.

Karlsson et al. ont rapporté une série de 112 patients retraités par radiochirurgie (Gamma Knife). Il s'agissait dans 83% des cas d'une persistance de la MAV après une première

radiochirurgie liée à une réduction absente ou insuffisante de la MAV et dans 17% des cas d'une nouvelle radiochirurgie pour une MAV qui avait été, au cours de la première radiochirurgie, cachée (7 cas), non vue (3 cas) ou laissée de côté (3 cas). Le taux de guérison a été de 62% parmi les 101 patients ayant eu un contrôle angiographique <sup>142</sup>. Le taux de complication a été de 12,5% (14/112), supérieur à celui attendu s'il avait été le même que après la première radiochirurgie (4% : 5/112). La sévérité des complications n'a pas été précisée. Le taux d'hémorragie était de 5% (6/112).

Yamamoto et al. ont rapporté une série de 5 patients retraités par radiochirurgie devant la persistance d'une MAV 3 ans après une première radiochirurgie. Les auteurs n'ont pas précisé si la nouvelle radiochirurgie était réalisée en territoire initialement irradié ou non. Trois de ces cinq patients ont été guéris par cette nouvelle procédure (60%) ce qui était comparable au taux de guérison obtenu après la première procédure (65% : 26/49) <sup>124</sup>.

#### IV.1.a.1.3.2 Microchirurgie

Dans notre série une résection microchirurgicale a été effectuée pour deux patients. L'un a eu une résection seule devant l'apparition d'une hémorragie cérébrale et a guéri. L'autre a eu une résection après embolisation devant la persistance d'une MAV évaluée à moins de 5% du volume initial et a guéri également. Il n'y a eu ni complication ni hémorragie après ces traitements de rattrapage par microchirurgie.

La microchirurgie peut être indiquée en cas d'échec de la radiochirurgie.

Steinberg et al. ont montré, d'après l'étude d'une série de 33 patients traités par résection microchirurgicale de MAV après échec d'un traitement initial par radiochirurgie, que la résection totale a été possible dans 84% des cas (28/33) <sup>143</sup>. Les MAV ont été décrites par les auteurs comme moins vascularisées, partiellement thrombosées et plus facilement résécables que celles qui ne sont pas initialement irradiées. Deux patients (6% : 2/33) ont eu une hémorragie qui leur a été fatale.

#### IV.1.a.1.3.3 Embolisation seule

Deux patients ont été retraités dans notre série par embolisation seule après hémorragie. Un des deux patients, ayant été traité par embolisation le jour de l'hémorragie, soit 6 ans et demi après la radiochirurgie, a guéri par la suite. Les embolisations n'ont pas eu de morbidité propre.

#### IV.1.a.1.4 Conclusion sur l'efficacité de la radiochirurgie des MAV

La radiochirurgie est donc un traitement efficace des MAV dont le diamètre principal est, ou a été réduit après embolisation première, inférieur à 20mm. La dose périphérique seuil pour obtenir une guérison semble être de 18 Gy. En cas d'absence de guérison après radiochirurgie, un traitement de rattrapage est parfois possible. Les modalités thérapeutiques à discuter sont alors : une nouvelle radiochirurgie, la microchirurgie ou l'embolisation.

#### IV.1.a.2 Microchirurgie

La microchirurgie est, pour beaucoup, le traitement de référence des MAV. Elle permet l'éradication totale et immédiate de la MAV et du risque hémorragique qui lui est associé. Les progrès de la microchirurgie ont été importants ces dernières années avec, entre autres, l'aide stéréotaxique per-opératoire <sup>146</sup>.

Le taux de guérison par microchirurgie varie dans la littérature entre 94 et 99% <sup>146, 144, 145, 147</sup>.

Sisti et al. ont rapporté une série de 67 patients traités par résection microchirurgicale pour des MAV d'un diamètre principal inférieur à 3 cm, qui auraient donc pu être également traités par radiochirurgie <sup>146</sup>. Une embolisation avait précédé la microchirurgie pour 3% des patients. Les auteurs ont insisté sur le caractère souvent profond de l'angiome (43/67 : 64%) qui a souvent laissé penser à une difficulté accrue de la microchirurgie avec une diminution du ratio thérapeutique. Le taux de guérison était de 94% (63/67).

Pikus et al. ont rapporté une série de 72 patients consécutifs traités par microchirurgie pour une MAV. Le taux de guérison était de 98,6% (70/72).

Schaller et al. ont rapporté une série de 62 patients traités par microchirurgie pour des MAV. Le taux de guérison était de 98,4% (61/62).

Morgan et al. ont rapporté une série de 200 patients traités par microchirurgie seule (80%) ou après embolisation (20%) pour des MAV. A l'angiographie post-opératoire de contrôle, 198 patients (99%) étaient guéris. Les deux patients qui ne l'étaient pas furent ré-opérés avec obtention d'une guérison objectivée à l'angiographie <sup>147</sup>.

## **IV.1.b Complications**

### **IV.1.b.1 Complications aiguës**

#### **IV.1.b.1.1 Radiochirurgie**

Nous avons rapporté des complications aiguës après 7% des radiochirurgies (8/121). Trois complications étaient liées à la mise en place du cadre stéréotaxique (2 céphalées, 1 infection au niveau d'une vis). Deux complications étaient de type épileptique. Aucune crise d'épilepsie n'est survenue pendant la radiochirurgie. Deux complications neurologiques étaient liées à un œdème et ont régressé sous corticothérapie. Deux complications neurologiques étaient liées à une lésion évoluant vers une radionécrose et ont laissé des séquelles (2%).

La littérature rapporte les complications habituelles de la radiochirurgie (céphalées, alopécie, nausées-vomissements).

Une complication plus spécifique au traitement des MAV est la survenue de crise d'épilepsie chez les patients ayant comme antécédent une épilepsie.

Friedman et al. ont rapporté une série de 158 patients traités par radiochirurgie (LINAC) pour une MAV. Sept patients (5%) ont eu une crise d'épilepsie dans les 48 heures suivant la radiochirurgie. Tous avaient déjà présenté des crises épileptiques<sup>123</sup>.

Miyawaki et al. ont rapporté une série de 73 patients traités par radiochirurgie pour des MAV de grandes tailles (plus de 50% avaient un grand diamètre supérieur à 3 cm). Ils ont observé 12 complications aiguës (16%) à type de crises d'épilepsie (4 patients), nausées-vomissements (7 patients), céphalées (5 patients) et une hyperthermie.

#### **IV.1.b.1.2 Microchirurgie**

La mortalité opératoire est souvent inexistante<sup>146, 144, 145</sup>.

Morgan et al. ont rapporté une série de 200 patients traités par microchirurgie seule (80%) ou après embolisation (20%) pour des MAV<sup>147</sup>. La mortalité opératoire (dans les 30 jours suivant l'opération) liée à la MAV était de 0,5% (1/200)<sup>147</sup>. Une détérioration neurologique est survenue chez 10 patients (5%). Six patients ont récupéré en 3 mois une fonction neurologique normale. Un patient a retrouvé le déficit neurologique tel qu'il était avant la microchirurgie. Trois patients ont gardé des séquelles neurologiques dont une non invalidante, une compatible avec une vie indépendante et une conduisant à un état végétatif.

Sisti et al. ont rapporté une série de 67 patients traités par résection microchirurgicale pour des MAV. Ils n'ont observé qu'une seule complication post-opératoire (1,5%) à type d'aggravation d'une hémiparésie et de l'apparition d'une ataxie<sup>146</sup>.

Pikus et al. ont rapporté une série de 72 patients consécutifs traités par microchirurgie pour une MAV. Ils ont observé l'apparition de nouveaux déficits neurologiques chez 6 patients (8%) à type de déficit visuel chez 5 patients et moteurs chez 2 patients. La survie était sans

handicap chez 90% des patients (65/72), avec un handicap modéré chez 4% des patients (3/72) et avec un handicap majeur chez 4 patients (6%).

Schaller et al. ont rapporté une série de 62 patients traités par microchirurgie pour des MAV. Ils ont observé des complications aiguës post-chirurgicales non neurologiques chez 6 patients (10%) : 1 hémotympan, une infection du site de craniotomie, une pneumonie, un trouble de l'articulation temporo-mandibulaire et deux troubles de la circulation du liquide céphalo-rachidien. Ils ont par ailleurs observé des déficits neurologiques nouveaux chez 17 patients (27%) dont 5% de définitifs.

#### IV.1.b.1.3 Embolisation

L'embolisation peut-être compliquée de façon temporaire dans 10% des cas (0-50%) et de façon définitive dans 8% (0-24%) des cas selon Frizzel et al. qui ont rapporté une revue de la littérature portant sur 1246 embolisations de MAV<sup>148</sup>. Les complications neurologiques sont apparues au cours ou au décours précoce de l'embolisation. Le mécanisme est le plus souvent ischémique, hémorragique ou oedémateux. Il existe par ailleurs les complications habituelles à l'anesthésie générale (pneumopathies d'inhalation, réaction allergiques, confusion).

Cordebar a rapporté une série de 88 patients traités par embolisation puis radiochirurgie au site hospitalo-universitaire de Nancy entre septembre 1992 et février 1998<sup>149</sup>. Il a noté la survenue de complication chez 34% des patients (30/88). Onze patients ont eu une morbidité neurologique transitoire (12.5%) et cinq une morbidité neurologique définitive (6%) dont deux sévères avec hémiplégié (2.3%).

### IV.1.b.2 Complications tardives ( $\geq 3$ mois)

#### IV.1.b.2.1 Radiochirurgie

##### IV.1.b.2.1.1 Résultats

Nous avons rapporté 7% de complications tardives (8/121). Il y a eu 6 radionécroses symptomatiques (5%), une surdité sans anomalie tomodensitométrique et une diminution de la mémoire de fixation.

Le taux de complications après radiochirurgie rapporté dans la littérature varie de 0 à 22% (Tableau 6).

Les complications tardives de l'utilisation de radiations ionisantes, en particulier chez des patients jeunes à l'espérance de vie élevée, doivent être évaluées. Aucun cas de tumeur radio-induite ou de diminution du taux d'hormone de croissance n'a été rapporté dans la littérature depuis le début de l'utilisation clinique, il y a plus de 25 ans<sup>68</sup>.

Gobin et al. ont rapporté une série de 125 patients traités par radiochirurgie après embolisation. Ils n'ont observé aucune complication après radiochirurgie. Les auteurs avancent trois hypothèses. La première est la petite taille de la MAV après embolisation,



rendant la radiochirurgie moins toxique. La deuxième est la situation de la MAV irradiée, au sein d'un territoire embolisé donc qui n'est plus fonctionnel. La troisième est le fait que les complications neurologiques liées à l'ischémie des territoires fonctionnels voisins étaient déjà survenues après embolisations (13% de complications après embolisation) <sup>121</sup>.

Friedman et al. ont rapporté une série de 158 patients traités par radiochirurgie pour MAV. Ils ont observé 5 cas de radionécroses symptomatiques (3%) dont trois réversibles après quelques mois de corticothérapie <sup>123</sup>.

Yamamoto et al. ont rapporté une série de 40 patients suivis de façon prolongée (plus de 5 ans) après radiochirurgie. Ils ont observé 3 cas de morbidité radio-induites (dont 2 liées à la survenue tardive de kystes) <sup>124</sup>.

Miyawaki et al. ont rapporté une série de 73 patients traités par radiochirurgie pour des MAV de grandes tailles (plus de 50% avaient un grand diamètre supérieur à 3 cm). Ils ont observé 16 complications tardives (22%) liées à des radionécroses et apparaissant avec un délai médian de 11 mois. Il y a eu 9 décès (12%) dont 5 (7%) liés à une hémorragie, 1 liée à une complication (1%) du traitement et 3 (4%) de causes intercurrentes.

#### IV.1.b.2.1.2 Facteurs de risque de complication

Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs de risque de complication.

Les facteurs de risque de complications après radiochirurgie retrouvés dans la littérature sont la taille, la localisation de la MAV et le volume d'irradiation. Une dose périphérique supérieure ou égale à 20 Gy semble être liée à un taux de complications tardives persistantes plus important (Figure 13) <sup>150</sup>.

Miyawaki et al. ont rapporté une série de 73 patients traités par radiochirurgie pour des MAV de grandes tailles (plus de 50% avaient plus de 3 cm de diamètre principal). L'étude multivariée n'a retenu que le volume traité ( $p=0,04$ ) comme facteur pronostique de radionécrose <sup>129</sup>.

Flickinger et al. ont rapporté une série de 332 patients traités par radiochirurgie pour une MAV. L'étude multivariée n'a retenu que la localisation de la MAV ( $p=0,0007$ ) et le volume de l'isodose 12 Gy ( $p=0,008$ ) <sup>150</sup>. Le taux de complications persistantes était significativement supérieur chez les patients dont la dose périphérique était supérieure ou égale à 20 Gy (64% vs. 11% ;  $p=0,0006$ ).

Les facteurs pronostiques de résolution des complications de la radiochirurgie sont, d'après une étude multivariée, l'absence d'hémorragie antérieure ( $p=0,01$ , 66% vs. 41%) et l'existence isolée de symptômes de faible sévérité comme les céphalées et les crises d'épilepsie ( $p<0,0001$ , 88% vs. 34%) <sup>151</sup>.

Pourcentage de persistance des complications post-radiochirurgicales

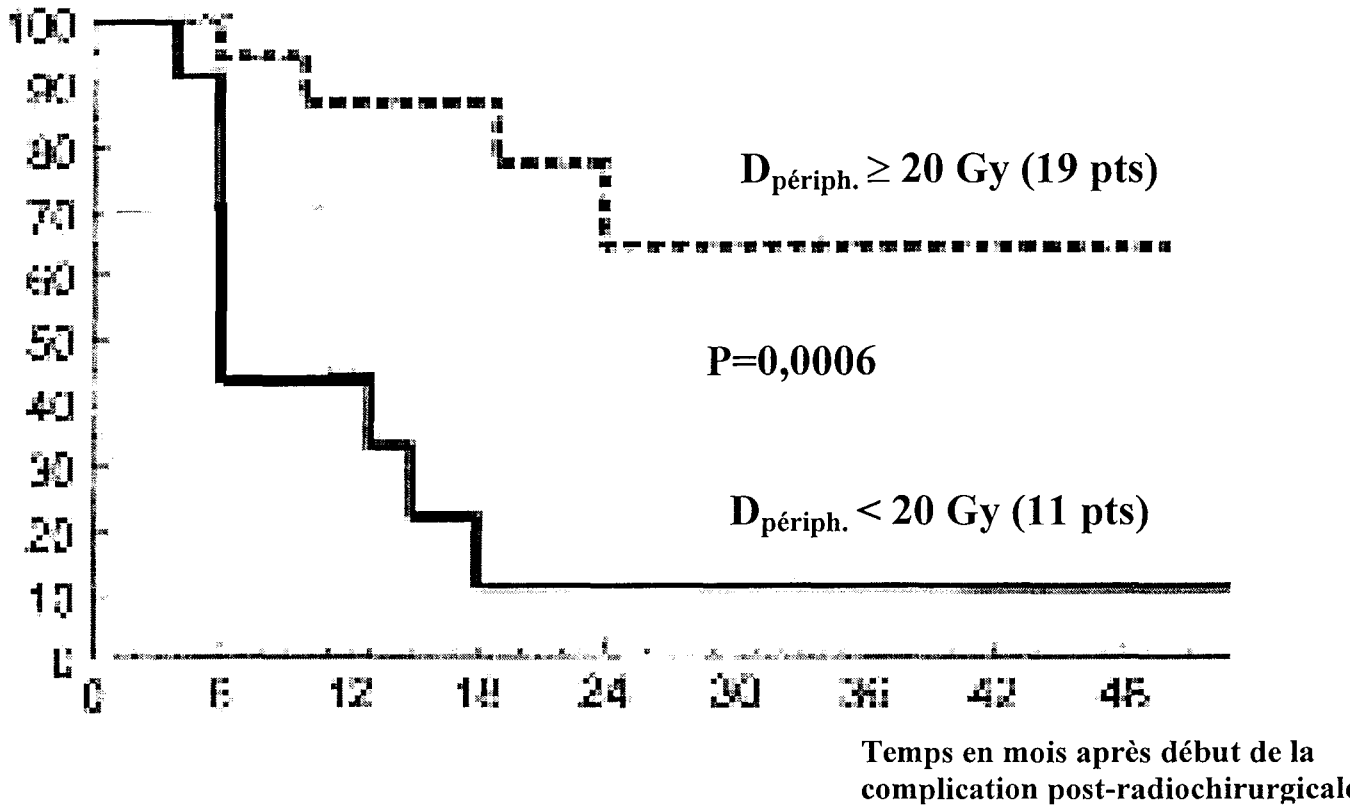


Figure 13 : Taux de persistance des complications post-radiochirurgicales pour des doses périphériques  $<$  à 20 Gy ou  $\geq$  20 Gy, selon Flickinger<sup>150</sup>

La tolérance, en terme de capacité neuropsychologique, des patients ayant été traités par radiochirurgie pour MAV a par ailleurs été étudiée. Wenz et al. ont rapporté une série de 79 patients chez qui ils ont effectué des tests neuropsychologiques (intelligence générale, attention, et mémoire) avant et à distance de la radiochirurgie. Le pourcentage de résultats aberrants des patients a été significativement diminué après radiochirurgie <sup>152</sup>.

#### IV.1.b.2.2 Microchirurgie

Les complications après microchirurgie, lorsqu'il y en a, apparaissent en post-opératoire immédiat.

#### IV.1.b.2.3 Embolisation

Les complications après embolisation, lorsqu'il y en a, apparaissent selon un mode aigu.

### IV.1.b.3 Traitement de rattrapage

#### IV.1.b.3.1 Radiochirurgie

Dans notre série, aucun des 3 patients traités par une deuxième séance de radiochirurgie devant la persistance d'une MAV n'ont présenté de complication.

Karlsson et al. ont rapporté une série de 112 patients retraités par radiochirurgie (Gamma Knife) devant la persistance de MAV après une première radiochirurgie. Le taux de complication a été de 12,5% (14/112) <sup>138</sup>.

#### IV.1.b.3.2 Microchirurgie

Dans notre série, aucun des 2 patients traités par exérèse microchirurgicale devant la persistance d'une MAV n'a présenté de complication.

Steinberg et al. ont montré, d'après l'étude d'une série de 33 patients traités par résection microchirurgicale de MAV après échec d'un traitement initial par radiochirurgie, que la résection totale a été possible dans 84% des cas (28/33) <sup>143</sup>. Le taux de complication a été de 12% (4/33).

#### IV.1.b.3.3 Embolisation seule

Dans notre série les 2 patients qui ont été retraités par embolisation seule devant l'apparition d'hémorragie après radiochirurgie, n'ont pas eu de morbidité propre.

## IV.1.c Hémorragie cérébro-méningée

### IV.1.c.1 Radiochirurgie

Nous avons observé 6 hémorragies (5%). Trois hémorragies sont apparues dans la 2<sup>e</sup> année après radiochirurgie, 1 la 3<sup>e</sup> année, 1 la 5<sup>e</sup> année, 1 la 7<sup>e</sup> année. Aucune ne fut compliquée du décès du patient. Parmi ces 6 patients, 2 guérirent sans autre traitement, 2 guérirent après traitement de rattrapage (1 embolisation, 1 microchirurgie), 2 patients n'ont pas guéri malgré un traitement de rattrapage de la MAV (1 embolisation, 1 microchirurgie).

Le taux d'hémorragie après radiochirurgie varie dans la littérature entre 4 et 16%. Le taux d'hémorragie fatale varie entre 1 et 7% (Tableau 6).

Friedman et al. ont rapporté une série de 158 patients traités par radiochirurgie pour MAV. Ils ont observé 6 hémorragies après radiochirurgie. Une fut compliquée du décès du patient. Parmi les 5 autres patients, 2 guérirent sans autre traitement.

#### IV.1.c.1.1 Facteurs de risque

Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs de risque d'hémorragie après la radiochirurgie. Deux patients ont présenté une hémorragie après radiochirurgie alors qu'ils n'en avaient pas présenté auparavant.

Aucun des 14 patients non guéris mais présentant une réduction du volume de la MAV de plus de 95%, ou des 57 patients guéris n'a présenté d'hémorragie ultérieure.

Beaucoup d'auteurs retrouvent la notion que la guérison de la MAV par radiochirurgie est associée à un taux nul d'hémorragie ultérieure<sup>129, 121</sup>.

