

ACTUALITÉS NEUROCHIRURGICALES DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS CÉRÉBRALES

P. ROBE (1), D. MARTIN (2)

RÉSUMÉ : La neuronavigation est un instrument chirurgical de guidage par l'image. Basée sur le principe du GPS, elle est utilisée entre autres pour la résection des tumeurs cérébrales. Grâce à sa précision millimétrique, la neuronavigation apporte une sécurité et une efficacité directement en rapport avec les performances croissantes de l'imagerie médicale. La neuronavigation présente cependant un écueil majeur : elle utilise un support statique (les images acquises en préopératoire) pour réaliser un processus dynamique (la résection chirurgicale). Pour préserver la performance de la neuronavigation, il convient d'actualiser l'imagerie pendant l'intervention, ce qui est maintenant réalisable par l'IRM interventionnelle, l'échographie et l'incorporation de traceurs fluorescents par les cellules tumorales. Ces moyens, maintenant disponibles au CHU du Sart Tilman, sont combinés aux traitements chimiothérapeutiques, radiothérapeutiques et à des protocoles expérimentaux (notamment de thérapie génique) pour améliorer le pronostic des tumeurs cérébrales.

MOTS-CLÉS : Tumeur cérébrale - Neuronavigation - IRM interventionnelle

RECENT ADVANCES IN THE TREATMENT OF BRAIN TUMOURS

SUMMARY : Neuronavigation is a tool for image guidance surgery. Based on the principle of the GPS, it is notably used for the ablation of brain tumors. Because of their millimetre precision, neuronavigation devices bring more safety and effectiveness due to the ever increasing performances of medical imaging. However, neuronavigation presents a major pitfall as it uses a static support (the images acquired preoperatively) to perform a dynamic process (the surgical ablation). To preserve the performance of neuronavigation, it is mandatory to update the images during surgery. This is now achievable by interventional MRI, intra-operative ultrasound and the incorporation of fluorescent tracers by the tumor cells. These major tools, now available at Sart Tilman University Hospital of combined with state-of-the-art chemotherapy, radiotherapy and experimental protocols (including gene therapy) will undoubtedly improve the prognosis of brain tumors.

KEYWORDS : Brain tumor - Neuronavigation - Interventional MRI

INTRODUCTION

Les tumeurs gliales (astrocytomes, oligodendrogliomes et épendymomes) représentent près de 70 % des tumeurs cérébrales primitives. Leur incidence annuelle s'est accrue au cours des deux dernières décennies, pour atteindre 5 à 7/100.000 et rejoindre celle des leucémies aiguës. Leur pronostic vital dépend du degré de malignité, variant de la guérison post-chirurgicale pour les astrocytomes pilocytiques (OMS grade 1) à une espérance de vie médiane d'un an pour les glioblastomes (OMS grade 4). Plusieurs nouveautés sont toutefois en passe d'améliorer ce tableau péjoratif.

ACTUALITÉS CHIRURGICALES

Pour la plupart des gliomes, il est maintenant démontré que l'étendue de la résection prolonge la survie. Celle-ci ne peut toutefois pas s'effectuer au détriment de la qualité de vie et du statut fonctionnel des patients. Ce constat s'appliquant aussi au reste de la neurochirurgie encéphalique (autres tumeurs, malformations vasculaires et cavernomes, chirurgie de l'épilepsie, ...), le

service de Neurochirurgie du CHU Sart Tilman a, en collaboration avec l'Université de Liège, récemment acquis et développé divers équipements contribuant à une résection maximale et plus sûre.

