



REFERENTIEL ANOCEF METASTASES CEREBRALES DE L'ADULTE

Actualisation : 17 mai 2014

Coordination générale : Groupe de travail Métastases SNC ANOCEF (par ordre alphabétique)

**Carpentier Antoine (Paris)
Dhermain Frédéric (Paris)
Le Rhun Emilie (Lille)
Mandonnet Emmanuel (Paris)
Metellus Philippe (Marseille)
Noel Georges (Strasbourg)
Reyns Nicolas (Lille)
Taillibert Sophie (Paris)**

AVERTISSEMENT

Les informations contenues dans ce référentiel constituent des options que vous devez apprécier, sous votre responsabilité, en fonction de l'état pathologique de votre patient. En effet, l'utilisation de ces informations s'effectue sur le fondement des principes déontologiques fondamentaux d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine. La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) permet d'intégrer les recommandations du référentiel dans une décision médicale partagée qui tient compte des moyens thérapeutiques disponibles.

Les recommandations ont été élaborées par des professionnels de santé sur la base de leur expertise de l'état des connaissances scientifiques au moment de leur rédaction, et de la rigueur qui préside à l'élaboration de tout référentiel médical.

Toutefois, compte tenu de l'évolution de la recherche et de la pratique médicale, il ne peut être exclu qu'au moment où vous prenez connaissance de ce référentiel et où vous décidez de l'utiliser dans le cadre de votre pratique médicale, les données soient incomplètes, obsolètes ou inexactes le temps qu'il soit mis à jour. Une actualisation annuelle est prévue. En cas de publication susceptible de modifier significativement les pratiques, une mise à jour d'urgence sera faite et les membres des sociétés savantes seront invités par mail à se référer au document actualisé.

TABLE DES MATIERES

- 1- GROUPE DE TRAVAIL ANOCEF
- 2- METHODOLOGIE ANOCEF
- 3- ETAT DES LIEUX
- 3.1 Généralités
- 3.2 Epidémiologie
 - 3.2.1 métastases cérébrales de cancer du sein
 - 3.2.1.1 incidence des métastases cérébrales
 - 3.2.1.2 facteurs de risque identifiés des métastases cérébrales
 - 3.2.1.3 délai médian de survenue après le primitif
 - 3.2.1.4 pronostic
 - 3.2.1.5 survie
 - 3.2.2 métastases cérébrales de cancer broncho-pulmonaire
 - 3.2.2.1 incidence des métastases cérébrales
 - 3.2.2.2 facteurs de risque identifiés des métastases cérébrales
 - 3.2.2.3 délai médian de survenue après le primitif
 - 3.2.2.4 pronostic
 - 3.2.2.5 survie
 - 3.2.3 métastases cérébrales de mélanome
 - 3.2.3.1 incidence des métastases cérébrales
 - 3.2.3.2 facteurs de risque identifiés des métastases cérébrales
 - 3.2.3.3 délai médian de survenue après le primitif
 - 3.2.3.4 pronostic
 - 3.2.3.5 survie
- 3.3 Imagerie des métastases cérébrales
 - 3.3.1 protocole recommandé pour le diagnostic et le suivi des lésions
 - 3.3.2 médecine nucléaire
- 3.4 Analyse histologique et moléculaire
 - 3.4.1 Etape préanalytique
 - 3.4.2 Diagnostic anatomopathologique
 - 3.4.3 Biopathologie
- 3.5 Traitements focaux
 - 3.5.1 chirurgie
 - 3.5.1.1 Indications de la chirurgie
 - 3.5.1.2 Situation curative
 - 3.5.1.3 Situation palliative
 - 3.5.1.4 Technique opératoire
 - 3.5.1.5 Evaluation post-opératoire
 - 3.5.1.6 Analyse histopathologique

3.5.2 radiothérapie en conditions stéréotaxiques

3.5.2.1 Définitions

3.5.2.2 Doses proposées

3.6 Irradiation encéphalique totale

3.7 Traitements systémiques

3.7.1 Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer du sein

3.6.1.1 Chimiothérapies

3.6.1.2 Thérapies ciblées

3.7.2 Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer broncho-pulmonaire

3.6.2.1 Cancer du Poumon à Petites Cellules : chimiothérapies et thérapies ciblées

3.6.2.2 Cancer du Poumon Non à Petites Cellules : chimiothérapies et thérapies ciblées

3.7.3 Métastases cérébrales parenchymateuses de mélanome

3.6.3.1 Chimiothérapies

3.6.3.2 Thérapies ciblées

3.8 Qualité de vie

4- RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES METASTASES PARENCHYMATEUSES

4.1 Définitions

4.2 Métastases parenchymateuses de cancer du sein ou du poumon

4.2.1 Patient sans indication chirurgicale

4.2.1.1 Espérance de vie supposée du patient inférieure à 3 mois

4.2.1.2 Espérance de vie supposée du patient supérieure à 3 mois

4.2.2 Prise en charge post-opératoire

4.2.2.1 Patient ayant une localisation cérébrale unique opérée

4.2.2.2 Patient avec des métastases cérébrales multiples dont une opérée

4.3 Métastases parenchymateuses de mélanome

4.3.1 Espérance de vie supposée du patient inférieure à 3 mois (quelque soit le nombre de métastases)

4.3.2 Espérance de vie supposée du patient supérieure à 3 mois (quelque soit le nombre de métastases)

5- LISTE DES ESSAIS EN COURS

6- ANNEXES

7- REFERENCES

1 – GROUPE DE TRAVAIL

REDACTEURS (par ordre alphabétique)

Antoni Delphine (Strasbourg)
Auquier Pascal (Marseille)
Assouline Avi (Paris)
Bachelot Thomas (Lyon)
Barlesi Fabrice (Marseille)
Belin Catherine (Paris)
Bernard Marty Chantal (Toulouse)
Bernier-Chastagner Valérie (Nancy)
Besse Benjamin (Paris)
Blonski Marie (Nancy)
Bonneterre Jacques (Lille)
Bonnetain Franck (Besançon)
Boulangier Thomas (Lille)
Carpentier Antoine (Paris)
Carsin-Nicole Béatrice (Rennes)
Colin Philippe (Reims)
Cortot Alexis (Lille)
Conforti Rosa (Paris)
Dansin Eric (Lille)
Delgadillo Daniel (Paris)
Delmaire Christine (Lille)
Dhermain Frédéric (Paris)
Escande Fabienne (Lille)
Feuvret Loic (Paris)
Gerber Sophie (Paris)
Grob Jean Jacques (Marseille)
Guillot Bernard (Montpellier)
Horaau Xavier (Bordeaux)
Jouanneau Emmanuel (Lyon)
Jouary Thomas (Bordeaux)
Jouniaux Delbez Nathalie (Paris)
Lebbe Céleste (Paris)
Leccia MT (Grenoble)
Lechapt-Zalcman Emmanuèle (Caen)
Le Rhun Emilie (Lille)
Loiseau Hughes (Bordeaux)
Lorgis Véronique (Dijon)
Mandonnet Emmanuel (Lyon)
Mateus Christine (Paris)
Menei Philippe (Angers)
Metellus Philippe (Marseille)
Meyer Nicolas (Toulouse)
Mortier Laurent (Lille)
Mornex Françoise (Lyon)
Noel Georges (Strasbourg)