Miyawaki et al. ont étudié une série de 73 patients traités par radiochirurgie pour des MAV de grandes tailles (plus de 50% avaient plus de 3 cm de diamètre principal). L'étude multivariée n'a retenu que le volume traité ( $p=0,001$ ), l'existence d'un drainage veineux superficiel ( $p=0,001$ ) et un nombre élevé d'hémorragies antérieures ( $p=0,003$ ) comme facteurs pronostiques d'hémorragie<sup>129</sup>.

Pollock et al., d'après une série de 315 patients traités par radiochirurgie, ont trouvé, en étude multivariée, comme seuls facteurs pronostiques d'hémorragie, l'existence d'hémorragies antérieures ( $p<0,001$ ), un drainage veineux unique ( $p<0,01$ ) et une morphologie diffuse de la MAV ( $p<0,01$ )<sup>153</sup>.

#### IV.1.c.1.2 Hémorragie et oblitération incomplète de la MAV

La question de savoir si l'oblitération incomplète d'une MAV par radiochirurgie modifie ou non – et dans quel sens - le risque hémorragique, est toujours débattue.

Notre série a trouvé un taux annuel d'hémorragie de 3,85% par an (3,82-3,88), chez les patients présentant une oblitération incomplète de leur MAV, comparable à celui des MAV non traitées (2 à 4%).

La question de savoir si le délai d'obtention de la guérison que l'on note dans notre série peut être responsable d'une perte de chance de non hémorragie est soulevée par l'existence d'une hémorragie dans la deuxième année après radiochirurgie chez des patients qui ont ensuite guéri sans traitement de rattrapage.

Friedman et al. ont étudié la survenue d'hémorragie chez 201 patients traités par radiochirurgie dans le cadre de traitement de MAV. Ils ont conclu à l'absence de différence statistiquement significative d'incidence d'hémorragie par rapport à celle inhérente à une MAV non traitée (2 à 4% par an) à aucun moment du suivi post-radiochirurgical<sup>139</sup>. Ils ont retrouvé comme facteur de risque d'hémorragie la grande taille de la MAV (>10 cc).

Pollock et al; ont rapporté une série de 315 patients traités par radiochirurgie pour des MAV<sup>154</sup>. Ils ont étudié l'incidence d'hémorragie avant et après radiochirurgie. Le taux actuariel d'hémorragie avant radiochirurgie était de 2,4%. Le taux actuariel d'hémorragie pendant les 2 premières années après radiochirurgie était de 5% par an avant oblitération complète de la MAV. Aucune hémorragie n'a été observée après guérison de la MAV. Une étude multi-variée leur a permis de trouver que l'existence d'anévrismes proximaux non contrôlés était un facteur de risque d'hémorragie ( $p < 0,001$ ).

Notre série est en accord avec les deux plus grandes études qui se sont récemment penchées sur la question et conclut à l'absence de modification (ni prévention, ni exposition supérieure) du taux annuel d'hémorragie après radiochirurgie avant guérison<sup>139, 154</sup>. La notion qu'une réduction de plus de 95% du volume de la MAV préserverait d'un risque hémorragique nécessite confirmation.

#### **IV.1.c.2 Microchirurgie**

Le taux d'hémorragie après microchirurgie rapporté dans la littérature varie entre 0 et 2%<sup>146, 144, 145, 147</sup>.

Schaller et al. ont rapporté une série de 62 patients traités par microchirurgie pour des MAV. Un patient a présenté une hémorragie intra-ventriculaire dans les suites immédiates de la chirurgie et fut réopéré. La guérison de ce patient a été objectivée ultérieurement par angiographie.

Morgan et al. ont rapporté une série de 200 patients traités par microchirurgie, seule (80%) ou après embolisation (20%) pour des MAV<sup>147</sup>. Le taux d'hémorragie post-opératoire était de 2% (4/200). Tous les patients qui ont présenté une hémorragie post-opératoire avaient une MAV de diamètre principal supérieur à 4 cm.

#### **IV.1.c.3 Embolisation**

Selon Cordebar, le nombre d'hémorragies survenues à distance de l'embolisation mais avant radiochirurgie chez les 88 patients traités par embolisation puis radiochirurgie au site hospitalo-universitaire de Nancy entre septembre 1992 et février 1998 est de 13 pour 88 patients (15%), soit 4.9% par patient-an.

#### **IV.1.c.4 Traitement de rattrapage après radiochirurgie**

##### **IV.1.c.4.1 Radiochirurgie**

Dans notre série, aucun des 3 patients traités par une deuxième séance de radiochirurgie devant la persistance de la MAV n'a présenté d'hémorragie.

Karlsson et al. ont rapporté une série de 112 patients retraités par radiochirurgie (gamma knife) devant la persistance de la MAV après une première radiochirurgie. Le taux d'hémorragie était de 5% (6/112) <sup>138</sup>.

##### **IV.1.c.4.2 Microchirurgie**

Dans notre série, aucun des 2 patients traités par exérèse microchirurgicale devant la persistance de la MAV n'a présenté d'hémorragie.

Steinberg et al. ont montré, d'après l'étude d'une série de 33 patients traités par résection microchirurgicale de MAV après échec d'un traitement initial par radiochirurgie, que la résection totale a été possible dans 84% des cas (28/33) <sup>143</sup>. Deux patients (6% : 2/33) ont eu une hémorragie qui leur a été fatale.

##### **IV.1.c.4.3 Embolisation seule**

Dans notre série, les embolisations réalisées chez les 2 patients qui ont été retraités par embolisation seule devant l'apparition d'hémorragie après radiochirurgie, n'ont pas eu d'hémorragie ultérieure.

#### **IV.1.d Conclusion**

Notre série confirme que la radiochirurgie de MAV est un traitement avec relativement peu de complication. Le taux d'hémorragie est faible après radiochirurgie, quasi inexistant pour les MAV guéries ou dont le volume a été réduit de plus de 95% et semblable à celui lié à l'histoire naturelle des MAV si le volume de la MAV est resté supérieur à 5% de son volume initial ou pendant le délai avant guérison.

## IV.2 Schwannome Vestibulaire (SV)

### IV.2.a Efficacité

L'efficacité du traitement de schwannome vestibulaire (SV) doit se juger, selon Niranjani<sup>155</sup> et Pollock<sup>156</sup> à la capacité qu'il a de remplir certaines conditions

- prévenir une croissance ultérieure de la tumeur et la nécessité de recourir à une chirurgie de sauvetage
- préserver les fonctions des paires crâniennes
- ne pas exposer le patient à des risques médicaux
- permettre de retrouver puis de maintenir une qualité de vie convenable.

#### IV.2.a.1 Radiochirurgie

L'efficacité de la radiochirurgie peut être évaluée par le taux de contrôle ou de non progression tumorale<sup>17</sup> ou, parce qu'il existe toujours une confusion possible avec une non-progression liée au génie évolutif lent de la tumeur bénigne, par le taux de réponse tumoral<sup>162</sup>.

Le contrôle local radiologique était de 95% à 6 ans (IC95 : 86-100).

Le taux de non progression était de 96% (22/23) dont 30% de diminution de volume (7/23) et 65% de stabilité du volume (15/23).

Le taux de contrôle local après radiochirurgie rapporté dans la littérature varie de 88 à 100 % (Tableau 8).

Auteurs	Appareil	Nbre de tumeurs	taille tumorale / volume	dose périphérique (Gy)	évolution du volume en %			suivi médian (mois)
					diminution	stabilisation	progression	
Norén <sup>157</sup>	GK	254	NS		55	33	12	12 à 20
Foote <sup>158</sup>	GK	36	3 cc (0,2-9)	16 à 20 selon taille	26	74	0	16 (2,5-36)
Forster <sup>159</sup>	GK	29	50% entre 20 et 30 mm		21	59	20	79
Mendenhall <sup>160</sup>	LINAC	56	NS	10 à 22, 5 (70% entre 12 et 15)	70	25	5	4 à 59
Ito <sup>161</sup>	GK	46	2 cc	17 (12 à 25 Gy)	22	74	4	39 (4-73)
Kondziolka <sup>17</sup>	GK	162	NS	16,6 (12 à 20)	62	33	6	12 à 120
Prasad <sup>162</sup>	GK	200	3 cc (0,02-18)	13,3 (9 à 20)	75	18	7	12 à 120
Notre série	LINAC	23	18 mm (10-30)	14,8 (12-20)	30	61	9	19 (3-74)

GK            Gamma knife  
L              LINAC

Tableau 8 : Efficacité de la radiochirurgie dans le traitement de SV (revue de la littérature)



Kondziolka et al. ont rapporté une série de 162 patients consécutifs traités par Gamma Knife pour un SV. Dans 26% des cas (42 patients) la radiochirurgie avait été indiquée après résection chirurgicale. La taille moyenne des SV était de 22 mm (8 à 39). La dose périphérique était en moyenne de 16,6 Gy (12 à 20) avec une diminution de la dose protocolaire au cours du temps. A 3 ans le taux de tumeurs ayant diminué de volume ou ayant progressé de volume était respectivement de 59 % et 3%. L'augmentation de volume était liée soit à une nécrose centro-tumorale (perte du rehaussement du produit de contraste) avec progression de la tumeur en périphérie (5 patients) ou à une véritable progression tumorale chez 4 patients. Les 4 patients chez qui une réelle progression avait été mise en évidence ont bénéficié d'un sauvetage microchirurgical décrit comme plus difficile que en territoire non irradié dans seulement un cas et suivi de détérioration de la fonction du nerf facial chez 3 patients. Il n'y a pas eu de nouvelle progression tumorale entre la quatrième et la dixième année. A 5 ans la proportion de tumeurs qui avaient régressé de taille était de 76 %<sup>17</sup>.

Prasad et al.<sup>162</sup> ont rapporté une série de 200 patients traités par radiochirurgie pour un SV. Le suivi a été de plus de 1 an pour 153 patients et de plus de 5 ans pour 95 patients. La dose minimale reçue moyenne était de 13 Gy (9-20). Le traitement était multi-isocentrique sauf lorsque la tumeur était très petite (1-11). En tout, sur les 153 patients suivis plus de 1 an, une réduction de volume a été observée chez 115 d'entre eux (75%), une stabilité du volume tumoral chez 27 (18%) et une augmentation de volume chez 11 (7%). Pour les 96 patients chez qui la radiochirurgie constituait le premier traitement, une réduction de volume a été observée chez 78 d'entre eux (81%), une stabilité du volume tumoral chez 12 (13%) et une augmentation de volume chez 6 (6%). Pour les 57 patients chez qui la radiochirurgie était indiquée devant un reliquat ou une récurrence après résection chirurgicale, une réduction de volume a été observée chez 37 d'entre eux (65%), une stabilité du volume tumoral chez 14 (25%) et une augmentation de volume chez 6 (10%). Pour les 95 patients suivis plus de 5 ans, une réduction de volume a été observée chez 70 d'entre eux (75%), une stabilité du volume tumoral chez 16 (17%) et une augmentation de volume chez 6 (6%). Les trois patients restants sont décédés de causes non liées au SV.

#### IV.2.a.1.1 Facteurs pouvant expliquer les différences de contrôles locaux rapportés

L'efficacité de la radiochirurgie appliquée au traitement du schwannome vestibulaire repose sur trois accomplissements de ces deux dernières décades<sup>156</sup>

- la possibilité de définir la balistique du traitement sur des données IRM
- la possibilité de réaliser des traitements complexes à plusieurs isocentres
- l'optimisation de la dose périphérique avec une diminution de celle-ci de 20 à 14 Gy.

##### IV.2.a.1.1.1 Facteur temps

On peut s'apercevoir que, mis à part la série de Foster qui se singularise par un fort taux de progression tumorale et un nombre important de perdus de vue, le taux de réponse tumorale rapporté dans les études augmente avec le suivi médian des séries de patients. Prasad justifie cela en montrant que la diminution du volume tumoral peut commencer dès 3 mois ou ne débiter que 7 ans après la radiochirurgie (Figure 14<sup>162</sup>).

Pourcentage de cas

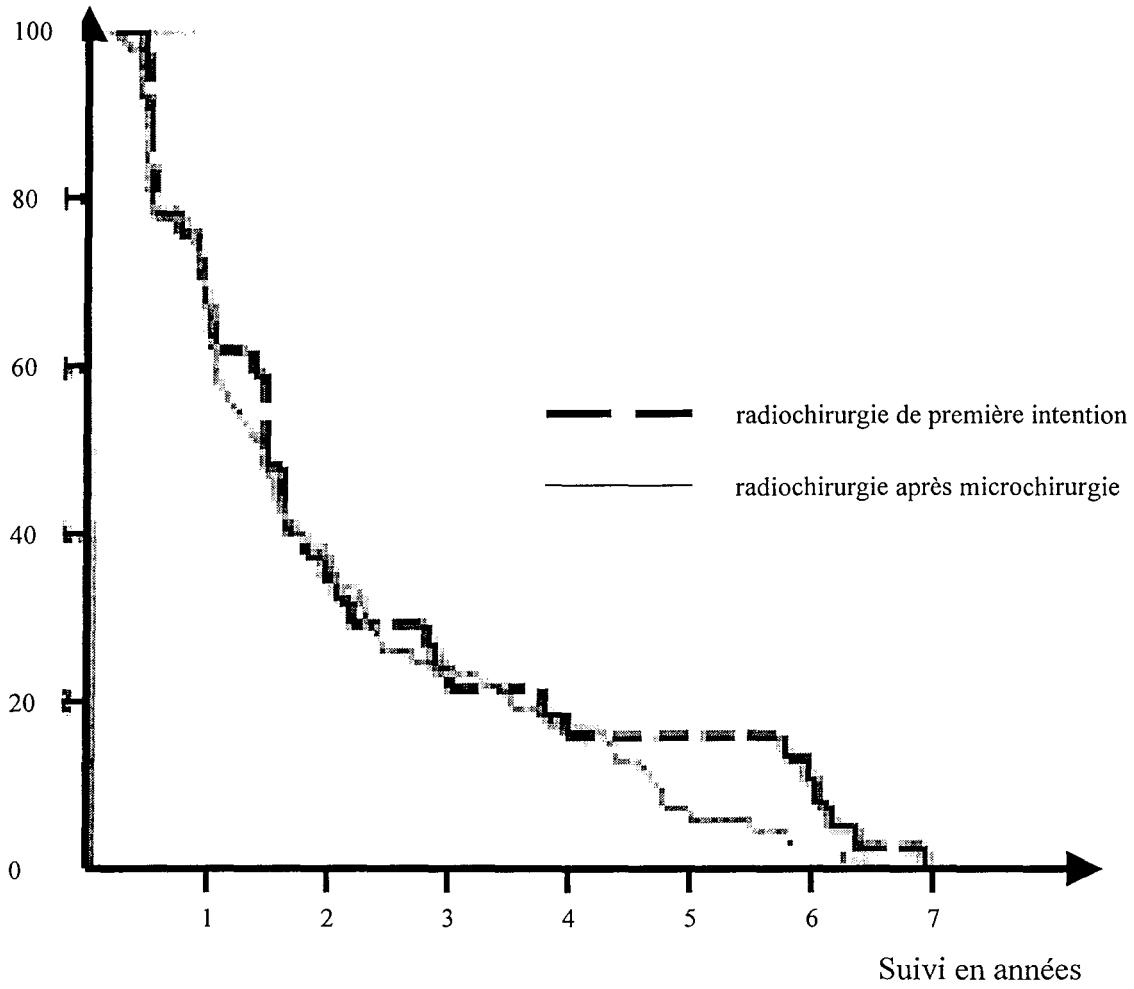


Figure 14 Courbe représentant le délai avant début de régression des SV après radiochirurgie première ou succédant à une microchirurgie selon Prasad <sup>162</sup>.

#### IV.2.a.1.1.2 Perte du rehaussement centro-tumoral

Nous n'avons pas pu calculer son incidence dans notre série.

Elle est retrouvée dans 54% à 70% des cas et signerait une réponse tumorale (<sup>164, 157, 162</sup>). La nature exacte de la lésion reste inconnue. Backlund a décrit la seule tumeur qui avait un non-rehaussement centro-tumoral et dont Steiner avait réalisé une résection subcapsulaire comme de nature nécrotique <sup>163</sup>.

#### IV.2.a.1.1.3 Impression trompeuse de progression tumorale

Une augmentation transitoire du volume après la radiochirurgie ne doit pas être systématiquement interprétée comme une progression tumorale liée à une non-efficacité qui conduirait alors à une chirurgie de rattrapage injustifiée. Elle est généralement liée à une tuméfaction réactionnelle aspécifique (inflammation ?) autour d'une tumeur qui montre par ailleurs des signes de perte du rehaussement centro-tumoral.

Dans la série de Kondziolka et al., le taux de tumeurs ayant progressé de volume était à 3 ans de 3,1 %. L'augmentation de volume était liée à une possible nécrose centro-tumorale (perte du rehaussement du produit de contraste) pour 5 patients et à une véritable progression tumorale chez 4 patients <sup>17</sup>.

Dans la série de Prasad et al., le taux de non-rehaussement centro-tumoral est supérieur chez les tumeurs qui présentent une tuméfaction précoce que chez les autres (75 vs. 46%) <sup>162</sup>.

#### IV.2.a.1.2 Facteurs de contrôle tumoral et de réponse tumorale

Le seul échec thérapeutique de notre série est survenu chez un jeune (20 ans) patient qui avait une Neurofibromatose de type 2 et qui est décédé 11 mois après la radiochirurgie d'une compression bulbo-médullaire par son neurinome.

##### IV.2.a.1.2.1 Le volume tumoral

La pensée actuelle que la radiochirurgie est appropriée surtout aux petites tumeurs est reflétée par le pourcentage important de petites tumeurs dans les séries récentes de radiochirurgie. (90 % de tumeurs de moins de 6,5 cm<sup>3</sup> (30x20x20 mm<sup>3</sup>) <sup>162</sup>). Prasad a fait remarquer cependant que dans son groupe de 19 patients avaient un SV d'un volume de plus de 6,5 cm<sup>3</sup> dont 95% ont diminué de volume avec seulement 5% d'incidence de neuropathie trigéminal <sup>162</sup>.

##### IV.2.a.1.2.2 L'existence de traitements antérieurs

Le fait que le traitement de radiochirurgie se fasse de première intention (PI) plutôt qu'après récurrence ou reliquat post-opératoire (PO) semble augmenter le taux de réponse tumorale (81 vs. 65%) mais non celui de contrôle tumoral (93 vs. 90%) <sup>162</sup> (Figure 14).

#### IV.2.a.1.2.3 Dose périphérique

La tendance actuelle, reflétée par les articles récents, est celle d'une diminution de la dose périphérique. Le souci exprimé par la communauté médicale est que, si la radiochirurgie à faible dose (<15 Gy) a fait les preuves d'une grande innocuité, elle n'a pas le recul suffisant pour donner des preuves tangibles de son efficacité en terme de contrôle tumoral à long terme d'une tumeur bénigne au génie évolutif lent <sup>164</sup>.

Flickinger a trouvé une tendance ( $p=0,11$ ) vers un meilleur contrôle radiologique pour les tumeurs ayant été traitées à plus fortes doses (dose périphérique moyenne de 17 Gy) d'après données scanner que celles traitées à faibles doses (dose périphérique moyenne de 14 Gy) d'après données IRM. Il explique cela par une meilleure définition de l'IRM permettant de mettre en évidence des progressions radiologiques plus petites et justifie cette hypothèse en montrant que le taux de contrôle clinique (patients n'ayant pas eu besoin d'avoir recours à une microchirurgie de rattrapage) est le même ( $p > 0,42$ ) <sup>164</sup>.

#### IV.2.a.2 Microchirurgie

Le but de la microchirurgie est l'ablation, si possible en totalité, de la tumeur. Certains auteurs préconisent de réaliser une résection partielle en cas de fixation tumorale importante ou d'apparente infiltration <sup>165, 166</sup>. D'autres préconisent de faire une résection totale quel qu'en soit le sacrifice pour le nerf facial au prix d'une réparation du nerf facial ou d'une réanimation avec combinaison avec le nerf hypoglosse <sup>90</sup>.

D'après le registre du Neurinome de l'acoustique rapportant 1579 résections microchirurgicales récentes (1989 et 1994) réalisées aux Etats-Unis (50% d'approche par la fosse postérieure, 45% d'approche trans-labyrinthique, 3% d'approche par la fosse moyenne, 2% d'approche combinée) une tumeur persistante ou récurrente est retrouvée à l'imagerie dans 8% des cas <sup>167</sup>.

