

Métastases cérébrales

*Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie regroupant les réseaux de Lorraine ([ONCOLOR](#)), d'Alsace ([CAROL](#)), de Bourgogne ([ONCOBOURGOGNE](#)), de Champagne-Ardenne ([ONCOCHA](#)), de Franche-Comté ([ONCOLIE](#)), de Picardie ([ONCOPIC](#)) et du Nord Pas-de-Calais ([ONCO NORD PAS-DE-CALAIS](#)) en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au : **20 novembre 2013**.*

Etat des lieux

Généralités

- ▶ Les dossiers doivent être **discutés en RCP de neuro-oncologie** en présence d'un neurochirurgien, d'un radiothérapeute, d'un oncologue ou d'un neuro-oncologue et d'un neuroradiologue avec le compte-rendu anatomo-pathologique précis du cancer (avec les données immuno-histochimiques et de biologie moléculaire) et avec l'imagerie. Indépendamment du nombre de métastases et du type histologique, il est nécessaire de discuter :
 - d'une chirurgie à visée curative ou symptomatique, voire facilitatrice d'autre traitement
 - de l'indication d'une radiothérapie et de la technique
 - de l'ajout d'un traitement médical et de ses modalités
 - pour proposer un traitement purement palliatif.
- ▶ Il est alors **primordial de connaître l'avis du patient, de ses proches et son projet de vie**.
- ▶ La **maladie extra-cérébrale** doit être absolument prise en compte au moment de la prise de décision pour la maladie cérébrale. La **classification pronostique DS-GPA** doit être systématiquement utilisée pour les métastases cérébrales de cancer du poumon, de cancer du sein, de mélanome, de cancer du rein ou du cancer d'origine digestive. Pour les autres cancers, la **classification GPA** doit être utilisée.
- ▶ Ce référentiel s'adresse aux **3 principaux types tumoraux** à l'origine de métastases cérébrales parenchymateuses : **cancer du sein, cancer du poumon et mélanome**.

Classifications

- ▶ Classification DS-GPA.
- ▶ Classification GPA.
- ▶ Classification RPA et médianes de survie.
- ▶ Classification RPA corrigée et médianes de survie.

Epidémiologie

Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer du sein

Incidence des métastases cérébrales

- ▶ Une femme sur huit sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie, 5 à 15 % d'entre elles présenteront une localisation métastatique cérébrale (Barnholtz-Sloan 2004, Shouten 2002).
- ▶ Les données autopsiques objectivent une prévalence nettement plus élevée, autour de 30 %, chez les femmes ayant un cancer métastatique laissant supposer une sous-estimation de celle-ci dans les séries publiées (Tsukada 1983).
- ▶ L'incidence dans les différents sous-types de cancer du sein métastatique est évaluée comme suit (Arslan 2011, Kennecke 2010, Lin 2008) :
 - 25 à 46 % pour les cohortes triple négatives (HER2 négatif (**HER2-**), récepteurs aux œstrogènes négatifs (**RE-**), récepteurs à la progestérone négatifs (**RP-**))
 - 25 à 49 % pour les cohortes HER2 positives (**HER2+**, **RE-**, **RP-**)
 - 7,6 % pour les cohortes lumineales A (**HER2-**, **RE+**, **RP+**)
 - 10,8 % pour les cohortes lumineales B (**HER2+**, **RE+**, **RP+**).

Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales

- ▶ Les facteurs de risque identifiés sont les suivants :
 - diagnostic de cancer du sein avant l'âge de 40 ans (Slimane 2004, Evans 2004)
 - statut négatif des récepteurs aux œstrogènes (RE-) (Slimane 2004, Evans 2004), statut triple négatif (RE-, RP-, HER2-) (Lin 2008)
 - hyper-expression du récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) (Slimane 2004, Brufsky 2011, Lai 2004, Kennecke 2003, Clayton 2004, Bendell 2003)
 - présence de métastases extra-cérébrales (pulmonaires, hépatiques et lymphatiques) (Slimane 2004, Evans 2004)
 - taux pré-thérapeutique de lactodéshydrogénase élevé (LDH) (Ryberg 2005).

Délai médian de survenue après le diagnostic du primitif

- ▶ Après le diagnostic de cancer, les délais médians de survenue des métastases cérébrales sont de :
 - 27,5 mois pour les cohortes triples négatives
 - 35,8 mois pour les cohortes HER2 positives
 - 47,4 mois pour les cohortes lumineuses A
 - 54,4 mois pour les cohortes lumineuses B.

(Sperduto, 2013)

Pronostic

- ▶ Les facteurs identifiés comme de bon pronostic sont :
 - âge jeune (<60 ans)
 - bon PS
 - type moléculaire : sous type de tumeur RH+ et/ou HER2 positive
 - métastase unique
 - maladie systémique contrôlée.

(Diener West, 1989 ; Altundag 2007 ; Sperduto 2011 ; Sperduto, 2012)

Survie

- ▶ Les médianes de survie vont de 3 à 25 mois à partir du diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) :
 - 7,3 mois pour les cohortes triples négatives
 - 17,9 mois pour les cohortes HER2 positives
 - 10,0 mois pour les cohortes lumineuses A
 - 22,9 mois pour les cohortes lumineuses B.

(Sperduto, 2013)

Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer broncho-pulmonaire

Incidence des métastases cérébrales

- ▶ Le cancer broncho-pulmonaire est la 1^{ère} cause de métastases cérébrales (à l'origine de 40 à 50 % de toutes les métastases cérébrales) (Nussbaum, 1996). Un scanner cérébral systématique chez les patients pour lesquels un cancer broncho-pulmonaire vient d'être diagnostiqué retrouve des métastases cérébrales dans 3 à 10 % des cas (Yokoi, 1999 ; Salbeck, 1990).

Carcinome bronchique à petites cellules (CBPC)

- ▶ 10 à 15 % des CBPC présentent des métastases cérébrales au diagnostic.
- ▶ 50 % des patients qui ne reçoivent pas d'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) développeront des métastases cérébrales, généralement dans les 2 ans (Aupérin, 1999 ; Hirsch, 1982).
- ▶ Dans les CBPC, on note 33,3 % de métastases cérébrales après IPC (Arriagada, 1995 ; Aupérin, 1999).

Carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC)

- ▶ 10 à 18 % des CBNPC présentent des métastases cérébrales au diagnostic et 30 % des CBNPC auront des métastases cérébrales au cours de la maladie (Jacot, 2001 ; Gaspar, 2004).
- ▶ Dans les séries autopsiques, on retrouve des métastases cérébrales chez 30 à 55 % des patients atteints de CBNPC (Posner, 1978 ; Soffiatti, 2006).
- ▶ Dans les CBNPC localisés, 9 à 37 % des rechutes après exérèse chirurgicale surviennent dans le cerveau (Bajard, 2004).
- ▶ Dans les stades localement avancés de CBNPC (stades III), les métastases cérébrales représentent le 1^{er} site de rechute tumorale dans 23 % des cas et 50 % des patients présenteront des métastases cérébrales à un moment de la maladie (Stuschke, 1999).

Facteurs de risque de métastases cérébrales

- ▶ Les facteurs de risque identifiés sont les suivants :
 - histologie : CBPC > adénocarcinome > carcinome épidermoïde
 - stade TNM
 - âge <60 ans.

(Bajard, 2004 ; Ceresoli, 2002)

- ▶ A noter un potentiel facteur de risque pour les adénocarcinomes présentant un réarrangement EML4-ALK (avec dans l'étude PROFILE 1007 – Crizotinib, une incidence de 35 % de MC en début de traitement de 2^{ème} ligne) (Shaw, 2013).

Délai médian de survenue après le diagnostic du primitif

- ▶ Dans les CBPC en rémission complète, le risque cumulé de métastases cérébrales à 3 ans est de 58 % (Aupérin, 1999).
- ▶ Dans les CBNPC de stade III traités, le risque de survenue de métastases cérébrales à 1 an est de 18 % (Gore, 2011).
- ▶ Dans les CBNPC métastatiques, 30 à 40 % des métastases cérébrales sont synchrones. Le délai médian d'apparition de métastases cérébrales métachrones est d'environ 14 mois (Chaubet-Houdu, 2012).

Pronostic

- ▶ Les facteurs de mauvais pronostic sont décrits ci-dessous : (Jacot, 2011)
 - absence de contrôle de la tumeur primitive
 - sexe masculin
 - PS $\geq$ 2
 - âge >63 ans
 - taux de sodium sérique <132 mmol/L et taux de NSE sérique >12,5 ng/mL
 - CBPC.

Survie

- ▶ En l'absence de traitement, la survie médiane des patients présentant des métastases cérébrales d'origine pulmonaire est de 4 à 11 semaines (Zimm, 2012).
- ▶ Avec traitement, les survies varient selon le type histologique :
 - CBPC et métastases cérébrales : médianes de survie de 3 à 4 mois (Quan, 2004).
 - CBNPC et métastases cérébrales : médianes de survie de 4 à 16 mois (Chaubet-Houdu, 2013 ; Besse, 2013).
 - CBNPC EGFR-mutés et métastases cérébrales : médianes de survie de 5 à 18 mois.
Pour les patients présentant 1 à 4 métastases cérébrales, après traitement locorégional, la survie espérée est d'environ 11 mois.
 - Pour les patients présentant des métastases cérébrales multiples, la survie varie de 3 à 6 mois selon l'évolution extra-cérébrale.

Métastases cérébrales parenchymateuses de mélanome

Incidence des métastases cérébrales

- ▶ L'incidence des métastases cérébrales dans les séries cliniques varie de 15 à 50 %.
- ▶ L'incidence dans les séries autopsiques peut aller jusqu'à 70 % voire 90 %.
- ▶ Le cerveau apparaît comme site métastatique initial dans 15 à 20 % des cas.
(Bedikian, 2011 ; Davies, 2011 ; Carlino, 2012).

Facteurs de risque possibles de métastases cérébrales

- ▶ Les potentiels facteurs de risque sont décrits ci-dessous :
 - taux élevé de LDH
 - indice de Breslow
 - présence de plus de 2 sites viscéraux métastatiques
 - mutations BRAF (ou NRAS discuté)
 - localisations : tête et cou, muqueuse orale
 - caractère ulcéré
 - sexe masculin.

(Bedikian, 2011 ; Davies, 2011 ; Carlino, 2012).

Délai médian de survenue après le diagnostic du primitif

- ▶ Le délai médian de survenue de la ou des métastase(s) varie de 2,2 à 3,8 ans.
(Bedikian, 2011 ; Davies, 2011 ; Carlini, 2012).

Pronostic

- ▶ Les facteurs associés à un mauvais pronostic sont les suivants :
 - métastases cérébrales multiples (>3)
 - symptômes neurologiques
 - mauvais état général (IK ou PS)
 - diagnostic de métastases cérébrales après celui de métastases extra-cérébrales
 - taux élevé de LDH
 - présence de métastases osseuses
 - âge >65 ans.

(Bedikian, 2011 ; Davies, 2011 ; Carlini, 2012).

Survie

- ▶ Avant l'arrivée des thérapies ciblées, les médianes de survie globale allaient de 3 à 6 mois avec un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 3 %.
- ▶ Dans les séries avec nouvelles approches (thérapies ciblées) chez des patients sélectionnés, ces médianes de survie globale peuvent s'étendre de 10 à 21,3 mois.

(Bedikian, 2011 ; Davies, 2011 ; Carlini, 2012).

Imagerie des métastases cérébrales

- ▶ Le but est de déterminer le nombre, la localisation, la taille et le volume des lésions décrites.
- ▶ L'examen de référence est **l'imagerie par résonnance magnétique (IRM)**.

Protocole recommandé pour le bilan initial et pour le suivi des lésions

- ▶ Séquence axiale T1 sans injection
- ▶ Séquence axiale de diffusion
- ▶ Séquence de perfusion, injection de produit de contraste : 0,1 mmol/kg
- ▶ Séquence axiale en Echo de Gradient (EG) T2
- ▶ Séquence FLAIR (3D ou 2D)
- ▶ Séquence 3D T1 après injection de produit de contraste. Les séquences utilisées 3D doivent être optimisées en privilégiant les séquences en Spin Echo (SE) ou équivalentes. Le cas échéant, en particulier sur les IRM 1,5 T, des séquences 2D SE seront réalisées dans les plans axial, sagittal et coronal.
- ▶ **Remarque** : les IRM de surveillance doivent être réalisées sur des IRM de même niveau de champ magnétique.

Remarques

[à télécharger](#) :

- ▶ Choix de la séquence T1 après injection de produit de contraste
- ▶ Dose de gadolinium
- ▶ Intérêt de la séquence de diffusion
- ▶ Intérêt des séquences FLAIR après injection de produit de contraste

Médecine nucléaire

- ▶ La place de la scintigraphie et de la tomographie par émission de positon est très limitée dans la recherche de localisations cérébrales, car la TEP 18 FDG entraîne une consommation de glucose du cerveau sain gênant la visualisation d'éventuelles métastases cérébrales hypermétaboliques. La TEP 18 FDG garde cependant un intérêt majeur pour l'évaluation de la maladie systémique.
- ▶ Le manque de sensibilité des acquisitions corps entier en TEP au 18 FDG réalisées dans le bilan d'extension des tumeurs solides est à rappeler, ne dispensant en aucun cas de la réalisation d'une IRM cérébrale.
- ▶ La place de la scintigraphie au MIBI ou de la TEP aux acides aminés dans le diagnostic différentiel entre progression et radionécrose au cours du suivi des patients est en cours d'évaluation ([Chao, 2013](#)).
- ▶ [Scintigraphies conventionnelles et TEP aux acides aminés: à télécharger.](#)

Traitements focaux

- ▶ La chirurgie et l'irradiation en conditions stéréotaxiques sont les 2 piliers du traitement des patients oligométastatiques sur le plan cérébral. La place de l'irradiation encéphalique totale (IET) doit être systématiquement discutée car elle reste une référence pour le contrôle local et le traitement symptomatique même si elle est aujourd'hui remise en question devant l'absence de gain en survie et le risque de détérioration cognitive ([Chang, 2009](#) ; [Kocher, 2011](#) ; [Soffietti, 2013](#)).

Chirurgie

- ▶ L'utilité de la chirurgie en terme de survie globale a été parfaitement démontrée en 1990 ([Patchell, 1990](#)) puis en 1993 ([Vecht, 1993](#)). Cependant, une troisième étude ne retrouvait pas de bénéfice, en termes de survie globale, à la chirurgie ([Mintz, 1996](#)).
- ▶ Au début des années 2000, l'engouement pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques va faire nettement diminuer les indications chirurgicales.
- ▶ Il n'existe cependant aucune étude solide randomisée comparant la chirurgie à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques ([Linskey, 2010](#)).

Indications de la chirurgie

- ▶ Toute lésion accessible chirurgicalement dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisante permettant une exérèse radicale avec une marge de sécurité peut relever d'une exérèse (Yoo, 2009).
- ▶ Pour des lésions dont la situation nécessiterait de sacrifier, lors de l'accès chirurgical, une connectivité essentielle au fonctionnement cérébral (Lus, 2011), la chirurgie doit être refusée, afin de conserver la qualité de vie du patient. Il n'existe pas pour le moment d'outil permettant de standardiser la notion d'opérabilité fonctionnelle d'une métastase cérébrale, et actuellement, seul un chirurgien spécialisé dans les lésions intra-parenchymateuses (donc ayant une bonne connaissance de l'anatomie fonctionnelle cérébrale) peut être à même de refuser la chirurgie.
- ▶ Dans toutes les autres situations, les deux options – chirurgie et radiothérapie en conditions stéréotaxiques – seront à discuter au cas par cas.