Pallud Johan (Paris)
Petyt Grégory (Lille)
Pierga Jean Yves (Paris)
Reyns Nicolas (Lille)
Robert Caroline (Paris)
Robinet Gilles (Brest)
Rousseau Audrey (Angers)
Soussan Michael (Paris)
Taillia Hervé (Paris)
Tallet Agnès (Marseille)
Taillandier Luc (Poitiers)
Taillibert Sophie (Paris)
Thilliais François (Nantes)
Truc Gilles (Dijon)
Savatovsky Julien (Paris)
Varin Dominique (Paris)
Verrelle Pierre (Clermont-Ferrand)
Voirin Jimmy (Colmar)
Zairi Fahed (Lille)
Zalcman Gérard (Caen)

RELECTEURS (liste non définitive en cours de constitution)

Anatomopathologistes	Gauchotte Guillaume (Nancy) Génestie Catherine (Paris) Maurage Claude Alain (Lille) Miquel Catherine (Paris) Mokhtari Karima (Paris) Uro-Coste Emmanuelle ((Toulouse) Viennet Gabriel (Besançon) Vignaud Jean Michel (Nancy)
Dermatologues	Dalle Stephane (Lyon) Desmedt Eve (Lille) Thomas Luc (Lyon)
Médecins nucléaires	Querellou-Lefranc Solène (Brest)
Neurochirurgiens	Aboukais Rabih (Lille) Allaoui Mohamed (Lille) Baroncini Marc (Lille) Bauchet Luc (Montpellier) Chibbaro Salvatore (Strasbourg) Dagain Arnaud (Toulon) De Saint Denis Thimothée (Lille) Dezamis Edouard (Paris) Faillot Thierry (Clichy) Godard Joel (Besançon) Guyotat Jacques (Lyon) Knafo Steven (Paris) Ouammou Youssef (Lille) Rué Marjory (Bordeaux) Sacko Oumar (Toulouse) Seizeur Romuald (Brest) Thines Laurent (Lille) Timofeev Alexander (Paris) Walid Farah (Dijon)
Neurooncologues	Ahle Guido (Colmar) Amiel-Benouaich Alexandra (Toulouse) Beauchesne Patrick (Nancy) Cartalat Carel Stéphanie (Lyon) Chauffert Bruno (Amiens) Curtit Elsa (Besançon) Darlix Amélie (Nancy) Dehais Caroline (Paris) Delattre Jean Yves (Paris) Dubois François (Lille) Fabbro Michel (Montpellier) Frappaz Didier (Lyon) Frenay Christine (Nice)

	Frenay Marc (Nice) Guillamo Jean Sébastien (Caen) Thomas-Maisonneuve Laure (Lyon) Vauleon Elodie (Rennes)
Neuroradiologues	Caron Sabine (Lille) Constans Jean Marc (Amiens) de Champfleury Nicolas (Montpellier) Galanaud Damien (Paris) Grand Sylvie (Rennes)
Oncologues médicaux	Cousin Sophie (Lille) Marti Pierre (Bayonne) Pottier Virginie (Dechy) Schott Roland (Strasbourg)
Pharmaciens	Marliot Guillaume (Lille) Simon Nicolas (Lille) Vasseur Michele (Lille)
Pneumologues	Gervais Radj (Caen) Lafitte Jean Jacques (Lille) Milleron Bernard (Paris) Quoix Elisabeth (Strasbourg) Westeel Virginie (Besançon)
Oncologues Radiothérapeutes	Atlani David (Colmar) Berger Antoine (Poitiers) Blanchard Nicolas (Valenciennes) Boutteau de la Combe Chossiere Laurence (Dunkerque) Carlier Damien (Douai) Charissoux Marie (Montpellier) Clavier Jean Baptiste (Strasbourg) Coutte Alexandre (Amiens) Darloy Franck (Douai) Gras Louis (Lens) Kerr Christine (Montpellier) Lerouge Delphine (Caen) Maillard Sophie (Lille) Mazeron Jean Jacques (Paris) Minne Jean François (Valenciennes) Missouhou Fernand (Rouen) Moisson Patricia (Paris) Pasquier David (Lille) Peiffert Didier (Nancy) Piedbois Lévy Christine (Bobigny) Quetin Philippe (Metz)
Sénologues	Mailliez Audrey (Lille) Giraud Claire (Dechy)

2- METHODOLOGIE ANOCEF

La méthodologie proposée par l'ANOCEF pour l'élaboration des référentiels ANOCEF est la suivante :

1. Petit groupe d'experts rédacteurs
2. Elaboration d'un premier draft d'après les données de la littérature accessibles sur Medline et sélectionnées par les rédacteurs des différents chapitres
3. Première relecture auprès d'un groupe élargi d'experts relecteurs
4. Intégration des commentaires
5. Diffusion générale
6. Intégration des commentaires
7. Présentation en session plénière (éventuellement précédée d'une présentation/discussion en atelier) et adoption

3- ETAT DES LIEUX

3.1 Généralités

- ▶ Les dossiers doivent être **discutés en RCP** en présence d'un neurochirurgien, d'un radiothérapeute, d'un oncologue ou d'un neuro-oncologue et d'un neuroradiologue avec le compte-rendu opératoire, compte-rendu anatomopathologique précis du cancer (avec les données immuno-histochimiques et de biologie moléculaire), et avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les données récentes (<1 mois) du bilan d'extension systémique. 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
 - d'un éventuel 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. Des classifications pronostiques, comme la classification pronostique DS-GPA sont parfois utilisées pour les métastases cérébrales de cancer du poumon, de cancer du sein, de mélanome, de cancer du rein ou du cancer d'origine digestive. Aucune des classifications disponibles à visée pronostique n'a cependant été validée pour la prise de décision thérapeutique. Ces classifications sont détaillées en annexe.
- ▶ Ce référentiel s'adresse aux **3 principaux types tumoraux** à l'origine de métastases cérébrales parenchymateuses : **cancer du sein, cancer du poumon et mélanome.**

3.2 Epidémiologie

3.2.1 Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer du sein

3.2.1.1 Incidence des métastases cérébrales

- ▶ Une femme sur huit est atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie, 5 à 15 % d'entre elles présentent une métastase cérébrale (Barnholtz-Sloan 2004, Schouten 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 la fréquence des métastases cérébrales dans les séries publiées (Tsukada 1983).
- ▶ L'incidence des métastases cérébrales varie selon le sous-type moléculaire de cancer du sein (Arslan 2011, Kennecke 2010, Lin 2008) :
 - 25-46 % pour les cohortes de phénotype basal, triples négatives (HER2 non surexprimé (HER2-), récepteurs aux œstrogènes négatifs (RE-) et récepteurs à la progestérone négatifs (RP-))
 - 25-49 % pour les cohortes avec des tumeurs surexprimant HER2 (HER2 surexprimé, quelque soit le statut RE ou RP)
 - 7,6 % pour les cohortes avec des tumeurs lumineales A (HER2 non surexprimé, RE+, RP+, index de prolifération faible)
 - 10,8 % pour les cohortes avec des tumeurs lumineales B (HER2 non surexprimé, RE+, RP+, index de prolifération élevé).

3.2.1.2 Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales

- ▶ Des facteurs de risque ont été identifiés :
 - diagnostic de cancer du sein avant l'âge de 40 ans (Slimane 2004, Evans 2004)
 - Négativité des récepteurs aux œstrogènes (RE) (Slimane 2004, Evans 2004), statut triple négatif (RE-, RP-, HER2-) (Lin 2008).
 - Surexpression du récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) (Slimane 2004, Brufsky 2011, Lai 2004, Kennecke 2010, Clayton 2004, Bendell 2003)
 - présence de métastases extra-cérébrales (pulmonaires, hépatiques et lymphatiques) (Slimane 2004, Evans 2004).
 - taux préthérapeutique de lactodéshydrogénase (LDH) élevé (Ryberg 2005).