Les séries de Lanman (voie translabyrinthique dans 100% des cas ; 190 patients), Gormley (voie rétrosigmoïde, transméatale dans 84 % des cas ; 179 patients) et Samii et Matthies (voie suboccipitale dans 96% des cas ; 1000 patients) sont considérées comme des étalons or avec des taux de résections complètes de 96%, 99% et 98% respectivement.

## IV.2.b Complications

### IV.2.b.1 Complications aiguës ( $\leq 3$ mois)

#### IV.2.b.1.1 La radiochirurgie

Nous avons observé 13% de complications aiguës (3/23) :

- 2 irritations trigéminales (V) apparues à 36 et 70 jours, dont une associée à des acouphènes et compliquée d'une hypoesthésie séquellaire
- 1 paralysie faciale (VII) périphérique transitoire apparue à 5 jours et disparue en 1 mois

La littérature ne rapporte aucune mortalité per-interventionnelle de la radiothérapie. Sa morbidité est liée à un œdème cérébral parenchymateux précoce dans 8% des cas selon Norén et al. L'œdème se manifeste généralement par des céphalées dans les 48 premières heures mais il peut se compliquer d'hémiplégie (un cas rapporté par Duffner et al.<sup>168</sup>) ou d'hydrocéphalie pouvant nécessiter la mise en place d'un shunt (dans 0%<sup>162</sup>, 1,5%<sup>157</sup>, 3%<sup>17</sup> ou 5%<sup>160</sup> des cas).

#### IV.2.b.1.2 La microchirurgie

Elle est associée à un faible taux de mortalité qui reste environ de 1% (2/179<sup>169</sup> 0/190<sup>170</sup>) mais qui ne serait que de 0,25 % si l'on ne considérait que les tumeurs de moins de 3 cm qui pourraient être traitées par radiochirurgie<sup>171</sup>.

La microchirurgie, malgré les progrès qu'elle a connus, est toujours associée à un taux non négligeable de morbidité (30,5%<sup>167</sup>) à type de

- fuite de LCR de 11 à 18% (27/190 : 14%<sup>170</sup>, 26/179 : 15%<sup>169</sup>, 10/56 : 18%<sup>172</sup>, 175/1579 : 11%<sup>167</sup>) généralement guéri par drainage de LCR au niveau lombaire et ne nécessitant un recours à une chirurgie de réparation dans seulement à peu près 1 à 7% de cas (2/190<sup>170</sup>, 2/179<sup>169</sup>, 4/56 : 7%<sup>172</sup>).
- méningite de 2,5 à 4%(7/190 : 4 %<sup>170</sup>, 5/179 : 3%<sup>169</sup>, 39/1579 : 2,5%<sup>167</sup>)
- abcès (3/179 : 2%<sup>169</sup>)
- d'épilepsie 83, 173, 174
- de troubles de la déglutition<sup>167</sup>

#### IV.2.b.1.3 Comparaison entre micro et radio chirurgie

La radiochirurgie a une toxicité majeure immédiate quasi nulle au contraire de la microchirurgie qui reste associée à un taux non négligeable de mortalité (1%) et de complications majeures.

Selon Pollock et al. la survenue de céphalée est supérieure de façon non-significative après microchirurgie qu'après radiochirurgie (21% vs. 8%  $p=0,08$ )<sup>175</sup>.

## IV.2.b.2 Complications tardives

### IV.2.b.2.1 Préservation du nerf cochléaire (risque de diminution de l'audition)

L'audition utile se définit de façon assez consensuelle comme étant l'association d'un audiogramme tonal moyen inférieur à 50dB et d'un score de discrimination de la voix supérieur à 50%<sup>167</sup>.

#### IV.2.b.2.1.1 Radiochirurgie

##### IV.2.b.2.1.1.1 Résultats

Nous n'avons pas retrouvé dans les dossiers les éléments audiométriques permettant l'étude de la préservation de l'audition utile dans notre série. Seuls 22% des patients avaient une audition préservée avant radiochirurgie (5/23).

La littérature rapporte un taux de préservation de l'audition utile qui varie de 20 à 100% des cas (Tableau 9).

Kondziolka rapporte une préservation d'une audition utile chez 47 % (15/32) des patients<sup>17</sup>. La radiochirurgie stéréotaxique a permis la préservation d'une audition utile dans 73% des cas (11/15) avec un taux actuariel de 65%. Il existerait par ailleurs une possibilité d'amélioration de l'audition dans une proportion non négligeable de cas (5/24 : 21%).

Prasad et al<sup>162</sup> rapportent une préservation d'une audition utile chez 69% (25/36) des patients. Trois patients eurent une amélioration de leur audition (6% : 3/48) dont un qui regagna ainsi une audition utile.

Au contraire des séries microchirurgicales, la radiochirurgie n'est suivie que très rarement de pertes précoces (3 premiers mois) de l'audition. Le mécanisme de cette perte précoce de l'audition pourrait être d'ordre mécanique ou ischémique après microchirurgie alors qu'elle serait liée à un œdème neural ou à une démyélinisation dans le cas d'une radiochirurgie<sup>17</sup>. Dans les cas où il y a une détérioration de l'audition, celle-ci survient dans la majorité des cas (14/15 : 93%) après deux ans<sup>162</sup>.

Auteurs	Appareil	Nbre de tumeurs	taille tumorale / volume	dose périph. moy. (Gy)	PF initiale	complications en %		conservation d'une audition utile (%)	suivi (mois)
						PF définitive	neuropathie trigéminal		
Norén <sup>157</sup>	GK	160	NS	19	17	4	19	77*	12 à 20
		94	NS	12,5	2	0	19	77*	12 à 20
Kobayashi <sup>178</sup>	GK	44		14,8	16	9			
Foote <sup>158</sup>	GK	36	3 cc (0,2-9)	18 (16 à 20)	52	66,5	59	42	16 (2,5-36)
Forster <sup>159</sup>	GK	15		25	33	20			79
	GK	9		17,5	11	11			
Mendenhall <sup>160</sup>	LINAC	32	NS	15,5	22	22			4 à 59
Flickinger <sup>164</sup>	GK	118	3,5 cc	17	27	NS	0		3 à 36
	GK	155	3 cc	14	8	NS	36	40	24
Ito <sup>179</sup>	GK	46	2 cc	17 (12-25)	50	NS	30	NS	39 (4-73)
Niranjan <sup>155</sup>	GK	29	< 7 mm		0	0	0		33 (9-65)
		5	< 7 mm	> 14				20	
		10	<7 mm	< 14				100	
Miller <sup>180</sup>	GK	42	3 cc (0,3 à 9)	19 (16-20)		38	29		28 (1-72)
		40	4 cc (0,6 à 20)	15 (12-16)		8	15		
Prasad <sup>162</sup>	GK	200	3 cc (0,02-18)	13 (9-20)	2	0	4	58	12 à 120
Notre série	LINAC	23	18 mm (10-30)	15 (12-20)	13	0	35	NS	19 (3-74)

\* en utilisant seulement la moyenne tonale pure en non la classification de Gardner-Robertson

Tableau 9 ; Complication de la radiochirurgie dans le traitement de SV (revue de la littérature)

#### IV.2.b.2.1.1.2 Facteurs de risque

Les facteurs de risque retrouvés d'après études multivariées d'une perte de l'audition utile sont

- la taille (corrélée à la longueur de nerf irradié) (l'audition était préservée chez 75% (15/20) des patients qui avaient un SV < 1 cm<sup>3</sup> vs. 43% (12/28) de ceux dont le SV était ≥ 1 cm<sup>3</sup> (p=0,01)<sup>18</sup>, p=0,01<sup>164, 161</sup>)
- neurofibromatose de type 2<sup>161</sup>
- la dose périphérique (l'audition était préservée chez 76% (22/29) des patients traités avec une dose ≤13 Gy vs. 47% (8/17) de ceux dont la dose était > 13 Gy (p=0,0001)<sup>162</sup>, la dose était le seul facteur pronostique en étude multivariée selon Niranjn avec un seuil à 14 Gy<sup>155</sup> ; p=0,04<sup>164</sup>)
- le fait que la balistique soit déterminée d'après IRM plutôt que d'après scanner (p=0,01 avec en univarié une préservation de l'audition utile de 56% vs. 40% ; p=0.08)<sup>164</sup>.

La dose de radiochirurgie optimale reste à être définie. Il semble toutefois qu'une dose marginale de 14 Gy ou moins permettrait une meilleure préservation de l'audition comme le montre l'étude de Niranjn et al. sur 29 patients traités pour des schwannomes de l'acoustique intra-caniculaires unilatéraux<sup>155</sup>. Ainsi les dix patients qui ont reçu une dose marginale inférieure ou égale à 14 Gy ont préservé une audition utile (serviceable hearing) sur seulement un patient sur les cinq ayant reçu plus de 14 Gy. Seule la dose marginale apparaissait être le seul facteur pronostique de la préservation de l'audition d'après l'étude multivariée.

Prasad et al confirment cette impression, 24% des 29 patients ayant reçu une dose périphérique de 13 Gy ou moins eurent une baisse de l'audition contre 53% des 17 patients ayant reçu plus de 13 Gy (p=0,0001)<sup>162</sup>.

#### IV.2.b.2.1.2 Microchirurgie

La préservation de l'audition dans le cadre d'une microchirurgie de SV n'est pas recherchée par tous les neurochirurgiens. Nguyen et al. ont suggéré même qu'elle pourrait ne pas améliorer la qualité de vie en occasionnant l'apparition d'acouphènes invalidants<sup>81</sup>.

La microchirurgie a été décrite comme pouvant porter le taux de préservation de l'audition entre 29 et 83 % selon des abords par la fosse postérieure ou moyenne<sup>172, 83, 178, 179, 180, 90, 190</sup>.

D'après le registre du Neurinome de l'acoustique rapportant 1579 résections microchirurgicales récentes (1989 et 1994) réalisées aux Etats-Unis (50% d'approche par la fosse postérieure, 45% d'approche trans-labyrinthique, 3% d'approche par la fosse moyenne, 2% d'approche combinée) seulement 14% des patients (226/1579) avaient une audition utile avant microchirurgie (cette proportion se retrouvait de façon homogène quelque soit la taille tumorale). Seul 1% des patients (20/1579) avaient une audition utile avant et après microchirurgie.<sup>167</sup> L'audition a été améliorée chez 1% des patients (21/1579).

Post et al. ont rapporté une série de 56 patients traités par microchirurgie pour des SV permettant la réalisation de techniques visant à préserver l'audition. L'approche chirurgicale était sub-occipitale transméatale rétro-sigmoïdienne. Quarante six patients avaient une audition utile. Dix huit d'entre eux (39%) ont gardé une audition utile postopératoire. Le facteur taille semblait être pronostique puisque lorsque le diamètre (*from pons to petrous*) du SV était inférieur à 20 mm, le taux de préservation de l'audition était de 52% (16/31) alors que lorsque le diamètre était inférieur à 10 mm il était de 83%<sup>172</sup>.



Samii et al. ont rapporté une série de 120 patients traités par microchirurgie pour des SV dans le cadre de NF2. Le taux de préservation de l'audition a été de 36% (29/81). Il a été de 24% en cas de diamètre principal supérieur à 30 mm et de 57% pour les SV de petit diamètre <sup>90</sup>.

#### IV.2.b.2.1.3 Comparaison entre microchirurgie et radiochirurgie

La comparaison rétrospective entre les séries microchirurgicales et radiochirurgicales est hasardeuse et l'on doit se méfier des conclusions hâtives. Niranjan fait ainsi remarquer que les patients des séries chirurgicales semblent avoir été sélectionnés par leur audition préthérapeutique ce qui n'est pas le cas dans les séries radiochirurgicales. Samii pour sa part note que la nature intracaniculaire des schwannomes de la série radiochirurgicale de Niranjan empêche toute comparaison avec les séries microchirurgicales compte tenu des particularités de ces tumeurs en terme de lenteur du génie évolutif et de leur petitesse. Selesnick met en garde contre les conclusions trop précipitées qu'on pourrait tirer d'une étude où le suivi est trop court avec 4 patients sur 11 présentant une audition utile préservée qui n'ont pas été suivis plus de 1 an.

Pollock et al. suggèrent que la préservation de l'audition utile est supérieure après radiochirurgie qu'après microchirurgie (6/8 : 75% vs. 3/21 : 14%  $p < 0,03$ ). Les symptômes pré-interventionnels à type d'acouphènes, de troubles de l'équilibre, de vertiges ont évolué de façon similaire entre les groupes. Ils se sont amendés ou améliorés en post-interventionnel comme suit : acouphène (microchirurgie : 42%, radiochirurgie : 39%), troubles de l'équilibre (microchirurgie : 54%, radiochirurgie : 50%), vertige (microchirurgie : 71%, radiochirurgie : 83%) <sup>191</sup>.

#### IV.2.b.2.2 Préservation du nerf facial (risque de parésie faciale)

##### IV.2.b.2.2.1 Radiochirurgie

###### IV.2.b.2.2.1.1 Résultats

Dans notre série de patients, 4% (1/23) avaient une paralysie faciale périphérique initiale. Nous avons observé 13% (3/21 dont une apparue en complication aiguë) de complication à type de paralysie faciale périphérique, toutes transitoires (résolution sous corticothérapie en 1 à 12 mois), liées à un œdème péri-tumoral. Nous n'avons observé aucune parésie faciale définitive.

Les taux de parésie définitive après radiochirurgie rapportés dans la littérature varient entre 0 et 67% (Tableau 9).

Prasad insiste pour que les taux habituellement rapportés de 17 à 33% de parésies faciales sont désuets.

D'après l'étude de Konziolka et al., le taux de préservation de la fonction du VII est de 79 % (122/155) des patients qui peuvent être évalués et de 85 % (122/144) des patients qui ont une fonction du VII normale avant la procédure.

Une paralysie complète du facial (House-Brackmann Grade 6) n'est survenue que chez des patients qui avaient un déficit pré-existant (grade 3 à 5) et le plus souvent qui avaient eu une résection préalable.

Le taux actuariel de disparition d'un déficit facial à 8 ans était de 63 %.

D'après l'étude de Prasad et al., le taux de survenue de parésie faciale a été de 3/129 (2%) dont un cas de parésie transitoire (apparue à 6 mois, disparue en 6 semaines et liée à une possible tuméfaction avec perte du rehaussement centro-tumoral), un cas de parésie apparue à 1 an et qui a régressé de 80% en 18 mois et enfin un cas apparu à 6 mois, lié à une tuméfaction qui a été, à tort, prise pour une progression tumorale et a conduit à une microchirurgie de rattrapage<sup>162</sup>.

#### IV.2.b.2.2.1.2 Facteurs Pronostiques

Les facteurs pronostiques de souffrance du VII sont, d'après les études multivariées,

- la dose périphérique ( $p < 0,003$ <sup>17, 177, 164</sup>)
- le diamètre tumoral (corrélé à la longueur de nerf inclus dans le volume cible) ( $p < 0,03$ <sup>17</sup>,  $p = 0,01$ <sup>164</sup>)
- collimètre de plus de 18 mm :  $p = 0,001$ <sup>158</sup>,
- l'âge (65 ans :  $p = 0,01$ <sup>158</sup>)
- le fait que la balistique ait été élaborée d'après scanner plutôt que d'après IRM ( $p = 0,006$  avec en univarié 8% vs. 27% ;  $p = 0.0001$ <sup>164</sup>).

Le fait que la radiochirurgie soit réalisée de première intention ou après échec de la microchirurgie semble influencer la capacité d'amélioration d'une parésie du VII. En effet, dans l'étude de Prasad, deux des huit patients qui avaient une parésie faciale initiale et qui ont été traités par radiochirurgie de première intention, ont eu une amélioration neurologique. Aucune amélioration de la fonction du VII n'a été observée dans le groupe où la radiothérapie avait été réalisée après microchirurgie<sup>162</sup>.

#### IV.2.b.2.2.2 Microchirurgie

Les progrès de la microchirurgie en terme de complication neurologique doivent beaucoup à la reconnaissance per-opératoire des nerfs par la surveillance électro-physiologique et les méthodes de réparation du nerf facial ou de réanimation par combinaison entre le nerf facial et le nerf hypoglosse.

Le taux de neuropathie du VII après microchirurgie n'est souvent pas rapporté. Nadol et al. ont noté 4 parésies faciales transitoires (1 an max) sur 14 patients (29%) traités pour de petits schwannomes vestibulaires<sup>182</sup>

Les séries microchirurgicales récentes rapportent de faibles taux (4 à 47%) de parésie invalidante du VII (Grade de House-Brackmann  $\geq 3$ ) chez les patients qui avaient une fonction préopératoire satisfaisante (Grade de House-Brackmann  $\leq 2$ ) malgré la volonté de réaliser une résection complète de la tumeur (35% : 410/910<sup>90</sup>, 23% : 40/173<sup>181</sup>, 47% (45/95 patients revus à un an)<sup>186</sup>, 4% : 2/56<sup>188</sup>). Cela est du à l'excellent taux de conservation anatomique du nerf facial (94%<sup>167</sup>) grâce à l'apport de la surveillance électro-physiologique per-opératoire (utilisée dans 94% des cas selon le registre du neurinome de l'acoustique<sup>167</sup>) et,

en cas de section du VII à la possibilité de retrouver la fonction du facial dans le même temps opératoire ou ultérieurement<sup>90</sup>.

Samii et Matthies ont rapporté l'expérience qu'ils avaient du traitement par micro-chirurgie des schwannomes vestibulaires<sup>90</sup>. Leur revue porte sur 1000 patients opérés de 1978 à 1993. La voie d'abord suboccipitale a été utilisée dans 96% des cas. Le taux de conservation du VII est de 93 % pour un taux de résection complète de 98%. Dans tous les cas de parésie faciale, un programme de suivi et de prise en charge kinésithérapeutique était instauré. Le taux de conservation d'un grade de House-Brackmann de 1 ou de 2 a été de 66% (61/92).

Comme l'ont montré Gormley et al., la taille est un facteur pronostique péjoratif de parésie faciale<sup>169</sup>. Leur voie d'abord chirurgical a été sub-occipital rétro-sigmoïdal transméatale dans 84 % des cas. Leur taux de préservation anatomique du nerf facial était de 98% pour un taux de résection complète de la tumeur de 99%. Le taux de patients qui ont conservé un grade de 1 ou de 2 après microchirurgie était de 77% (133/173) mais était de 96% (64/67) pour les tumeurs de moins de 20 mm alors qu'il n'était que de 38% (10/26) si la tumeur dépassait 40 mm.

Lanman et al. ont rapporté également d'excellents taux de conservation du VII (94%) pour un taux de résection complète de la tumeur de 96%. Et, grâce à la réparation nerveuse en cas d'endommagement, un taux de fonctionnalité neurologique tout aussi bon.

Post et al. ont rapporté des taux de préservation de la fonction du VII sans précédant (89% de House-Brackman grade 0 à 6 mois) pour un taux de résection complète de la tumeur de 89%. La voie d'abord chirurgical était sub-occipitale rétro-sigmoïdale transméatale.

D'après le Registre du neurinome de l'acoustique, le taux de patients ayant un grade de House-Brackmann inférieur à 3 après chirurgie était de 64% (423/666) pour les patients opérés par voie trans-labyrinthique (78% : 269/347 pour les tumeurs de moins de 20mm et 48% : 154/319 pour les tumeurs de plus de 20 mm ) alors qu'il était de 68% (511/751) pour la voie par la fosse postérieure (86% : 344/399 pour les tumeurs de moins de 20 mm et 47% : 167/352 pour les tumeurs de plus de 20 mm)<sup>167</sup>.

#### IV.2.b.2.2.3 Comparaison entre microchirurgie et radiochirurgie

La comparaison entre séries radio et micro chirurgicales est difficile compte tenu des biais de sélection et de la présentation des résultats. La critique généralement exprimée est celle que la population de patients des séries radiochirurgicales a des schwannomes vestibulaires de taille inférieure à trois centimètres (soit un diamètre au niveau de la fosse postérieure de moins de 2 cm).

Comme le rajoute Gormley, la taille aurait un caractère pronostique sur la conservation de la fonction du nerf facial. Il en conclut qu'il faut comparer le taux de préservation du facial aux résultats obtenus sur une population de tumeurs équivalente soit, en ce qui concerne sa série 96% de patients ayant un grade de House-Brackmann de 1 ou 2 en post-opératoire)<sup>185</sup>.