Situation curative

- ▶ L'objectif est de traiter radicalement l'ensemble des localisations du patient (primitif + cérébrale(s) + autre(s) localisation(s)), quelques soient leur nombre.
- ▶ Dans l'optique de pouvoir prendre une marge satisfaisante, la chirurgie en condition éveillée peut être discutée pour des lésions en zone éloquente (Kamp, 2012).

Situation palliative

- ▶ L'objectif est ici de maintenir la qualité de vie du patient et de lui donner la possibilité de recevoir d'autres lignes de traitement.
- ▶ L'indication opératoire pourra donc porter soit sur une lésion dont l'effet de masse entraîne un déficit, que l'on espère pouvoir améliorer par la chirurgie, soit sur une lésion menaçante pour le pronostic vital, soit pour une localisation de volume ou de structure faisant craindre une action limitée des autres traitements disponibles et utilisés seuls. Dans ce cas, un dialogue constant et une coordination parfaite sont nécessaires entre les équipes médicales impliquées.

Technique opératoire

- ▶ L'utilisation d'outils de repérages tridimensionnels (neuronavigation, échographie...) est recommandée.
- ▶ Il faut insister sur la nécessité, dans la mesure du possible, de pratiquer une exérèse en bloc (en particulier pour les lésions de moins de 10 cc, soit moins de 2,7 cm de diamètre), sans utilisation du cavitron, afin de limiter les risques de récidives locales et lepto-méningées (Ahn, 2012 ; Patel, 2010).

Évaluation postopératoire

- ▶ Il est recommandé d'évaluer la qualité de l'exérèse chirurgicale par :
 - des biopsies (>6) sur les berges de l'exérèse (Yoo, 2009)
 - la réalisation d'une IRM dans les 48 h postopératoires (afin de s'assurer du caractère macroscopiquement complet de l'exérèse)(avis d'expert), ou à défaut ou en cas d'inaccessibilité à l'IRM dans ce délai de 48 heures, un scanner cérébral sans et avec injection.

Remarques sur l'analyse histopathologique

- ▶ Le diagnostic différentiel des métastases cérébrales se posant directement avec des localisations non suspectées de gliome ou de lymphome, le diagnostic histopathologique des tumeurs cérébrales sera pris en charge par un service hospitalier ou un laboratoire libéral ayant un niveau d'activité suffisant dans le domaine de la pathologie neurochirurgicale et dont un pathologiste au moins est formé et spécialisé dans ce domaine.
- ▶ Le prélèvement devra être adressé non fixé au service ou au laboratoire d'anatomie pathologique, un fragment étant cryopréservé en vue d'une éventuelle analyse moléculaire (en cas de diagnostic de lymphome ou de tumeur primitive). En revanche, en accord avec la Charte des Tumorothèques, édictée par l'INCa, il n'est pas obligatoire de conserver à terme en tumorothèque régionale ou dans un Centre de Ressources Biologiques (CRB), un fragment cryopréservé d'une métastase cérébrale. Le service ou le laboratoire d'anatomie pathologique doit disposer des outils nécessaires et suffisants (immunohistochimie en particulier) pour aider les cliniciens à cerner une possible origine en cas de métastase sans cancer primitif connu. Il ne s'agit cependant que d'une orientation et le diagnostic de certitude est le plus souvent impossible dans ce domaine.
- ▶ Sur prescription du médecin clinicien, en cas de métastase d'une tumeur pouvant bénéficier d'une thérapie ciblée, un bloc de paraffine ou du matériel congelé pourra être adressé à la plate-forme d'oncologie moléculaire INCa pour évaluation du statut mutationnel des gènes impliqués.

Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Définition

- ▶ Il s'agit d'une technique d'irradiation de haute précision (précision minimale : 1 mm) avec utilisation de multifaisceaux permettant de délivrer de fortes doses de radiothérapie avec un important gradient afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique.
- ▶ La précision du positionnement et la haute reproductibilité d'une séance à l'autre permettent de diminuer les marges habituellement prises pour assurer la bonne couverture du volume-cible (PTV ou planning target volume – lié aux incertitudes systématiques et/ou aléatoires de la technique).

- ▶ En ce qui concerne les métastases cérébrales, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être délivrée :
 - en 1 fraction unique définissant ainsi la radiothérapie monofractionnée en conditions stéréotaxiques (**RMCS**) usuellement appelée « **radiochirurgie** »
 - en plusieurs fractions (2 à 10) définissant ainsi la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (**RHCS**).
- ▶ Le terme radiothérapie stéréotaxique monofractionnée ou radiochirurgie n'est pas réservé à un type de matériel. La radiothérapie stéréotaxique peut être indifféremment délivrée par :
 - photons X par accélérateur linéaire dédié (Novalis®)
 - photons X par accélérateur linéaire équipé et spécifiquement dédié
 - photons X par accélérateur dédié et robotisé (Cyberknife®)
 - photons gamma par sources fixes (Gammaknife®).

Doses proposées

- ▶ **Pour la RMCS**, des recommandations ont fait suite à une étude du RTOG. Les doses dépendaient du volume de la métastase afin de limiter le risque de toxicité pour les métastases volumineuses (radionécrose) ou proche d'un organe à risque (RTOG). Il faut rappeler cependant que cette étude n'était pas dédiée aux métastases cérébrales et n'intéressait que des re-traitements :
 - 0 à 20 mm : dose périphérique* 1 x 25 Gy
 - 20 à 30 mm : dose périphérique* 1 x 20 Gy
 - >30 mm : dose périphérique* 1 x 15 Gy (mais dans ce cas, schéma fractionné recommandé).

*dose périphérique généralement à 50 %

- ▶ Dans la littérature, les doses sont éminemment variables de même que l'isodose de prescription. La communauté des radiothérapeutes est dans l'attente des recommandations de l'ICRU (prévues pour 2014).
- ▶ Il est cependant conseillé de prescrire sur une isodose d'enveloppe et non pas un point (comme les autres prescriptions de radiothérapie).
- ▶ Contraintes pour 1 fraction: ([Emami, 1991](#) ; [Lawrence, 2010](#))
 - V12 Gy <3,4 cm³ (risque de radionécrose quasi nul)
 - tronc cérébral : D Max : 15 Gy D seuil : 10 Gy Volume max au dessus du seuil : <0,5 cm³
 - voies optiques : D Max : 10 Gy D seuil : 8 Gy Volume max au dessus du seuil : <0,2 cm³.

▶ **RT hypofractionnée (RHCS) :**

- à privilégier si :
 - métastase >30 mm de plus grand diamètre
 - et/ou proximité organe à risque
 - et/ou irradiation antérieure
 - et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires).

- ▶ La dose doit respecter un équivalent radiobiologique de 40 Gy selon les indications de (Wiggenraad, 2011) : dose marginale : $3 \times 8,5^*$ à 10^{**} Gy

*dose obtenue par calcul théorique

**dose publiée pour des lésions jusqu'à 50mm.

- ▶ Contraintes pour 3 fractions : (Emami, 1991 ; Lawrence, 2010)

- diamètre maximal 45 à 50 mm (risque de radionécrose faible)
- tronc cérébral : D Max : 23,1 Gy D seuil : 18 Gy Volume max au dessus du seuil : $<0,5 \text{ cm}^3$
- voies optiques : D Max : 17,4 Gy D seuil : 15,3 Gy Volume max au dessus du seuil : $<0,2 \text{ cm}^3$.

- ▶ L'utilisation de marges supérieures à 1 mm du GTV ne semble pas améliorer le contrôle local (Wiggenraad, 2011; Gans, 2013; Noel, 2003).

- ▶ La dose périphérique semble pertinente pour les prescriptions (Wiggenraad, 2011).

- ▶ En cas d'irradiation encéphalique totale préalable, les doses devront tenir compte des doses déjà délivrées aux organes à risque (tronc cérébral, voies optiques, moelle épinière, cochlée) (Tsao, 2009). Cependant, le cumul de dose équivalente est difficile à effectuer du fait de l'absence de données claires pour transformer les doses de RMCS ou RHCS en équivalent 2 Gy (avis d'expert).

- ▶ Pour les lésions de plus de 3 cm de diamètre, la RMCS ne saurait être proposée, en raison des risques trop importants de radionécrose (Shaw, 2000).

- ▶ Le risque de radionécrose en fraction unique a été évalué. Le volume ayant reçu une dose de 12 Gy (V12 Gy) en une fraction semble prédictif à 1 an (risque : 0 % si V12 $<3,4 \text{ cm}^3$, risque >10 % si V12 $>8.5 \text{ cm}^3$) (Minniti, 2011).

- ▶ Le risque toxique sur les organes à risque comme le tronc cérébral et les voies optiques est aujourd'hui bien codifié. Les données de l'AAPM (American Association of Physicists in Medicine) semblent robustes et ont l'avantage de s'appliquer pour des doses fractionnées (Gans, 2013).

- ▶ En cas d'irradiation en conditions stéréotaxiques du lit tumoral, les mêmes principes que ceux liés aux procédures sans chirurgie doivent être utilisés (Tsao, 2009 ; Minniti, 2013).

Irradiation encéphalique totale (IET)

- ▶ Malgré l'absence de démonstration de la supériorité des schémas modifiés (Tsao, 2009)
- ▶ 3 schémas sont retenus selon le RTOG :
 - 37,5 Gy en 15 fractions sur 3 semaines (schéma optimisé pour le risque de complications tardives)
 - 30 Gy en 10 fractions sur 2 semaines (schéma classique)
 - 20 Gy en 5 fractions sur 1 semaine (schéma type RT palliative).
- ▶ **Radiothérapie à visée prophylactique :**
 - **l'irradiation prophylactique cérébrale (IPC)** (25 Gy en 10 fractions) est proposée pour les cancers du poumon à petites cellules en cas de réponse systémique majeure (Slotman, 2007 ; Aupérin, 1999 ; Le Péchou, 2010 ; Russell, 1991). Elle a démontré son efficacité en termes de réduction du taux de rechute cérébrale, survie sans progression et survie globale chez les patients présentant une réponse complète pour un CBPC localisé (Aupérin, 1999). Bien que l'intérêt de l'IPC n'ait pas été formellement démontré dans les CBPC localisés présentant une réponse partielle au traitement, son utilisation peut être envisagée également dans cette indication. Enfin, elle a démontré son efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale chez les patients présentant une réponse objective (complète ou partielle) pour un CBPC diffus (Slotman, 2007).
 - dans les autres cas, l'IPC ne doit être réalisée que dans le cadre d'essais.
- ▶ **Epargne hippocampique**
 - Au sein du circuit limbique, les hippocampes ont un rôle important en ce qui concerne la mémoire et la construction d'images mentales. Cette structure est rarement (de l'ordre de 3 %) le siège de métastase et leur irradiation est à l'origine d'un déclin des fonctions cognitives. Cette protection est à présent réalisable grâce aux techniques de radiothérapie rotationnelle en modulation d'intensité (tomothérapie, VMAT ou RapidArc). Une technique pour la protection hippocampique par une RT3D a été démontrée. La délinéation des structures hippocampiques pourra être effectuée sur séquence T1 axiale IRM avec injection de gadolinium et en coupe fine. Le radiothérapeute pourra s'aider de l'atlas du RTOG accessible [ici](#).
 - Les travaux actuels concluent que la dose délivrée dans 40 % (D40 %) des deux hippocampes ne devrait pas dépasser la dose seuil équivalente de 7,3 Gy.
 - L'essai de phase II du RTOG évaluant l'épargne hippocampique est clos. La présentation des premiers résultats à l'ASTRO 2013 a montré une diminution substantielle en terme de dégradation cognitive chez les patients qui avaient eu une irradiation avec protection des hippocampes (Gondi, 2013).

- En France, un PHRC évaluant l'épargne hippocampique lors de la réalisation d'une IET pour des patientes porteuses d'une métastase unique opérée d'un cancer du sein est initié.
- ▶ **Tomothérapie hélicoïdale, techniques d'arcthérapie avec modulation d'intensité (IMAT)**
 - La tomothérapie hélicoïdale ou les techniques d'arcthérapie avec modulation d'intensité (IMAT) permettent une nouvelle approche de ces traitements dit combinés et rendent possibles sur une même séance d'irradiation, la réalisation d'une IET et d'un complément de dose dans les différentes localisations métastatiques.
 - Plusieurs études précliniques et de phase I ont montré la faisabilité de ces techniques et un profil de tolérance acceptable selon les niveaux de doses employés (Rodrigues, 2012).

Annexe : RT post-chirurgie à télécharger

Traitements systémiques

- ▶ Un essai thérapeutique doit systématiquement être proposé aux patients dès que cela est possible.
- ▶ Les associations concomitantes des nouvelles thérapies par voie systémique avec la radiothérapie doivent être évitées dans l'attente des données de tolérance.
- ▶ Une discussion doit être engagée avec l'oncologue en charge de cette thérapie pour entreprendre en commun l'arrêt du traitement systémique dans un délai le plus court possible.

Métastases cérébrales parenchymateuses du cancer du sein

Arsenal thérapeutique

Chimiothérapies

- ▶ Bien que peu de cytotoxiques passent la barrière hémato-encéphalique (BHE) lorsque celle-ci est intacte, un certain nombre de ces agents (cyclophosphamide, fluoro-uracile, méthotrexate, adriamycine) ont montré une activité dans les métastases cérébrales en raison de l'altération de la BHE et de la perméabilité vasculaire accrue qui en découle (Lin 2004, Boogerd 1992).
- ▶ Le choix d'un agent efficace sur le cancer primitif est le facteur le plus important à prendre en compte (Grimm, 2012).
- ▶ Cf. Etudes évaluant l'apport de la chimiothérapie pour les métastases cérébrales du cancer du sein. A la lecture de ces études, il apparaît que la capécitabine, les anthracyclines et les sels de platine peuvent apporter une nette contribution en terme de taux de réponse, alors que l'efficacité des taxanes semble atténuée en partie en raison de probables problèmes de

passages de la BHE. Enfin, le témozolomide ne démontre clairement pas d'activité dans cette population tumorale.

- ▶ De nouveaux agents sont actuellement en cours d'étude, avec des résultats préliminaires plus ou moins prometteurs. Ceux-ci incluent : les épothilones (patupilone, sagopilone), une nouvelle classe d'agents antimicrotubules ; les composés GRN 1005/ANG 1005, qui correspondent à des conjugués entre paclitaxel et peptides spécifiques lui permettant de franchir la BHE ; le 2B3-101, qui correspond à de la doxorubicine liposomale pegylée conjuguée au glutathion ; la bérubicine et le RTA 744, dérivés des anthracyclines ; le TPI 287 et le larotaxel, nouveaux taxanes plus aptes à traverser la BHE.

Thérapies ciblées

Anti-HER2

- ▶ Il existe une concordance d'expression d'HER2 dans les tumeurs primitives et les métastases cérébrales supérieures à 80 % (Bachman, 2013).
- ▶ **Trastuzumab :**
 - il s'agit d'un anticorps ciblant le récepteur HER2.
 - le schéma le plus utilisé est une injection toutes les 3 semaines à la dose 6mg/kg.
 - d'après plusieurs études (Cf. [tableau à télécharger](#)), le trastuzumab est associé de manière significative à un allongement de la survie globale et retarde le délai d'apparition des métastases cérébrales.
- ▶ **Lapatinib :**
 - le lapatinib est une molécule de petit poids moléculaire administrée par voie orale et inhibant de façon réversible les domaines tyrosines-kinases de HER1 et HER2.
 - du fait de son petit poids moléculaire, une bonne pénétration intracérébrale était attendue mais les mécanismes inhérents au passage de la BHE sont infiniment plus complexes, impliquant en particulier les protéines de transport de la famille ABC comportant les protéines P-gp, MRP et BCRP (Burstein, 2008). Ceci peut expliquer les résultats décevants en terme d'efficacité du lapatinib en monothérapie sur les métastases cérébrales avec des taux de réponses objectives de 2,6 à 6 % (une réponse partielle) selon les critères RECIST (Lin, 2008 ; Lin, 2009). Des réponses jusqu'à 20 % étaient observées mais avec l'association du lapatinib et de la capécitabine (Lin, 2009 ; Boccardo, 2008).
 - En cas d'utilisation plus précoce dans une population asymptomatique non traitée par radiothérapie cérébrale, les données de la phase II landscape, retrouvait un taux de réponse très élevé de 67,4 % avec un temps moyen jusqu'à progression de 5,5 mois. Après un délai médian de 7,8 mois, 74,4 % des patientes ont pu bénéficier ensuite de radiothérapie encéphalique (Bachelot, 2013).