IMAGERIE PEROPÉRATOIRE : IRM INTERVENTIONNELLE, MICROSCOPE À FLUORESCENCE, ET ÉCHOGRAPHIE INTERVENTIONNELLE

L'imagerie par résonance magnétique, appliquée à l'étude du système nerveux central depuis 1983 (1), a fait son entrée en salle d'opération en 1994 au Brigham and Women's Hospital de Boston (2). Initialement très complexe à utiliser et requérant des équipes étoffées de radiologues et d'ingénieurs spécialisés, l'IRM interventionnelle est maintenant intégrée à la salle d'opération et contrôlée par le neurochirurgien lui-même. Le champ magnétique permanent de 0,15 Tesla délivré par les appareils commercialement disponibles permet ainsi d'obtenir des images répétées du cerveau durant toute l'opération, au fur et à mesure de la résection tumorale. Ces images, obtenues alors que la boîte crânienne reste ouverte, permettent de localiser parfaitement les résidus tumoraux et de les différencier clairement des structures anatomiques adjacentes que le chirurgien va respecter. Le geste chirurgical est en permanence guidé par un système de neuronavigation très puissant, permettant de suivre, en temps réel, les instruments chirurgicaux dans l'espace par rapport à ces images et de réaliser

(1) Chef de Clinique, Chercheur qualifié FNRS, Service de Neurochirurgie et Service de Génétique Humaine, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Neurochirurgie, CHU Sart Tilman, Liège.

une résection maximale tout en préservant au mieux les structures cérébrales normales.

La figure 1 illustre les images obtenues durant la résection d'un gliome malin. Sur ces images, le déplacement des structures cérébrales normales est particulièrement bien démontré. Alors que ce «brain shift» était une limitation majeure des systèmes de neuronavigation chirurgicale pour certaines interventions, l'IRM interventionnelle permet désormais d'actualiser les informations de l'imagerie.

Encadré 1 : La neuronavigation

La neuronavigation consiste à suivre le déplacement des instruments chirurgicaux, en temps réel, par rapport aux images anatomiques et fonctionnelles obtenues chez le patient. Une analogie peut être effectuée avec le GPS, qui permet de savoir, en temps réel, où l'on se trouve par rapport aux cartes du pays visité. Le «satellite» est ici constitué de caméras infrarouges, qui enregistrent en permanence la position des instruments chirurgicaux par rapport à un repère fixé sur la tête du patient (référence positionnelle). Les «cartes» sont les images tridimensionnelles du cerveau du patient, qui ont été étalonnées par rapport à cette référence positionnelle. Grâce à des ordinateurs puissants, ces «cartes» peuvent comporter une fusion d'informations anatomiques (e.g., IRM de haute définition et imagerie par tenseur de diffusion –DTI– identifiant les tractus de substance blanche), fonctionnelles (e.g., IRM fonctionnelle définissant les zones motrices, mnésiques, langagières, ...) et métaboliques (e.g., PET scanner au 18FDG révélant les zones les plus agressives de la tumeur). Si ces dispositifs aident grandement le chirurgien à planifier son intervention et sécurisent la réalisation de celle-ci, le déplacement des structures cérébrales rencontré durant l'intervention (résection tumorale, vidange de LCR, ...) induit une inadéquation progressive entre les «cartes» et la réalité anatomique du cerveau. C'est le «brain shift». L'IRM interventionnelle permet, elle, de réaliser à tout moment de nouvelles cartes cérébrales anatomiques et de pallier à ce «brain shift».

D'autres méthodes permettent aussi, pour certaines tumeurs, d'améliorer la résection chirurgicale. La microscopie en fluorescence permet ainsi de visualiser les cellules de gliomes malins

(et uniquement de ces tumeurs), au moyen d'un microscope opératoire spécial émettant une lumière ultraviolette (Fig. 2). Ces cellules présentent en effet une capacité importante de synthèse de proto-porphyrine 9, et l'ingestion par le patient d'acide 5-amino-lévéulinique (5-ALA, un précurseur des porphyrines), rend les tumeurs fluorescentes. Ceci permet de voir directement des infiltrats tumoraux très fins et non repérables par l'IRM. L'efficacité de cette aide à la chirurgie en termes de survie sans progression tumorale a été récemment prouvée par une étude multicentrique, prospective et randomisée (3). La 5-ALA, dont l'usage est autorisé à titre compassionnel en Europe, est maintenant proposée en routine aux patients du CHU Sart Tilman présumés être porteurs d'un gliome malin.