Pollock et al. ont trouvé sur deux cohortes de patients comparables, que le taux de parésie faciale au long cours (Grade de House-Brackmann  $\geq$  2, suivi médian de 36 mois, de 25 à 48 mois) était supérieur après microchirurgie qu'après radiochirurgie (37 vs. 17%  $p < 0,05$ )<sup>175</sup>.

### IV.2.b.2.3 Préservation du nerf trijumeau (risque de neuropathie trigéminal)

#### IV.2.b.2.3.1 Radiochirurgie

##### IV.2.b.2.3.1.1 Résultats

Dans notre série de patients, 13% (3/23) avaient une paresthésie faciale.

Nous avons observé 33% (7/21 dont 2 apparues en complications aiguës) de neuropathies trigéminales dont 2 transitoires.

Le taux de neuropathie trigéminal définitive est donc de 24% (5/21).

Les taux de neuropathies trigéminales rapportés dans la littérature varient de 0 à 59% (Tableau 9).

##### IV.2.b.2.3.1.2 Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques reconnus en études multivariées de neuropathie trigéminal sont

- le diamètre tumoral (surtout dans sa portion extracanaliculaire<sup>182, 17, 162, 178, 177, 164</sup>,
- la dose périphérique<sup>17, 162, 158, 164</sup>
- le nombre d'isocentres de traitement (5 :  $p=0,03$ <sup>158</sup>)
- le fait que la balistique soit élaborée d'après scanner plutôt que d'après IRM ( $p<0,0001$  avec en univarié 8% vs. 36% ;  $p<0,0001$ <sup>164</sup>).

Le risque de neuropathie trigéminal semble être très faible (<5%) si la dose périphérique est inférieure à 14 Gy.

Kondziolka et al. ont rapporté une préservation de la fonction trigéminal pour 73 % des patients évaluables (119/162) et 84 % des patients qui avaient une fonction normale avant la radiochirurgie (119/142). D'après une étude multivariée, le volume tumoral et la dose périphérique étaient pronostiques de complications trigéminales ( $p<0,001$ ). Aucun patient traité pour un schwannome intracanaliculaire n'a présenté de troubles de la sensibilité faciale.

#### IV.2.b.2.3.2 Microchirurgie

Le taux de neuropathie trigéminal est rarement noté mais varie entre 5%<sup>170</sup>, 10% (100/1000)<sup>183</sup> et 22%<sup>175</sup>.

#### IV.2.b.2.3.3 Comparaison entre microchirurgie et radiochirurgie

Pour Pollock et al. le taux de survenue de symptômes de neuropathie trigéminal transitoire ou définitive serait comparable après radiochirurgie ou après microchirurgie (transitoire : microchirurgie 22%, radiochirurgie 32%  $p=0,33$  ; permanent microchirurgie 11% vs. radiochirurgie 14%  $p=0,75$ )<sup>175</sup>.

## IV.2.c Qualité de vie

### IV.2.c.1.1 La durée d'hospitalisation

Le patient après radiochirurgie est libéré le jour même ou le lendemain. En cas de microchirurgie cette durée a été évaluée à 8 jours (4-38) <sup>170</sup>.

Pollock et al. se sont intéressés à deux cohortes de patients traités pour des schwannomes vestibulaires unilatéraux de moins de 3 cm soit par radiochirurgie (47 patients), soit par microchirurgie (40 patients). La durée moyenne d'hospitalisation était significativement plus longue après chirurgie (9,5 jours) que après radiochirurgie (1,4 jours) ( $p < 0,001$ ) expliquant un coût inférieur de la procédure radiochirurgicale ( $p < 0,001$ ) <sup>175</sup>.

### IV.2.c.1.2 Le délai de retour à une vie normale

Les patients ont repris une activité normale ( $p < 0,001$ ) plus tôt après radiochirurgie qu'après neurochirurgie <sup>175</sup>. Au cours du premier mois 75% des patients traités par radiochirurgie avaient repris une activité normale pour seulement 30% des patients traités par microchirurgie.

### IV.2.c.1.3 Evaluation par le patient

Les patients de l'étude de Kondziolka se prêtèrent dans une large proportion (77 % 115/149 des survivants) à l'évaluation subjective de la radiochirurgie en retournant un questionnaire de qualité de vie.

Ils décrivent leur activité comme inchangée dans 68 % des cas, augmentée dans 8 % et diminuée dans 24 %. Quarante deux pourcents répondirent que la radiochirurgie avait satisfait à leur demande (97% de ceux qui avaient déjà été traités par résection chirurgicale et 91 % de ceux qui ne l'avaient pas été).

Selon Pollock et al., seuls 56% des patients traités par microchirurgie auraient pu regagné une activité comparable à celle avant l'intervention sans symptômes post-interventionnels avec au maximum d'occasionnels céphalées, acouphènes, paresthésies ou parésies faciales (House-Brackmann Grade II) pour 75% des patients traités par radiochirurgie ( $p = 0,07$ ) <sup>175</sup>.

### IV.2.c.1.4 Le traitement d'un échec thérapeutique

Un des critères importants d'une modalité thérapeutique est la conséquence pour le patient d'un éventuel échec de ce traitement.

L'argument, développé par certains, est que le rattrapage chirurgical d'une progression tumorale après radiochirurgie est particulièrement techniquement difficile et donc délétère.

Ces observations se font sur seulement 7 patients dont le résumé clinique a été rapporté par Prasad <sup>162</sup>. Il y avait 29% (2/7) de patients porteur de Neurofibromatose 2 (NF2). Trois

patients (43%) avaient eu une microchirurgie avant la radiochirurgie (dont 1 : 14%) du même côté que la radiochirurgie. Deux microchirurgies (66%) avaient été compliquées d'une paralysie faciale complète avec surdité. Cinq patients (71%) avaient une paralysie faciale complète avant chirurgie de rattrapage. Les sept patients avaient une paralysie faciale complète après chirurgie de rattrapage..

D'autres auteurs signalent l'absence de problèmes particuliers liés à l'intervention chirurgicale en territoire irradié par radiochirurgie et la possibilité régulière de préserver le nerf facial <sup>162</sup>.

## IV.2.d Conclusion

### IV.2.d.1 Microchirurgie, radiochirurgie

Le débat bat son plein et, si l'on en juge par le ton souvent provocateur des articles et des commentaires d'article, de façon passionnelle. Certains auteurs s'accordent pour laisser le choix au patient, après l'avoir informé des options thérapeutiques possibles. L'avantage de la chirurgie est ainsi de se "débarrasser" de la tumeur et si possible des symptômes qui y sont liés. Ceux de la radiochirurgie seraient une meilleure préservation de l'audition et une tolérance meilleure en terme de neurotoxicité<sup>155, 175</sup>. Les réserves à l'encontre de la radiochirurgie sont liées au recul insuffisant que l'on a en terme de contrôle tumoral d'un traitement qui a fait la preuve d'une relative bonne tolérance pour des doses inférieures à 16 Gy. S'il s'avérait que les tumeurs reprogressaient après un délai approchant la décennie, nous serions confrontés à la toxicité du traitement de la récurrence en territoire irradié ce qui ferait reconsidérer le rapport actuel du ratio thérapeutique entre radio et micro chirurgie.

Pour Kondziolka

- Les grosses tumeurs (plus de 3 cm de diamètre extra-canaliculaire) ou celles qui nécessitent une décompression du tronc cérébral devant la majoration progressive de déficits neurologiques, doivent bénéficier de neurochirurgie si possible totale mais pas au prix d'un sacrifice d'un nerf.
- Les patients de plus de 70 ans porteurs de petites tumeurs pauci-symptomatiques doivent bénéficier d'une surveillance rapprochée avec une imagerie annuelle et être traités lorsque la tumeur grossit ou devient symptomatique.
- Les patients n'étant pas concernés par les deux classes sus-citées doivent pouvoir choisir entre un traitement neurochirurgical ou radiochirurgical.

La conférence de consensus sur le schwannome vestibulaire, tenue par le National Institutes of Health in the United States en 1991, stipule que le traitement de schwannomes vestibulaires doit être réservé à des équipes expérimentées adeptes d'une prise en charge individualisée et multi-disciplinaire.

Dans le cadre d'une responsabilisation toujours croissante du patient et de son implication dans la décision thérapeutique on peut se poser la question du caractère "éclairé" ou non du choix. Wiegand et Fieckel rapportent ainsi que plus du tiers des patients ont jugé les informations, qu'ils ont reçues avant et après l'opération, trompeuses ou inadaptées<sup>167, 184</sup>.

### IV.2.d.2 La place de la surveillance armée

Charabi et al. dans une autre étude portant sur 123 patients surveillés pendant une moyenne de 3,4 ans ont trouvé une vitesse de croissance du diamètre tumoral allant de 0,1 à 3 cm/an avec une moyenne de 3,2 mm/an<sup>185</sup>.

Charabi et al. précisent toutefois que la politique de surveillance a, pour 75% des patients (21/28) qui pouvaient initialement bénéficier d'une chirurgie avec conservation de l'audition, fait perdre ce bénéfice du à une croissance tumorale ou à une perte de l'audition.

Dans l'étude de Fucci portant sur 119 patients surveillés pour schwannomes vestibulaire de tailles variables pendant une durée moyenne de 2,5 ans (de 5 mois à 8 ans), 70% ne présentèrent pas de majoration de leur taille.

Deen et al. ont surveillé pendant une moyenne de 3,4 ans 68 pts. 58 patients (85%) ne nécessitèrent pas de traitement pendant cette période. 48 tumeurs (71%) ne grossirent pas pendant cette période. La croissance moyenne du diamètre tumoral à un an était significativement supérieure dans le groupe de patients qui nécessitèrent un traitement que dans celui des patients pour lesquels on a poursuivi une surveillance (3 mm vs. 0,36 mm  $p < 0,0001$ )<sup>186</sup>.

La surveillance armée est donc, comme l'a écrit Kondziolka, une option chez les patients âgés (plus de 70 ans) et pauci-symptomatiques.

#### **IV.2.d.3 La place de la radiothérapie stéréotaxique**

La radiothérapie stéréotaxique est une radiothérapie fractionnée qui utilise un moyen de contention précis repositionnable.

Les études rapportant les résultats cliniques de cette méthode restent peu nombreuses et portent sur peu de patients<sup>187, 188, 189</sup>.

Varlotto et al. ont rapporté une série de 12 patients traités par une radiothérapie stéréotaxique de première intention (8 patients) ou après échec d'une résection chirurgicale (4 patients) d'un SV à une dose périphérique de 54 Gy en 27 à 30 fractions de 1,8 Gy réalisées 5 jours par semaine avec un suivi médian de 26 mois (16-44). Le contrôle local a été de 100%. La réponse tumorale a été obtenue dans 25% des cas. Il n'y a pas eu de complication neurologique faciale ou trigéminal autre que la majoration d'une neuropathie trigéminal pré-existante. Les 9 patients qui avaient une audition utile initiale l'ont préservée<sup>187</sup>.

Lederman et al. ont rapporté une série de 38 patients traités par radiothérapie stéréotaxique pour un SV avec un suivi médian de 27 mois. Le contrôle tumoral était de 100 % et la réponse tumorale de 61% pour les tumeurs de diamètre inférieur à 3 cm (14/16) et de 81% pour les tumeurs de diamètre compris entre 3 et 5 cm (13/16)<sup>188</sup>.

Meijer et al. ont rapporté une série de 25 patients traités par une radiothérapie stéréotaxique (13 patients : 5 x 4 Gy, 12 patients : 5 x 5 Gy avec un suivi moyen de 25 mois (12-61). Le contrôle tumoral était de 96% (24/25, une progression à 36 mois). Il n'y eu aucune symptomatologie neurologique faciale ou trigéminal<sup>189</sup>.

La radiothérapie en condition stéréotaxique est donc encore en cours d'évaluation et il est trop tôt pour juger la place qu'elle devrait avoir dans l'arsenal thérapeutique.



## **IV.3 Méningiome**

### **IV.3.a Efficacité**

L'efficacité du traitement des méningiomes a pour critère le contrôle local.

#### **IV.3.a.1 Radiochirurgie**

##### **IV.3.a.1.1 Résultats**

Le taux de contrôle local de notre série a été de 100%.

Le taux de non progression était de 100% (7/7) dont 57% de diminution de volume (4/7) et 43% de stabilité du volume (3/7)/.

Le taux de contrôle local radiologique rapporté dans la littérature varie de 84 à 100% (Tableau 10).

Auteur	app	pts	total (%)	Traitement antérieur			dose périph. médiane (Gy)	dose max moy (Gy)	contrôle local (%)	Evolution (%)			suivi médian (mois)
				chir. (%)	RTE (%)	taille (cc) ou diamètre principal (mm) moy				Dim°	Stable	Progr°	
Kondziolka <sup>190</sup>	GK	99	62	57	5	5 cc (0,2-24)	16 (9-25)	32 (18-50)	93μ	63	32	5	
Morita <sup>191</sup>	GK	88	65	58	7	35 mm (15-53)	16 (12-20)	32 (24-40)	98	68	30	2	
Shafron <sup>192</sup>	L	70	47	46	1	10 cc (0,6-29)	13 (10-20)	NS	100	44	56	0	23 (2-88)
Engenhardt <sup>193</sup>	L	17	76	76	0	40 mm (18-52)	29 (10-50)	36 (12-62)	100 \$	15 \$	85 \$	0	40
Chang <sup>32</sup>	L	24\$\$	84	67	17	7 cc (0,4-22)	18 (14-20)			37	63	0	46 (19-80)
Kondziolka <sup>194</sup>	GK	203£	71	62	9	7 cc (0,2-40)	15 (9-32)	30 (16-63)	67 μμ				42
Hakim <sup>195</sup>	L	127*	69			4 cc (0,2-51)	15 (9-20)	18 (9-25)	84			16	31 (1-80)
Chang <sup>196</sup>	L	55**	78	69	9	7 cc (0,4-28)	18 (12-25)	23 (15-31)	98	29	69	2	48 (17-81)
Notre série	L	7	0	0	0	20 mm (16-24)	19 (15-24)	26 (21-29)	100	57	43	0	21 (2-56)

\$ en excluant 4 patients décédés pendant la surveillance

\$\$ méningiome caverneux

£ méningiomes para-sagittaux

££ pour les méningiomes bénins

\* 17% de méningiome atypique, 12% de méningiome malin et 3% de méningiomatose

\*\* méningiome de la base du crâne

μ Contrôle local clinique (pas de nécessiter de réopérer)

μμ actuariel à 5 ans

GK Gamma Knife

L Linac

Tableau 10 : Efficacité et tolérance de la radiochirurgie de méningiomes intra-cérébraux (revue de la littérature)

Chang et al. ont rapporté une série de 55 patients traités par radiochirurgie (LINAC) pour des méningiomes de la base du crâne <sup>196</sup>. Ils ont observé une amélioration des symptômes neurologiques chez 27% des patients (15/55) et une stabilité neurologique chez 62% des patients (34/55).

Parmi les patients qui présentaient des déficits des nerfs crâniens initiaux, 42% (8/19) ont eu une résolution complète des symptômes et 26% (5/19) une amélioration partielle <sup>196</sup>.

#### IV.3.a.1.2 Facteurs pronostiques de contrôle local

Les facteurs de bon pronostic de contrôle local rapportés dans la littérature sont :

- absence de résection chirurgicale antérieure ( $p=0,02$  <sup>190</sup>). Les 42 patients traités par radiochirurgie exclusive de la série de Kondziolka n'ont pas progressé.
- absence d'histoire de méningiomes multiples ( $p<0,00001$  <sup>190</sup>)
- absence de déficit neurologique pré-existant ( $p=0,002$  <sup>194</sup>)
- volume tumoral inférieur à 7,5 cc ( $p=0,002$  <sup>194</sup>)

### IV.3.a.2 Chirurgie

Le taux de récurrence du méningiome dépend du grade de différenciation histologique et de la qualité de la résection chirurgicale dont Simpson a décrit une classification en 5 grades (cf tableau Simpson/ méningiome). Cette classification dépend de l'impression per-opératoire qu'a le chirurgien. Le grade I, correspondant à une résection totale implique la résection du méningiome dans sa totalité avec son attache durale. L'étude de Simpson, réalisés avant l'apparition du scanner avait rapporté un taux de récurrence par grade, largement sous-évalué <sup>197</sup>.

Le facteur limitant des résections totales est la localisation de la tumeur. Les localisations pour lesquelles ont été rapportés des taux de résecabilité de moins de 60% sont les localisations de la base du crâne (arête sphénoïdale, région para-sellaire, fosse postérieure) <sup>97, 198, 100</sup>.

#### IV.3.a.2.1 Résection totale (Grade I et II de Simpson)

Le contrôle local après résection totale exclusive est de 68 à 80% à 15 ans <sup>97, 98, 99, 100</sup> avec 20% de risque d'une nouvelle intervention <sup>97</sup>.

#### IV.3.a.2.2 Résection sub-totale avec radiothérapie post-opératoire

L'évolution du méningiome est alors inéluctable et le taux de seconde intervention à 15 ans est de 84% <sup>97</sup>. Cela justifie la réalisation d'une radiothérapie externe post-opératoire.

La radiothérapie normo-fractionnée post-opératoire a montré son utilité en cas de résection sub-totale.

Dans une étude rétrospective récente Condra et al., ont trouvé que la survie spécifique et le contrôle local à 15 ans étaient significativement meilleurs après résection sub-totale et

radiothérapie qu'après résection sub-totale exclusive (51 et 30% vs. 86 et 87% ;  $p=0,0003$  et  $p=0,0001$ ).<sup>100</sup> Les autres facteurs pronostiques retrouvés en étude multivariée étaient le type histologique (atypique vs. typique ;  $p=0,0056$ ) et le score de Karnofski ( $\geq 80$  vs.  $<80$  ;  $p=0,015$ ).

Nutting et al. ont rapporté une série de 82 patients traités par chirurgie suivie de radiothérapie normofractionnée<sup>199</sup>. Le contrôle local était de 83% à 10 ans. La localisation tumorale était le seul facteur pronostique de contrôle local en étude multi-variée avec un pronostique péjoratif pour les tumeurs de l'arête sphénoïdale par rapport à la région para-sellaire (contrôle local à 10 ans de 69 vs. 90%, risque relatif : 5,2 [1,7-16,5]). La survie globale actuarielle était de 71% à 10 ans avec comme facteurs péjoratifs en étude multi-variée :

- l'âge supérieur à 50 ans (risque relatif de 4,5 [1,8-11,7]<sup>199</sup>)
- un score de Karnofski inférieur à 70% (risque relatif de 4,6 [2-10,4]<sup>199</sup>)

## IV.3.b Complications

### IV.3.b.1 Complications précoces ( $\leq 3$ mois)

#### IV.3.b.1.1 Radiochirurgie

Nous n'avons pas observé de complications aiguës dans notre série (0/7).

Les seules complications aiguës rapportées dans la littérature sont

- la survenue de nausées qui est peu fréquente (9% : 5/55), transitoire (3jours) et est prévenue par l'administration de corticoïdes et d'anti-émétiques<sup>181</sup>
- des douleurs intolérables liées à la fixation crânienne du cadre stéréotaxique (4% : 2/55)<sup>181</sup>.

#### IV.3.b.1.2 Chirurgie

La mortalité opératoire rapportée dans la littérature varie entre 4 et 16%

	Période d'observation	Nbre de patients	Mortalité (%)	Survie globale
<b>Simpson</b> <sup>182</sup>	1938-1954	242	13	43% (TE) 25% (SE) à 10 ans
<b>Chan et al.</b> <sup>200</sup>	1960-1981	257	4	NS
<b>Mirimanoff</b> <sup>97</sup>	1962-1980	225	7	77% à 10 ans
<b>Pertuiset</b> <sup>201</sup>	1958-1984	353	7	NS
<b>Jan</b> <sup>202</sup>	1974-1982	161	14,3	NS
<b>Kallio</b> <sup>203</sup>	1953-1965	283	16	63% à 15 ans
	1966-1974	341	6	
	1975-1980	311	8	

TE            exérèse complète  
SE            exérèse sub-totale

Tableau 11 : Mortalité opératoire de la chirurgie de méningiome selon une revue de la littérature réalisée par Pourel<sup>204</sup>

## IV.3.b.2 Complications retardées

### IV.3.b.2.1 Radiochirurgie

#### IV.3.b.2.1.1 Résultats

Nous avons observé 14% de complications tardives (1/7) à type de radionécrose symptomatique 6 mois après la radiochirurgie responsable de l'apparition de trois épisodes d'épilepsie partielle. L'évolution a été vers la résolution spontanée de cette radionécrose.