- Selon l'étude CEREBEL de phase III comparant un traitement à base de trastuzumab + capécitabine versus lapatinib +capécitabine chez des patientes indemnes de métastases cérébrales à l'inclusion, il n'y a aucune différence entre les 2 bras de traitements sur l'incidence de survenue des métastases cérébrales ([Pivot, 2013](#)).
- [Voir le détail des études.](#)

▶ **Association trastuzumab et lapatinib :**

- l'impact sur les métastases cérébrales n'est pas encore connu.

Nouveaux anti-HER2

- ▶ De nouveaux anti-HER2 sont en cours de développement : afatinib, neratinib, pertuzumab, T-DM1 : leur intérêt dans la prise en charge des métastases cérébrales n'est pas encore connu, certaines études sont en cours.

Anti-angiogéniques

- ▶ Longtemps exclus des études cliniques avec bévazicumab, ce traitement semble actuellement possible pour les patientes avec métastases cérébrales et le risque d'hémorragie cérébrale n'est pas majoré ([Besse, 2010](#)). Quelques cas avaient initialement rapportés des réponses prolongées sur bévazicumab ([Labidi 2009](#)). Un essai de phase II a été présenté à l'ASCO 2013, confirmant l'intérêt de l'association bévazicumab + carboplatine dans les métastases cérébrales des cancers du sein ([Lin 2013](#)).

Hormonothérapie

- ▶ Quelques réponses ont été observées sous tamoxifène ([Pors, 1991](#)), sous inhibiteur de l'aromatase ([Madhup, 2006 ; Navarro, 2005](#)) ou encore sous mégestrol acétate ([van der Gaast, 1990](#)). En revanche, aucune réponse sous fulvestrant n'a été rapportée. Il existe donc une place pour ces traitements peu toxiques chez les patientes RH+ pauci-symptomatiques en l'absence d'alternative thérapeutique. Cependant, les tumeurs sont généralement devenues résistantes à ce type de traitement au moment de l'apparition des métastases parenchymateuses.

Métastases cérébrales parenchymateuses du cancer broncho-pulmonaire

Arsenal thérapeutique

Cancer Bronchique à Petites Cellules (CBPC)

▶ CBPC diffus

- **Chimiothérapie** : par cisplatine-étoposide (traitement de référence) ou pour certains patients, une chimiothérapie de type PCDE (platine, cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide). Son efficacité sur les MC est identique à celle sur les autres sites tumoraux.
- **Thérapies ciblées** : aucune thérapie ciblée n'a fait la preuve de son efficacité dans le CBPC.

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

- ▶ **CBNPC métastatiques** : le traitement de référence de 1^{ère} ligne des formes métastatiques de CBNPC (stade IV) dépend du statut moléculaire de la tumeur. En cas de mutation EGFR, le traitement repose sur un inhibiteur de tyrosine kinase d'EGFR (géfitinib ou erlotinib ou afatinib) ou sur une chimiothérapie à base de sels de platine. En l'absence de mutation EGFR, le traitement repose sur une chimiothérapie à base de sels de platine.

- **Chimiothérapie**

- Les chimiothérapies à base de sels de platine induisent des taux de réponse équivalents au niveau cérébral et extra-cérébral, habituellement compris entre 30 et 50 %. Dans une étude française évaluant l'association cisplatine-pemetrexed chez des patients atteints de CBNPC avec métastases cérébrales et n'ayant pas reçu de radiothérapie encéphalique totale, les taux de réponse cérébrale et extra-cérébrale étaient respectivement de 41,9 % et 34,9 % et les médianes de survie globale et la médiane de survie sans progression cérébrale étaient de 7,4 et 4 mois (Barlesi, 2011).
- Les chimiothérapies connues pour passer la barrière hémato-encéphalique, telles que le témozolomide, ont montré une moindre efficacité chez les patients atteints d'un CBNPC avec métastases cérébrales (Cortot, 2006).
- Le choix de la chimiothérapie doit donc avant tout dépendre du type histologique, et non de la capacité ou pas à traverser la BHE.

- **Thérapies ciblées : bévacizumab**

- Le bévacizumab apporte un bénéfice en termes de taux de réponse, survie sans progression et survie globale chez les patients atteints d'un CBNPC non-épidermoïde éligibles aux anti-angiogéniques. Plusieurs études ont montré que l'utilisation du bévacizumab dans les métastases cérébrales des

tumeurs solides, et des cancers broncho-pulmonaires en particulier, n'était pas associée à une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale (Besse, 2010 ; Besse, 2013).

- Une étude récente a montré que les taux de réponse obtenus avec les traitements à base de bévacizumab dans le CBNPC étaient d'une efficacité équivalente sur les sites tumoraux cérébraux et extra-cérébraux (Besse, 2013). La progression cérébrale était l'unique site de progression dans 20,9 % des cas en 1^{ère} ligne et 16 % en seconde ligne.

- **Thérapies ciblées : inhibiteurs de tyrosine kinase d'EGFR**

- Environ 14 % des adénocarcinomes expriment une mutation de l'EGFR (Cadranet, 2009)
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) d'EGFR passent la BHE.
- Les taux de réponse avec TKI EGFR dans les CBNPC EGFR-mutés sont équivalents chez les patients avec et sans métastase cérébrale (Jamal-Hanjani, 2012).
- Les TKI EGFR n'entraînent pas de toxicité spécifique chez les patients atteints de métastases cérébrales.
- Le développement d'une progression cérébrale chez les patients avec CBNPC EGFR-muté pourrait être plus fréquent en cas de traitement de 1^{ère} ligne par chimiothérapie par rapport aux TKI EGFR. Dans une étude rétrospective, le risque cumulé de progression cérébrale était de 6 % et 21 % à 1 et 2 ans respectivement en cas de traitement de 1^{ère} ligne par TKI EGFR, alors qu'il était de 19 % et 32 % en cas de traitement de 1^{ère} ligne par chimiothérapie (p=0.026) (Heon, 2012).
- La présence d'une mutation EGFR L858R pourrait être associée à un moindre risque de progression cérébrale sous TKI EGFR (Heon, 2010).
- L'utilisation des TKI EGFR avec l'IET reste une option. Une étude de phase II a montré un profil de tolérance acceptable, sans effet indésirable de grade >3 (Welsh, 2013). Mais une étude de phase III menée chez des patients traités par IET et radiothérapie stéréotaxique, avec ou sans erlotinib, prématurément stoppée pour cause de difficultés d'inclusion, est en faveur d'une plus grande toxicité chez les patients recevant l'erlotinib (Sperduto, 2013).

- **Thérapies ciblées : inhibiteurs de tyrosine kinase d' ALK**

- Chez les patients porteurs d'un CBNPC avec réarrangement de ALK identifié par FISH et ayant déjà reçu une 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de sels de platine, le crizotinib s'est révélé supérieur à la chimiothérapie en termes de survie sans progression au prix d'une moindre toxicité comme l'a

démontré l'étude PROFILE 1007 (Shaw, 2013). Dans cette étude, 35 % des patients étaient porteurs de métastases cérébrales, également répartis dans chaque groupe. Une analyse en sous-groupe préalablement planifiée a montré que la supériorité du crizotinib était maintenue chez les patients porteurs de métastases cérébrales, bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative et qu'elle fut numériquement moins importante que chez les patients sans métastase cérébrale (HR 0.67 [0,44-1,03] chez les patients avec métastases cérébrales ; HR 0,43 [0,30-0,60] chez les patients sans métastases cérébrales).

- Le cerveau semble être le principal site de rechute chez les patients ALK+ traités par crizotinib, avec un taux de progression cérébrale de près de 50 % rapporté dans une série rétrospective (Weickhardt, 2012).
- Il n'y a pas de données sur l'innocuité de l'IET concomitante au crizotinib. Les recommandations, dans le cadre des essais thérapeutiques menés chez les patients atteints de CBNPC étaient de suspendre le crizotinib 48 h avant l'IET et le reprendre 48 h après.

Métastases cérébrales parenchymateuses du mélanome

Arsenal thérapeutique

- ▶ Les traitements systémiques sont généralement étudiés chez des patients avec des métastases cérébrales de <2 cm, sans œdème ou signe clinique sévère.

Chimiothérapies

- ▶ **Dacarbazine** : mauvais passage de la BHE.
- ▶ **Témozolomide** (hors AMM dans le mélanome) (Argawala, 2004 ; Boogers, 2007).
 - Alkylant, action analogue à la dacarbazine
 - Généralement utilisé selon le régime 5 j/28
 - Différents régimes peuvent être proposés :
 - 5 j/28 : 150 – 200 mg/m²/j
 - 14 j/28 (ou 7 j/14) : 150 mg/m²/j
 - 21 j/28 : 100 mg/m²/j
 - concomitant à la radiothérapie cérébrale (IET) : 75 mg/m²/j pendant toute la durée de la RT
 - Lors que le TMZ est utilisé avant la radiothérapie, des taux de réponse objective de 6 % et des stabilisations lésionnelles de 26 % ont été rapportés. Le temps médian avant progression neurologique dans cette situation est estimé à 7 mois (2 à 15

mois). Enfin une leucopénie grade 3 ou 4 est observée dans 6 % des cas, et thrombopénie de grade 3 ou 4 dans 6 % des cas.

▶ **Fotémustine** (Avril, 2004 ; Jacquillat, 1990).

- Il s'agit d'une nitroso-urée.
- Cette molécule est généralement utilisée à la dose de 100 mg/m² à J1, J8, J15, J56 puis toutes les 3 semaines.
- Les taux de réponse rapportés sont variables: de 8 à 28 % dans les phases II (avant RT) ; 5,9 % dans une phase III.
- Le temps médian avant progression dans les phases II est de 5,5 à 6 mois (1,75 à 20 mois).
- Une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée dans 51 % des cas, et une thrombopénie grade 3 ou 4 dans 43 %.

▶ **Autres**

- Diverses combinaisons ont été testées avec des taux de réponse globalement similaires :
 - cisplatine + dacarbazine
 - temozolomide + docetaxel
 - témozolomide + thalidomide
 - témozolomide + IFN α
 - témozolomide + thalidomide
 - témozolomide + IL-2
 - témozolomide + fotémustine.

Thérapies ciblées

Immunothérapie

- ▶ **L'IL 2** est peu efficace sur les métastases cérébrales.
- ▶ **Les anti-CTLA4** (Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4) (Giney, 2012 ; Fonkem, 2012) sont proposés depuis peu. Ils sont impliqués dans l'inhibition de la prolifération lymphocytaire T au niveau ganglionnaire. L'ipilimumab, anticorps monoclonal, a été évalué dans une étude de phase II (Margolin, 2012) ([à télécharger](#)).
- ▶ **Les anti-PD1** (Programmed cell death 1)
 - MDX 1106 / BMS-936558 / ONO-4538, anticorps monoclonal / MK3475.
 - Les PD-1 sont impliquées dans l'inhibition de la prolifération lymphocytaire T au niveau tissulaire.
 - Les études sont en cours. Nous ne disposons pas encore de données dans le traitement des métastases cérébrales.

Anti-RAF

- ▶ Les mutations de RAF sont observées dans 50 à 60 % des mélanomes et mutations de NRAS dans 15 à 20 % des mélanomes.
- ▶ On note une concordance entre la présence de mutations BRAF dans les tumeurs primitives et les métastases cérébrales dans environ 80 % des cas.

(Giney, 2012 ; Fonkem, 2012)

▶ **Vemurafenib:**

- Nous ne disposons que peu de données dans les métastases cérébrales.
- Etude BRIM-3 (Dummer, 2011) (à télécharger).
- Eviter la concomitance avec une radiothérapie en raison du risque de radionécrose. (Boussemart, 2013 ; Ducassou, 2013)

▶ **Dabrafenib :**

- Etude BREAK-3 (Long, 2012)(à télécharger).

▶ **Autres** anti-BRAF et MAP kinase en cours d'évaluation : RAF-265 et XL281.

Anti-MEK

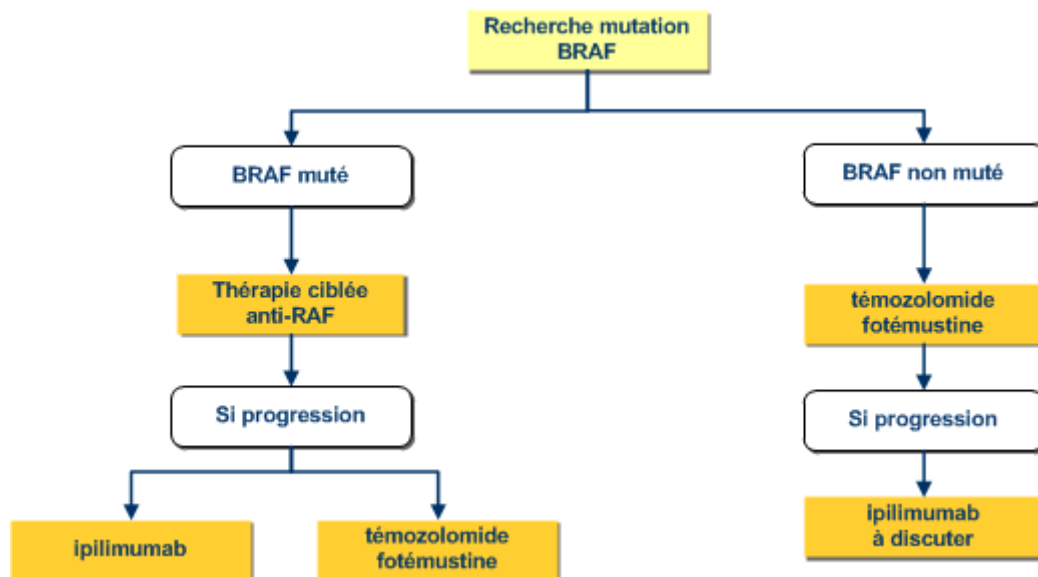
- ▶ Plusieurs anti-MEK sont en cours d'évaluation :
 - tramétinib, inhibiteur de MEK 1/2
 - MEK-162, inhibiteur de MEK 1/2
 - selumetinib, inhibiteur de MEK 1/2
 - études en cours, pas de données spécifiques pour les métastases cérébrales.

Combinaison anti-BRAF et anti-MEK

- ▶ Etudes avec une combinaison dabrafénib et tramétinib en cours, et avec combinaison vémurafénib et cobimétinib en cours.

Propositions thérapeutiques

- ▶ Les patients doivent être inclus dans des protocoles thérapeutiques dès que cela est possible.