3.2.1.3 Délai médian de survenue après le diagnostic du primitif

Après le diagnostic de cancer, les délais médians de survenue des métastases cérébrales sont de (Sperduto, 2013) :

- 27,5 mois pour les cohortes avec des tumeurs triples négatives

- 35,8 mois pour les cohortes avec des tumeurs surexprimant HER2
- 47,4 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineales A
- 54,4 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineales B.

3.2.1.4 Pronostic

- ▶ Les facteurs identifiés comme de bon pronostic au moment du diagnostic de métastases cérébrales sont (Diener West 1989 ; Altundag 2007 ; Sperduto, 2012) :
 - âge jeune (<60 ans)
 - bon ECOG-Performance Status (PS)
 - sous-type moléculaire : sous type de tumeur RH+ et/ou surexprimant HER2
 - métastase unique
 - maladie systémique contrôlée.

3.2.1.5 Survie

- ▶ Les médianes de survie vont de 3 à 25 mois à partir du diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) (Sperduto, 2013):
 - 7,3 mois pour les cohortes avec des tumeurs triples négatives.
 - 17,9 mois pour les cohortes avec des tumeurs HER2 positives
 - 10,0 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineales A
 - 22,9 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineales B.

3.2.2 Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer broncho-pulmonaire

3.2.2.1 Incidence des métastases cérébrales

- ▶ Le cancer broncho-pulmonaire est la 1ère cause de métastases cérébrales (à l'origine de 40-50 % de toutes les métastases cérébrales) (Nussbaum, 1996). Un scanner cérébral systématique chez les patients chez qui un cancer broncho-pulmonaire vient d'être diagnostiqué retrouve des métastases cérébrales dans 3-10 % des cas (Yokoi, 1999 ; Salbeck, 1990).
- ▶ Le scanner cérébral injecté ou l'IRM cérébrale est systématique dans le bilan d'extension initial des cancers bronchiques à petites cellules et dans les carcinomes non-épidermoïdes du fait de la fréquence des métastases

asymptomatiques dans ces deux sous-type histologiques (Zalcman 2008, Westeel 2011).

Carcinome bronchique à petites cellules (CBPC)

- ▶ 10-15 % 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).
- ▶ Pour les CBPC, on note 33,3 % de métastases cérébrales après IPC (Arriagada, 1995 ; Aupérin, 1999).

Carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC)

- ▶ 10-18 % des CBNPC présentent des métastases cérébrales au diagnostic. La prévalence varie de 13% à 30 % au cours de l'évolution de la maladie suivant les études (Schouten., 2002 ; Barnholtz-Sloan, 2004 ; Sanchez de Cos, 2009 ; Jacot, 2001 ; Gaspar, 2004).
- ▶ Dans les séries autopsiques, des métastases cérébrales sont retrouvées chez 30-55 % des patients atteints de CBNPC (Posner, 1978 ; Soffiatti, 2006).
- ▶ Pour les CBNPC localisés, 9 à 37 % des rechutes après exérèse chirurgicale surviennent dans le cerveau (Bajard, 2004).
- ▶ Pour 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 présentent des métastases cérébrales à un moment de la maladie (Stuschke, 1999).

3.2.2.2 Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales

- ▶ Les facteurs de risque identifiés sont les suivants (Bajard, 2004 ; Ceresoli, 2002):
 - histologie : CBPC > adénocarcinome > carcinome épidermoïde
 - stade TNM

3.2.2.3 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, 2013).

3.2.2.4 Pronostic

- ▶ Les facteurs de mauvais pronostic à partir du moment du diagnostic de métastases cérébrales sont décrits ci-dessous : (Jacot, 2001)
 - 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.

3.2.2.5 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).
- ▶ En fait, les survies varient beaucoup selon le type histologique, la qualité de la prise en charge et les traitements administrés, et les chiffres ci dessous sont donnés à titre indicatif:
 - CPC et métastases cérébrales : les médianes de survie varient de 3 à 4 mois (Quan, 2004).
 - CBNPC et métastases cérébrales : les médianes de survie varient de 4 à 16 mois (Chaubet-Houdu, 2013 ; Besse, 2013).
 - CBNPC EGFR-mutés ou avec ré-arrangement ALK et métastases cérébrales : les médianes de survie varient de 5 à 18 mois. Pour les patients présentant 1 à 4 métastases cérébrales, après traitement locorégional, la médiane de survie est d'environ 11 mois.
 - Pour les patients présentant des métastases cérébrales multiples, la survie médiane varie de 3 à 6 mois selon l'évolution extra-cérébrale.

3.2.3 Métastases cérébrales parenchymateuses de mélanome

3.2.3.1 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).

3.2.3.2 Facteurs de risque possibles de métastases cérébrales

Les potentiels facteurs de risque sont décrits ci dessous (Bedikian, 2011 ; Davies, 2011 ; Carlino, 2012 ; Qian, 2013 ; Gumusay 2014):

- taux élevé de LDH
- indice de Breslow élevé
- présence de plus de 2 sites viscéraux métastatiques
- mutations BRAF
- localisations : tête et cou, muqueuse orale
- caractère ulcéré
- sexe masculin.

3.2.3.3 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 ; Carlino, 2012).

3.2.3.4 Pronostic

Les facteurs associés à un mauvais pronostic à partir du moment du diagnostic de métastases cérébrales sont les suivants (Bedikian, 2011 ; Davies 2011 ; Zakrzewski 2011 ; Carlino 2012):

- métastases cérébrales multiples (> 3)
- symptômes neurologiques
- mauvais état général (IK ou PS)
- taux élevé de LDH
- âge > 65 ans.

3.2.3.5 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 ou immunothérapies) chez des patients sélectionnés, ces médianes de survie globale peuvent s'étendre de 4 à 8.3 mois.

(Bedikian, 2011 ; Davies, 2011 ; Carlino, 2012 ; Long, 2012 ; Margolin, 2012 ; Dummer 2013 ; Fennira, 2014 ; Vecchio, 2014)

3.3 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 résonance magnétique (IRM)**.

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

- ▶ Séquence axiale T1 sans injection
- ▶ Séquence axiale de diffusion
- ▶ Séquence de perfusion avec injection de produit de contraste (0,1 mmol/kg)
- ▶ Séquence axiale en Echo de Gradient T2* ou SWI
- ▶ Séquence FLAIR (préférer les séquences 3D aux séquences 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.
- ▶ La réalisation d'une séquence 2D SE après injection n'est pas nécessaire si une séquence 3D SE est réalisée. Elle est recommandée si la séquence 3D est réalisée en EG

Remarque : les IRM de surveillance doivent être réalisées sur des IRM de même niveau de champ magnétique, selon les mêmes modalités de réalisation et idéalement doivent être interprétées par le même spécialiste.

Remarques

- ▶ Choix de la séquence T1 après injection de produit de contraste (annexe 1)
- ▶ Ordre des séquences (annexe 2)
- ▶ Dose de gadolinium (annexe 3)

- ▶ Intérêt de la séquence de diffusion (annexe 4)
- ▶ Intérêt des séquences FLAIR après injection de produit de contraste (annexe 5)

En cas de contre-indication à l'IRM ou si l'IRM ne peut être obtenue dans un délai compatible avec l'état clinique du patient ou que sa réalisation est susceptible de retarder la prise en charge oncologique, un scanner cérébral avec injection peut être réalisé. Le délai entre l'injection de produit de contraste et la réalisation de l'acquisition doit être de 5 minutes au minimum.