Il n'y a pas eu de décès.

La littérature rapporte un taux variable de complications tardives (Tableau 10):

- déficits transitoires des paires crâniennes dans 2 (2/88<sup>191</sup>) à 18% (10/55<sup>196</sup>) des cas à type d'hypoesthésie trigéminal (11% : 6/55<sup>196</sup>), de diplopie (5% : 3/55<sup>196</sup>) ou de cas associant hypoesthésie trigéminal et parésie faciale (2% : 1/55<sup>196</sup>). Ces complications transitoires étaient apparues avec un délai de 6 à 16 mois et ont complètement disparus dans les 12 mois suivants<sup>196</sup>.

- déficits définitifs (4% : 2/55<sup>181</sup>) à type de parésie oculo-motrice (2% : 2/88<sup>191</sup>), faciale (2% : 1/55<sup>196</sup>), hypoglosse (2% : 1/55<sup>196</sup>), trigéminal (10% : 9/88<sup>191</sup>), visuel à type de cécité (1% : 1/127<sup>195</sup>), ou auditif à type de surdité (1% : 1/127<sup>195</sup>).

- nécrose cérébrale (4% : 2/55<sup>196</sup>).

- oedème cérébral symptomatique dans 2 à 10% des cas (2% (2/127<sup>195</sup>), 5% : 5/99<sup>190</sup>, 10% : 18/185<sup>194</sup>). Ces complications sont apparues dans la période de 3 à 31 mois après la radiochirurgie et étaient à type de déficit neurologique (baisse de la vision transitoire à 6 mois, hémianopsie permanente à 30 et à 31 mois, hémiparésie transitoire à 12 mois, aggravation d'une parésie oculomotrice chez le même patient). Le taux de récupération neurologique était de 40% (2/5 patients) à huit mois<sup>190</sup>.

- décès (2% : 2/127<sup>195</sup>).

Hakim et al. ont rapporté une série de 127 patients traités pour un ou plusieurs méningiomes intra-cérébraux par radiochirurgie par LINAC (155 méningiomes en tout). Les méningiomes étaient bénins dans 106 cas (68%), atypiques dans 26 cas (17%), malins dans 18 cas (12%) et évoluant dans le cadre d'une méningiomatose dans 5 cas (3%). Il y a eu deux décès (2%). Un patient est décédé d'un oedème cérébral diffus alors qu'il avait eu deux méningiomes réséqués et trois méningiomes traités le même jour par radiochirurgie dans le cadre d'une méningiomatose. Le deuxième patient avait un méningiome du troisième ventricule et est décédé d'un oedème thalamique<sup>195</sup>.

#### IV.3.b.2.1.2 Facteurs de risque

La dose semble être un facteur important de complication comme le taux élevé (62%) de complication de l'étude d'Engenhart où la dose périphérique (29 Gy de 10 à 50) en témoigne. La conclusion d'Engenhart était d'ailleurs de ne pas dépasser une dose de 30 Gy et un volume cible de 40 cc.

Les études multivariées de la littérature rapportent comme facteurs de risque de complication :

- l'existence d'un déficit neurologique pré-existant ( $p=0,002$  <sup>194</sup>)
- l'existence d'une chirurgie préalable ( $p=0,02$  <sup>194</sup>)

#### IV.3.b.2.2 Chirurgie et radiothérapie

Nutting et al. ont rapporté une série de 61 patients traités par chirurgie d'exérèse et radiothérapie fractionnée. Dix pour cent (6/61) des patients ont eu une baisse de l'acuité visuelle liée pour 5 patients à une cataracte et pour 1 patient à une rétinopathie <sup>199</sup>.

Il n'y eu aucun cas de neuropathie oculaire ou d'une autre paire crânienne (0/82).

Il y eu 3 cas d'hypopituitarisme qui nécessitèrent une opothérapie substitutive.

### IV.3.c Qualité de vie et satisfaction du patient

Un questionnaire de satisfaction et de qualité de vie a été retourné par 79% des survivants (70/89) après radiochirurgie de méningiome de l'étude de Kondziolka et al. <sup>190</sup>.

Une majorité (74%) des 27 patients qui étaient employés au moment de leur radiochirurgie le sont restés après.

Quatorze pour cent des 35 patients qui n'étaient pas employés au moment de la radiochirurgie ont repris une activité professionnelle.

L'estimation selon les patients de leur activité globale est pour 65% d'entre eux inchangée, 8% augmentée et 27% diminuée.

La radiochirurgie avait satisfait 91% des patients, 96% estimèrent que c'était un traitement efficace et 97% qu'ils conseilleraient ce traitement à leurs proches (3% ne savaient pas).

## **IV.3.d Conclusion**

### **IV.3.d.1 Traiter ou surveiller ?**

La découverte de méningiomes asymptomatiques est de plus en plus fréquente avec l'utilisation croissante du scanner et de l'IRM encéphalique.

En cas de découverte fortuite la décision de surveillance rapprochée des méningiomes est envisageable. Une étude rétrospective a été menée sur 57 patients suivis de la sorte avec un suivi médian de 32 mois (6 mois à 15 ans). Aucun méningiome n'est devenu symptomatique. Parmi les 45 patients qui se sont soumis à une surveillance morphologique sur une période s'étendant de 3 mois à 15 ans, 35 (78%) ont eu une stabilité du méningiome et 10 (22%) ont eu une agmentation du diamètre maximal du méningiome avec une croissance moyenne de 0,24 cm / an (0,2-1)<sup>205</sup>.

La chirurgie est le traitement de référence des patients qui pourront bénéficier sans difficulté (tumeurs de la convexité) d'une résection du méningiome et de sa base durale totale de grade I selon Simpson. Cette situation est présente, toutes localisations confondues, dans environ 64 à 83% des cas<sup>97, 200, 198, 100</sup>.

### **IV.3.d.2 Traitement initial**

#### **IV.3.d.2.1 Résection totale envisageable**

Si le risque de complications post-chirurgical est acceptable, il faut privilégier une chirurgie visant à la résection totale

##### **IV.3.d.2.1.1 Après résection totale**

L'attitude thérapeutique dépend de l'histologie du méningiome.



#### IV.3.d.2.1.1.1 Méningiome bénin

Le taux de récurrence locale d'un méningiome bénin est d'environ 20% à 20 ans.

→ La surveillance est indiquée

#### IV.3.d.2.1.1.2 Méningiome malin

Le taux de récurrence locale d'un méningiome malin est de 50% à 5 ans.

→ Une radiothérapie fractionnée doit être réalisée. Elle pourrait peut-être être combinée à une chimiothérapie de type CAV (Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine)<sup>206</sup>.

#### IV.3.d.2.1.2 Après résection sub-totale

Le taux de récurrence locale est de 90% à 15 ans (100% à 20 ans).

→ Une radiothérapie est indiquée d'autant plus que le patient est jeune.

#### IV.3.d.2.2 Résection totale non envisageable

Il n'y a pas de réponse consensuelle.

Faut-il préférer une chirurgie sub-totale suivie d'une radiothérapie (fractionnée ou radiochirurgie) ou d'une radiothérapie exclusive (fractionnée ou radiochirurgie) ?

La taille et la proximité du volume cible sont les critères permettant de poser l'indication de radiochirurgie. Beaucoup d'auteurs s'accordent à n'indiquer la radiochirurgie en première intention qu'en cas de contre-indications médicales ou de refus d'une neurochirurgie pour de petits méningiomes (volume < 40cc<sup>193</sup>, diamètre principal < 35 mm (Université de Pittsburgh) ou 30 mm (Harvard Medical School), situés à une certaine distance du nerf optique ou du chiasma optique (supérieure à 3 ou 5mm).

### IV.3.d.3 Traitement de rattrapage

D'autres ressources thérapeutiques sont disponibles telles que l'embolisation pré-opératoire qui permet de prévenir le risque hémorragique en cas de tumeur très vascularisées, la chimiothérapie ou l'hormonothérapie en cas de situation palliative.

Forts de leurs essais pré-cliniques sur cultures cellulaires<sup>207</sup> prouvant l'efficacité de l'hydroxyurée sur la croissance cellulaire des méningiomes en induisant l'apoptose, Schrell et al. ont testé l'efficacité de l'hydroxyurée par voie orale (1000 à 1500 mg/jour soit approximativement 20 mg/kg/jour) chez 4 patients porteurs de méningiomes non résecables ou récidivants. Ils ont rapporté une réponse objective chez les 3 patients traités pour un méningiome bénin récidivant après chirurgie (et radiothérapie pour 2) avec un taux de diminution de volume de 15, 60 et 74%. Un patient avait été traité par hydroxyurée dans la foulée d'une sixième résection chirurgicale palliative d'un méningiome malin (grade III de l'OMS). On a observé chez ce patient un contrôle local de 2 ans au moins<sup>207</sup>.

Il faut souligner le très faible nombre de patients traités et se préserver de conclusions hâtives.

L'efficacité de l'hormonothérapie sur les méningiomes a été évaluée compte-tenu de l'existence de récepteurs hormonaux (à la progestérone surtout) au niveau des cellules méningiomateuses. Oura et al. ont rapporté une diminution importante (73%) du volume d'un méningiome présumé chez une patiente traitée par anti-estrogène pour un cancer de l'estomac<sup>208</sup>.

Il y a eu un essai de Phase III randomisé, en double aveugle, comparant la mifépristone (RU 486) à un placebo (SWOG 9005) pour des méningiomes non résecables dont les résultats n'ont pas encore été publiés.

## **IV.4 Métastase cérébrale**

### **IV.4.a Efficacité**

#### **IV.4.a.1 Radiochirurgie**

##### IV.4.a.1.1 Initiale

Les caractéristiques des métastases cérébrales en font des candidats idéaux pour la radiochirurgie : petites, bien définies, sphériques.

Dans notre série le contrôle local était de 53% (10/19) et la survie globale (Figure 11) à 1 an et à 2 ans était selon Kaplan Meier respectivement de 42% (IC95 : 17-68) et 23% (0-47). La survie médiane était de 11 mois

La cause du décès a été rapportée pour 6 des 10 décès observés (60%). Les décès avaient une cause neurologique dans 67% (4/6) dont trois ré-évolutions cérébrales et une méningite carcinomateuse.

Selon la littérature, la radiochirurgie permet un contrôle local de 61 à 100%, une survie médiane de 5,5 à 13 mois (Tableau 12) et une survie indépendante (avec KPS  $\geq$  70) médiane de 10 mois.

Auteur	app	pts	M+	WBI (%)	dose WBI moy.	taille moy	maladie systémique (%)	dose moy. RS (Gy)	survie médiane. (mois)	Survie actuarielle à 1-2 ans (%)	causes neuro. de décès (%)	contrôle local (%)	suivi med (mois)
Grob <sup>209</sup>		35	70	0		18 mm			8				
Payne <sup>210</sup>	GK	21	37	25	35	4 cc (0,1-51)	67	20 (10-40)	8		NS	100	21 (3-63)
Muacevic <sup>211</sup>	GK	56	56	0				21 (14-27)	8,5	43-NS	39		
Kondziolka <sup>107</sup>	GK	13	33	100			62	16	11			NS	
Pirzkall <sup>212</sup>	L	236	311	33	NS	20 mm $\mu$ (3-38)	68	NS	5,5		NS	92%	
		158		0	NS	20 mm $\mu$ (3-38)	68	20	NS	19-NS	NS	NS	
		78		100	NS	20 mm $\mu$ (3-36)	67	15	NS	30-NS	NS	NS	
Breneman <sup>213</sup>	L	84	177	5	NS	NS	45	16 (10-22)	10,5		NS	NS	
Joseph <sup>214</sup>		120	189	83	NS	5 cc (0,1-44)	65	27 (10-35)	8		NS	NS	
Bindal <sup>215</sup>		31		71		2 cc (0,4-8)	42	19 (17-22)	7,5	27-NS	50	61	
Auchter <sup>216</sup>	L	122	122	96	37,5 $\mu$	3 cc $\mu$ (0,04-27)	\$\$	17 (10-27)	13	53-30	25	86	30
Buatti <sup>217</sup>	L	25	28	48	40 $\mu$	11 cc (1-22)	NS	14 (10-15)	12		NS	84	
Shiau <sup>218</sup>	GK	100	219	24	30-40	1 cc (0,02-31)		18 (10-22)	11		NS	85	
Moriarty <sup>219</sup>	L	353	643			2,5 cc		15	10,5			90	
Flickinger <sup>220</sup>	GK	116	116	56	34	19 mm (3-36)	NS	17 (8-30)	11	45-NS #	NS	85	
Somaza <sup>221</sup>	GK	23	32	100		2,5 cc		16	9 **			97	12
Engenhardt <sup>222</sup>	L	69	102	14	***	12 cc (0,5-82)	68	17 (12-40)	6			95	
Fuller <sup>223</sup>	L	27	47	37		4-40 mm	67	25 (16-35)	8				5 (1-17)
Adler <sup>224</sup>													
Chen <sup>225</sup>	GK	45 \$	80	22		0,4 cc (0,01-30)	58	20 (14-26)	7	78-NS #	39	90	
Sneed <sup>226</sup>	GK	62	>114	0	~	4 cc (0,2-23)	63	18 (15-22)	11,3	48-NS	19	79	
		43	>106	100	30-45	6 (0,5-26)	51	17 (15-22)	11,1	46-NS	28	84	
Mehta <sup>227</sup>	L	40	58	62	30 (10)	5 cc (0,2-31)	NS	18 (12-37)	6,5	25-NS	25	82	7 (6-NS)
Notre série	L	19	23	74	30 $\mu$	23 mm (10-35)	NS	18 (4-25)	11	42-23	67	53	9 (1-57)

\* que des mélanomes

\*\* après diagnostic

\*\*\* M+ inopérables

$\mu$  médiane

\$ récidive de métastases cérébrales initialement traitées par radiochirurgie

\$\$ 52% des patients avaient des métastases systémiques, 21% avaient une tumeur primitive évolutive

# environ, déduit d'une courbe

Tableau 12 Efficacité et tolérance de la radiochirurgie de Métastases cérébrales (revue de la littérature)

#### IV.4.a.1.2 De rattrapage

Chen et al. ont rapporté une série de 45 patients, initialement traités par radiochirurgie pour des métastases cérébrales histologiquement prouvées qui ont eu un traitement de rattrapage radiochirurgical de nouvelles métastases cérébrales (1 à 5) apparues en dehors du volume initialement irradié. Leur score de Karnofsky, au moment de cette nouvelle radiochirurgie, devait être  $\geq 70$  <sup>225</sup>.

Trente-quatre patients eurent une radiochirurgie, 10 en eurent deux et 1 patient en eut trois (et est toujours en vie 4 ans après sa première radiochirurgie). La dose périphérique moyenne était de 20 Gy (14-26). Un total de 176 métastases a été traité. Vingt patients (20/45 : 44%) avaient un cancer systémique évolutif. Neuf patients (9/45 : 20%) avaient eu une radiothérapie d'encéphale in-toto avant leur rattrapage radiochirurgical. Dix patients en eurent une après leur radiochirurgie de rattrapage.

La survie médiane après la première radiochirurgie de rattrapage était de 28 semaines. Quatre patients (4/45 : 9%) eurent une chirurgie pour nécrose radio-induite. Trente neuf pourcent des décès pendant l'étude (13/33) sont liés à une cause cérébrale (méningite carcinomateuse, maladie poly-focale intra-parenchymateuse).

Quatre-vingt neuf pourcent des tumeurs pour lesquelles on a un suivi radiologique (84% des tumeurs) n'ont pas présenté de signe de progression. L'absence de progression actuarielle à un an était de 94%.

Aucun facteur pronostique de survie ou d'absence de progression n'est rapporté après rattrapage radiochirurgical. Les auteurs ont conclu que la radiochirurgie est un traitement qui peut être répété en cas d'apparition de nouvelles métastases à distance avec comme bénéfique un gain en survie.

Shirato et al. ont rapporté une série de 14 patients ayant reçu une radiochirurgie de rattrapage. Cinq d'entre eux (36%) durent être traités à nouveau pour un échappement (dont trois par radiochirurgie) <sup>228</sup>.

#### IV.4.a.1.3 Association radiochirurgie et radiothérapie d'encéphale in-toto

##### IV.4.a.1.3.1 L'apport de la radiochirurgie à la radiothérapie d'encéphale in-toto

L'association d'une radiochirurgie à une radiothérapie d'encéphale in-toto améliore le contrôle local cérébral <sup>107</sup>.

Kondziolka et al ont montré grâce à une étude randomisée que l'association d'une radiochirurgie et d'une radiothérapie d'encéphale in-toto permet un contrôle local très largement supérieur à celui de la radiothérapie encéphalique in-toto (30 Gy/ 12 fractions) seule pour les patients porteurs de 2 à 4 petites (<25mm) métastases cérébrales (temps médian avant échec local passe de 6 à 36 mois grâce à l'ajout de la radiochirurgie,  $p=0,0005$ ). L'étude a du être interrompue après analyse intermédiaire (27 patients) <sup>107</sup>. Il existait déjà une tendance à un bénéfice en survie globale (survie médiane 11 vs. 7,5 mois ;  $p=0,22$ ).

#### IV.4.a.1.4 L'apport de la radiothérapie d'encéphale in-toto à la radiochirurgie

Dans notre série, une radiothérapie d'encéphale in-toto a été réalisée dans 74% des cas (14/19) avec une dose médiane de 30 Gy en 12 fractions (2,5-40).

Selon la littérature, l'association d'une radiothérapie d'encéphale in-toto à une radiochirurgie peut améliorer le contrôle

- cérébral (actuariel à 1 an 69 vs. 28% ;  $p=0,008$  <sup>226</sup>)
- local de la métastase cérébrale (étude de facteurs pronostiques en multivarié  $p=0,01$  <sup>220</sup> mais cela n'a pas été retrouvé dans les autres études (actuariel à 1 an 79 vs. 71% ;  $p=0,3$  <sup>226</sup> ; actuariel à 1 an 92 vs. 89% ;  $p=0,13$  <sup>212</sup>)

mais elle n'améliore pas la survie

- médiane (11,3 vs. 11,1 mois,  $p=0,8$  <sup>226</sup>)
- actuarielle à 1 an (30 vs. 19%,  $p=0,75$  <sup>212</sup>)
- médiane (30 vs. 23 semaines,  $p=0,22$  <sup>225</sup>)

#### IV.4.a.1.5 Facteurs pronostiques

Les études multivariées rapportées dans la littérature ont trouvé différents facteurs pronostiques.

##### IV.4.a.1.5.1 De réponse tumorale

- le site du cancer primitif ou son histologie ( $p = 0,047$ ) avec une réponse tumorale la plus grande pour les cancers du sein et celle la plus faible pour les cancers colo-rectaux <sup>216</sup>.

##### IV.4.a.1.5.2 De contrôle local

- la dissémination systémique est associée à un taux plus faible ( $p = 0,02$ ) de récurrence locale certainement lié au risque supérieur de décès liés à une progression systémique du cancer <sup>216</sup>.
- le type histologique avec une meilleure survie globale pour les métastases de mélanomes ou de cancers rénaux ( $p = 0,0003$  <sup>220</sup>).
- une dose de radiochirurgie élevée ( $p = 0,0001$ ) notamment supérieure à 18 Gy <sup>218</sup>.
- une prise de contraste homogène ( $p = 0,008$ ) <sup>218</sup>. Cela pourrait s'expliquer par la présence de cellules hypoxiques en cas de rehaussement hétérogène ou en bague.
- un délai important entre les diagnostics de tumeur primitive et de métastases cérébrales

#### IV.4.a.1.5.3 de survie globale et survie indépendante (KPS $\geq$ 70)

- le score de KPS (fig 2 p31) est un facteur de survie globale prolongée ( $p < 0,0001$  <sup>216, 214</sup> ;  $p < 0,05$  <sup>212</sup>).
- la dissémination métastatique (avec une survie médiane qui passe de 42 semaines en cas de dissémination à 78 semaines si le seul site métastatique était cérébral ( $p = 0,008$ ) <sup>216</sup> , ou de 7,5 vs. 14 mois <sup>107</sup>).
- le délai de survenue de métastase cérébrale après le diagnostic de cancer primitif ou celui de récurrence de métastase cérébrale est un facteur retrouvé avec un seuil de 1 an ( $p=0,047$ ) (fig 3 p1165) <sup>217</sup>.
- le type histologique avec une meilleure survie globale pour les métastases d'origine mammaires ( $p = 0,004$  <sup>220</sup>).
- le nombre de métastases cérébrales (inférieur à 3 (médiane 37 vs. 14 semaines,  $p < 0,002$ ) <sup>214</sup> ; 1 vs. 2. vs. 3-4 vs.  $\geq 5$  ;  $p < 0,05$  <sup>226</sup>).