Qualité de vie

- ▶ La qualité de vie et la cognition doivent impérativement être considérées (en association à la survie) dans la prise en charge des patients présentant des métastases névrauxiques.
- ▶ Eu égard au pronostic, un effort majeur doit être apporté aux soins de support proposés à ces patients.
- ▶ Malgré la fréquence (>¼ malade suivi pour un cancer) dans la population générale, les données de la littérature sont rares pour les 3 thèmes de ce groupe :
 - la qualité de vie
 - la cognition
 - les soins de support.
- ▶ Pour la qualité de vie et la cognition, il n'existe, à ce jour, aucun consensus concernant :
 - l'utilité d'un suivi longitudinal hors essai thérapeutique
 - les outils à utiliser pour cet éventuel suivi.
- ▶ Dans le cadre des études rétrospectives en population, dans celui de la nécessaire évaluation des pratiques voire dans le domaine du quotidien (doléances des patients en termes de cognition ou de qualité de vie, rééducations spécifiques), il apparaît important de pouvoir disposer d'outils à même d'aider les cliniciens dans le suivi longitudinal (compréhension) et la prise en charge spécifique (traitements). Un groupe de travail national ([ANOCEF](#)) regroupant l'ensemble des acteurs impliqués va être mis en place à cette fin. Une collaboration étroite avec l'[AFSOS](#) (Association Francophone des Soins Oncologiques de Support) est envisagée.

■ Recommandations sur la prise en charge des métastases cérébrales parenchymateuses

Définitions

- ▶ **Contrôle local** : contrôle de la (des) métastase(s) cérébrale(s) parenchymateuse(s) traitée(s).
- ▶ **Contrôle cérébral** : contrôle du parenchyme cérébral hors site(s) traité(s).
- ▶ **Localisation cérébrale solitaire** : pas d'autre localisation extracrânienne, tumeur primitive contrôlée depuis au moins 3 mois.
- ▶ **Localisation unique** : métastase cérébrale parenchymateuse avec une autre localisation extracrânienne et/ou une tumeur primitive contrôlée depuis au moins 3 mois.
- ▶ Les patients très symptomatiques justifient d'un traitement efficace rapidement (chirurgie, radiothérapie).

Pour les paragraphes suivants, la stratégie thérapeutique est décidée selon la classification DS-GPA. Elle reste de mise que ce soit pour la prise en charge initiale ou lors de rechutes, même itératives.

- ▶ En raison d'une efficacité différente, notamment de la radiothérapie, la prise en charge des métastases cérébrales de mélanomes doit être différenciée de celle des cancers du sein ou du cancer du poumon.

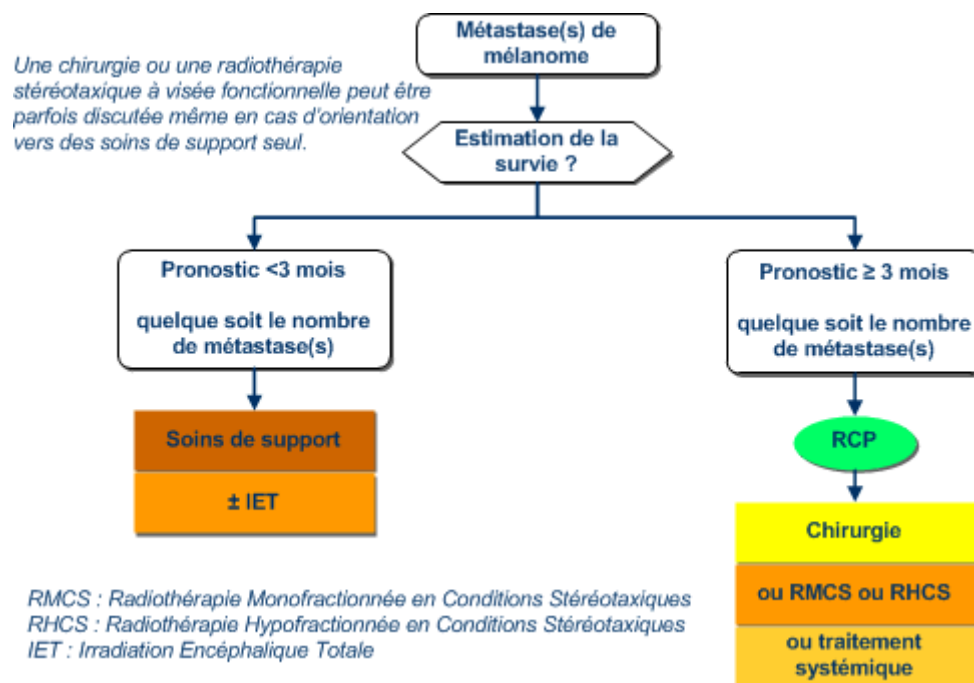
Métastases parenchymateuses de mélanome

Espérance de vie supposée du patient <3 mois (quelque soit le nombre de métastases)

- ▶ **2 options :**
 - **Soins de support adaptés** (Cf. [référentiel soins de support](#))
 - Seul ou associé à une irradiation encéphalique en totalité (**IET**) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas le traitement débutera dans les meilleurs délais.
- ▶ Une chirurgie ou RMCS (radiochirurgie) ou RHCS à visée fonctionnelle peut être parfois discutée même en cas d'orientation vers des soins de support seul.

Espérance de vie supposée du patient >3 mois (quelque soit le nombre de métastases)

- ▶ Il est recommandé de discuter du dossier en RCP. Un traitement focal doit toujours être discuté.
- ▶ **3 options** (ne s'excluant pas mutuellement et dont le moment de la réalisation est à discuter en RCP) :
 - **chirurgie**
 - **RMCS (radiochirurgie) ou RHCS**
 - **traitement systémique.**



Métastases parenchymateuses du cancer du sein ou du poumon

Patient sans indication chirurgicale

Espérance de vie supposée du patient <3 mois

▶ 2 options :

- Soins de support adaptés (Cf. référentiel soins de support)
- Seul ou associé à une **irradiation encéphalique en totalité** (IET) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débiter dans les meilleurs délais.

Espérance de vie supposée du patient >3 mois

▶ Un traitement focal doit toujours être discuté en tenant compte des points suivants :

- traitement systémique possible (thérapie ciblée et marqueur biologique)
- état général et physiologique des patients (dont analyse des comorbidités)
- délai entre la survenue de 2 événements tumoraux supérieur à 3 mois.

Aucune métastase de plus de 3 cm de diamètre

▶ ≤ 3 à 5 métastases

- La limite reconnue par la HAS est de 3 métastases, cependant, nous recommandons de discuter les dossiers en RCP systématiquement jusqu'à 5 métastases cérébrales. Si au-delà de 3 métastases cérébrales, l'IET est la règle, une discussion peut être engagée avec le patient qui désirerait une RMCS ou RHCS seulement dans certaines situations.
- Quelle que soit la tumeur primitive (sein ou poumon hors CBPC), il est recommandé de discuter le dossier en RCP de neuro-oncologie.
- **3 options :**
 - **RMCS ou RHCS** (l'IET pourra être proposée en rattrapage en cas de nouvelle progression et cas d'impossibilité d'une nouvelle radiothérapie en conditions stéréotaxiques)
 - **IET** 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy, 5 séances par semaine, éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET.
 - un **traitement systémique** peut être discuté en fonction du cancer primitif et si possible inclusion dans un essai clinique.

▶ >3 à 5 métastases

- La limite reconnue par la HAS est de 3 métastases, cependant, nous recommandons de discuter les dossiers en RCP systématiquement jusqu'à 5 métastases cérébrales. Si au-delà de 3 métastases cérébrales, l'IET est la règle,

une discussion peut être engagée avec le patient qui désirerait une RMCS ou RHCS seulement dans certaines situations.

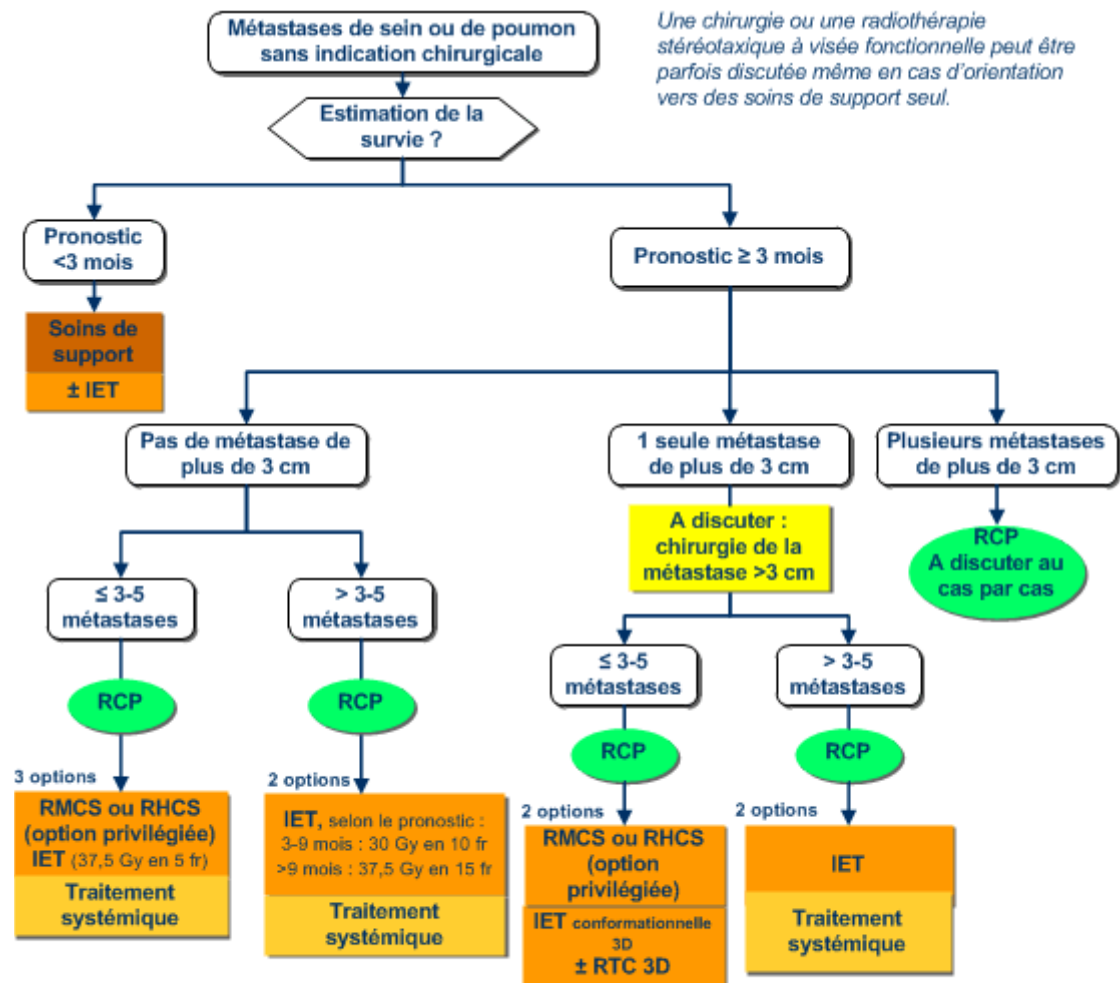
- **2 options :**
 - **IET :**
 - espérance de vie 3 à 9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine
 - espérance de vie >9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine.
 - un **traitement systémique** peut être discuté en fonction du cancer primitif et si possible inclusion dans un essai clinique.

Une seule métastase de plus de 3 cm

- ▶ Quelle que soit la tumeur primitive (sein ou poumon hors CBPC), il est recommandé de discuter le dossier en RCP de neuro-oncologie, en particulier l'indication de chirurgie de la métastase de plus de 3 cm.
- ▶ **≤ 3 à 5 métastases**
 - **2 options :**
 - **RMCS** (radiochirurgie) **ou RHCS** (sur le lit opératoire si chirurgie et sur les lésions en place) (option privilégiée)
 - **IET conformationnelle 3D** avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET.
- ▶ **>3 à 5 métastases**
 - **2 options :**
 - **IET** avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET
 - **traitement systémique.**

Plusieurs métastases de plus de 3 cm

- ▶ Il est recommandé de discuter le dossier en RCP de neuro-oncologie. Ces cas très rares devront faire l'objet d'une discussion au cas par cas.



RMCS : Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques
 RHCS : Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques
 RTC : Radiothérapie Conformationnelle
 IET : Irradiation Encéphalique Totale

Prise en charge postopératoire

Patient ayant une localisation cérébrale solitaire opérée

► 2 options :

- **radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire** (avis d'expert) (RMCS (radiochirurgie) ou RHCS) (option privilégiée)
- **surveillance par IRM** tous les 3 mois si le patient est compliant. Le taux de contrôle local est de 60 %, sur des séries sélectionnées (Yoo, 2009) comparant surveillance versus RT stéréotaxique postopératoire (80 %). La survie est de 11 mois versus 14 mois. Cette option n'est envisageable que si l'exérèse a pu être réalisée avec marges optimisées (Yoo, 2009). Dans ce cas, une IRM cérébrale doit être réalisée dans les 48 heures postopératoire puis tous les 3 mois pendant un an puis tous les 4 à 6 mois et après discussion pluridisciplinaire.

- **L'IET n'est pas recommandée** dans le but de préserver la qualité de vie du patient (Soffietti, 2013)

Patient ayant une localisation unique opérée

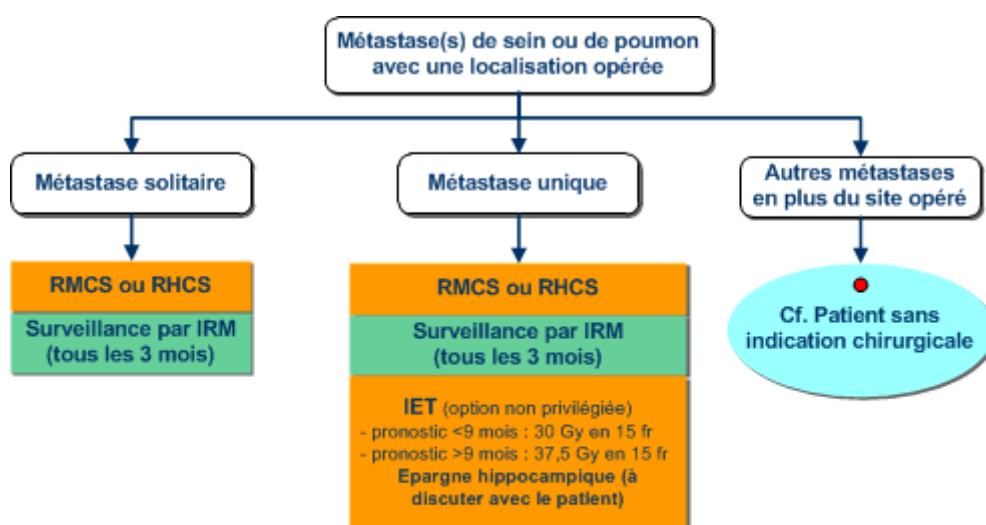
3 options :

- **radiothérapie en conditions stéréotaxiques** (RMCS (radiochirurgie) ou RHCS)
- **surveillance** : le taux de contrôle local est de 60 % sur des séries sélectionnées comparant surveillance versus RT stéréotaxique postopératoire (80 %). La survie est de 11 mois versus 14 mois. Cette option n'est envisageable que si l'exérèse a pu être réalisée avec marges optimisées (Yoo, 2009) (IRM cérébrale tous les 3 mois pendant un an puis tous les 4 à 6 mois).
- **IET** : selon la survie attendue (indications et modalités) (option non privilégiée)
 - espérance de vie 3 à 9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine
 - espérance de vie >9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine.
 - la protection hippocampique est un complément discutable avec le patient.