L'échographie peropératoire a, elle aussi, connu récemment des développements importants, consistant en une amélioration notable de sa définition, et en son intégration à la neuronavigation pour aider à la compensation du «brain shift». Bien que d'efficacité moindre que l'IRM interventionnelle, l'échographie peropératoire couplée à un système de neuronavigation de dernière génération, également disponible au CHU, se montre très utile pour l'exérèse de tumeurs en conditions d'urgence, ou lorsque la présence d'héméosidérine dans une tumeur en altère le signal IRM par exemple.

CRANIOTOMIES VIGILES : CARTOGRAPHIE CORTICALE ET SOUS-CORTICALE

Si la pratique de craniotomies vigiles (autrement dit sur patient éveillé) remonte à l'aube de la neurochirurgie, elle n'a que récemment acquis ses lettres de noblesse grâce au développement de méthodes de sédation vigile plus sûres et de techniques raffinées de monitoring et de stimulation corticale et sous-corticale (faisceaux descendants, ascendants et associatifs de la substance blanche). Grâce aux craniotomies vigiles, l'ablation de lésions situées en cortex éloquent ou au contact de faisceaux importants de substance blanche s'effectue avec un minimum de risque, repoussant les limites du traitement chirurgical et améliorant d'autant le pronostic fonctionnel et vital des patients. A titre d'exemple, la figure 3 montre l'image préopératoire avant l'ablation vigile d'un glioblastome temporal gauche postérieur (au contact de l'aire de Wernicke). Grâce au contrôle permanent du respect des fonctions phasique (patiente polyglotte), motrice et visuelle durant l'intervention, l'ablation tumorale a pu être complète sans aucune séquelle.

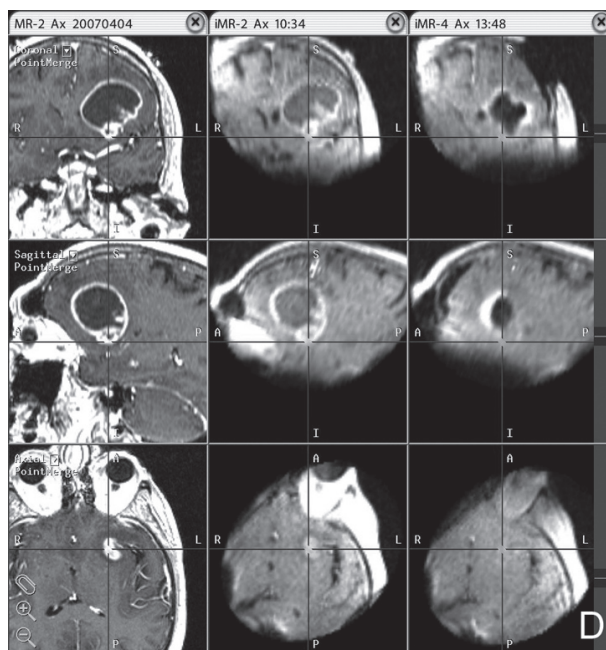
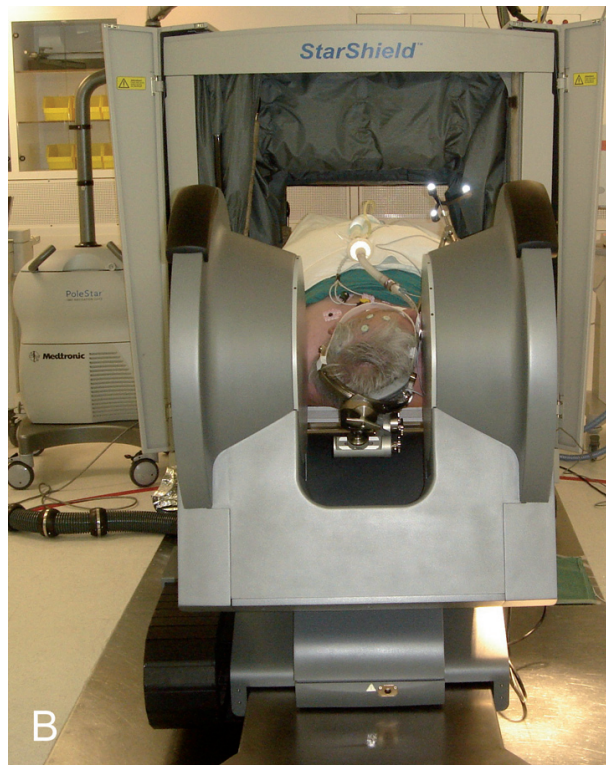
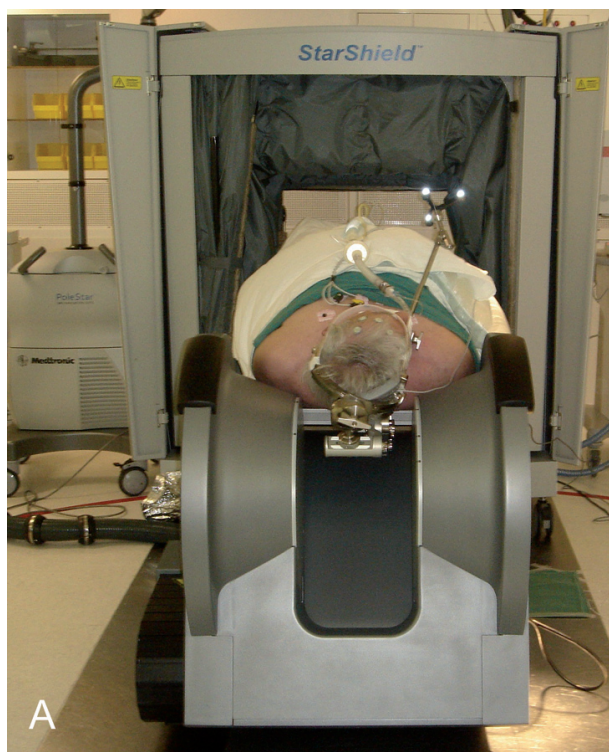