### IV.4.a.2 Chirurgie d'exérèse

#### IV.4.a.2.1 Résultats

Dans la littérature (Tableau 13), le taux de

- survie globale varie entre 6 et 16 mois
- contrôle local varie entre 69 et 88%

Auteurs	pts	M+	WBI (%)	dose WBI en Gy (nbre de fractions)	maladie systémique (%)	mortalité à 1 mois (%)	survie globale médiane (mois)	survie indép. méd. (semaines)	survie actuarielle à 1 an	causes neuro. du décès (%)	contrôle local (%)
Patchell <sup>103</sup>	25	25	100	36 (12)			10	38			
Noordijk <sup>108</sup>	32	32	100	40 (20)	21	9	10	33		35	
Bindal <sup>229</sup>	26	55	100	30 (10)		4	14		58	19	69
Mintz <sup>230</sup>	41	41	100	30 (10)	73	10	5,6	NS			NS
Muacevic <sup>211</sup>	52	52	100	40 (20) + 10 (5)		2	16		53	37	88
Wronski <sup>231</sup>	91	> 106	54	30 (10)			6,7 \$				

WBI : Whole brain Irridation : radiothérapie d'encéphale in-toto  
Indép : indépendante  
Méd : médiane  
\$ que des mélanomes

Tableau 13 : :Efficacité e tolérance de la chirurgie et métastases cérébrales (revue de la littérature)



#### IV.4.a.2.2 Association microchirurgie et radiothérapie d'encéphale in-toto

##### IV.4.a.2.2.1 L'apport de la chirurgie d'exérèse à la radiothérapie d'encéphale in-toto

La question est encore débattue compte tenu des conclusions contradictoires apportées par les trois études randomisées comparant radiothérapie d'encéphale in-toto à radiothérapie d'encéphale in-toto plus chirurgie d'exérèse qui sont parues dans la littérature avec pour premier auteur Patchel<sup>103</sup>, Noordijk<sup>108</sup> et Mintz<sup>230</sup> (Tableau 13).

Les patients avaient une métastase cérébrale unique, isolée ou non, de tout cancer solide qui ne soit pas un lymphome, une tumeur testiculaire ou un cancer pulmonaire à petites cellules. Ils avaient un état général conservé (KPS  $\geq$  70<sup>103</sup> ou OMS  $\leq$  2<sup>108</sup> ou KPS  $\geq$  50<sup>230</sup>). Ils ne devaient pas avoir déjà eu de radiothérapie encéphalique, d'antécédents de métastases cérébrales ou d'indication à une chirurgie urgente de décompression. L'adjonction d'une chirurgie d'exérèse avait lieu dans les deux à quatre semaines précédant la radiothérapie d'encéphale in-toto (30 Gy en 10 fractions<sup>230</sup>, 36 Gy en 12 fractions<sup>103</sup> ou 40 Gy en 20 fractions<sup>108</sup>) avec une corticothérapie concomitante.

L'étude de Mintz a stratifié les patients selon le type de cancer (poumon ou non), la taille des métastases (<3 vs.  $\geq$  3 cm), l'extension de la maladie (pas de signe d'évolution systémique, signe d'évolution de la tumeur primitive, signe d'évolution de la tumeur primitive et de métastases systémiques).

L'adjonction d'une chirurgie d'exérèse à la radiothérapie d'encéphale in-toto a significativement amélioré la survie globale et indépendante selon les études de Patchel et de Noordijk mais pas selon celle de Mintz et le contrôle local cérébral selon l'étude de Patchell.

- Survie globale (10 mois vs. 6 mois,  $p = 0,04$ <sup>108</sup> ; 40 semaines vs. 15 semaines,  $p < 0,01$ <sup>103</sup> et 5,6 vs. 6,3 mois,  $p = 0,24$ <sup>230</sup>).

- Survie indépendante définie par Patchell comme un KPS  $\geq$  70 (38 semaines vs. 8 semaines,  $p < 0,005$ <sup>103</sup>, 30 semaines vs. 14 semaines  $p = 0,06$ <sup>108</sup>). La proportion de journées de vie indépendantes (KPS  $\geq$  70) et le score de qualité de vie de Spitzer sont comparables dans les deux bras de l'étude de Mintz<sup>230</sup>.

L'adjonction d'une chirurgie d'exérèse à la radiothérapie d'encéphale in-toto a significativement amélioré

- le contrôle local cérébral selon Patchel (20/25 : 80% vs. 11/23 : 52% ;  $p < 0,02$ <sup>103</sup>).

Selon Noordijk, il semblerait que le bénéfice de la chirurgie n'était lié qu'au sous-groupe de patients chez qui il n'existait pas de signe d'évolution systémique du cancer avec une différence de survie globale médiane alors très significative (12 vs. 7 mois,  $p = 0,02$ ) alors que lorsqu'il y avait des signes d'évolution systémique la survie était courte quel que soit le traitement (5 mois,  $p = 0,91$ )<sup>108</sup>.

Bindal et al. ont rapporté une série de 26 patients traités par résection chirurgicale de métastases cérébrales multiples. La survie globale médiane de ces patients était comparable à celle d'un groupe de patients appariés (cancer primitif, délai entre les diagnostics de cancer primitif et de métastases cérébrales, signe d'évolution systémique du cancer) opérés pour une métastase cérébrale unique (14 mois). Ils ont conclu à l'élargissement possible des indications

de résection chirurgicale aux patients porteurs de métastases cérébrales multiples à condition de réaliser une exérèse de toutes les métastases <sup>229</sup>.

#### IV.4.a.2.2.2 L'apport de la radiothérapie d'encéphale in-toto à la chirurgie d'exérèse

Patchell et al. ont rapporté une étude randomisée selon laquelle la radiothérapie d'encéphale in-toto, associée à la résection chirurgicale améliorait le contrôle cérébral local et à distance mais pas la survie <sup>232</sup>.

#### IV.4.a.2.3 Facteurs pronostiques

D'après les études multivariées, les facteurs pronostiques de contrôle local cérébral étaient

- la chirurgie ( $p < 0,0001$  <sup>103</sup>)
- le fait qu'il n'existait pas de maladie disséminée ( $p < 0,0004$  <sup>103</sup>).

Ceux de la survie globale étaient

- la chirurgie ( $p < 0,04$  <sup>103</sup>)
- le fait qu'il n'existait pas de maladie disséminée ( $p < 0,02$  <sup>103</sup>,  $p = 0,006$  <sup>230</sup>),
- le jeune âge ( $p < 0,01$  <sup>103</sup>,  $p = 0,003$  <sup>108</sup>)
- le délai entre le diagnostic de la tumeur primitive et celui de la métastase cérébrale ( $p < 0,04$  <sup>103</sup>).

Ceux d'une survie spécifique (décès liés à une cause neurologique) et d'une survie indépendante (survie avec un score de Karnofsky  $\geq 70\%$ ) étaient

- la chirurgie ( $p < 0,0008$  <sup>103</sup>)
- l'absence de dissémination de la maladie ( $p < 0,002$  <sup>103</sup>).

La chirurgie ne diminuait pas le risque de métastase cérébrale ailleurs dans le cerveau.

### IV.4.a.3 Chirurgie ou radiochirurgie ?

Nous n'avons à notre disposition que des études rétrospectives aux conclusions contradictoires.

Bindal et al <sup>215</sup> ont étudié de façon rétrospective deux cohortes de patients traités par radiochirurgie (31 patients) ou chirurgie (62 patients) pour des métastases cérébrales. Les deux cohortes étaient appariées en fonction de l'âge, du sexe, du score de Karnofsky, du délai de survenue des métastases cérébrales, du type histologique et du nombre de métastases. La radiochirurgie a délivré une dose médiane de 18,7 Gy (17-22).

La différence entre la cohorte chirurgicale et radiochirurgicale selon le test de Log-Rank était en faveur de la chirurgie en terme de

- survie globale (survie médiane 16,4 mois et survie à un an 58% vs. survie médiane 7,5 mois et survie à un an 27% ;  $p = 0,004$ )
- contrôle local (absolu de 87% vs. absolu de 95% ;  $p = 0,0001$ )
- taux de décès neurologiques (19 vs. 50% ;  $p = 0,04$ )

Il n'y avait pas de différence significative entre les cohortes en terme de

- décès liés à une cause systémique n'est pas statistiquement significative ( $p=0,28$ )
- contrôle cérébral à distance n'est pas statistiquement significative (taux de contrôle à distance à un an de 75 pour la chirurgie vs. 69% pour la radiochirurgie ;  $p=0,85$ )

Les auteurs ont conclu à une supériorité de la chirurgie qui devrait selon eux faire réserver la radiochirurgie aux contre-indications chirurgicales ou médicales d'exérèse<sup>215</sup>.

Muacevic et al. ont étudié de façon rétrospective deux cohortes de patients traités par radiochirurgie ( 56 patients) ou chirurgie et radiothérapie d'encéphale in-toto (52 patients) pour des métastases cérébrales uniques accessibles à une radiochirurgie<sup>212</sup>. Les deux cohortes n'étaient pas différentes en terme d'âge, de sexe, de score de Karnofsky, de délai de survenue des métastases cérébrales, de type histologique. La cohorte chirurgicale avait des métastases plus grandes que la série radiochirurgicale (diamètre moyen 2,7 vs. 2,1 cm ;  $p<0,001$ ). Il y avait plus de maladie avec dissémination systémique dans la cohorte radiochirurgicale que dans celle chirurgicale sans que la différence ne soit significative (57 vs. 52% ;  $p=0,42$ ). Une corticothérapie a été administrée plus souvent (100 vs. 38%) et plus longtemps (médiane de 8 vs. 2 semaines ;  $p<0,01$ ) dans la cohorte chirurgicale que radiochirurgicale.

La radiothérapie d'encéphale in-toto a délivré 40 Gy en 20 fractions et a été complétée par une dose de 10 Gy en 5 fractions au lit tumoral.

La radiochirurgie a délivré une dose médiane de 21 Gy (14-27).

La différence entre la cohorte chirurgicale et radiochirurgicale selon le test de Log-Rank était en faveur de la chirurgie en terme de

- contrôle cérébral à distance si l'on ne considère pas le traitement de rattrapage (taux de contrôle à distance à un an de 90 vs. 68% ;  $p=0,0025$ ). Si l'on considère le traitement de rattrapage, qui n'a pu être effectué que chez les patients initialement traités par radiochirurgie (5/11), la différence n'est pas statistiquement significative (taux de contrôle à distance à un an de 90 vs. 75% ;  $p=0,21$ )

Il n'y avait pas de différence significative entre les cohortes en terme de

- survie globale (survie médiane 68 semaines et survie à un an 53% pour la chirurgie vs. survie médiane 35 semaines et survie à un an 43% pour la radiochirurgie;  $p=0,19$ )
- taux de décès neurologiques (37 vs. 39% ;  $p=0,3$ )
- décès liés à une cause systémique ( $p=0,21$ )
- contrôle local (absolu de 88% avec un contrôle local à un an de 75% pour la chirurgie vs. absolu de 95% avec un contrôle local à un an de 85% pour la radiochirurgie ;  $p=0,49$ )

Muacevic a fait remarquer que si la survie neurologique était comparable entre les deux groupes, la survie globale est sensiblement meilleure dans le groupe chirurgical. Il émettait l'hypothèse que cela était lié au taux moins important dans le groupe chirurgical de dissémination systémique avec comme corollaire une survie systémique meilleure. Sa conclusion était celle de l'équivalence entre ces deux options thérapeutiques.

## **IV.4.b Complications**

### **IV.4.b.1 Complications aiguës ( $\leq 3$ mois)**

#### IV.4.b.1.1 Radiochirurgie

Nous avons observé, dans notre série, 16% (3/19) de complications aiguës. Le décès est survenu dans le mois suivant la complication chez un patient (5% : 1/19).

Le taux de mortalité varie, selon la littérature, entre 0% <sup>215, 107</sup> et 2% (1/56 de cause inconnue <sup>212</sup>).

Le taux de morbidité (premier mois) est de 8% (4/56 <sup>212</sup>) à type de crises d'épilepsie, de nausées, d'hémorragie intratumorale (dont le lien de causalité avec la radiochirurgie ne peut pas être établi).

#### IV.4.b.1.2 Chirurgie

Le taux de mortalité du premier mois varie, selon la littérature (Tableau 13), entre 2% (1/52 de méningite <sup>212</sup>) et 10% <sup>230</sup>.

Le taux de morbidité (premier mois) varie, selon la littérature, entre 5% (3/62 <sup>215</sup>) et 8% (4/52 <sup>212</sup>, 7/84 <sup>213</sup>). Les complications citées sont l'hydrocéphalie, la psychose aiguë, la pneumonie, l'hématome, l'abcès, l'aggravation des symptômes neurologiques.

#### IV.4.b.1.3 Radiochirurgie ou chirurgie + radiothérapie d'encéphale in-toto

Selon l'étude de Muacevic et al., le taux de mortalité et de morbidité n'est pas significativement différent entre les patients traités par radiochirurgie et ceux traités par l'association chirurgie-radiothérapie d'encéphale in-toto (9 et 2% vs. 8 et 2% ;  $p=0,1$ ) <sup>212</sup>.

La littérature rapporte 3% (3/116) <sup>220</sup> à 10% (3/31) <sup>215</sup> d'hémorragie intra-tumorale.

### **IV.4.b.2 Complications tardives ( $> 3$ mois)**

#### IV.4.b.2.1 Radiochirurgie avec ou sans Radiothérapie d'encéphale in-toto

Nous avons observé, dans notre série, 11% de complications tardives (2/18)

Selon la littérature, le taux de radionécrose symptomatique varie de 0% <sup>212</sup>, 1% (1/116) <sup>220</sup>, 2% (2/84) <sup>213</sup>, 6% (6/105) <sup>226</sup>, 13% (4/31) <sup>215</sup> nécessitant parfois une décompression chirurgicale (1% <sup>220</sup>, 2% <sup>226, 213</sup>).

Celui d'œdème radio-induit péri-tumoral varie de 3% <sup>220</sup> à 18% <sup>212</sup> dans les 2 à 4 mois.

#### IV.4.b.2.2 Radiothérapie d'encéphale in-toto

Elle est associée à un risque de neurotoxicité retardée à type de démence<sup>233, 234</sup>.

#### IV.4.b.2.3 Chirurgie

La littérature n'en rapporte pas.

### IV.4.c Qualité de vie

#### Radiochirurgie avec ou sans Radiothérapie d'encéphale in-toto ?

Sneed et al. rapportent que dans leur étude comparant la radiochirurgie seule ou associée à une radiothérapie d'encéphale in-toto 7 des 8 patients pour qui était noté une perte de mémoire avaient eu le traitement combiné et que en revanche les 3 patients qui travaillaient encore avaient tous eu une radiochirurgie seule. Ils conviennent que ces informations sont dénuées de rigueur statistique mais suggèrent que, malgré l'absence d'information scientifique rapportée dans la littérature, l'impression clinique est que la radiothérapie d'encéphale in-toto est responsable de diminution des facultés intellectuelles<sup>226</sup> et qu'une radiochirurgie seule serait dépourvue de ces effets secondaires.

#### IV.4.d Conclusion

Compte-tenu de l'absence de preuve d'une plus grande efficacité de la microchirurgie par rapport à la radiochirurgie et de la très bonne tolérance de celle-ci, il paraît licite de proposer l'association radiochirurgie - radiothérapie d'encéphale in-toto en première intention dans le cadre du traitement de métastases cérébrales pour des patients dont qualité de vie doit être privilégiée en priorité.

## V CONCLUSION

La radiochirurgie par LINAC réalisée au site hospitalo-universitaire de Nancy a retenue comme indication thérapeutique pendant la période étudiée (1992 à 1999) les quatre indications suivantes : Malformations artério-veineuses, Schwannomes vestibulaires, méningiomes et métastases cérébrales. Les résultats observés en terme d'efficacité et de tolérance sont homogènes à ceux de la littérature. Ils confirment la place de cette technique qui présente l'intérêt d'une mortalité nulle, d'une morbidité faible et à l'efficacité certaine.

Le site hospitalo-universitaire de Nancy va pouvoir bénéficier dans les années à venir d'améliorations telles que l'utilisation de

- l'IRM dans la détermination du volume cible
- cadre stéréotaxique repositionnable pour la réalisation d'un traitement de radiothérapie stéréotaxique précis pour les métastases cérébrales
- multifaisceaux statiques avec microcollimateur multilames (premier traitement réalisé le 10/03/00)
- l'arthérapie avec microcollimateur multilames avec adaptation de la forme du champ à la projection du volume cible sur un plan perpendiculaire à l'incidence du faisceau et ceci tout au long de la course de rotation du bras du LINAC
- éventuellement l'utilisation de multifaisceaux statiques avec modulation de l'intensité à l'intérieur des champs par un mouvement des lames du microcollimateur multilames pendant l'irradiation (IMRT en mode dynamique)

## **BIBLIOGRAPHIE**



- 1 Barcia-Salorio JL, Hernandez G, Broseta J, Gonzalez-Darder J, Ciudad J: Radiosurgical treatment of carotid-cavernous fistula. *Appl Neurophysiol*, 1982, 45, 520-22
- 2 Barcia-Salorio JL, Barcia JA, Hernandez G, Lopez-Gomez L: Radiosurgery of epilepsy: Long term results. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1994, 62, 111-13
- 3 Betti OO, Derechinsky VE: Hyperselective encephalic irradiation with a linear accelerator. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1984, 33, 385-90
- 4 Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Avanzo RC, Marchetti C, Chierogo G, Zanardo A. External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery*, 1985, 16:2, 154-60
- 5 Hartmann GH, Bauer-Kirpes B, Serago CF, Lorenz WJ. Precision and accuracy of stereotactic convergent beam irradiations from a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 28:2, 481-92
- 6 Luxton G, Petrovich Z, Jozsef G, Nedzi LA, Apuzzo ML. Stereotactic radiosurgery: principles and comparison of treatment methods. *Neurosurgery*, 1993, 32:2, 241-59
- 7 Ludewigt BA, Chu WT, Phillips MH, Renner TR. Accelerated helium-ion beams for radiotherapy and stereotactic radiosurgery. *Med Phys*, 1991, 18:1, 36-42
- 8 Fabrikant JI, Levy RP, Steinberg GK, Phillips MH, Frankel KA, Lyman JT, Marks MP, Silverberg GD. Charged-particle radiosurgery for intracranial vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am*, 1992, 3:1, 99-139
- 9 Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT. Charged-particle radiosurgery of the brain. *Neurosurg Clin N Am*, 1990, 1:4, 955-90
- 10 Stelzer K, Griffin B, Eskridge J, Eenmaa J, Mayberg M, Hummel S, Winn HR. Results of neutron radiosurgery for inoperable arteriovenous malformations of the brain. *Med Dosim*, 1991, 16:3, 137-41
- 11 Phillips MH, Frankel KA, Lyman JT, Fabrikant JI, Levy RP. Comparison of different radiation types and irradiation geometries in stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 18:1, 211-20
- 12 Larsson B, Leksell L, Rexed B: The use of high-energy proton for cerebral surgery in man. *Acta Chir Scand*, 1963, 125, 1-6
- 13 Kjellberg RN: Stereotactic Bragg peak proton radiosurgery method, in Szikla G (ed): *Stereotactic Cerebral Irradiation*. Amsterdam, Elsevier, 1979, pp 93-100
- 14 Kondziolka D, Dempsey PK, Lunsford LD, Kestle JR, Dolan EJ, Kanal E, Tasker RR. A comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography for stereotactic coordinate determination. *Neurosurgery*, 1992, 30:3, 402-6
- 15 Gerdes JS, Hitchon PW, Neerangun W, Torner JC. Computed tomography versus magnetic resonance imaging in stereotactic localization. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1994, 63:1-4, 124-9
- 16 Noorbehesht B, Fabrikant JI, Enzmann DR. Size determination of supratentorial arteriovenous malformations by MR, CT and angio. *Neuroradiology*, 1987, 29:6, 512-8
- 17 Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC. Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med*, 1998, 339:20, 1426-33
- 18 Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Dose and diameter relationships for facial, trigeminal, and acoustic neuropathies following acoustic neuroma radiosurgery. *Radiother Oncol*, 1996, 41:3, 215-9
- 19 Alexander E 3rd, Kooy HM, van Herk M, Schwartz M, Barnes PD, Tarbell N, Mulkern RV, Holupka EJ, Loeffler JS. Magnetic resonance image-directed stereotactic neurosurgery: use of image fusion with computerized tomography to enhance spatial accuracy. *J Neurosurg*, 1995, 83:2, 271-6