3.3.2 Médecine nucléaire

- ▶ La place de la scintigraphie et de la tomographie par émission de positon (TEP) est très limitée dans la recherche de localisations cérébrales, car la fixation physiologique du cortex cérébral est intense et peut gêner la visualisation d'éventuelles métastases cérébrales. La TEP au 18FDG garde cependant un intérêt majeur pour la recherche de la lésion primitive d'une lésion métastatique cérébrale isolée et l'évaluation de la maladie systémique.
- ▶ Le manque de sensibilité des acquisitions corps entier en TEP au 18FDG réalisées pour la détection de métastases cérébrales 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 (annexe 3).

3.4 Analyse histologique et moléculaire

- ▶ L'objectif principal du pathologiste est la recherche d'un type histologique tumoral auquel est associé un traitement spécifique
- ▶ Afin de donner toutes ses chances thérapeutiques au patient, le statut moléculaire d'une métastase cérébrale révélatrice doit être déterminé.

3.4.1 Etape préanalytique

Selon les recommandations de l'Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologique (AFAQAP) (Référentiel INCa, 2011), l'échantillon tissulaire doit être fixé en formol tamponné, pour une durée supérieure à 24 heures et dans la mesure du possible, inférieure à 48 heures puis inclus en paraffine. La cryopréservation à visée sanitaire est recommandée mais non exigée du fait de la validation des tests moléculaires des thérapies ciblées actuelles sur les tissus fixés en formol et inclus en paraffine (Référentiel INCa, 2011). Le pathologiste sélectionne le bloc le plus représentatif pour les investigations complémentaires. La réalisation des techniques moléculaires nécessite un prélèvement suffisamment riche en cellules tumorales. Le seuil critique dépend de l'anomalie moléculaire recherchée et de la technique utilisée. Si cela est nécessaire, une macrodissection peut être réalisée afin d'enrichir l'échantillon en cellules tumorales.

3.4.2 Diagnostic anatomopathologique

La corrélation anatomo-clinique (âge, imagerie ...) est nécessaire pour réduire le spectre des diagnostics envisageables (Becher, 2006). Habituellement, la métastase reproduit l'aspect histologique et le phénotype en immunohistochimie (IHC) de la tumeur primitive avec parfois un degré de différenciation moindre.

Lorsque le diagnostic différentiel entre une tumeur primitive du SNC et une localisation secondaire est difficile, l'existence de réactivités croisées d'anticorps de référence utilisés en pathologie générale est à connaître, notamment l'expression de CD56 par de nombreuses tumeurs du SNC, ou celle de marqueurs épithéliaux (EMA, AE1/AE3) par des tumeurs gliales...) (Drlicek, 2004; Lesimple, 2003; Becher 2006).

Le diagnostic de métastase cérébrale repose essentiellement sur l'analyse histologique standard qui permet de préciser le type de « carcinome » : carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à petites/grandes cellules avec différenciation neuroendocrine, carcinome non à petites cellules sans autre spécification (CNPN -SAI).

Le diagnostic de carcinome épidermoïde repose sur l'analyse histologique conventionnelle. Si l'expression en IHC des CK5/6, CK34 β E12 ou p40 (plus spécifique que p63) peut être recherchée pour conforter une différenciation épidermoïde (Reis-Filho, 2008), aucun marqueur ne permet d'en préciser l'origine pulmonaire ou ORL. A noter que les adénocarcinomes du sein

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

« triple négatifs », souvent peu différenciées, expriment dans 80% des cas, les cytokératines 5/6/14 et p63 (marqueurs des cellules basales/myoépithéliales des acini glandulaires).

Devant une métastase cérébrale d'adénocarcinome sans antécédent carcinologique connu, l'étude immunohistochimique (IHC) adaptée aux hypothèses diagnostiques reste l'outil le plus performant pour préciser l'origine (Lesimple 2003. Becher 2006; Preusser 2012). Cette étude repose sur une batterie restreinte d'anticorps selon un arbre décisionnel inspiré de la pathologie générale mais simplifié, car il convient de rechercher en 1^{ère} intention une origine broncho-pulmonaire (Figure 1) (Lesimple 2003; Becher 2006). Un panel comprenant CK7, CK20 mais surtout TTF-1 (thyroid transcription factor), marqueur des tissus d'origine pulmonaire et thyroïdienne est utilisé en premier intention, TTF1 est exprimé par 80% des adénocarcinomes non mucineux primitifs du poumon (qui expriment par ailleurs la cytokératine CK7 sans expression de la cytokératine CK20 (profil CK7+/CK20-). TTF1 est également exprimé par les carcinomes de la thyroïde. Une expression focale de TTF-1 peut être retrouvée dans des carcinomes mammaires ou pulmonaire (Sturm 2002, Dettmer 2011). Enfin, l'absence d'expression de TTF-1 n'élimine pas une métastase cérébrale de CBNPC, car l'expression de TTF-1 n'est pas toujours conservée entre la tumeur primitive et la métastase cérébrale et que surtout, jusqu'à 20% des adénocarcinomes primitifs pulmonaires ne l'expriment pas. Une métastase cérébrale d'adénocarcinome TTF1+ opérée ou biopsiée, doit donc faire réaliser le bilan moléculaire préconisé par l'INCa pour l'accès à des thérapeutiques ciblées en AMM ou en essai clinique, c'est à dire au minimum la recherche de mutations EGFR et B-Raf et de réarrangements ALK et Ros1, et ce, même si le primitif a déjà fait l'objet d'une telle recherche, du fait de la possibilité, bien que rare, d'une hétérogénéité tumorale entre métastase et primitif. L'absence d'expression de la CK7 ou de TTF1 fait rechercher une expression de la CK20 et/ou cdx2 qui oriente en faveur d'un adénocarcinome d'origine colorectale (profil CK7-CK20+TTF1-). Il faut donc garder à l'esprit qu'il n'existe pas de marqueur absolu. Le diagnostic final se fera davantage sur un faisceau d'arguments que sur l'expression d'un seul marqueur, ce d'autant que les métastases peuvent présenter des phénotypes aberrants (Lesimple 2006, Becher 2006).

Si une métastase de cancer du sein est suspectée, l'expression des récepteurs hormonaux (RE et RP,) est recherchée du fait des implications thérapeutiques et à visée diagnostique bien qu'elle ne soit pas spécifique (observée dans les adénocarcinomes de l'ovaire de l'endomètre

ou du poumon..) (Becher, 2006 ; Preusser, 2012). Par ailleurs, les cancers du sein expriment fréquemment la mammaglobine et GCDFP15. La surexpression de la protéine HER2 (reflet d'une amplification de l'oncogène HER2/cERBB2) est recherchée à visée thérapeutique. Des discordances entre le statut HER2 (surexpression /amplification) de la tumeur primitive et de la métastase cérébrale étant observées, il est évalué de manière systématique dans les localisations secondaires (Preusser, 2012).

Une différenciation neuroendocrine d'un carcinome est confortée par l'expression en « dot » de la pancytokératine AE1/AE3, de la chromogranine ou de la synaptophysine en IHC. La distinction entre un carcinome neuroendocrine peu différencié type CBPC repose sur la morphologique. A noter que TTF-1 est exprimé par 90% des carcinomes neuroendocrines à petites cellules d'origine pulmonaire, et 50% des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules d'origine pulmonaire.