Patient avec métastases multiples ayant une localisation opérée

(Cf. patients avec aucune métastase opérée)

- ▶ Si le patient entre dans une catégorie avec une IET, celle-ci sera considérée comme le traitement du site opératoire.
- ▶ Si le patient entre dans une catégorie sans IET, le patient peut être traité selon les deux options du paragraphe « Patient ayant une localisation unique (autre localisation(s) extracrânienne(s) contrôlée(s)). »



RMCS : Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques
RHCS : Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques
IET : Irradiation Encéphalique Totale

Surveillance

- ▶ Il est indispensable de réaliser une **évaluation clinique et une IRM tous les 3 mois après traitement de métastase(s) cérébrale(s)**. (Cf. [chapitre "IRM de surveillance"](#)).

■ Liste des essais en cours

Métastases cérébrales parenchymateuses des cancers du sein

- ▶ Essai d'association du trastuzumab avec la vinorelbine et l'évérolimus NCT01305941.
- ▶ Essai Rebecca : tolérance du bévacizumab sous irradiation encéphalique *in toto*.
- ▶ Essai de phase II d'association de l'iniparp, inhibiteur de PARP avec l'irinotécan pour les cancers du sein triple négatifs avec métastases cérébrales NCT01173497.
- ▶ GRN1005 seul ou en association avec le trastuzumab.
- ▶ Phase I/IIa, étude d'escalade de dose sur le 2B3-101 pour les patients avec une tumeur solide et des métastases cérébrales ou un gliome malin en rechute.
- ▶ Lapatinib et irradiation encéphalique *in toto* pour les patients ayant des métastases cérébrales d'un cancer du sein ou du poumon.
- ▶ Lapatinib et témozolomide pour les métastases cérébrales évolutives dans les cancers du sein HER-2+.
- ▶ Bévacizumab avec étoposide et cisplatine pour les cancers du sein avec métastases cérébrales et/ou leptoméningées.
- ▶ Phase I escaladation de dose ARRY-380 en association avec le trastuzumab.
- ▶ HKI-272 dans les cancers du sein HER2- positive avec métastases cérébrales en progression (cohorte 1) ou opérables (cohorte 2).
- ▶ Carboplatine et bévacizumab dans les cancers du sein en progression cérébrale.
- ▶ TPI 287 dans les cancers du sein avec métastases cérébrales.
- ▶ Etude pilote de l'irinotécan dans les cancers du sein avec métastases cérébrales.
- ▶ Trastuzumab et irinotécan dans les cancers du sein HER2 positifs avec métastases cérébrales.

Métastases cérébrales parenchymateuses des cancers du poumon

- ▶ Essai METAL 2 (GFPC 02-13) : essai de phase III randomisé multicentrique comparant deux stratégies, une radiothérapie cérébrale suivie d'une chimiothérapie à une chimiothérapie seule chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde avec métastases cérébrales asymptomatiques.

- ▶ Essai Rebecca : essai de phase 1, en escalade de dose évaluant la tolérance de l'association du bévacizumab à une radiothérapie chez des patients ayant des métastases cérébrales d'une tumeur solide.
- ▶ RAPIBE : essai de phase 1 évaluant l'association d'une radiothérapie encéphalique à l'iniparib, chez des patients ayant des métastases cérébrales multiples et non opérables.
- ▶ 2B3-101CR001 : essai de phase 1-2a, visant à évaluer l'innocuité, la tolérance et les propriétés pharmacocinétiques du 2B3-101 (chlorhydrate de doxorubicine sous forme liposomale glutathion-pégylée) seul ou associé à du trastuzumab, chez des patients ayant une tumeur solide et des métastases cérébrales ou un gliome malin récidivant.
- ▶ ARPEGE : multicentre randomised (1:1) trial assessing the efficacy of whole brain radiotherapy in addition to Gefitinib for the management of brain metastasis in lung cancer patients with a mutated EGFR.
- ▶ CRANIAL : a phase II trial evaluating Cabazitaxel in patients with brain metastasis secondary to breast and non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Métastases cérébrales parenchymateuses des mélanomes

France

- ▶ An open-label, single arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of Vemurafénib in metastatic melanoma patients with brain metastases NCT01378975.
- ▶ A multi-centre phase II study of ipilimumab combined with a stereotactic radiosurgery in melanoma patients with brain metastases.

Monde (hors France)

- ▶ A phase 2 prospective trial of Dabrafenib with stereotactic radiosurgery in BRAFV600E Melanoma brain metastases.
- ▶ Phase 2 study of neoadjuvant vemurafenib in melanoma patients with untreated brain metastases.
- ▶ Melanoma gammaknife.
- ▶ A study of vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases.
- ▶ Ipilimumab an WBRT or stereotactic radiosurgery in treating patients with melanoma with brain metastases.
- ▶ RO4929097 and WBRT or stereotactic radiosurgery in treating patients with brain metastases from breast cancer.
- ▶ WBRT following local treatment of intracranial metastases of melanoma.
- ▶ An open-label, phase I/Iia, dose escalating study of 2B3-101 in patients with solid tumors and brain metastases or recurrent malignant glioma.

- ▶ PET imaging of patients with melanoma and malignant brain tumors using an ^{124}I -labeled cRGDY Silica nanomolecular particle tracer : a microdosing study.
- ▶ A clinical trial to assess the safety and efficacy of the treatment of patients with metastases from malignant melanoma : treatment consists of the substances lomustine (capsules) and cytarabine (injected into an area near in the spinal cord), accompanied by radiotherapy of the brain.
- ▶ Iodine ^{131}I monoclonal antibody 3F8 in treating patients with central nervous system cancer or leptomeningeal cancer.

Bibliographie

- ▶ **Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B et al.**
Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma : a Phase II study.
[J Clin Oncol 2004; 22: 2101-2107.](#)
- ▶ **Ahn JH, Lee SH, Kim S, Joo J et al.**
Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection.
[J Neurosurg. 2012; 116: 984-993.](#)
- ▶ **Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ, Kau SW et al.**
Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis.
[Cancer. 2007;110 :2640-7.](#)
- ▶ **Albiges L, Andre F, Balleyguier C, Gomez-Abuin G et al.**
Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers : highly increased incidence of brain metastases.
[Ann Oncol 2005;11:1846-7.](#)
- ▶ **Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Rivière A et al.**
Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission.
[J Natl Cancer Inst. 1995 ; 87:183-90.](#)
- ▶ **Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, Harputluoglu H et al.**
Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases.
[Breast. 2011;20 :562-7.](#)
- ▶ **Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le P choux C et al.**
Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group.
[N Engl J Med. 1999; 341:476-84.](#)
- ▶ **Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A et al.**
Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma : a phase III study.
[J Clin Oncol 2004;22:1118-1125.](#)
- ▶ **Bachelot T, Romieu G, Campone M, Di ras V et al.**
Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study.
[Lancet Oncol. 2013 ; 14:64-71](#)
- ▶ **Bachmann C, Grischke EM, Fehm T, Staebler A et al.**
CNS metastases of breast cancer show discordant immunohistochemical phenotype compared to primary.
[J Cancer Res Clin Oncol. 2013; 139 :551-6.](#)
- ▶ **Bajard A, Westeel V, Dubiez A, Jacoulet P et al.**
Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma.
[Lung Cancer. 2004; 45:317-23.](#)
- ▶ **Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J et al.**
Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01).
[Ann Oncol. 2011 ; 22:2466-70.](#)
- ▶ **Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD et al.**
Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System.
[J Clin Oncol 2004; 22:2865.](#)
- ▶ **Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, Dieckmann K et al.**
Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from HER-2 positive breast cancer.
[J Neurooncol. 2007; 85:311-317.](#)
- ▶ **Bedikian AY, Wei CW, Detry M, Kim KB et al.**
Predictive factors for the development of brain metastases in advance unresectable metastatic melanoma.
[Am J Clin Oncol 2011;34 : 603-610.](#)
- ▶ **Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L et al.**
Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma.
[Cancer 2003; 97:2972.](#)

- ▶ **Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM et al.**
Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101.
[Med Phys. 2010; 37:4078-101.](#)
- ▶ **Besse B, Lasserre SF, Compton P et al.**
Bevacizumab Safety in Patients with Central Nervous System Metastases.
[Clin Cancer Res . 2010. 16; 269-78.](#)
- ▶ **Besse B, LeMoulec S, Senellart H, Mazieres J et al.**
Final overall survival (OS) results of a noncomparative phase II study of bevacizumab (B) plus first-line chemotherapy or second-line erlotinib (E) in nonsquamous NSCLC (ns-NSCLC) patients with asymptomatic untreated brain metastases (BM) (BRAIN).
[Meeting 2013, ASCO Annual Meeting Abstract N°8059](#)
- ▶ **Blüml S, Schad L, Scharf J, Wenz F et al.**
A comparison of magnetization prepared 3D gradient-echo (MPRAGE) sequences for imaging of intracranial lesions.
[Magn Reson Imaging.1996, 14:329-335.](#)
- ▶ **Boccardo F, Kaufman B, Baselga J et al.**
Evaluation of lapatinib (Lap) plus capecitabine (Cap) in patients with brain metastases (BM) from HER2+ breast cancer (BC) enrolled in the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) and French Authorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).
[Meeting 2008, ASCO Annual Meeting Abstract No: 1094.](#)
- ▶ **Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, van der Sande JJ.**
Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy.
[Cancer 1992;69:972.](#)
- ▶ **Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O.**
Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation?
[Cancer 2007;109 :306-312.](#)
- ▶ **Boussemart L, Boivin C, Claveau J, Tao YG et al.**
Vemurafenib and radiosensitization.
[JAMA Dermatol. 2013 ; 149 :855-7.](#)
- ▶ **Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA et al.**
Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER.
[Clin Cancer Res 2011; 17:4834.](#)
- ▶ **Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS et al.**
RegistHER: Patient Characteristics and Time Course of Central Nervous System Metastases in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.
[ASCO Breast Conference 2008, Washington, DC.](#)
- ▶ **Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J et al.**
A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer.
[Ann Oncol. 2008;19:1068-74.](#)
- ▶ **Cadranel J, Quoix E, Baudrin L, Mourlanette P et al.**
IFCT-0401 Trial: a phase II study of gefitinib administered as first-line treatment in advanced adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma subtype.
[J Thorac Oncol. 2009 ; 4:1126-35.](#)
- ▶ **Carlino MS, Fogarty GB.**
Treatment of melanoma brain metastases : a new paradigm.
[Cancer J. 2012 ; 18:208-12..](#)
- ▶ **Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, Carretta A et al.**
Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis.
[Cancer. 2002 ; 95 :605-12.](#)
- ▶ **Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK et al.**
Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial.
[Lancet Oncol. 2009 ; 10: 1037-1044.](#)
- ▶ **Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, Stevens GH et al.**
Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87:449-57](#)
- ▶ **Chappell PM, Pelc NJ, Foo TK et al.**
Comparison of lesion enhancement on spin-echo and gradient-echo images.
[AJNR Am J Neuroradiol. 1994, 15:37-44.](#)
- ▶ **Chaubet-Houdou M, Besse B.**
Brain metastases of non small cell lung cancers: systemic treatments.
[Bull Cancer. 2013; 100:95-8.](#)

- ▶ **Chaubet Houdu M, Le Pechoux C, Lanoy E, Bouda D et al.**
Multimodal strategy may improve survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (PT) with brain metastases (BM).
[Poster, ESMO, 2012.](#)
- ▶ **Church DN, Modgil R, Guglani S, Bahl A et al.**
Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer.
[Am J Clin Oncol. 2008;31:250-4.](#)
- ▶ **Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H, Aravantinos G et al.**
Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study.
[J Neurooncol 2005;71:61.](#)
- ▶ **Clayton AJ, Danson S, Jolly S, Ryder WD et al.**
Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer.
[Br J Cancer 2004; 91:639.](#)
- ▶ **Cortot AB, Gerinière L, Robinet G, Breton JL et al.**
Phase II trial of temozolomide and cisplatin followed by whole brain radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: a GLOT-GFPC study
[Ann Oncol. 2006;17:1412-7.](#)
- ▶ **Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB et al.**
Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases.
[Cancer. 2011;117\(8\):1687-96.](#)
- ▶ **Dawood S, Broglio K, Esteve F, Ibrahim N et al.**
Defining prognosis for women breast cancer and CNS metastases by HER2 status.
[Ann Oncol. 2008;19:1242-8.](#)
- ▶ **De Angelis LM, Mandell LR, Thaler T, Kimmel DW, et al.**
The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases.
[Neurosurgery 24:798-805, 1989.](#)
- ▶ **De Azambuja E, Lemort M, Rossari JR et al.**
Phase I study of lapatinib (L) and temozolomide (T) combination for the treatment of progressive brain metastases (BM) in HER2 positive metastatic breast cancer patients.
[J.Clin.Oncol.29:2011 \(suppl;abstr 570\).](#)
- ▶ **Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, Nelson DF.**
Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;16:669-73.](#)
- ▶ **Ducassou A, David I, Delannes M, Chevreau C et al.**
Radiosensitization induced by vemurafenib.
[Cancer Radiother. 2013 ; 17 :304-7.](#)
- ▶ **Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM et al.**
An open-label pilot study of vemurafenib in previously treated metastatic melanoma patients with brain metastases.
[Meeting 2011 : ASCO : Abstract 8548.](#)
- ▶ **Duygulua G, Ovali GY, Calli C, Kitis O et al.**
Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: Correlation with histopathologic findings.
[European Journal of Radiology. 2010, 74 : 117-120.](#)
- ▶ **Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L et al.**
Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991; 21:109-22.](#)
- ▶ **Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, Chan SY et al.**
Brain metastases from breast cancer : identification of a high-risk group.
[J.Clin. Oncol 2004; 5:345-9.](#)
- ▶ **Figlin R.A., Piantadosi S., Feld R. and the Lung cancer study group.**
Intracranial recurrence of carcinoma after complete surgical resection of stage I, II, and III non-small cell lung cancer.
[N Engl J Med 1988 ; 318 : 1300-5.](#)
- ▶ **Fonkem E, Uhlmann EJ, Flyod SR, Mahadevan A et al.**
Melanoma brain metastasis : overview of current management and emerging targeted therapies.
[Expert Rev Neurother 2012;12 :1207-1215.](#)
- ▶ **Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, Di Contanzo et al.**
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;85:1599.](#)
- ▶ **Friedman HS, Evans B and Reardon DA.**
Phase II trial of temozolomide for patients with progressive brain metastases.
[Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:102.](#)