- 
- 20 Phillips MH, Kessler M, Chuang FY, Frankel KA, Lyman JT, Fabrikant JI, Levy RP. Image correlation of MRI and CT in treatment planning for radiosurgery of intracranial vascular malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 20:4, 881-9
  - 21 Thomson ES, Clegg P. Cranial stereotactic multiple arc radiotherapy; treatment planning using angiographic images. *Br J Radiol*, 1992, 65:772, 317-20
  - 22 Spiegelmann R, Friedman WA, Bova FJ. Limitations of angiographic target localization in planning radiosurgical treatment. *Neurosurgery*, 1992, 30:4, 619-23
  - 23 Bischof M, Christ G, Major J, Becker G, Nusslin F. Treatment planning for bicentric stereotactic irradiation *Radiother Oncol*, 1996, 38:1, 77-80.
  - 24 Ramani R, O'Brien PF, Davey P, Schwartz ML, Young CS, Lightstone AW, Mason DL. Implementation of multiple isocentre treatment for dynamic radiosurgery. *Br J Radiol*, 1995, 68:811, 731-5
  - 25 Lefkopoulos D, Schlienger M, Merienne L, Levrier M, Touboul E. The associated targets methodology and the multi-isocenters radiosurgery treatment planning system Artemis-3D. *Bull Cancer Radiother*, 1994, 81:2, 111-25
  - 26 Lam CF, Zhu JG, Fenn JO, Jenrette JM 3rd. Treatment planning optimization for multiple arcs stereotactic radiosurgery using a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33:3, 647-57
  - 27 Luxton G, Jozsef G. Single isocenter treatment planning for homogeneous dose delivery to nonspherical targets in multiarc linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31:3, 635-43
  - 28 Leavitt DD, Gibbs FA Jr, Heilbrun MP, Moeller JH, Takach GA Jr. Dynamic field shaping to optimize stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21:5, 1247-55
  - 29 Adler JR Jr, Murphy MJ, Chang SD, Hancock SL. Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery*, 1999, 44:6, 1299-306
  - 30 Chang SD, Murphy M, Geis P, Martin DP, Hancock SL, Doty JR, Adler JR Jr. Clinical experience with image-guided robotic radiosurgery (the Cyberknife) in the treatment of brain and spinal cord tumors. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1998, 38:11, 780-3
  - 31 Adler JR Jr, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1997, 69:1-4 Pt 2, 124-8
  - 32 Chang SD, Adler JR Jr, Martin DP. LINAC radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1998, 71:1, 43-50
  - 33 Khoo VS, Oldham M, Adams EJ, Bedford JL, Webb S, Brada M. Comparison of intensity-modulated tomotherapy with stereotactically guided conformal radiotherapy for brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45:2, 415-25
  - 34 Laing RW, Bentley RE, Nahum AE, Warrington AP, Brada M. Stereotactic radiotherapy of irregular targets: a comparison between static conformal beams and non-coplanar arcs. *Radiother Oncol*, 1993, 28:3, 241-6
  - 35 Cardinale RM, Benedict SH, Wu Q, Zwicker RD, Gaballa HE, Mohan R. A comparison of three stereotactic radiotherapy techniques; ARCS vs. noncoplanar fixed fields vs. intensity modulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 42:2, 431-6
  - 36 Kramer BA, Wazer DE, Engler MJ, Tsai JS, Ling MN. Dosimetric comparison of stereotactic radiosurgery to intensity modulated radiotherapy. *Radiat Oncol Investig*, 1998, 6:1, 18-25
  - 37 Meeks SL, Buatti JM, Bova FJ, Friedman WA, Mendenhall WM, Zlotecki RA. Potential clinical efficacy of intensity-modulated conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40:2, 483-95

- 38 Kubo HD, Pappas CT, Wilder RB. A comparison of arc-based and static mini-multileaf collimator-based radiosurgery treatment plans. *Radiother Oncol*, 1997, 45:1, 89-93
- 39 Shiu AS, Kooy HM, Ewton JR, Tung SS, Wong J, Antes K, Maor MH. Comparison of miniature multileaf collimation (MMLC) with circular collimation for stereotactic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37:3, 679-88
- 40 Graham JD, Nahum AE, Brada M. A comparison of techniques for stereotactic radiotherapy by linear accelerator based on 3-dimensional dose distributions. *Radiother Oncol*, 1991, 22:1, 29-35
- 41 Cho KH, Gerbi BJ, Hall WA . Technological basis of radiation therapy. Clinical applications.- 3e édition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 1999. Chapter 10 : Stereotactic radiosurgery and radiotherapy p147-172.
- 42 Hall EJ, Brenner DJ. The radiobiology of radiosurgery: rationale for different treatment regimes for AVMs and malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 25:2, 381-5
- 43 Linskey ME, Martinez AJ, Kondziolka D, Flickinger JC, Maitz AH, Whiteside T, Lunsford LD. The radiobiology of human acoustic schwannoma xenografts after stereotactic radiosurgery evaluated in the subrenal capsule of athymic mice. *J Neurosurg*, 1993, 78:4, 645-53
- 44 Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC. Neuroimaging of acoustic nerve sheath tumors after stereotaxic radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1991, 12:6, 1165-75
- 45 Noren G, Arndt J, Hindmarsh T. Stereotactic radiosurgery in cases of acoustic neurinoma: further experiences. *Neurosurgery*, 1983, 13:1, 12-22
- 46 Ogilvy C. Radiation therapy for arteriovenous malformations : a review. *Neurosurgery*, 1990, 26:5, 725-35
- 47 Bodis S, Alexander E 3rd, Kooy H, Loeffler JS. The prevention of radiosurgery-induced nausea and vomiting by ondansetron: evidence of a direct effect on the central nervous system chemoreceptor trigger zone. *Surg Neurol*, 1994, 42:3, 249-52
- 48 Werner-Wasik M, Rudoler S, Preston PE, Hauck WW, Downes BM, Leeper D, Andrews. Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 43:2, 299-304
- 49 Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for acoustic tumors. *Neurosurg Clin N Am*, 1992, 3:1, 191-205
- 50 Loeffler JS, Siddon RL, Wen PY, Nedzi LA, Alexander E 3d. Stereotactic radiosurgery of the brain using a standard linear accelerator: a study of early and late effects. *Radiother Oncol*, 1990, 17:4, 311-21
- 51 Alexander E III, Loeffler JS, Lunsford LD, editors. *Stereotactic radiosurgery*. New York: McGraw Hill; 1993.
- 52 Emami B, Lyman J, Brown et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 21, 109-122.
- 53 Caveness WF. Experimental observations: delayed necrosis in normal monkey brain. In Gilbert HA, Kagan AR, eds. *Radiation damage to the nervous system*. New York: Raven Press, 1980.
- 54 Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the RTOG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1633-1638.
- 55 Kjellberg RN, Abe M. Stereotactic bragg peak proton beam therapy, in Lunsford LD (ed): *Modern Stereotactic Neurosurgery*. Boston: Martinus Nijhof, 1988, pp 463-70.
- 56 Wollin M, Kuruvilla A, Kagan AR, et al. Critique of "Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations using a standard linear accelerator" [letter]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 18, 1535-1536.

- 
- 57 Flickinger JC. An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17:4, 879-85
  - 58 Flickinger JC, Schell MC, Larson DA. Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with the integrated logistic formula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 19:1, 143-8
  - 59 Marks LB, Spencer DP. The influence of volume on the tolerance of the brain to radiosurgery. *J Neurosurg*, 1991, 75:2, 177-80
  - 60 Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N. Single dose Radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastasis: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:291-98.
  - 61 Spiegelmann R, Friedman WA, Bova FJ, Theele DP, Mickle JP. LINAC radiosurgery: an animal model. *J Neurosurg*, 1993, 78:4, 638-44
  - 62 Tago M, Aoki Y, Terahara A, Nakagawa K, Sasaki Y, Kurita H, Kawamoto S, Murayama S. Gamma Knife radiosurgery for brain stem metastases: two autopsy cases. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1996, 66, Suppl 1, 225-30
  - 63 Hirato M, Hirato J, Zama A, Inoue H, Ohye C, Shibasaki T, Andou Y. Radiobiological effects of gamma knife radiosurgery on brain tumors studied in autopsy and surgical specimens. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1996, 66, Suppl 1, 4-16
  - 64 Kamiryo T, Kassell NF, Thai QA, Lopes MB, Lee KS, Steiner L. Histological changes in the normal rat brain after gamma irradiation. *Acta Neurochir (Wien)*, 1996, 138:4, 451-9
  - 65 Pollock BE, Kondziolka D, Flickinger JC, Maitz A, Lunsford LD. Preservation of cranial nerve function after radiosurgery for nonacoustic schwannomas. *Neurosurgery*, 1993, 33:4, 597-601
  - 66 Lustig LR, Jackler RK, Lanser MJ. Radiation-induced tumors of the temporal bone. *Am J Otol* 1997, 18:2, 230-5
  - 67 Nishio S, Morioka T, Inamura T, Takeshita I, Fukui M, Sasaki M, Nakamura K, Wakisaka S. Radiation-induced brain tumours: potential late complications of radiation therapy for brain tumours. *Acta Neurochir (Wien)*, 1998, 140:8, 763-70 (abstract)
  - 68 Steiner L, Lindquist C, Cail W, Karlsson B, Steiner M. Microsurgery and radiosurgery in brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg*, 1993, 79, 646-52
  - 69 The arteriovenous malformation study group. Arteriovenous malformations of the brain in adults. *N eng J med* 1999, 340:23, 1812-1818
  - 70 Redekop G, TerBrugge K, Montanera W, Willinsky R. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurg* 1998, 89, 539-46
  - 71 Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg* 1990, 73, 387-91
  - 72 Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*, 1986, 65, 476:83
  - 73 Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 1994, 34, 2-7
  - 74 Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Mottolose C, et al. Prognostic value of the Spetzler's grading system in a series of cerebral AVMs treated by a combined management. *Acta Neurochir*, 1994, 131, 169-75
  - 75 Conforti P. Spontaneous disappearance of cerebral arteriovenous angioma. Case report. *J neurosurg*, 1971, 34, 432-437

- 
- 76 Ezura M, Kagawa S. Spontaneous disappearance of a huge cerebral arteriovenous malformation: case report. *Neurosurgery*, 1992, 30:4, 595-599.
  - 77 Luessenhop AJ: Natural history of the cerebral arteriovenous malformations, in Wilson CB, Stein BM (eds): *Current Neurosurgical Practice: Intracranial Arteriovenous Malformations*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984, 12-23
  - 78 Eldridge R, Parry D: Vestibular schwannoma (acoustic neuroma). Consensus development conference. *Neurosurgery* 30: 962-64, 1992.
  - 79 Jan M, Velut S, Lefrancq T. Méniniomes intracrâniens. *Encycl. Méd. Chir., Neurologie*, 17251 A10, 1999, 20p
  - 80 Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Pikus A, Patronas N. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 1994, 52:4, 450
  - 81 Nguyen JP, Lacombe H, Kéravel Y, Brugières P, Gray F. Les neurinomes intracrâniens. *Encycl. Méd. Chir., Neurologie*, 17250 B10, 7-1989, 9p
  - 82 Pitts LH, Jackler RK. Treatment of Acoustic Neuromas. *N Engl J Med* 1998, 339:20, 1471-73
  - 83 Haines SJ, Levine SC: Intracanalicular acoustic neuroma: early surgery for preservation of hearing. *J Neurosurg*, 1993, 79, 515-20
  - 84 Charabi S, Thomsen J, Tos M, Manton M, Charabi B, Juhler M, Borgesen SE. Management of intrameatal vestibular schwannoma. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999;119(7):796-800
  - 85 Fucci MJ, Buchman CA, Brackmann DE, Berliner KI: Acoustic tumor growth: Implications for treatment choices. *Am J Otol*, 1999, 20:495-99.
  - 86 Ballance CA : Some points in the surgery of the brain and its membranes. London: Macmillan, 1907
  - 87 Cairns H: Acoustic neurinoma of right cerebello-pontine angle. Complete removal. Spontaneous recovery from post-operative facial palsy. *Proc R Soc Med* 25:35-40, 1931.
  - 88 Olivecrona H: Analysis of complete and partial removal of acoustic neuromas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1950, 13, 271-72
  - 89 House WF: Acoustic neuroma. Case summaries. *Arch Otolaryngol*, 1968, 88, 586-91
  - 90 Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the facial nerve--preservation and restitution of function. *Neurosurgery*, 1997, 40:4, 684-94
  - 91 Fischer G, Morgon A, Fischer C et al. Exérèse complète des neurinomes de l'acoustique. Préservation du nerf facial et de l'audition. *Neurochirurgie*, 1987, 33, 169-183 (abstract)
  - 92 Jannetta PJ, Moller AR, Moller MB. Technique of hearing preservation in small acoustic neuromas. *Ann. Surg.*, 1984, 200, 513-523 (abstract)
  - 93 Louis DN, Cavenee WK. Chapter 42, Neoplasms of the central nervous system. *Cancer : Principles and Practice of Oncology*. Fifth Edition, edited by Vincent T. De Vita, Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia © 1997 p 2013-82.
  - 94 Maier H, Ofner D, Hittmair A, et al : Classic, atypical and anaplastic meningiomas : three histopathological subtypes of clinical relevance. *J Neurosurg* 1992, 77, 616-23.
  - 95 Salzman M : Malignant meningiomas, in I-Mefty O (ed) : *Meningiomas*. New York: Raven Press, 1991, p75-85.
  - 96 Bale,A, Li FP. Chapter 14 :Principles of cancer management: Cancer Genetics. In *Cancer: Principles &Practice of Oncology*, Fifth Edition, edited by T.DeVita, Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997, p285-294

- 
- 97 Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Lingood RM et al. : Meningioma : Analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985, 62, 18-24.
  - 98 Jääskeläinen J : Seemingly complete removal of histologically benign meningioma : Late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. *Surg Neurol* 1986, 26, 461-69
  - 99 Mathiesen T, Lindquist C, Kihlström L et al. : Recurrence of cranial base meningioma. *Neurosurgery* 1996, 39, 2-9
  - 100 Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, et al. : Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 39, 427-36.
  - 101 Loeffler JS, Patchell RA, Sawaya R. Treatment of metastatic cancer. Chapter 50. *Cancer : Principles and Practice of Oncology*. Fifth Edition, edited by Vincent T. De Vita, Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia © 1997, p2523-2535
  - 102 Pickren J.W., Lopez G, Tsukada Y, Lane WW. Brain metastases: An autopsy study. *Cancer Treatment Symposia* 1983;2;295-313
  - 103 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al ;A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain; *NEJM*; 1990; 322; 494
  - 104 Lagerwaaard FJ, Levendag PC, Nowak PJC, Eijkenboom WMH, Hanssens P, Schmitz PIM. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients ; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;1999;43;795-803
  - 105 Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, et al. Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neurol*, 1978, 35, 754-56.
  - 106 Coia LR. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 23, 229-38
  - 107 Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45:2, 427-34
  - 108 Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JHC, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JAL, Wattendorff AR, Brand R, Hermans J. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 29:4, 711-17
  - 109 Ushio Y, Arita N, Hayakawa T, Mogami H, Hasegawa H, Bitoh S, Oku Y, Ikeda H, Kanai N, Kanoh M, et al. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. *Neurosurgery*, 1991, 28:2, 201-5
  - 110 Phillips TL, Scott CB, Leibel SA, Rotman M, Weigensberg IJ. Results of a randomized comparison of radiotherapy and bromodeoxyuridine with radiotherapy alone for brain metastases: report of RTOG trial 89-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 33:2, 339-48
  - 111 Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, Di Costanzo F, Fosser V, Tonato M, Carlini P, Boni C, Di Sarra S. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer* 1999, 85:7, 1599-605
  - 112 Vinolas N, Graus F, Mellado B, Caralt L, Estape J. Phase II trial of cisplatin and etoposide in brain metastases of solid tumors. *J Neurooncol* 1997, 35:2, 145-8
  - 113 Colleoni M, Graiff C, Nelli P, Vicario G, Sgarbossa G, Pancheri F, Manente P. Activity of combination chemotherapy in brain metastases from breast and lung adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1997,20:3, 303-7

- 
- 114 Postmus PE, Smit EF, Haaxma-Reiche H, van Zandwijk N, Ardizzoni A, Quoix E, Kirkpatrick A, Sahmoud T, Giaccone G. Teniposide for brain metastases of small-cell lung cancer: a phase II study. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1995, 13:3, 660-5
  - 115 Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992, 10:9, 1498-502
  - 116 Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986, 58:4, 832-9
  - 117 Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992, 69:4, 972-80
  - 118 Miyamoto S, Hashimoto N, Nagata I, Nozaki K, Morimoto M, Taki W, Kikuchi H. Posttreatment sequelae of palliatively treated cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 2000, 46:3, 589-95
  - 119 Gabriel EM, Sampson JH, Wilkins RH. Recurrence of cerebral arteriovenous malformation after surgical excision. *J Neurosurg*, 1996, 84, 879-882
  - 120 Lindqvist M, Karlsson B, Wan-Yuo G, Kihlström L, Lippitz B, Yamamoto M. Angiographic Long-term Follow-up data for Arteriovenous Malformations previously proven to be obliterated after gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery*, 2000, 46:4, 803-810
  - 121 Gobin YP, Laurent A, Merienne L, Schlienger M, Aymard A, Houdart E, Casasco A, Lefkopoulos D, George B, Merland JJ. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg*, 1996, 85:1, 19-28
  - 122 Yamamoto Y, Coffey RJ, Nichols DA, Shaw EG. Interim report of the radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*, 1995, 83, 832-837
  - 123 Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. *J Neurosurg*, 1995, 82:2, 180-9
  - 124 Yamamoto M, Jimbo M, Hara M, Saito I, Mori K. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: long-term follow-up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation. *Neurosurgery*, 1996, 38:5, 906-914
  - 125 Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz A, Flickinger JC. Patient outcomes after stereotactic radiosurgery for "operable" arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 1994, 35:1, 1-7
  - 126 Colombo F, Pozza F, Chierigo G, Casentini L, De Luca G, Francescon P. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: an update. *Neurosurgery*, 1994, 34:1, 14-20
  - 127 Betti OO, Munari C, Rosler R. Stereotactic radiosurgery with the Linear accelerator: treatment of arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 1989, 24:3, 311-321
  - 128 Touboul E, Al Halabi A, Buffat L, Merienne L, Huart J, Schlienger M, Lefkopoulos D, Mammar H, Missir O, Meder JF, Laurent A, Housset M. Single-fraction stereotactic radiotherapy: a dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 41:4, 855-61
  - 129 Miyawaki L, Dowd C, Wara W et al. Five year results of Linac radiosurgery for arteriovenous malformations: outcome for large AVMs. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 1999, 44:5, 1089-1106
  - 130 Engenhart R, Wowra B, Debus J, Kimmig BN, Hover KH, Lorenz W, Wannemacher M. The role of high-dose, single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 30:3, 521-9