Figure 1 : (A) L'appareil est installé quand le patient est placé en position opératoire. (B) L'aimant sera relevé pour l'acquisition des images. La tente de faradisation, qui élimine toute interférence électromagnétique, est déployée durant la prise des images. (C) Le champ magnétique de 0,15 Tesla de la machine permet l'utilisation de l'ensemble des instruments neurochirurgicaux habituels. (D) Images préopératoires (à gauche et au centre) et per-opératoires (à droite) obtenues durant la résection d'un gliome malin. Notez le déplacement du cortex sain adjacent.

ACTUALITÉS CHIMIOTHÉRAPIQUES

LE TÉMOZOLOMIDE

Le pronostic vital des patients atteints de glioblastome a été globalement amélioré grâce à l'introduction toute récente du témozolomide (Temodal®) dans l'arsenal chimiothérapique. Cet agent alkylant est administré par voie orale concomitamment à la radiothérapie puis est poursuivi à raison de 6 cycles mensuels d'une

semaine de traitement. Il a significativement accru, à 26 %, la proportion de patients survivant plus de 2 ans au-delà du diagnostic (4), un résultat qui semble se maintenir très nettement au-delà de ce délai (Stupp, communication personnelle). En raison de son efficacité, cette combinaison thérapeutique est désormais couverte en Belgique par l'assurance maladie-invalidité pour les patients de moins de 70 ans souffrant d'un glioblastome. Le bénéfice du témozolomide envers les glioblastomes reste malgré