Devant une métastase révélatrice de carcinome sans différenciation morphologique typique (CNPC- SAI), la probabilité d'une **métastase cérébrale** d'origine broncho-pulmonaire est très élevée et ce, quel que soit le sexe. La démarche diagnostique nécessite le recours à un panel d'IHC comprenant TTF-1, CK5/6 et p40 et la recherche de mucines. Selon les recommandations proposées en oncologie thoracique, la négativité des CK5/6 et de p40 permet d'éliminer un CBNPC épidermoïde (Travis 2013). Dans ce contexte, comme pour une **métastase cérébrale** d'adénocarcinome, le pathologiste transmet sans délais les échantillons à la plateforme de biologie moléculaire (Figure 1) même si l'origine broncho-pulmonaire ou la différenciation glandulaire n'est pas prouvée (TTF-1 négatif). La coexistence de critères morphologiques et /ou IHC de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome fait évoquer la possibilité d'un carcinome adénoquameux d'origine pulmonaire ou gynécologique basse.

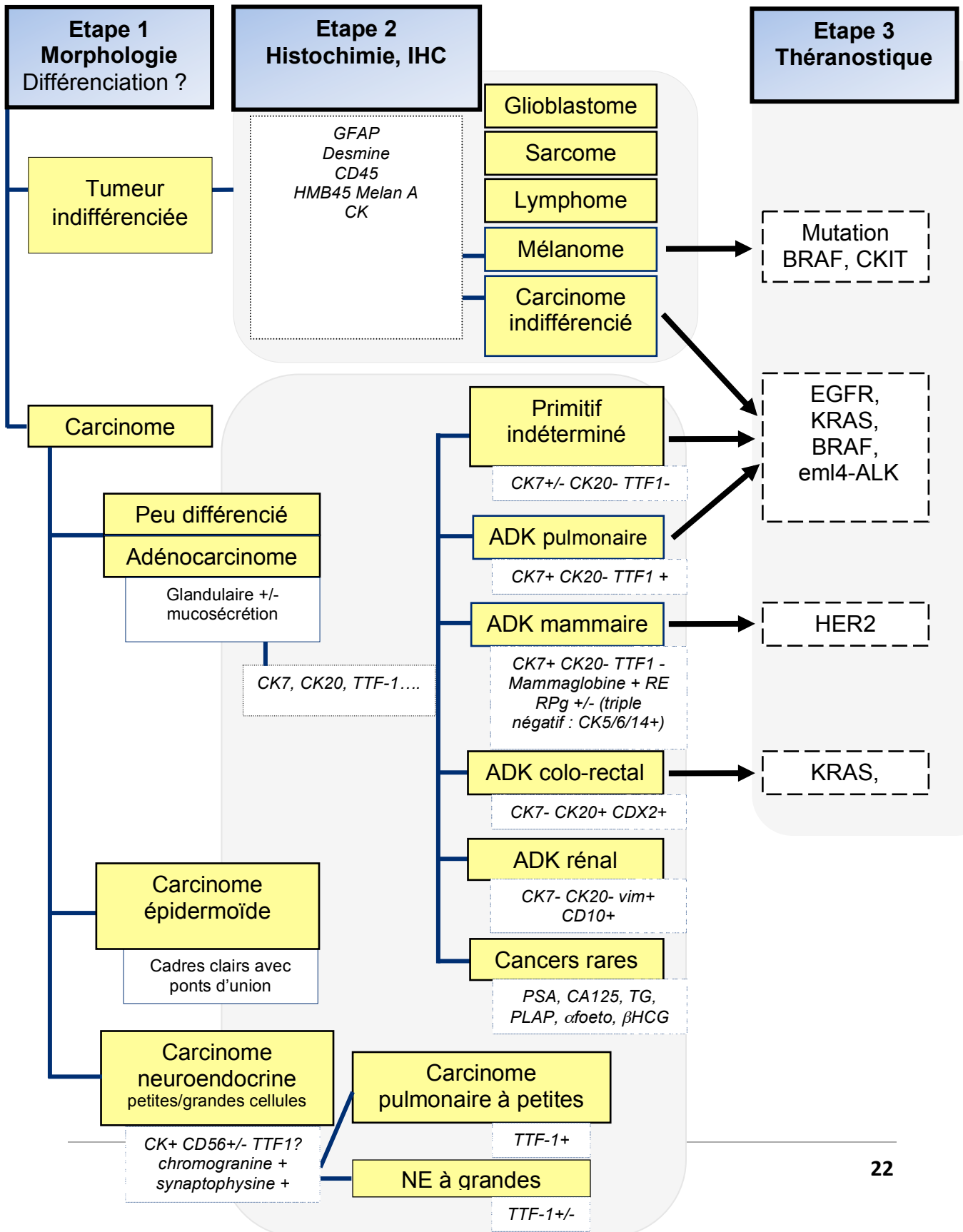
L'utilisation des anticorps anti-MART-1/melan-A, -PLN2 ou -HMB-45 est préconisée pour confirmer le diagnostic de mélanome ; la protéine S100, plus sensible (exprimée par plus de 90% des tumeurs mélanocytaires) mais peu spécifique, ne présente qu'un intérêt limité (Becher, 2006).

3.4.3 Biopathologie moléculaire

Le pathologiste peut être amené à prescrire la recherche des biomarqueurs moléculaires pour aider à la prise en charge thérapeutique (Figure : 1). La liste des biomarqueurs à rechercher

est fonction de l'origine de la métastase et des thérapeutiques disponibles (site de l'INCA : <http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/laces-aux-therapies-ciblees/un-programme-pour-faciliter-laces-aux-therapies-ciblees#marqueurs>). Par exemple, ainsi que mentionné plus haut, dans le cas de métastases pulmonaires, la recherche de mutation du gène *EGFR* ou de réarrangement des gènes *ALK* et *ROS1* doit être réalisée du fait des thérapeutiques ciblant ces altérations. Dans le cas de métastases cérébrales de mélanome, les patients peuvent bénéficier d'une recherche de mutation *BRAF* V600 et dans le cancer du sein, d'une recherche d'amplification du gène *HER2*. En pratique, compte tenu du tropisme de ces trois cancers pour le système nerveux central, il est justifié de réaliser le statut moléculaire de toute métastase cérébrale de CBNPC non épidermoïde, de mélanome ou de cancer du sein prouvée ou suspectée mais également si le primitif reste inconnu et ce quelque soit le sexe, l'âge et le statut tabagique du patient. Dans le cadre des programmes annuels « biomarqueurs émergents de l'INCA », l'analyse d'autres biomarqueurs peut également être réalisée de façon systématique par les plateformes de biologie moléculaire et conditionner l'accès à des essais cliniques : mutations *BRAF*, *HER2* et translocation *ROS1* dans le cancer du poumon, mutations *BRAF*, *NRAS* et *KIT* dans le mélanome) (Recommandations INCa). La liste des essais en cours est disponible sur le site de l'INCA (<http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/laces-aux-therapies-ciblees/nouvelles-therapies-ciblees-les-essais-cliniques>).

Figure 1 : Démarche diagnostique en présence d'une métastase cérébrale intégrant les données immunohistochimiques et la recherche de marqueurs théranostiques



3.5 Traitements focaux

- ▶ La chirurgie et l'irradiation en conditions stéréotaxiques sont les 2 piliers du traitement focal 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).