- 
- 131 Hurst RW, Berenstein A, Kupersmith MJ, Madrid M, Flamm ES. Deep central arteriovenous malformations of the brain: the role of endovascular treatment. *J Neurosurg*, 1995, 82:2, 190-5
  - 132 Picard L, Miyachi S, Braun M, Bracard S, Per A, Marchal JC. Arteriovenous malformations of the corpus callosum--radioanatomic study and effectiveness of intranidus embolization. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1996,36:12, 851-9
  - 133 Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part I-Technique, morphology, and complications. *Neurosurgery*, 1996, 39:3, 448-459
  - 134 Gallina P, Merienne L, Meder JF, Schlienger M, Lefkopoulos D, Merland JJ. Failure in radiosurgery treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 1998, 42:5, 996-1002
  - 135 Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Bissonette D, Flickinger JC. Repeat stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: factors associated with incomplete obliteration. *Neurosurgery*, 1996, 38:2, 318-24
  - 136 Ellis TL, Friedman WA, Bova FJ, Kubilis PS, Buatti JM. Analysis of treatment failure after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*, 1998,89:1,104-10
  - 137 Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36:4, 873-79
  - 138 Karlsson B, Lax I, Soderman M. Can the probability for obliteration after radiosurgery for arteriovenous malformations be accurately predicted? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Jan 15;43(2):313-9
  - 139 Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, Buatti JM, Mendenhall WM, Kubilis PS. The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*, 1996, 84:6, 912-9
  - 140 Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Maitz A, Kondziolka D. Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery*, 1998,42:6, 1239-44
  - 141 Steinberg GK, Levy RP, Marks MP, Fabrikant JI. Charged-particle radiosurgery. Stereotactic radiosurgery. Alexander E III, Loeffler JS, Lunsford LD. New York. McGraw-Hill, 1993, p 122-135
  - 142 Karlsson B, Kihlström L, Lindquist C, Steiner L. Gamma Knife surgery for previously irradiated arterio-venous malformations. *Neurosurgery*, 1998, 42:1, 1-6
  - 143 Steinberg GK, Chang SD, Levy RP, Marks MP, Frankel K, Marcellus M. Surgical resection of large incompletely treated intracranial arteriovenous malformations following stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1996 Jun;84(6):920-8
  - 144 Pikus HJ, Beach ML, Harbaugh RE. Microsurgical treatment of arteriovenous malformations: analysis and comparison with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1998, 88:4 641-6
  - 145 Schaller C, Schramm J. Microsurgical results for small arteriovenous malformations accessible for radiosurgical or embolization treatment. *Neurosurgery*, 1997, 40:4, 664-74
  - 146 Sisti MB, Kader A, Stein BM. Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter. *J Neurosurg*, 1993, 79:5,653-60
  - 147 Morgan MK, Sekhon LHS, Finfer S, Grinnell V. Delayed neurological deterioration following resection of arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 1999, 90, 695-701
  - 148 Frizzel RT, Fisher WS 3rd. Cure, morbidity, and mortality associated with embolization of brain arteriovenous malformations: a review of 1246 patients in 32 series over a 35-year period. *Neurosurgery*, 1995, 37:6, 1031-39



- 
- 149 Cordebar A. Traitement des malformations artério-veineuses cérébrales par association "embolisation et radiothérapie stéréotaxique". L'expérience nancéienne à propos de 88 cas.- 193 pages. Th.D : Médecine : Nancy :1999 ; N°
  - 150 Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, 40:2, 273-8
  - 151 Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Pollock BE, Yamamoto M, Gorman DA, Schomberg PJ, Sneed P, Larson D, Smith V, McDermott MW, Miyawaki L, Chilton J, Morantz RA, Young B, Jokura H, Liscak R A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 44:1, 67-74
  - 152 Wenz F, Steinvorth S, Wildermuth S, Lohr F, Fuss M, Debus J, Essig M, Hacke W, Wannemacher M. Assessment of neuropsychological changes in patients with arteriovenous malformation (AVM) after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, 42:5, 995-9
  - 153 Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 1996, 27:1, 1-6
  - 154 Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 1996, 38:4, 652-9
  - 155 Niranjana A, Lunsford LD, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Dose reduction improves hearing preservation rates after intracanalicular acoustic tumor radiosurgery. *Neurosurgery*, 1999, 45:4, 753-62
  - 156 Pollock BE, Lunsford LD, Noren G. Vestibular schwannoma management in the next century: a radiosurgical perspective. *Neurosurgery*, 1998, 43:3, 475-81
  - 157 Noren G, Greitz D, Hirsch A, Lax I. Gamma knife surgery in acoustic tumours. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993, 58, 104-7.
  - 158 Foote RL, Coffey RJ, Swanson JW, Harner SG, Beatty CW, Kline RW, Stevens LN, Hu TC. Stereotactic radiosurgery using the gamma knife for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 32:4, 1153-60
  - 159 Forster DM, Kemeny AA, Pathak A, Walton L. Radiosurgery: a minimally interventional alternative to microsurgery in the management of acoustic neuroma. *Br J Neurosurg* 1996, 10:2, 169-74
  - 160 Mendenhall WM, Friedman WA, Buatti JM, Bova FJ. Preliminary results of linear accelerator radiosurgery for acoustic schwannomas. *J Neurosurg* 1996, 85:6, 1013-9
  - 161 Ito K, Kurita H, Sugawara K, Mizuno M, Sasaki T. Analyses of neuro-otological complications after radiosurgery for acoustic neurinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 39:5, 983-8
  - 162 Prasad D, Steiner M, Steiner L. Gamma surgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg*, 2000 92, 745-59
  - 163 Backlund EO: Stereotactic radiosurgery in intracranial tumours and vascular malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 6:3-37, 1979.
  - 164 Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Lunsford LD. Evolution in technique for vestibular schwannoma radiosurgery and effect on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36:2, 275-80
  - 165 Silverstein H, Rosenberg SI, Flanzer JM, Wanamaker HH, Seidman MD. An algorithm for the management of acoustic neuromas regarding age, hearing, tumor size, and symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993, 108, 1-10.

- 
- 166 Van Leeuwen JP, Cremers CW, Theunissen EJ, Marres EH, Meyer E. Translabyrinthine and transotic surgery for acoustic neuroma. *Clin Otolaryngol*, 1994, 19, 491-95.
  - 167 Wiegand DA, Ojemann RG, Fickel V. Surgical treatment of acoustic neuroma (vestibular schwannoma) in the United States: report from the Acoustic Neuroma Registry. *Laryngoscope*, 1996, 106, 58-66.
  - 168 Duffner F, Becker G, Boldt R, Voigt K, Klier R, Bamberg M, Grote EH. Five years of stereotactic radiosurgery at the University of Tübingen - a critical review of the method. *Minim Invasiv Neurosurg* 1997, 40:4, 117-20
  - 169 Gormley WB, Sekhar LN, Wright DC, Kamerer D, Schessel D. Acoustic neuromas: results of current surgical management. *Neurosurgery*, 1997, 41, 1:50-60.
  - 170 Lanman TH, Brackmann DE, Hitselberger WE, Subin B Report of 190 consecutive cases of large acoustic tumors (vestibular schwannoma) removed via the translabyrinthine approach. *J Neurosurg*, 1999, 90, 617-23.
  - 171 Buchheit WA, Andrews DW, Willcox TO Jr. Comment *Neurosurgery*, 1998, 43, 3, 481-83.
  - 172 Post KD, Eisenberg MB, Catalano PJ. Hearing preservation in vestibular schwannoma surgery: what factors influence outcome? *J Neurosurg*, 1995, 83, 191-96.
  - 173 Nadol JB Jr, Levine R, Ojemann R, Martuza RL, Montgomery WW, de Sandoval PK: Preservation of hearing in surgical removal of acoustic neuromas of the internal auditory canal and cerebellar pontine angle. *Laryngoscope*, 1987, 97, 1287-94.
  - 174 Shelton C, Hitselberger WE: The treatment of small acoustic tumors: Now or later? *Laryngoscope*, 1991, 101, 925-28
  - 175 Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Kelsey SF, Jannetta PJ. Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*, 1995, 36:1, 215-24
  - 176 Kobayashi T, Tanaka T, Kida Y. The early effects of gamma knife on 40 cases of acoustic neurinoma. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994;62:93-7
  - 177 Miller RC, Foote RL, Coffey RJ, Sargent DJ, Gorman DA, Schomberg PJ, Kline RW. Decrease in cranial nerve complications after radiosurgery for acoustic neuromas: a prospective study of dose and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 43:2, 305-11
  - 178 Irving RM, Jackler RK, Pitts LH. Hearing preservation in patients undergoing vestibular schwannoma surgery: Comparison of middle fossa and retrosigmoid approaches. *J Neurosurg*, 1998, 88, 840-45.
  - 179 Nadol JB Jr, Chiong CM, Ojemann RG, McKenna MJ, Martuza RL, Montgomery WW, Levine RA, Ronner SF, Glynn RJ: preservation of hearing and facial nerve function in resection of acoustic neuroma. *Laryngoscope*, 1992, 102, 1153-58.
  - 180 Rowed DW, Nedzelski JM: Hearing preservation in the removal of intracanalicular acoustic neuromas via the retrosigmoid approach. *J Neurosurg*, 1997, 86, 456-61
  - 181 Niranjana A, Lunsford LD, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Dose reduction improves hearing preservation rates after intracanalicular acoustic tumor radiosurgery. *Neurosurgery*, 1999, 45:4, 753-62
  - 182 Linskey ME, Flickinger JC, Lunsford LD. Cranial nerve length predicts the risk of delayed facial and trigeminal neuropathies after acoustic tumor stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Jan 15;25(2):227-33
  - 183 Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. *Neurosurgery*, 1997, 40, 11-23

- 
- 184 Wiegand DA, Fickel V. Acoustic neuroma: The patient's perspective – Subjective assessment of symptoms, diagnosis, therapy, and outcome in 541 patients. *Laryngoscope*, 1989, 99:179-87
  - 185 Charabi S, Thomsen J, Mantoni M, Charabi B, Jorgensen B, Borgesen SE, Gyldensted C, Tos M. Acoustic neuroma (vestibular schwannoma): Growth and surgical and nonsurgical consequences of the wait-and-see policy. *Otolaryngol Head Neck surg*, 1995, 113, 5-14
  - 186 Deen HG, Ebersold MJ, Harner SG, Beatty CW, Marion MS, Wharen RE, Green JD, Quast L. Conservative management of acoustic neuroma: an outcome study. *Neurosurgery*, 1996, 39:2, 260-4
  - 187 Varlotto JM, Shrieve DC, Alexander E 3rd, Kooy HM, Black PM, Loeffler JS. Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic neuromas: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36:1, 141-5
  - 188 Lederman G, Lowry J, Wertheim S, Fine M, Lombardi E, Wronski M, Arbit E. Acoustic neuroma: potential benefits of fractionated stereotactic radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1997, 69, 1-4 Pt 2, 175-82
  - 189 Meijer OWM, Wolbers JG, Baayen JC, Slotman BJ. Fractionated stereotactic radiation therapy and single high-dose radiosurgery for acoustic neuroma: early results of a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46:1, 45-9
  - 190 Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives. *J Neurosurg* 1999, 91, 44-50.
  - 191 Morita A, Coffey RJ, Foote RL, Schiff D, Gorman D : Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. *J Neurosurg*, 1999, 90, 42-9.
  - 192 Shafron DH, Friedman WA, Buatti JM, Bova FJ, Mendenhall WM : Linac radiosurgery for benign meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 43, 321-7.
  - 193 Engenhart R, Kimmig BN, Hover KH, Wowra B, Sturm V, van Kaick G, Wannemacher M : Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, 19, 1021-1026.
  - 194 Kondziolka D, Flickinger JC, Perez B : Judicious resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas: outcomes from a multicenter review. *Gamma Knife Meningioma Study Group. Neurosurgery* 1998, 43, 405-13.
  - 195 Hakim R, Alexander E 3rd, Loeffler JS, Shrieve DC, Wen P, Fallon MP, Stieg PE, Black PM : Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1998, 42, 446-53.
  - 196 Chang SD, Adler JR : Treatment of cranial base meningiomas with LINAC radiosurgery. *Neurosurg* 1997, 41, 1019-1027.
  - 197 Simpson D : The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1957, 20, 22-39
  - 198 Taylor BWJr, Marcus RB Jr, Friedman WA et al. : The meningioma controversy : postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988, 15, 299-304
  - 199 Nutting C, Brada M, Brazil L, et al. Radiotherapy in the treatment of benign meningioma of the skull base. *J Neurosurg* 1999 May;90(5):823-7
  - 200 Chan RC, Thompson GB : Morbidity, mortality and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 1984, 60, 52-60
  - 201 Pertuiset B, Farah S, Clayes L et al. : Operability of intracranial meningioma. Personal series of 353 cases. *Acta Neurochir* 1985, 76, 2-11

- 
- 202 Jan M, Bazeze V, Saudeau D et al. : Outcome of intracranial meningiomas in adults. Retrospective study of a medicosurgical series of 161 meningiomas (in French). *Neurochirurgie* 1986, 32, 129-34
- 203 Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, Jääskeläinen J : Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 pts with intracranial meningioma. *Neurosurgery* 1992, 31, 2-12
- 204 Pourel N. Place de la radiothérapie externe dans le traitement des méningiomes intracrâniens de l'adulte. Expérience du site hospitalo-universitaire de Nancy de 1978 à 1997.- 178 pages. Th.D : Médecine : Nancy :1999 ; N°
- 205 Olivero WC, Lister JR, Elwood PW : the natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *J Neurosurg* 1995, 83, 222-224
- 206 Chamberlain MC : Adjuvant modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg* 1996, 84, 733-36.
- 207 Schrell UM, Rittig MG, Anders M, Kiesewetter F, Marschalek R, Koch UH, Fahlbusch R. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. Inhibition of primary human meningioma cells in culture and in meningioma transplants by induction of the apoptotic pathway. *J Neurosurg* 1997, 86:5, 845-52
- 208 Oura S, Sakurai T, Yoshimura G, Tamaki T, Umemura T, Kokawa Y, Masuo O, Naito Y. Regression of a presumed meningioma with the antiestrogen agent mepitiostane. Case report. *J Neurosurg* 2000, 93:1,132-5 (abstract)
- 209 Grob JJ, Regis J, Laurans R, et al. Radiosurgery without whole brain radiotherapy in melanoma brain metastases. *Eur J Cancer*, 1998, 34, 1187-92.
- 210 Payne BR, Prasad D, Szeifert G, Steiner M, Steiner L. Gamma surgery for intracranial metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg*, 2000, 92, 760-65
- 211 Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, Schmid-Elsaesser R, Wowra B, Steiger HJ, Reulen HJ. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg*, 1999, 91, 35-43.
- 212 Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M, Rhein B, Engenhart-Cbilic R, Wannenmacher M. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *JCO*, 1998, 16:11, 3563-69
- 213 Breneman JC, Warnick RE, Albright RE Jr, Kukiatinnt N, Shaw J, Armin D, Tew J Jr. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cancer* 1997, 79, 551-57
- 214 Joseph J, Adler JR, Cox RS, Hancock SL. Linear accelerator-based stereotaxic radiosurgery for brain metastases:the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol*, 1996, 14:4, 1085-92
- 215 Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbusch SJ, Shi WM, Sawaya R. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg*, 1996, 84:5, 748-54
- 216 Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, Kinsella TJ, Levin AB, Noyes WR, Schultz CJ, Loeffler JS, Mehta MP. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 35:1, 27-35
- 217 Buatti JM, Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM. Treatment selection factors for stereotactic radiosurgery of intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 32:4, 1161-6
- 218 Shiau CY, Sneed PK, Shu HK, Lamborn KR, McDermott MW, Chang S, Nowak P, Petti PL, Smith V, Verhey LJ, Ho M, Park E, Wara WM, Gutin PH, Larson DA. Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 37:2, 375-83

- 219 Moriarty TM, Loeffler JS, Black PM, Shrieve DC, Wen PY, Fine HA, Kooy HM, Alexander E III. Long-term follow-up of patients treated with stereotactic radiosurgery for single or multiple brain metastases. In: Kondziolka, D., ed. Radiosurgery 1995. Basel: Karger. Vol. 1.;1995: 83-91.
- 220 Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, Hudgins WR, Weiner R, Harsh GR 4th, Sneed PK, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994, 28:4, 797-802
- 221 Somaza S, Kondziolka D, Lunsford LD, Kirkwood JM, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for cerebral melanoma. *J Neurosurg*, 1993, 79, 661-66
- 222 Engenhardt R, Kimmig BN, Hover KH, Wowra B, Romahn J, Lorenz WJ, van Kaick G, Wannemacher M. Long-term follow-up for brain metastases treated by percutaneous stereotactic single high-dose irradiation. *Cancer*, 1993, 71:4, 1353-61
- 223 Fuller BG, Kaplan ID, Adler J, Cox RS, Bagshaw MA. Stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the importance of adjuvant whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 23:2, 413-8
- 224 Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1992, 76:3, 444-9
- 225 Chen JCT, Petrovich Z, Giannota SL, Yu C, Apuzzo MLJ. Radiosurgical salvage therapy for patients presenting with recurrence of metastatic disease to the brain. *Neurosurgery*, 2000, 46:4, 860-67.
- 226 Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, McDermott MW, Chang S, Park E, Gutin PH, Phillips TL, Wara WM, Larson DA. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 43:3, 549-58
- 227 Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, Mackie TR, Kubsad SS, Gehring MA, Kinsella TJ. Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 24:4, 619-25
- 228 Shirato H, Takamura A, Tomita M, Suzuki K, Nishioka T, Isu T, Kato T, Sawamura Y, Miyamachi K, Abe H, Miyasaka K. Stereotactic irradiation without whole-brain irradiation for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jan 15;37(2):385-91
- 229 Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg*, 1993, 79, 210-16
- 230 Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M. A randomised trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996, 78, 1470-76
- 231 Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg*, 2000, 93, 9-18
- 232 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. *JAMA*, 1998, 280,1485-89.
- 233 Asai A, Matsui M, Khono T, et al. Subacute brain atrophy after radiation therapy for malignant brain tumor. *Cancer* 1989;63:1962-74.
- 234 DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789-96.
- 235 Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, Duma C, Alexander E 3d, Kooy HM, Flickinger JC Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Sep 30;27(2):215-21

VU

NANCY, le **29 AOÛT 2000**

Le Président de Thèse

Professeur **P. BEY**

NANCY, le **25 SEPTEMBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **27 SEPTEMBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

---

**Matériel et Méthodes** De septembre 1992 à décembre 1999, 167 pts ont été traités par radiochirurgie en dose unique par un accélérateur linéaire. Les indications étaient une **malformation artério-veineuse (MAV)** (dose périphérique moyenne de 17 Gy (10-25)) pour 118 pts, un **schwannome vestibulaire (SV)** (dose périphérique moyenne de 15 Gy (12-20)) pour 23 pts, un **méningiome** (dose périphérique moyenne de 19 Gy (15-24)) pour 7 pts, une **métastase cérébrale** (dose périphérique moyenne de 18 Gy (4-25)) pour 19 pts.

**Résultats** Une guérison de la **MAV** a été obtenue chez 57 pts sur les 102 évalués par angiographie cérébrale (ou IRM pour 2 pts). Le seul facteur pronostique de guérison retrouvé en étude multifactorielle était le faible diamètre principal des cibles uniques de MAV ( $p=0.0001$  ; OR 0.79 [0.70-0.89]). Le nombre de complications précoces (<3mois) transitoires était de 8. Sur les 114 pts qui ont eu un suivi supérieur à 3mois il y a eu 15 événements tardifs (7 radionécroses symptomatiques, 6 hémorragies et 2 complications non expliquées). La stabilisation a été obtenue pour 22 **SV** sur 23. Dix pts ont eu des complications à type d'irritation nerveuse. Il y a eu 2 décès (9%) à 11 et 13 mois chez des pts présentant une neurofibromatose de type 2. Une stabilisation a été obtenue pour les 7 **méningiomes** traités mais avec survenue chez 1 pt d'une radionécrose symptomatique (épilepsie). Il y a eu 9 récurrences locales de **métastases cérébrales** sur 19. On a noté 3 complications précoces (16%) et une complication tardive (6%). La survie globale à 1 an et à 2 ans était respectivement de 42% (IC95 : 17-68) et 23% (0-47) selon KPL. La survie médiane était de 11 mois.

---

THE TREATMENT OF ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS, VESTIBULAR  
SCHWANNOMAS, MENINGIOMAS AND CEREBRAL METASTASES BY RADIOSURGERY.  
THE NANCY EXPERIENCE FROM 1992 TO 1999

---

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2000

---

MOTS CLEFS :           RADIOCHIRURGIE  
                              MALFORMATION ARTERIO-VEINEUSE  
                              SCHWANNOME VESTIBULAIRE  
                              MÉNINGIOME  
                              MÉTASTASES CÉRÉBRALES

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

**Faculté de Médecine de Nancy**  
9, rue de la Forêt de Haye  
54505 – VANDOEUVRE LES NANCY Cédex