- ▶ **Gans JH, Raper DM, Shah AH, Bregy A et al.**
The role of radiosurgery to the tumor bed after resection of brain metastases.
[Neurosurgery. 2013; 72:317-25.](#)
- ▶ **Gaspar LE.**
Brain metastases in lung cancer.
[Expert Rev Anticancer Ther. 2004; 4:259-70.](#)
- ▶ **Gibney GT, Forsyth PA, Sondak VK.**
Melanoma in the brain : biology and therapeutic options.
[Melanoma Research 2012;22 :177-183.](#)
- ▶ **Gondi V, Mehta MP, Pugh S, Tome WA et al.**
LBA1 Memory Preservation with Conformal Avoidance of the Hippocampus during Whole-Brain Radiotherapy (WBRT) for Patients with Brain Metastases: Primary Endpoint Results of RTOG 0933.
[American Society for Radiation Oncology \(ASTRO\) 55th Annual Meeting: Abstract LBA1. Presented September 23, 2013.](#)
- ▶ **Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A et al.**
Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214.
[J Clin Oncol. 2011;29 :272-8.](#)
- ▶ **Grimm SA.**
Treatment of brain metastases: chemotherapy.
[Curr Oncol Rep. 2012;14:85-90.](#)
- ▶ **Heon S, BY Yeap, GJ Britt.**
Development of Central Nervous System Metastases in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Somatic EGFR Mutations Treated with Gefitinib or Erlotinib.
[Clin Cancer Res, 2010, 16 : 5873-82](#)
- ▶ **Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, Joshi VA et al.**
The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations.
[Clin Cancer Res. 2012; 18 :4406-14.](#)
- ▶ **Hirsch FR, Paulson OB, Hansen HH, Vraa-Jensen J.**
Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung: correlation of clinical and autopsy findings.
[Cancer. 1982 ; 50:2433-7.](#)
- ▶ **Jacot W, Quantin X, Boher JM, Andre F et al.**
Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: a multi-centric AERIO analysis of prognostic factors.
[Br J Cancer. 2001 ; 84:903-9.](#)
- ▶ **Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M et al.**
Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases.
[Cancer 1990;66 : 1873-1878.](#)
- ▶ **Jamal-Hanjani M, Spicer J.**
Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain.
[Clin Cancer Res. 2012; 18:938-44.](#)
- ▶ **Kato Y, Higano S, Tamura H, Mugikura S et al.**
Usefulness of Contrast-Enhanced T1-Weighted Sampling Perfection with Application-Optimized Contrasts by Using Different Flip Angle Evolutions in Detection of Small Brain Metastasis at 3T MR Imaging: Comparison with Magnetization- Prepared Rapid Acquisition of Gradient Echo Imaging.
[AJNR Am J Neuroradiol. 2009, 30:923-29.](#)
- ▶ **Kakeda S, Korogi Y, Hiai Y, Ohnari N et al.**
Detection of brain metastasis at 3T: comparison among SE, IR-FSE and 3D-GRE Sequences.
[Eur Radiol. 2007, 17: 2345-2351.](#)
- ▶ **Kamp MA, Dibue M, Niemann L, Reichelt DC et al.**
Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas.
[Acta neurochir. 2012 ; 154: 1981-1986.](#)
- ▶ **Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC et al.**
Metastatic behavior of breast cancer subtypes.
[J Clin Oncol 2010; 28:327117.](#)
- ▶ **Kim E, Chang J, Choi H, Kim J et al.**
Diagnostic Yield of Double-Dose Gadobutrol in the Detection of Brain Metastasis: Intraindividual Comparison with Double-Dose Gadopentetate Dimeglumine.
[AJNR Am J Neuroradiol. 2012, 31:1055-58.](#)

- ▶ **Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS, Bhan AK et al.**
Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era.
[J Clin Oncol 2005; 23:2114](#)
- ▶ **Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villa S et al.**
Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study.
[J Clin Oncol. 2011; 29: 134-141.](#)
- ▶ **Komada T, Naganawa S, Ogawa H, Matsushima M et al.**
Contrast-enhanced MR imaging of metastatic brain tumor at 3 Tesla: utility of T(1)-weighted SPACE compared with 2D spin echo and 3D gradient echo sequence.
[Magn Reson Med Sci. 2008, 7:13-21.](#)
- ▶ **Komaki R., Cox J.D., Stark R.**
Frequency of brain metastasis in adenocarcinoma and large cell carcinoma of the lung : correlation with survival.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983 ; 9 : 1467-70.](#)
- ▶ **Labidi SI, Bachelot T, Ray-Coquard I, Mosbah K et al.**
Bevacizumab and paclitaxel for breast cancer patients with central nervous system metastases: a case series.
[Clin Breast Cancer. 2009;9:118-21.](#)
- ▶ **Lai R, Dang C, Malkin M, Abrey LE et al.**
The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma.
[Cancer. 2004; 101:810-816.](#)
- ▶ **Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA et al.**
Radiation dose-volume effects in the brain.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 ;76:S20-7.](#)
- ▶ **Le Péchoux C, Dhermain F, Bretel JJ, Laplanche A et al.**
Modalities of radiotherapy in small cell lung cancer: thoracic radiotherapy and prophylactic cerebral irradiation.
[Rev Pneumol Clin. 2004 ; 60 :3S91-103.](#)
- ▶ **Leyland-Jones B.**
Human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer and central nervous system metastases.
[J Clin Oncol 2009;27:5278-86.](#)
- ▶ **Lin NU, Gelman RS, Younger WJ, Sohl J et al.**
Phase II trial of carboplatin (C) and bevacizumab (BEV) in patients (pts) with breast cancer brain metastases (BCBM).
[J Clin Oncol 2013 ;31\(suppl; abstr 513\)](#)
- ▶ **Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR et al.**
Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases.
[Cancer 2008; 113:2638.](#)
- ▶ **Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al.**
Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer.
[J Clin Oncol 2008 ; 26 : 1993-9.](#)
- ▶ **Lin NU, Eierman W, Greil R et al.**
Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases.
[J Neurooncol. 2011, 105, 3, 613-620](#)
- ▶ **Lin NU, Bellon JR, Winer EP.**
CNS metastases in breast cancer.
[J Clin Oncol 2004;22:3608](#)
- ▶ **Lin NU, Dieras V, Paul D et al.**
Multicenter Phase II Study of Lapatinib in Patients with Brain Metastases from HER2-Positive Breast Cancer.
[Clin Cancer Res., 2009, 15, 4: 1452-1459.](#)
- ▶ **Line D.H., Deeley T.J.**
The necropsy findings in carcinoma of the bronchus.
[Br J Dis Chest 1971 ; 65: 238-42.](#)
- ▶ **Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH et al.**
The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline.
[J Neurooncol. 2010; 96: 45-6.](#)
- ▶ **Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF et al.**
Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial.
[Lancet Oncol. 2012;13:1087-1095.](#)

- ▶ **Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E et al.**
Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain".
[NeuroImage. 2011 ; 56: 992-1000.](#)
- ▶ **Madhup R, Kirti S, Bhatt ML, Srivastava PK et al.**
Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer- a case report.
[Breast. 2006;15:440-2.](#)
- ▶ **Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D et al.**
Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial.
[Lancet Oncol 2012;13:459-465.](#)
- ▶ **Metro G, Folietta J, Russillo M et al.**
Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine.
[Annals of Oncology 2011, 22 : 625-630.](#)
- ▶ **Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C et al.**
Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy × 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86:623-9.](#)
- ▶ **Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF et al.**
Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis.
[Radiat Oncol. 2011 ; 6:48.](#)
- ▶ **Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L et al.**
A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis.
[Cancer 1996 ; 78: 1470-1476.](#)
- ▶ **Nam BH, Kim SY, Han HS et al.**
Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases.
[Breast Cancer Res. 2008;10\(1\) :R20.](#)
- ▶ **Navarro Martin LM, Ocana Fernandez A, Rodriguez Sanchez CA et al.**
Dural clinical benefit with exemestane in leptomeningeal metastases of breast cancer.
[Clin Trans Oncol. 2005;7:358-60.](#)
- ▶ **Nieder Carsten, Anca L Grosu, Sabrina Astner et al.**
Integration of chemotherapy into current treatment strategies for brain metastases from solid tumors.
[Radiation Oncology 2006, 1:19 1186/1748-717](#)
- ▶ **Noël G, Simon JM, Valery CA, Cornu P et al.**
Radiosurgery for brain metastasis: impact of CTV on local control.
[Radiother Oncol. 2003;68 :15-21.](#)
- ▶ **Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA.**
Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival.
[Cancer. 1996, 78:1781-8.](#)
- ▶ **Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ et al.**
A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain.
[N Engl J Med. 1990;322: 494-500.](#)
- ▶ **Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H et al.**
Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis.
[J Neurosurg. 2010 ; 113: 181-189.](#)
- ▶ **Pignon JP, M.D., Rodrigo Arriagada, M.D., Daniel C. Ihde et al.**
A Meta-Analysis of Thoracic Radiotherapy for Small-Cell Lung Cancer.
[N Engl J Med 1992; 327:1618-1624](#)
- ▶ **Pors H, Von Eyben FE, Sorensen OS et al.**
Longterm remission of multiple brain metastases with tamoxifen.
[J Neurooncol 1991 10;2:173-7.](#)
- ▶ **Posner JB, Chernik NL.**
Intracranial metastases from systemic cancer.
[Adv Neurol. 1978;19:579-92.](#)
- ▶ **Postmus PE.**
Chemotherapy for brain metastases of lung cancer: A review.
[Annals of Oncology 10: 753-759, 1999.](#)
- ▶ **Rivera E, Meyers C, Groves M, Valero V et al.**
Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma.
[Cancer 2006;107:1348.](#)

- ▶ **Robinet G, Thomas P, Breton JL et al.**
Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1.
[Ann Oncol. 2001 ; 12:59-67.](#)
- ▶ **Rodrigues G, Yartsev S, Yaremko B, Perera F et al.**
Phase I trial of simultaneous in-field boost with helical tomotherapy for patients with one to three brain metastases.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 80:1128-33.](#)
- ▶ **Rodrigues G, Eppinga W, Lagerwaard F, de Haan Pet al.**
A pooled analysis of arc-based image-guided simultaneous integrated boost radiation therapy for oligometastatic brain metastases.
[Radiother Oncol. 2012;102:180-186.](#)
- ▶ **Rosner D, Nemoto T, Lane WW.**
Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma.
[Cancer 1986;58:832.](#)
- ▶ **Rowley HA, Scialfa G, Gao PY, Maldjian JA et al.**
Contrast-Enhanced MR Imaging of Brain Lesions : A Large-Scale Intraindividual Crossover Comparison of Gadobenate Dimeglumine versus Gadodiamide.
[AJNR Am J Neuroradiol 2008. 29 :1684-1691.](#)
- ▶ **Runge VM, Patel MC, Baumann SS, Simonetta AB et al.**
T1-weighted imaging of the brain at 3 Tesla using a 2-dimensional spoiled gradient echo technique.
[Invest Radiol. 2006, 41:68-75.](#)
- ▶ **Russell AH, Pajak TE, Selim HM, Paradelo JC et al.**
Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral metastasis: results of a prospective randomized trial conducted by the Radiation Therapy Oncology Group.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991; 21:637-43.](#)
- ▶ **Ryberg M, Nielsen D, Osterlind K, Andersen PK et al.**
Predictors of central nervous system metastasis in patients with metastatic breast cancer: a competing risk analysis of 579 patients treated with epirubicin-based chemotherapy.
[Breast Cancer Res Treat 2005 91; 3:217-25.](#)
- ▶ **Salbeck R, Grau HC, Artmann H.**
Cerebral tumor staging in patients with bronchial carcinoma by computed tomography.
[Cancer. 1990;66:2007-11.](#)
- ▶ **Sawrie SW, Meredith RF, Spencer SA et al.**
HER2-neu status as a predictor of survival in patients with brain metastases from primary breast adenocarcinoma. Poster Discussion Session, Breast Cancer – Metastatic. Abstract n° 1016.
Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 1016
- ▶ **Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A et al.**
Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma.
[Cancer 2002 94;10:2698-705.](#)
- ▶ **Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T et al.**
Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer.
[N Engl J Med. 2013; 368:2385-94.](#)
- ▶ **Shaw AT.**
Esmo 2012 Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel in Patients with Advanced ALK – positive NSCLC (PROFILE 1007).
ESMO Vienna 2012 Abst 2862
- ▶ **Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R et al.**
Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47:291-8.](#)
- ▶ **Siena S, Landonio G, Beaietta E.**
Multicenter phase II study of temozolomide therapy for brain metastasis in patients with malignant melanoma, breast cancer, and non-small cell lung cancer.
[Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:407.](#)
- ▶ **Slimane K, Andre F, Delalogue S, Dunant A et al.**
Risks factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer.
[Oncol 2004 15; 11:1640-4.](#)
- ▶ **Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E et al.**
Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer.
[N Engl J Med. 2007; 357:664-72.](#)

- ▶ **Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, McDermott MW *et al.***
Radiosurgery for brain metastases: Is whole brain radiotherapy necessary?
[Int J Rad Oncol Biol Phys 43:549-558, 1999.](#)
- ▶ **Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R *et al.***
EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force.
[Eur J Neurol. 2006 ; 13:674-81.](#)
- ▶ **Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S *et al.***
A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results.
[J Clin Oncol. 2013 ; 31: 65-72.](#)
- ▶ **Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST *et al.***
The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer.
[J Neurooncol. 2013;112:467-72.](#)
- ▶ **Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z *et al.***
Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases.
[J Clin Oncol. 2012;30:419.](#)
- ▶ **Sperduto PW, Wang M, Robins HI, Schell MC *et al.***
RTOG 0320:A phase III trial comparing whole brain radiation therapy (WBRT) and stereotactic radiosurgery (SRS) alone versus WBRT with temozolomide (TMZ) or erlotinib for non-small cell lung cancer (NSCLC) and 1-3 brain metastases].
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 85:1312-8.](#)
- ▶ **Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z *et al.***
Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 82:2111-7.](#)
- ▶ **Sperduto PW, Wang M, Robins HI, Schell MC *et al.***
A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 85 :1312-8.](#)
- ▶ **Stuschke M, Eberhardt W, Pöttgen C, Stamatis G *et al.***
Prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer after multimodality treatment: long-term follow-up and investigations of late neuropsychologic effects.
[J Clin Oncol. 1999; 17:2700-9.](#)
- ▶ **Sutherland S, Ashley S, Miles D *et al.***
Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases – the UK experience.
[British Journal of Cancer. 2010. 102, 995 – 1002.](#)
- ▶ **Trattinig S, Pinker K, Ba-Ssalamah A, Nobauer-Huhmann IM.**
The optimal use of contrast agents at high field MRI.
[Eur Radiol. 2006, 16:1280–1287.](#)
- ▶ **Trudeau ME, Crump M, Charpentier D, Yelle L *et al.***
Temozolomide in metastatic breast cancer (MBC): a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group (NCIC-CTG).
[Ann Oncol 2006;17:952.](#)
- ▶ **Tsao NM, Lloyd N, Wong RKS, Chow E *et al.***
Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases.
[Cochrane Database Syst Rev. 2006 19;\(3\)](#)
- ▶ **Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW.**
Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study.
[Cancer 1983; 52:2349.](#)
- ▶ **Van der Gaast A, Alexieva-Figus J, Vecht C.**
Complete remission of brain metastases to third-line hormonal treatment with megestrol acetate.
[Am J Clin Oncol 1990,13:507-9.](#)
- ▶ **Van Dijk P, Sijens PE, Schmitz PI, Oudkerk M.**
Gd-enhanced MR imaging of brain metastases: contrast as a function of dose and lesion size.
[Magn Reson Imaging 1997, 15:535-41.](#)
- ▶ **Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW *et al.***
Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?
[Ann Neurol. 1993; 33 : 583-590.](#)

- ▶ **Verma S, Azzi JS, Vandermeer LA, Spaans JN.**
Central nervous system (CNS) metastases (mets) in HER2+ metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): patterns of relapse and impact on survival.
J Clin Oncol. (Meeting Abstracts) 2007; 25: 6s (Abstr 1017).
- ▶ **Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G *et al.***
Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer.
J Thorac Oncol. 2012 ;7 :1807-14.
- ▶ **Welsh JW, Komaki R, Amini A, Munsell MF *et al.***
Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer.
J Clin Oncol. 2013;31 :895-902.
- ▶ **Wiggenraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M *et al.***
Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review.
Radiother Oncol. 2011; 98:292-7.
- ▶ **Witzel I, Kantelhardt EJ, Milde-Langosch K, *et al.***
Management of patients with brain metastases receiving trastuzumab treatment for metastatic breast cancer.
Onkologie. 2011;34(6):304-8.
- ▶ **Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S *et al.***
Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI.
Chest. 1999; 115:714-9.
- ▶ **Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH *et al.***
Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection.
J Neurosurg. 2009 ; 110: 730-736.
- ▶ **Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T *et al.***
Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment.
Cancer. 1981 ; 48:384-94.

Classification DS-GPA

Extrait de :

Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z *et al.*

Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases.

J Clin Oncol. 2012;30(4):419.