3.5.1 Chirurgie

- ▶ L'impact significativement bénéfique de la chirurgie en terme de survie globale a été parfaitement démontrée en 1990 (Patchell, 1990) puis en 1993 (Vecht, 1993) pour les métastases cérébrales uniques. Une troisième étude ne retrouvait pas d'impact significatif de la chirurgie sur la survie globale (Mintz, 1996). Cependant dans cette étude, aucun patient n'avait bénéficié d'une IRM cérébrale rendant discutable le caractère unique de la métastase cérébrale et par ailleurs seulement 21% vs plus de 60% (Patchell, 1990 ; Vecht, 1993) des patients avaient une maladie extra-encéphalique contrôlée. Ainsi, il est important de noter que la méthodologie employée dans cette étude est moins rigoureuse que celle utilisée pour les deux précédentes.
- ▶ Au début des années 2000, l'engouement pour la radiochirurgie va faire nettement diminuer les indications chirurgicales.
- ▶ Il n'existe aucune étude solide randomisée de niveau de preuve de type 1 comparant la chirurgie à la radiochirurgie (Linskey, 2010).

3.5.1.2 Indications de la chirurgie

- ▶ Toute lésion accessible chirurgicalement dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisante permettant une exérèse radicale avec, idéalement, 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 (Ius, 2011), la chirurgie doit être récusée, afin de préserver 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 neurochirurgien spécialisé dans les lésions intraparenchymateuses peut être à même de récuser la chirurgie.

- ▶ Dans toutes les autres situations, les deux options – chirurgie et radiothérapie en conditions stéréotaxiques – seront à discuter au cas par cas.

3.5.1.2 Situation curative

- ▶ L'objectif est de traiter l'ensemble des localisations du patient (lésion tumorale primitive + lésion(s) cérébrale(s) + autre(s) localisation(s)), quelques soient leur nombre, tout en préservant la qualité de vie du patient.
- ▶ 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).

3.5.1.3 Situation palliative

- ▶ Est considéré patient en situation palliative celui dont l'espérance de vie estimée en RCP est inférieure à 3 mois (Sperduto 2012). Cette estimation reste sujette à discussion (Zindler 2013).
- ▶ 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 sur une lésion même de petit volume mais à proximité d'une zone fonctionnelle et qui est à risque de devenir rapidement symptomatique (par exemple fosse postérieure), soit sur 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.

3.5.1.4 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 récives locales et lepto-méningées (Ahn, 2012 ; Patel, 2010). En effet, le risque de récive locale est significativement corrélé à la méthode de résection ($p=0.03$; HR1.7 IC 95%), « en bloc » vs « par fragmentation » (Patel, 21010).

Enfin, le volume tumoral est également associé significativement au risque de récurrence locale. Dans l'étude de Patel et al., un volume >9.7 cm³ était associé significativement à un risque plus élevé de récurrence locale (p=0.002 ; HR1.7 IC95%).

- ▶ La prise d'une marge de sécurité en périphérie directe de la métastase, quand elle est possible dans des zones non éloquentes, peut être discutée. En effet, dans l'étude de Yoo et al., une exérèse « microscopiquement » complète (incluant du tissu cérébral adjacent dont l'analyse histologique ne retrouvait pas de cellules tumorales) était associée significativement (p=0.04) à un meilleur contrôle local que l'exérèse macroscopiquement complète (sans marge de sécurité) (Yoo, 2009).
- ▶ La réalisation de biopsies (>6) sur les berges de l'exérèse est recommandée (Yoo, 2009)

3.5.1.5 Évaluation postopératoire

- ▶ Il est recommandé d'évaluer la qualité de l'exérèse chirurgicale par :
 - la réalisation d'une IRM dans les 48 heures postopératoires afin de s'assurer du caractère macroscopiquement complet de l'exérèse (recommandé par le groupe de travail), ou à défaut ou en cas d'inaccessibilité à l'IRM dans ce délai de 48 heures, un scanner cérébral sans et avec injection.

3.5.2 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

3.5.2.1 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**).
- ▶ La radiochirurgie (ou radiothérapie stéréotaxique monofractionnée) 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 adapté (Linac)
 - photons X par accélérateur dédié et robotisé (Cyberknife®)
 - photons gamma par sources fixes (Gammaknife®).

3.5.2.2 Doses proposées

- ▶ **Pour la radiochirurgie ou 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 90-05) (Shaw, 2000). Il faut rappeler cependant que cette étude n'était pas dédiée aux métastases cérébrales et n'intéressait que des re-traitements:
- 0-20 mm : dose périphérique* 1 x 24 Gy
 - 20-30 mm : dose périphérique* 1 x 18 Gy
 - >30 mm : dose périphérique* 1 x 15 Gy (mais dans ce cas, schéma fractionné recommandé).
- ▶ 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 dans une isodose d'enveloppe et non pas un point (comme les autres prescriptions de radiothérapie).
- ▶ **Contraintes pour 1 fraction** : (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 hypo-fractionnée :**

- 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)
 - si on ne respecte pas les contraintes du monofractionnement en particulier du V12 Gy :
 - V12 Gy > 8.5 cc (Blonigem, 2010) ou V12 Gy > 7.9 cc et V10 Gy > 10.5cc (Minniti, 2011).
- La dose doit respecter un équivalent radiobiologique de 40 Gy (rapport alpha beta =12) selon les indications de (Wiggenraad, 2011) : dose marginale : $3 \times 8,5 \times 10^{**}$ 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- 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 cm³
- voies optiques : D Max : 17,4 Gy D seuil : 15,3 Gy Volume max au dessus du seuil : <0,2 cm³.

- ▶ L'utilisation de marges autour du GTV > 1 mm ne peut pas être recommandée (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, 2006).. 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 (recommandé par le groupe de travail).
- ▶ Pour les lésions de plus de 3 cm de diamètre, la radiochirurgie ne saurait être proposée, en raison des risques trop importants de radionécrose (Shaw, 2000). Dans cette situation, il est préférable de réaliser un hypofractionnement.

- ▶ 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 cm³, risque > 10 % si V12 Gy > 8.5 cm³) (Minniti, 2011). Peu de données sont disponibles pour estimer le risque de radionécrose à un an en hypofractionnement. En tri-fractionnement, le risque de radionécrose à un an est estimé pour le V21 Gy à 14% si >20,9 cc versus 4% si < 20,9 cc (Minniti, 2014), et en penta-fractionnement : Si V28,8 Gy <3cc, on observe seulement un œdème symptomatique, mais si V28,8 Gy >7cc, on observe de la nécrose (Inoue, 2013).
- ▶ 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) sont 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 liées aux procédures sans chirurgie doivent être utilisés (Tsao, 2006 ; Minniti, 2013). Le volume cible correspond alors à la cavité opératoire et la prise de contraste périphérique, mais n'inclut ni l'œdème éventuel, ni le trajet de la voie d'abord (Prabhu 2012)

3.7 Irradiation encéphalique totale (IET)

Malgré l'absence de démonstration de la supériorité des schémas modifiés (Tsao, 2006), 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 Péchoux, 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 ou stable pour un CBPC localisé (Aupérin 1999, Früh 2013). 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 en l'absence de toute autre indication validée.

Epargne hippocampique

Au sein du circuit limbique, les régions hippocampiques ont un rôle important en ce qui concerne la mémoire et la construction d'images mentales. Ces structures sont rarement (de l'ordre de 3 %) (Ghia 2007) 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 Rapid'Arc). L'utilisation de cette technique nécessite un entraînement au préalable dans le contournage avec un travail commun avec un neurochirurgien (courbe d'apprentissage) comme l'ont fait les équipes ayant inclus dans l'essai du RTOG. Le radiothérapeute pourra s'aider de l'atlas du RTOG accessible [ici](#). L'atlas de contournage est de très bonne qualité mais insuffisant pour l'apprentissage. Les travaux actuels concluent que la D40 % aux deux hippocampes ne devrait pas dépasser la dose seuil équivalente de 7,4 Gy (Gondi 2013).