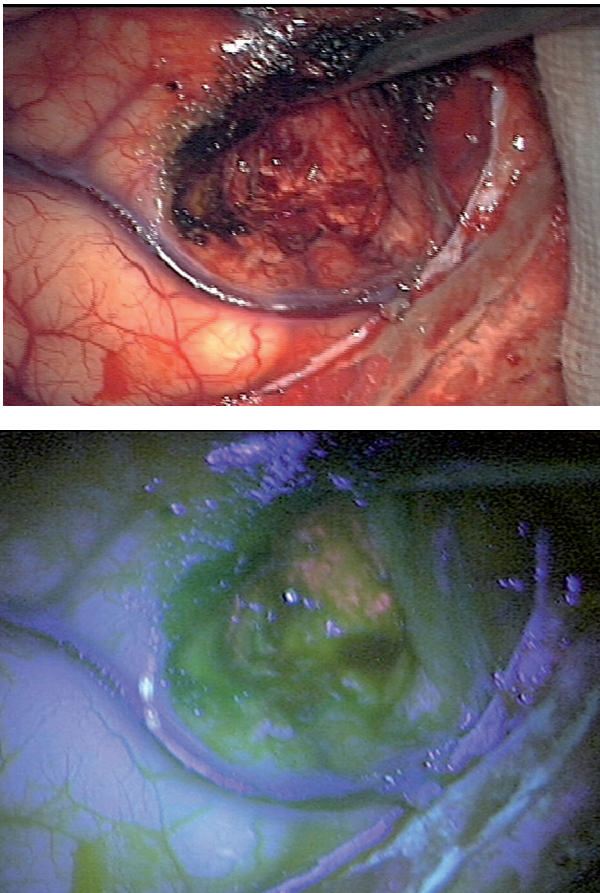


Figure 2 : En haut, aspect au microscope opératoire de la cavité chirurgicale ne permettant pas d'identifier de tumeur résiduelle. En bas, en éclairage par lumière ultraviolette, la tumeur résiduelle émet une lumière rose vif caractéristique, tandis que le cerveau sain adjacent reste sombre.

tout limité à un quart des patients et semble par ailleurs principalement constaté chez ceux dont les cellules tumorales présentent une méthylation du promoteur du gène MGMT.

Encadré 2 : Méthylation du MGMT et Témzolomide

La résistance au témzolomide dépend notamment de l'expression par les cellules tumorales d'une enzyme capable d'éliminer les résidus alkylés que le médicament fixe sur leur ADN. L'expression du gène de cette enzyme,

l'O-6-méthylguanine-DNA méthyltransférase (MGMT), est sous le contrôle d'une séquence spécifique d'ADN appelée promoteur. Certaines cellules cancéreuses présentent une méthylation anormale de cette séquence, aboutissant à une diminution de l'expression de la MGMT. L'analyse rétrospective de l'étude clinique du témzolomide comme traitement des glioblastomes (4) montre que les tumeurs qui présentent une telle méthylation du promoteur de la MGMT semblent plus sensibles à

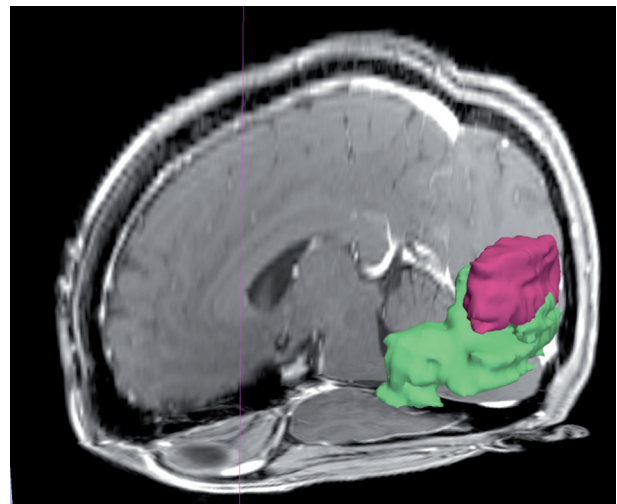


Figure 3 : Intervention au contact de l'aire de Wernicke. Sur cette IRM 3D préopératoire, la tumeur (en vert) se trouve en contact étroit avec l'aire de Wernicke (en rouge). L'examen IRM réalisé un an après l'intervention ne montre lui aucun signe de récurrence. La patiente n'a présenté aucun déficit post-opératoire.

l'effet toxique du témzolomide (5). Alors qu'une étude clinique prospective de cette relation est toujours en cours et vise à la confirmer, le service de Génétique Humaine du CHU de Liège assure d'ores et déjà l'étude de cette méthylation sur les tumeurs opérées dans notre institution.