Non-small-cell and small-cell lung cancer	GPA Scoring Criteria					Patient	
	Prognostic Factor	0	0.5	1.0		Score	
	Age, years	> 60	50-60	< 50		_____	
	KPS	< 70	70-80	90-100		_____	
	ECM	Present	—	Absent		_____	
	No. of BM	> 3	2-3	1		_____	
	Sum total					_____	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.0; 1.5-2.0 = 5.5; 2.5-3.0 = 9.4; 3.5-4.0 = 14.8							
Melanoma	GPA Scoring Criteria				Patient		
	Prognostic Factor	0	1.0	2.0	Score		
	KPS	< 70	70-80	90-100	_____		
	No. of BM	> 3	2-3	1	_____		
	Sum total				_____		
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 4.7; 2.5-3.0 = 8.8; 3.5-4.0 = 13.2							
Breast cancer	GPA Scoring Criteria					Patient	
	Prognostic Factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0	Score
	KPS	≤ 50	60	70-80	90-100	n/a	_____
	Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB	_____
	Age, years	≥ 60	< 60	n/a	n/a	n/a	_____
	Sum total						_____
	Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 7.7; 2.5-3.0 = 15.1; 3.5-4.0 = 25.3						
Renal cell carcinoma	GPA Scoring Criteria				Patient		
	Prognostic Factor	0	1.0	2.0	Score		
	KPS	< 70	70-80	90-100	_____		
	No. of BM	> 3	2-3	1	_____		
	Sum total				_____		
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.3; 1.5-2.0 = 7.3; 2.5-3.0 = 11.3; 3.5-4.0 = 14.8							
GI cancers	GPA Scoring Criteria					Patient	
	Prognostic Factor	0	1	2	3	4	Score
	KPS	< 70	70	80	90	100	_____
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.1; 2.0 = 4.4; 3.0 = 6.9; 4.0 = 13.5							

Médianes de survie en mois selon le DS-GPA et la localisation de la tumeur primitive

Localisation	DSGPA 0-1.0	DS-GPA 1.5-2.0	DS-GPA 2.5-3.0	DS-GPA 3.5-4.0
Pulmonaire CBNPC	3.2	5.49	9.43	14.78
Pulmonaire CBPC	2.79	4.90	7.67	17.05
Mélanome	3.38	4.70	8.77	13.23
Carcinome rénal	3.27	7.29	11.27	14.77
Cancer du sein	3.35	7.70	15.07	25.30
Cancer digestif	3.13	4.40	6.87	13.54

Classification GPA

Score GPA	0	0,5	1
Âge	>60 ans	50-59 ans	<50 ans
Karnofsky PS	<70	70-80	>80
Nombre de métastase cérébrale	>3	2-3	1
Métastase extra-cérébrale	oui	-	non

D'après :

Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M *et al.*

A new prognostic index and comparaison to three other indices for patients with brain metastasis : an analysis of 1960 patients in the RTOG database.

[*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:510-4.](#)

Classification RPA

D'après Gasper L et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:745-751

	RPA I	RPA II	RPA III
Index de Karnofsky ≥ 70	≥ 70	≥ 70	< 70
Age	≤ 65 ans	> 65 ans	Indifférent
Tumeur primitive contrôlée	Oui	Non	Indifferent
Métastases extracrâniennes	Non	Oui	Indifferent
	Tous les facteurs	Ni RPA II ni RPA III	Un seul facteur

Médiane de survie globale

RPA I : 7.1 mois

RPA II: 4.2 mois

RPA III: 2.3 mois

Classification RPA corrigée

D'après Yamamoto M, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 ; 83 ; 5 : 1399-1405

	0	1
Index de Karnofsky	90% ou 100%	70% ou 80%
Métastases extra crânienne	Non	Oui
Tumeur primitive contrôlée	Oui	non

II-a : somme des 3 facteurs = 0 ou 1 Médiane de survie : 15.6 à 19.7 mois
II-b : somme des 3 facteurs = 2 Médiane de survie : 8.4 mois
II-c : somme des 3 facteurs = 3 ou 4 Médiane de survie : 5.2 à 3.5 mois

Choix de la séquence T1 après injection de produit de contraste

Sur les IRM 1,5 Tesla, la détection des petites lésions métastatiques apparaît moins performante si on utilise des séquences de type 3D EG (en Echo de Gradient) plutôt que des séquences 2D SE (en Spin Echo), et ce malgré les avantages apportés par les séquences 3D comme la possibilité de réaliser des coupes fines et de diminuer les effets de volume partiel ([Chappell, 1994](#), [Bluml, 1996](#)).

Actuellement, des patients peuvent bénéficier de bilans cliniques sur des IRM de haut champ magnétique 3T présentant de nombreux avantages :

- ▶ amélioration du rapport signal sur bruit
- ▶ amélioration de la résolution spatiale
- ▶ augmentation de l'intensité du signal (après injection de produit de contraste par un effet de raccourcissement du temps de relaxation T1).

Certaines études ont montré la supériorité des séquences 3D EG (3D fast spoiled gradient-recalled 3D SPGR ou Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo MPRAGE) sur la détection des lésions de petite tailles (<3 mm) comparées aux séquences 2D SE ([Kadeka, 2007](#) ; [Trattnig, 2006](#)).

La supériorité des séquences 3D SE comparées aux séquences 3D EG après injection de produit de contraste est également rapportée sur les IRM 3T ([Kato, 2009](#) ; [Nagao, 2011](#)). Cependant, ces séquences 3D SE sont parfois difficiles à mettre en place mais peuvent être remplacées par des séquences similaires de type SPACE ou Brain View et sont donc à privilégier ([Komada, 2008](#) ; [Kato, 2009](#)).

Les faux positifs sont rapportés sur les séquences en SE et EG mais semblent supérieurs sur les séquences en écho de gradient et sont principalement représentés par les vaisseaux piaux ([Nagao, 2011](#) ; [Kato, 2009](#)).

Il est à noter que l'intérêt des séquences 3D repose essentiellement sur la détection de lésions de petites tailles $\leq$ à 5 mm. La caractérisation des lésions de tailles supérieures à 5 mm serait identique selon qu'on utilise les séquences 3D ou 2D ([Kakeda, 2007](#)).

Dose de gadolinium

De nombreuses études ont rapporté l'intérêt d'utiliser des double voire triple doses de contraste pour les détections des petites métastases ([Van Dijk, 1997](#)). Cependant en raison du risque de fibrose systémique néphrogénique décrit chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, cette dose ne peut être recommandée de façon systématique mais reste à discuter en cas de doute diagnostique sur le nombre de lésions

pouvant modifier la conduite thérapeutique, et seulement après avoir respecté les précautions requises en cas d'insuffisance rénale sévère.

Il apparaît donc préférable de s'assurer de la qualité des séquences T1 après injection, et d'utiliser des produits de contraste à haute relaxivité qui permettent avec une simple dose (0,1mmol/kg) d'obtenir une augmentation du signal liée au rehaussement équivalente, voire supérieure, à celle décrite avec les doubles doses d'autres produits de contrastes gadolinés de basse relaxivité (Kim, 2010 ; Rowley, 2008).

Intérêt de la séquence de diffusion

De nombreuses études ont démontré son intérêt dans la pathologie tumorale encéphalique grâce aux informations qu'elle permet d'obtenir sur la cellularité tumorale, permettant d'aider au diagnostic différentiel entre prolifération tumorale (diminution du compartiment extracellulaire) et œdème périlésionnel (augmentation du compartiment extra cellulaire). Il a été décrit une restriction de la diffusion dans les métastases en particulier du sein, du poumon, du colon et du testicule (Duygulua,2010). Enfin, son intérêt a été démontré dans le suivi des tumeurs après radiothérapie, permettant de différencier radionécrose et récurrence tumorale. Une diminution de l'ADC (coefficient de diffusion de l'eau) liée à une hypercellularité et une diminution relative de l'espace extra cellulaire serait en faveur d'une récurrence tumorale et non d'une radionécrose (TaeWook, 2008 ; Shah, 2012).

Intérêt des séquences FLAIR après injection de produit de contraste

Un hypersignal du liquide cébrospinal sur la séquence FLAIR est évocateur de métastases leptoméningées (Chen, 2012).

La séquence 3D FLAIR après injection de produit de contraste améliore par ailleurs la détection des métastases corticales de petite taille (<10 mm) rendues mieux visibles grâce à l'atténuation du signal du liquide cébro spinal (Chen, 2012).

Les scintigraphies conventionnelles utilisant des traceurs de l'activité mitochondriale comme le ^{99m}Tc-Sestamibi et la ^{99m}Tc tetrofosmin ainsi que le Thallium 201 ont toutes montré une fixation intense en cas de métastases cérébrales (Shinoura, 2006, Aktolun, 1992).

Ces examens semblent présenter un intérêt dans le diagnostic différentiel de radionécrose (Matsunaga, 2013).

Les possibilités de fusion d'images avec l'IRM ou la TDM devraient permettre d'en améliorer l'efficacité (Ceccin, 2009). Toutefois, le Sestamibi étant un substrat de la glycoprotéine P, la fixation des tumeurs exprimant le gène MDRD risque d'être sous estimée (Lejeune, 2004).

Les acides aminés marqués sont des traceurs spécifiques des acides aminés et le cerveau sain ne présente pas de fixation du radiotracer. Leur indication principale est le diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence tumorale. La TEP à la ¹¹C-méthionine en particulier a donné des résultats prometteurs dans cette indication (Se=82% Sp=75%) (Terakawa, 2008) mais la demi-vie courte de l'isotope limite l'utilisation de ce traceur aux centres équipés d'un cyclotron. D'autres acides aminés fluorés sont en cours d'évaluation dans cette indication. Ainsi, une étude intéressante sur la TEP à la FET, principal traceur TEP des acides aminés, met en évidence une sensibilité allant jusqu'à 95 % et une spécificité de 91 % pour le diagnostic différentiel entre métastases cérébrales récurrentes et radionécrose (Galldiks, 2012).

Le Fluorodesoxyglucose ne présente quant à lui qu'un intérêt très limité dans cette indication (Belohlavek, 2003). La choline aurait elle aussi une bonne sensibilité dans la détection de métastases cérébrales du cancer du poumon mais cet aspect est très peu étudié (Pieterman, 2002). Enfin la détection d'une lésion tumorale sous jacente à une hémorragie cérébrale a aussi été décrite en scintigraphie conventionnelle (Alexiou, 2006).

Références :

- Shinoura N., Yamada R, Takahashi M & al.
Use of TC-99 MIBI SPECT for characterization of metastatic brain tumors : implication for surgery.
Clin Nucl Med 2006 9 : 538-540.
- Aktolun C, Bayhan H, Kir M.
Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patient with malignant tumors : preliminary results and comparison with Tl-201.
Clin Nucl Med 1992 ; 17 : 171-6.
- Matsunaga S, Shuto T, Takase H & al.
Semi-quantitative analysis using thallium-201 SPECT for differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis after gamma knife surgery for malignant brain tumors.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 1 : 47-52.
- Cecchin D., Chondrogiannis S, Puppa AD & al.
Presurgical ^{99m}Tc-Sestamibi brain SPET/CT versus SPET : a comparison with MRI and histological data in 33 patients with brain tumors.
Nucl Med Commun 2009 ; 9 : 660-668.
- Le Jeune N, Perek N, Denoyer D, Dubois F.
Study of monogluthionyl conjugates TC-99m-sestamibi and TC-99m-tetrofosmin transport mediated by the multidrug resistance-associated protein isoform 1 in glioma cells.
Cancer Biother Radiopharm. 2005 ; 20 : 249-259.
- Terakawa Y., Tsuyuguchi N., Iwai Y. & al.
Diagnostic Accuracy of ¹¹C-methionine PET for Differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy
J Nuc Med 2008 ; 5 : 694-699.
- Belohlavek O., Simonova G., Kantorova I. & al.
Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife : can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression ?
Eur J Nucl Med 2003 ; 1 : 96-100.
- Pieterman, T. Que, P. Elsinga , J Pruim & al. Comparison of ¹¹C-Choline and ¹⁸-FDG PET in primary Diagnosis and Staging of Patients with Thoracic Cancer.
J Nuc Med 2002 (43) 2 :167-172.
- Alexiou GA, Bokharhi JA, Kritsis AP & al.
^{99m}Tc Tetrofosmin SPECT for the differentiation of a cerebellar hemorrhage mimicking a brain metastasis from a renal cell carcinoma.
J Neurooncol 2006 ; 2 : 207-208.

Les différentes modalités thérapeutiques de prise en charge des métastases cérébrales, parmi lesquelles la chirurgie, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et l'irradiation de l'encéphale en totalité (IET) peuvent être utilisées soit isolément ou de façon combiné. Plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'une ou l'autre des combinaisons en terme de survie sans progression neurologique ou de survie globale cependant le plus souvent sans tenir compte de la qualité de vie, parmi elles des essais prospectifs randomisés ou des études rétrospectives.

Dans un essai randomisé Patchell et al. [1] ont démontré une amélioration du contrôle local (90% vs 54%), du contrôle régional (86% vs 63%) ainsi que du contrôle intracrânien cumulé (82% vs 30%) pour l'IET par rapport à la surveillance après résection chirurgicale d'une métastase cérébrale unique. Bien qu'aucune amélioration en survie globale ne soit été observée, le taux de décès neurologique était supérieur dans le bras chirurgie seule.

L'essai mené par le RTOG [4] qui a comparé l'IET et une radiothérapie en conditions stéréotaxiques par rapport à une IET seule a inclus 331 patients atteints de une à trois métastases cérébrales. Les analyses univariées montraient une meilleure survie dans le groupe avec IET pour les patients avec métastase unique (6.5 vs 4.9 mois, $p=0.0393$). Le PS à 6 mois était plus souvent stable ou amélioré dans le groupe des patients traités par radiochirurgie seule (43% vs. 27%, $p=0.03$). En analyse multivariée, la survie était améliorée pour les patients RPA 1 ($p<0.0001$) ou selon le type de primitif ($p=0.0121$).

Dans le sous-groupe des patients atteints d'une métastase unique, les taux de survie globale et de contrôle local à 12 mois étaient en faveur de l'association, cependant la médiane de survie des patients atteints d'une seule métastase traités par IET était particulièrement basse. Le traitement combiné améliorait la survie globale et le contrôle local des patients atteints de deux ou trois métastases, mais sans significativité pour la survie globale. Le *performance status* était également amélioré par le traitement combiné.

Trois essais randomisés ont comparé la radiothérapie en conditions stéréotaxiques associée ou non à l'IET. Aoyama et al. [5] ont randomisé 132 patients atteints d'une à quatre métastases cérébrales, chacune de moins de 3 cm. Les taux de contrôle local, de contrôle régional et de contrôle intracrânien total étaient supérieurs chez les patients traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques et IET par rapport à ceux traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule. La médiane de survie globale était non significativement meilleure en cas de traitement combiné. L'essai de Chang et al. [6] comparant un traitement combiné par radiothérapie en conditions stéréotaxiques et IET vs radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule chez des patients avec 1 à 3 métastases cérébrales a été fermé prématurément après l'inclusion de 58 patients, car le taux de déclin de la mémoire était plus important chez les patients ayant bénéficié d'une IET. L'essai de l'EORTC 22952-26001 était mené chez des patients avec une à trois métastases de tumeurs solides avec une maladie systémique stable et un état général préservé ($PS>2$). Les patients traités par chirurgie ou radiochirurgie étaient ensuite randomisés entre IET ou surveillance [7]. Le temps médian avant détérioration du PS (objectif principal) était similaire dans les 2 groupes (9.5 vs. 10 mois respectivement), la survie globale (10.7 mois vs. 10.9 mois respectivement). A 2 ans, l'IET permettait cependant une réduction du risque de récurrence locale (de 59% à 27%, $p<0.001$ pour les patients traités par chirurgie et de 31% à 19%, $p=0.04$ pour les patients traités par radiochirurgie) ou à distance (de 42% à

23%, $p=0.008$ pour les patients traités par chirurgie et de 48% à 33%, $p= 0.23$ pour les patients traités par radiochirurgie. Par ailleurs, cette étude a permis de démontrer un impact négatif de l'IET sur la qualité de vie des patients et recommande donc une surveillance rapprochée après traitement focal (Soffietti 2013).