A ce jour, un essai de phase II 0933 du RTOG a été réalisée et présentée par V. Gondi à l'ASTRO 2013, avec des résultats encourageant (19% de détérioration à 4 mois pour les patients ayant reçu une IET avec protection hippocampique, ce qui se compare favorablement avec les 24% de détérioration au même temps d'évaluation, avec le même test, obtenus pour les patients irradiés par RMCS seule dans l'étude randomisée de Chang, et les 52% de détérioration obtenus pour les patients ayant reçu radiochirurgie ou RMCS + IET (Chang, 2009). Sur cette base, le RTOG initie une phase III (RTOG 1317) évaluant l'efficacité de la protection hippocampique chez des patients recevant une irradiation prophylactique cérébrale dans le cadre d'un cancer du poumon à petites cellules, la dose d'IET étant de 25 Gy en 10 fractions. Un essai similaire est actuellement conduit aux Pays-bas (NCT01780675), et un PHRC national 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 en cours (NCT01942980)

Un rapport récent d'un essai randomisé de l'ASTRO 2013 a montré une diminution substantielle en terme de dégradation cognitive chez les patients qui avaient reçu une irradiation avec protection hippocampique (Gondi, 2013).

Tomothérapie hélicoïdale, techniques d'arthérapie avec modulation d'intensité (IMAT)

La tomothérapie hélicoïdale ou les techniques d'arthérapie avec modulation d'intensité (IMAT) permettent une nouvelle approche de ces traitements dits 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, et même d'une épargne hippocampique.

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).

Radionécrose

La radionécrose est une atteinte vasculaire cérébrale entraînant une réaction inflammatoire importante réactionnelle à une atteinte principalement cérébrale avec une tendance à l'extension spontanée. Elle apparaît classiquement 6-12 mois après la radiothérapie. Après chirurgie, 50% des lésions apparaissent comme des radionécroses pures alors que les autres sont un mélange de cellules tumorales et de nécroses (Telera 2013). L'incidence varie de 2 à 22% pour les radionécroses radiologiques et 1 à 14% pour celles qui sont asymptomatiques (Telera 2013, Minnitti 2011, Stockham 2013). La différenciation entre la reprise évolutive et radionécrose est difficile. On note à l'IRM une augmentation de la prise de contraste en couronne en séquence T1 après injection de gadolinium et un œdème important en séquence FLAIR (Stockham 2013). La place de l'examen clinique semble important puisque l'absence de symptôme serait en faveur d'une radionécrose (Stockham 2013). Les examens complémentaires ont des valeurs très variables et on peut noter le mismatch T1/T2, le facteur LQ (lesion quotient), la spectroIRM avec une sensibilité de 95%, une spécificité très variable et une VPP (valeur prédictive positive de 100%, le rCVB (relative cerebral blood volume) avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 100%, l'imagerie TEP par méthionine avec une sensibilité de l'ordre de 92% et une spécificité de 87%, au 18FDG avec une sensibilité et une spécificité autour de 80% (Stockham 2013). Il n'y a

pas de traitement définitif de la radionécrose, les corticoïdes à la dose de 1 mg/Kg pour une durée d'au moins un mois, la pentoxifylline (Stockham 2013), le bevacizumab (Stockham 2013, Levin 2011, Lubelski 2013) et la chirurgie (Stockham 2013) sont les traitements de référence. Des arbres décisionnels de traitement ont été proposés après une enquête américaine sur les radionécroses (Stockham 2013).

La place de la radiothérapie après chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique est décrite en annexe 4.

3.7 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.
- ▶ A l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve formelle permettant de conclure définitivement en faveur d'une attitude uniformisée concernant le poste du casque réfrigérant. Même si le degré de refroidissement de la moelle osseuse du scalp n'a pas fait l'objet d'études extensives dans la littérature eu égard aux risques de piégeage de micrométastases à ce niveau ou à la profondeur de la limitation de circulation et donc de la diffusion (centrifuge veines cérébrales vers artérioles distantes du scalp) de la drogue, il est conseillé par précaution de ne pas utiliser un casque réfrigérant.

3.7.1 Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer du sein

3.7.1.1 Chimiothérapies

- ▶ Bien que peu de cytotoxiques passent la barrière hémato-encéphalique (BHE) lorsque celle-ci est intacte, un certain nombre de ces agents (cyclophosphamide, 5-fluoro-uracile, méthotrexate, adriamycine) ont montré une activité dans le traitement des 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).
- ▶ 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).
- ▶ Les taux de réponse aux différents agents de chimiothérapie varient de 18 à 68% selon les différentes études présentées dans le tableau ci-dessous. Dans une série ancienne, utilisant des polychimiothérapies à base de cyclophosphamide, anthracyclines, 5-FU, methotrexate, ou vincristine, les taux de réponse observés au niveau cérébral et systémique étaient similaires et approchaient 50%, dont 10% de réponse complète avec 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 (Franciosi, 1999 ; Friedman, 2003 ; Siena, 2003 ; Christodoulo, 2005 ; Trudeau, 2006 ; Rivera, 2006). De plus, il est nécessaire de prendre en compte le volume et le caractère symptomatique ou non des métastases cérébrales avant de poser l'indication d'un traitement systémique.
- ▶ 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, même à distance d'une chirurgie ou d'une radiothérapie. Enfin, le témozolomide ne démontre clairement pas d'activité dans cette population tumorale.

Tableau : Taux de réponse des métastases cérébrales aux différents agents de chimiothérapie

Etude	Régime	Population	N	N K sein et MC	Réponse complète (%)	Temps jusqu' à SSP
Rosner 1986	Divers (CFP, CFPMV, MPV, A)	sein	100	100	50	NR
Boogerd 1992	CMF (n=20) ou FAC (n=2)	sein	22	22	54	NR
Friedman 2003	TMZ 150 mg/m ² .j 1-7, 15-21, J1=J28	Tumeurs solides	52	15	6	NR
Siena 2003	TMZ 150 mg/m ² .j 1-7, 15-21, J1=J28	Tumeurs solides	62	21	19 (n=21)	1.9 mois

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

Trudeau 2006	TMZ 150 mg/m ² j 1-7, 15-21, J1=J28	sein	19	5	0	NR
Rivera 2006	Escalade de dose TMZ + capécitabine	sein	24	24	18	3 mois
Franciosi 1999	Cisplatine 100 mg/m ² J1 Etoposide 100 mg/m ² J1, J3, J5	Tumeurs solides	107	56	38 (n=56)	4 mois
Christodoulou 2005	TMZ 150 mg/m ² J1-J5 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 : temozolomide

- ▶ 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 berubicine et le RTA 744, dérivés des anthracyclines ; le TPI 287 et le larotaxel, nouveaux taxanes plus aptes à traverser la BHE.

3.7.1.2 Thérapies ciblées

Anti-HER2

- ▶ Il existe une concordance d'expression d'HER2 dans les tumeurs primitives et les métastases cérébrales supérieure à 80 % (Bachman, 2013).

▶ Trastuzumab:

- il s'agit d'un anticorps ciblant le récepteur HER2.
- le schéma le plus utilisé prévoit une injection toutes les 3 semaines à la dose 6mg/kg après une dose de charge de 8 mg/kg.

D'après plusieurs études, le trastuzumab est associé de manière significative à un allongement de la survie globale et retarde le délai d'apparition des métastases cérébrales (Bartsch 2007, Kirsch 2005 ; 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 (Leyland Jones 2009).