THERAPEUTIQUES EXPERIMENTALES : L'EXEMPLE DE LA THERAPIE GENIQUE

Outre la mise en route de nouvelles études multicentriques recherchant l'efficacité du témzolomide envers d'autres gliomes malins que les glioblastomes et/ou de schémas de dosages alternatifs visant à accroître son champ d'application, le développement de nouvelles méthodes thérapeutiques apparaît donc fondamental. Parmi celles-ci, le service de Neurochirurgie, en partenariat avec le Centre de Thérapie Cellulaire et Moléculaire, a obtenu l'agrément de laboratoire clinique de thérapie génique des tumeurs cérébrales. En collaboration avec le comité de Neuro-Oncologie de l'EANS l'EANS et une compagnie pharmaceutique, ce laboratoire permet de participer à une étude prospective randomisée de phase 3 visant, pendant l'intervention, à introduire dans les cellules de glioblastome le gène de la thymidine kinase de l'Herpes virus de type 1, les sensibilisant ainsi à l'effet cytotoxique du Ganciclovir® donné en post-opératoire. En pratique, un virus tué et dépourvu de capacités répliquatives sert à insérer le gène thérapeutique dans les cellules tumorales. Il est injecté, en fin d'intervention neurochirurgicale, aux berges

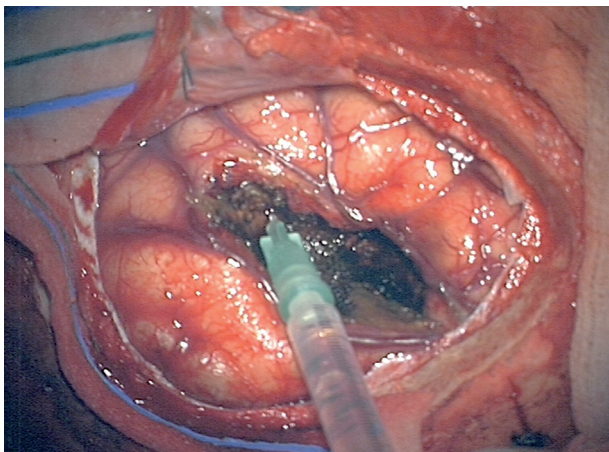


Figure 4 : Injection chirurgicale du vecteur de thérapie génique. Le virus tué servant de vecteur au gène thérapeutique est injecté en fin d'intervention au pourtour de la cavité chirurgicale.

de la cavité d'exérèse, afin de traiter les cellules tumorales qui migrent dans le parenchyme sain et ne sont pas extirpables (Figure 4).

Si, d'évidence, l'utilité clinique de ce traitement reste à établir, les études préalables de phase 1 et 2 en ont démontré la sécurité et suggéré le bénéfice (6). Outre ce traitement expérimental de haute technicité, divers autres protocoles thérapeutiques – visant les anomalies biochimiques des cellules tumorales, leur vascularisation et/ou la réponse immunitaire antitumorale – sont actuellement en cours d'évaluation et apportent l'espoir d'améliorer le pronostic sombre des gliomes malins.

BIBLIOGRAPHIE

1. Huk W, Heindel W.— Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging in diseases of the central nervous system: initial results. *Radiat Med*, 1983, **1**, 105-111.
2. Alexander E, Moriarty TM, Kikinis R, Jolesz FA.— Innovations in minimalism: intraoperative MRI. *Clin Neurosurg*, 1996, **43**, 338-352.
3. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al.— Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*, 2006, **7**, 392-401.
4. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al.— Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 987-996.
5. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al.— MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 997-1003.
6. Immonen A, Vapalahti M, Tynnelä K, et al.— AdvHSV-tk gene therapy with intravenous ganciclovir improves survival in human malignant glioma: a randomised, controlled study. *Mol Ther*, 2004, **10**, 967-972.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. D. Martin, Chef de Service, Service de Neurochirurgie, C.H.U. Liège, Belgique.