La revue de la littérature montre un bénéfice significatif de l'association d'une IET à un traitement local par chirurgie ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques sur le contrôle intracrânien local et à distance ainsi que sur la survie spécifique neurologique comparé à ces modalités prises isolément. En cas d'association des traitements, l'amélioration en survie n'est observée qu'en cas de métastase cérébrale unique. Les données actuelles ne permettent pas de dégager une supériorité d'une des modalités de traitement comparée aux autres.

Cependant, étant donné la toxicité neurocognitive engendrée par l'IET, le risque élevé de rechute locale après exérèse neurochirurgicale et l'efficacité de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, des auteurs ont décrit les résultats de l'utilisation de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques en complément unique de l'exérèse chirurgicale.

Iwai et al. [8] ont ainsi traité 21 patients, 15 patients n'ont pas rechuté, avec un taux de contrôle local à 1an de 82%, et 48% ont présenté une ou plusieurs nouvelles métastases régionales. Limbrick et al. [9] ont rapporté les résultats concernant 15 patients traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques après exérèse chirurgicale. Seulement deux récurrences ont été observées et l'IET à distance du premier épisode n'a été utilisée que chez 6 patients. A ce jour aucun essai randomisé n'a permis de comparer les deux modalités de traitement. L'évaluation de l'intérêt de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire a fait l'objet uniquement d'études rétrospectives non randomisées. Ces études sont hétérogènes en termes de doses utilisées, de marges et de fractionnement. La série rétrospective de Soltys et al. [10] se révèle la plus instructive par la qualité de son analyse qui souligne particulièrement les difficultés méthodologiques liées à la délimitation précise d'une cavité postopératoire remaniée en IRM. Dans cette série portant sur 72 patients, la cavité était préférentiellement déterminée en tomодensitométrie. Le contrôle local passait de 70% pour une marge de CTV nulle, à 100% pour une marge de 2 mm. La survie médiane était élevée à 15 mois. Les différentes études rétrospectives concluent à un taux de contrôle local élevé après radiothérapie en conditions stéréotaxiques de la cavité opératoire, comparable à celui observé avec une IET adjuvante [8, 10-18]. Le risque de récurrence à distance étant plus élevé, une surveillance neuroradiologique stricte est nécessaire. L'apparition d'éventuelles nouvelles métastases cérébrales pourra être traitée par une nouvelle séquence de radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou par IET selon leur nombre. A l'heure actuelle rien n'empêche de multiplier le nombre de séquences thérapeutiques par stéréotaxie. La préservation de l'encéphale doit être une priorité, ainsi il semble raisonnable de différer l'IET en particulier chez les patients oligométastatiques, présentant un faible risque estimé de progression intracrânienne et une espérance de vie élevée.

1. Patchell, R.A., et al., *Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial*. JAMA, 1998. **280**(17): p. 1485-9.
2. Patchell, R.A., et al., *A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain*. N Engl J Med, 1990. **322**(8): p. 494-500.
3. Vecht, C.J., et al., *Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?* Ann Neurol, 1993. **33**(6): p. 583-90.
4. Andrews, D.W., et al., *Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial*. Lancet, 2004. **363**(9422): p. 1665-72.
5. Aoyama, H., et al., *Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial*. JAMA, 2006. **295**(21): p. 2483-91.
6. Chang, E.L., et al., *Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2009. **10**(11): p. 1037-44.
7. Kocher, M., et al., *Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study*. J Clin Oncol, 2011. **29**(2): p. 134-41.
8. Iwai, Y., K. Yamanaka, and T. Yasui, *Boost radiosurgery for treatment of brain metastases after surgical resections*. Surg Neurol, 2008. **69**(2): p. 181-6; discussion 186.
9. Limbrick, D.D., Jr., et al., *Combined surgical resection and stereotactic radiosurgery for treatment of cerebral metastases*. Surg Neurol, 2009. **71**(3): p. 280-8, discussion 288-9.
10. Soltys, S.G., et al., *Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(1): p. 187-93.
11. Mathieu, D., et al., *Tumor bed radiosurgery after resection of cerebral metastases*. Neurosurgery, 2008. **62**(4): p. 817-23; discussion 823-4.
12. Quigley, M.R., et al., *Single session stereotactic radiosurgery boost to the post-operative site in lieu of whole brain radiation in metastatic brain disease*. J Neurooncol, 2008. **87**(3): p. 327-32.
13. Karlovits, B.J., et al., *Stereotactic radiosurgery boost to the resection bed for oligometastatic brain disease: challenging the tradition of adjuvant whole-brain radiotherapy*. Neurosurg Focus, 2009. **27**(6): p. E7.
14. Do, L., et al., *Resection followed by stereotactic radiosurgery to resection cavity for intracranial metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(2): p. 486-91.
15. Jagannathan, J., et al., *Gamma Knife radiosurgery to the surgical cavity following resection of brain metastases*. J Neurosurg, 2009. **111**(3): p. 431-8.
16. Hwang, S.W., et al., *Adjuvant Gamma Knife radiosurgery following surgical resection of brain metastases: a 9-year retrospective cohort study*. J Neurooncol, 2010. **98**(1): p. 77-82.

17. Kelly, P.J., et al., *Stereotactic irradiation of the postoperative resection cavity for brain metastasis: a frameless linear accelerator-based case series and review of the technique*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(1): p. 95-101.
18. Minniti, G., et al., *Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy x 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **86**(4): p. 623-9.

Etudes évaluant l'apport de la chimiothérapie pour les métastases cérébrales de cancer du sein

Une ancienne série (publiée en 1986) de 100 patientes traitées par différents régimes de chimiothérapie (cyclophosphamide, fluoro-uracile, methotrexate, adriamycine) a montré un taux de réponse de 50 % et une durée de réponse médiane de 7 mois (Rosner, 1986).

Néanmoins dans cette série les patientes étaient peu traitées comparativement aux standards actuels : moins de 10 % de celles-ci avaient reçu une chimiothérapie adjuvante et la moitié n'avaient pas reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

Les autres agents cytotoxiques testés dans cette indication sont la capécitabine, le témozolomide, l'étoposide et les sels de platine (Friedman, 2003 ; Siena, 2003 ; Trudeau, 2006 ; Rivera, 2006 ; Franciosi, 1999 ; Christodoulou, 2005). D'autres agents sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques tels que le patupilone, le sagopilone, l'irinotecan, GRN1005 et des dérivés d'anthracyclines.

Etude	Régime	Population	N	N K sein et MC ¹	RO ² (%)	TJP ³ /SSP ⁴
Rosner <i>et al</i> 1986	Divers (CFP,CFPMV,MPV,A)	sein	100	100	50	NR
Boogerd <i>et al</i> 1992	CMF(n=20) Ou FAC (n=2)	sein	22	22	54	NR
Friedman <i>et al</i> 2003	TMZ ⁵ 150 m/m ² /J 1-7, 15-21, J1=J28	Tumeurs solides	52	15	6	NR
Siena <i>et al</i> 2003	TMZ ⁵ 150 m/m ² /J 1-7, 15-21, J1=J28	Tumeurs solides	62	21	19 (n=21)	1.9 mois
Trudeau <i>et al</i> 2006	TMZ ⁵ 150 m/m ² /J 1-7, 15-21, J1=J28	sein	19	5	0	NR
Rivera <i>et al</i> 2006	Escalade de doses TMZ + capecitabine	sein	24	24	18	3 mois
Franciosi <i>et al</i> 1999	Cisplatine 100 mg/m ² J1 Etoposide 100 mg/m ² J 1, 3, 5 J1=J21	Tumeurs solides	107	56	38 (n=56)	4 mois
Christodoulou <i>et al</i> 2005	TMZ ⁵ 150 mg/m ² /J1-5 Cisplatine 75 mg/m ² J1=J21	Tumeurs solides	32	15	40 (n=15)	2.9 mois

MC: Métastases Cérébrales, RO: réponse Objective, TJP: Temps Jusqu'à Progression, SSP: Survie Sans Progression, TMZ: Témzolomide

Les taux de réponse aux différents agents de chimiothérapie varient de 18 à 68 % selon les différentes études (Cf. tableau). Dans une série ancienne, utilisant des polychimiothérapies à base de cyclophosphamide, anthracyclines, 5-FU, méthotrexate, ou vincristine, les taux de réponse observés au niveau cérébral et systémique étaient similaires et approchaient 50 %, dont 10 % de réponse complète (Rosner,1986). Il est possible d'utiliser pour les cibles cérébrales des agents ayant déjà montré une efficacité lors du traitement de localisations systémiques, si celles-ci sont bien contrôlées, car le cerveau pourrait avoir été moins exposé à ces agents (notion de site sanctuaire au niveau du SNC).

Etudes évaluant l'apport du trastuzumab

Différentes études ont montré un allongement significatif de la survie globale en cas de tumeur HER2 positive traitée par trastuzumab (Bartsch, 2007 ; Kirsch, 2005). Par ailleurs, le délai d'apparition des métastases cérébrales est très significativement retardé dans le groupe de patients HER2 positif traitées par trastuzumab (Dawood, 2008). Plusieurs études rétrospectives suggèrent également que la poursuite du trastuzumab après progression cérébrale augmente la médiane de survie en comparaison avec des groupes contrôles sans trastuzumab sans savoir l'impact en terme de contrôle au niveau cérébral versus extra-cérébral (Leyland Jones, 2009).

référence	Nombre de patients	OS médiane avec trastuzumab (mois)	OS médiane sans trastuzumab (mois)	p
Bartsch 2007	53 MBC	21	9 si CT, 3 si aucun ttt systémique	< 0,001
Kirsch 2005	47 MBC	26	9	< 0,0001
Church 2008	26 MBC	11,9	3	0,05
Brufsky 2008	332 MBC	17,5	5,5	NR
Dawood 2008	280 invasive BC	11,6	6,1	0,03
Verma 2008	52 MBC	11,2	NR	NR
Nam 2008	56 MBC	12,8	4,0	0,0011
Lai 2004	343	24,9	26,3	0,70
Park 2009	78 MBC	13,6	5,5	< 0,001
Sawrie 2007	50	Approx 16	Approx 8	0,25
Witzel 2011	29	18	3	0,006

Etudes évaluant l'utilisation du lapatinib

Thérapies ciblées et métastases cérébrales de cancer du sein

Etude	Protocole	N	Chimiothérapie antérieure	RT antérieure	Critères de réponse	RO SNC	TJP/SSP (mois)	SG
Lin ⁶² et al CCR 2009	L + cape	50	81% ≥2 T+chemo; P sous lapatinib seul	100%	50% vol signes neurologiques, corticoïdes, pas de P systémique	20 %	3.6	NR
Boccardo ⁶⁴ et al, ASCO 2008 (LEAP)	L + cape	138	T préalable requis	NR	Investigateur	18 %	Median time on study 2.8	NR
Sutherland ⁶⁵ et al, Br J Ca 2010 (LEAP)	L + cape	34	82% ≥2 chimio pour MC; T préalable requis	94 %	RECIST	21 %	5.1	NR
Metro ⁶⁶ et al, Ann Oncol 2011	L + cape	22	médiane de 2 tt à base de T pour MC	86 %	WHO	32 %	5.1	27.9 m
Lin ⁶⁹ et al, 2011 <i>submitted*</i>	L+ cape	13	T préalable requis	100 %	50% vol signes cliniques neurologiques corticoïdes, pas de P systémique	38 %	NR	NR
Lin ⁶⁹ et al., J Neuro-Oncol 2011	L+ Topotecan	9	T préalable requis	100 %	50% vol signes cliniques neurologiques, corticoïdes, pas de P systémique	0 %	NR	NR
De Azambuka ⁷⁰ et al, ASCO 2011	L+ TMZ	13	100 % T préalable	65 % RT in toto 42 % RS	NR	0 %	2,8	10,9

Légende :

L + cape : lapatinib + capecitabine

L + Topotecan : lapatinib + topotecan

L + TMZ : lapatinib + témozolomide

T : trastuzumab

MC : métastase cérébrale

P : progression

RO : réponse objective

SSP : survie sans progression

SG : survie globale

NR : non réalisé.

Etude de phase II – patients avec MC de mélanome

(Margolin et al., 2012)

Ipilimumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 injections puis 10 mg/kg toutes les 3 mois

Cohorte A : 51 patients asymptomatiques (traitements systémiques antérieurs dans 78.4% et radiothérapie antérieure dans 39,2 %)

Cohorte B : 21 patients avec une dose stable de corticoïdes (traitements systémiques antérieurs dans 71.4% et radiothérapie antérieure dans 42,9 %)

10 mg/kg ipilimumab IV (4 cures d'induction toutes les 3 semaines puis maintenance tous les 3 mois)

	Cohorte A	Cohorte B
Contrôle global de la maladie à 12 semaines	18 % (8-31)	5 % (0.1-24)
Contrôle SNC à 12 semaines	24 % (13-38)	10 % (1-30)
Contrôle non SNC à 12 semaines	27 % (16-42)	5 % (0.1-24)
Taux de réponse SNC	16 % (7-29)	5 % (0.1-24)
Taux de réponse non SNC	14 % (6-26)	5 % (0.1-24)
Survie médiane	7 mois (0.4-31 mois)	4 mois (0.5 – 25 mois)

Principales toxicités : diarrhées, colites, rash et prurit, hypophysite, fatigue, nausées, céphalées

ASCO 2011 : (Dummer et al, 2011)

Etude en ouvert simple bras 960 mg of vemurafenib pris deux fois par jour chez des patients avec mutation BRAFV600E-et métastases cérébrales non chirurgicales nécessitant une corticothérapie. 20 patients prévus :

7 patients avec des métastases cérébrales enrôlés dans une sous-étude : médiane de 9 métastases (3 à 18). 6 avaient été traités par radiothérapie panencéphalique et 1 par une autre technique de radiothérapie. 4 avaient reçu seulement une ligne de traitement systémique, 3 avaient reçu au moins 3 lignes de traitement systémique.

5 patients avaient des données analysables après 1 à 4 mois : 1 réponse partielle cérébrale et systémique, 1 réponse mineure cérébrale et systémique, 3 maladies stables.

Principaux effets secondaires : photosensibilité, arthralgies, survenue de carcinomes épidermoïdes cutanés (20 à 30%), fatigue, alopecie, syndrome main-pied

Etude BREAK-3

Long 2012 : Etude de phase II BREAK MB

172 malades porteurs de métastases cérébrales asymptomatiques de mélanome avec mutation V600E ou V600K de BRAF, dabrafénib à 150 mg x2/jour

- Cohorte A: pas de traitement préalable des métastases cérébrales (n=89)
- Cohorte B: traitement préalable des métastases cérébrales (n=83)

	Cohorte A	Cohorte B
Réponse objective cérébrale	39 %	31 %
Stabilité cérébrale	42 %	58 %
Taux de contrôle de la maladie cérébrale	81 %	89 %
Taux de contrôle de la maladie globale	80 %	83 %
Survie médiane	33.1 semaines	31.4 semaines

Principaux effets secondaires : carcinomes cutanés dans 7 %, pyrexie : 6 % des cas, hémorragie intracrânienne : 6 %