Référence	Nombre de patients	SG médiane avec trastuzumab (mois)	SG médiane sans trastuzumab (mois)	P
Lai 2004	343	24.9	26.3	0.70
Kirsch 2005	47 MBC	26	9	<0.0001
Bartsch 2007	53 MBC	21	9 si CT 3 si aucun traitement systémique	<0.001
Sawrie 2007	50	Approximativement 16	Approximativement 8	0.25
Church 2008	26 MBC	11.9	3	0.05

Brusfsky 2008	332 MBC	17.5	5.5	NR
Nam 2008	56 MBC	12.8	4.0	0.0011
Dawood 2008	280 invasive BC	11.6	6.1	0.03
Verma 2007	52 MBC	11.2	NR	NR
Pinder 2007	29	18	3	0.06
Park 2009	78 MBC	13,6	5,5	<0.001

MBC: metastatic breast cancer, BC: breast cancer

▶ 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).

Tableau : Thérapies ciblées et métastases cérébrales de cancer du sein

Etude	Protocole	N	Chimiothérapie antérieure	RT antérieure	Critères de réponse	RO SNC	SSP (mois)	SG
Lin CCR 2009	L + cape	50	81% ≥2T+ chimio, P sous lapa seul	100%	50% vol signes neurologiques, corticoïdes, pas de P systémique	20%	3.6	NR
Boccardo ASCO 2008 (LEAP)	L + cape	138	T préalable requis	N R	Investigateur	18%	Temps médian dans l'étude 2.8 m	N R
Sutherland Br J Ca 2010 (LEAP)	L + cape	34	82% 2chimio pour MC, préalable requis	94%	RECIST	21%	5.1	N R
Metro 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 J Neuro Oncol 2011	L + cape	13	T préalable requis	100%	50% vol signes cliniques neurologiques, pas P systémique	38%	NR	N R
Lin J Neuro Oncol 2011	L + Topotecan	9	T préalable requis	100%	50% vol signes cliniques	0 %	NR	N R

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

					neurologiques, pas de P systémique			
De Azambuka ASCO 2011	L + TMZ	13	100% T préalable	65% IET 42% RC	NR	0 %	2.8	10.9
Bachelot Lancet oncol 2013	L + cape	45	93%T préalable	0%	RECIS T	5 7 %	5.5	17

L + cape : lapatinib + capecitabine, L + Topotecan : lapatinib + topotecan, L + TMZ : lapatinib + temozolomide, T : trastuzumab, MC : métastase cérébrale, P : progression, RO : réponse objective ; RC : radiochirurgie, SSP : Survie sans progression, SG : survie globale, NR : non réalisé

- En cas d'utilisation plus précoce dans une population asymptomatique non traitée par radiothérapie cérébrale, les données de l'essai de phase II landscape, retrouvaient 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).

▶ **Association trastuzumab et lapatinib:**

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

Nouveaux antiHER2

- ▶ De nouveaux ant-HER2 sont en cours de développement : afatinib, neratinib, pertuzumab, T-DM1. L'intérêt de ces molécules 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 sous bévacizumab

(Labidi, 2009). Un essai de phase II a été présenté à l'ASCO 2013, en faveur d'un intérêt de l'association bévacizumab + carboplatine dans le traitement des métastases cérébrales de cancers du sein (Lin, 2013). Dans cette étude, 38 patients étaient traités par bevacizumab 15 mg/kg à J1, carboplatine AUC 5 à J8 et trastuzumab si la tumeur était HER2+ pour des cycles de 3 semaines. Le taux de réponse cérébrale objective composite (critère objectif principal) était de 63% (95%CI, 46%-78%) et le taux de réponse selon les critères RECIST était de 45%. Sur 34 patients avec un suivi de plus de 24 semaines, le nombre médian de cycles reçus était de 8 (1-19).

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 cellules tumorales sont généralement devenues résistantes à ce type de traitement au moment de l'apparition des métastases parenchymateuses.

3.7.2 Métastases cérébrales parenchymateuses du cancer broncho-pulmonaire

3.7.2.1 Cancer Bronchique à petites Cellules (CBC)

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

3.7.2.2 Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

Les cancers bronchiques épidermoïdes.

La chimiothérapie des cancers bronchiques épidermoïdes repose sur un doublet associant à un sel de platine, une seconde molécule (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxell). Même si l'on ne dispose pas d'études équivalentes pour les autres molécules (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel), celles-ci peuvent être utilisées lorsqu'il existe des métastases cérébrales non symptomatiques. Il n'y a pas de place à ce jour pour les thérapies ciblées.

Les adénocarcinomes bronchiques.

- ▶ **CBNPC métastatique** : 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) dont la pénétration intra-cérébrale est excellente. Une chimiothérapie à base de sels de platine est une option.
- ▶ En cas de réarrangement ALK, la mauvaise pénétration intra-cérébrale du crizotinib ne le fait pas conseiller en première ligne, où la chimiothérapie à base de sel de platine étant, là, une alternative tout aussi logique. Les inhibiteurs ALK de 2^{ème} génération actuellement en phase 2 (alectinib , LDK378, AP26113) ont eue une excellente diffusion cérébrale qui en feront un traitement de choix en première ligne, à l'instar des TKI de l'EGFR, mais aucune AMM n'est aujourd'hui disponible pour ces molécules en première ligne.
- ▶ En l'absence de mutation EGFR, le traitement repose sur une chimiothérapie à base de sels de platine, plus ou moins bevacizumab, chez les patients en bon état général (PS 0-1). Concernant plus spécifiquement les métastases cérébrales :
 - **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%. Deux études françaises ont souligné l'intérêt de l'association cisplatine-pemetrexed chez des patients atteints de CBNPC avec métastases cérébrales et n'ayant pas reçu d'IET (Barlesi, 2011 ; Bailon, 2012). Dans l'essai prospectif, les taux de réponse cérébrale et extra-cérébrale était 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.
- De plus, il est nécessaire de prendre en compte le volume et le caractère symptomatique ou non des métastases cérébrales avant de poser l'indication d'un traitement systémique.

- **Thérapies ciblées : bévacicumab**

- Plusieurs études ont montré que l'utilisation du bevacizumab dans le traitement des métastases cérébrales de tumeurs solides, et de cancers broncho-pulmonaires en particulier, n'était pas associée à une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale (Besse, 2010 ; Besse, 2013).
- Les taux de réponse obtenus dans le CBNPC sont équivalents sur les sites tumoraux cérébraux et extra-cérébraux : aux alentours de 20% avec l'association Erlotinib et bévacicumab et de 61% avec l'association Carboplatine, Paclitaxel et bévacicumab (BRAIN Besse, 2013). Le rôle respectif des chimiothérapies et du bévacicumab dans ces taux de réponse n'a pas été établi. La progression cérébrale était l'unique site de progression dans 21 % des cas en 1ère ligne et 16 % en seconde ligne.
- L'association d'une radiothérapie (toute modalité confondue) et du bevacizumab n'a pas encore été évaluée dans le contexte des métastases cérébrales

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

- ▶ Le traitement de 1^{ère} ligne des formes métastatiques de CBNPC avec mutations activatrices de l'EGF-R repose de façon préférentielle sur un inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR (ITK EGFR : Gefitinib, Erlotinib ou Afatinib) même si un doublet à base de sel de platine peut s'avérer efficace.

- Le taux de mutation de l'EGFR à une échelle nationale est de 10.3% (Barlesi, biomarqueurs France ASCO 2013)
 - Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) d'EGFR passeraient mal la BHE malgré leur faible poids moléculaire (Jackman 2006; Masuda 2011). Pourtant, les taux de réponse avec TKI EGFR dans les CBNPC EGFR-mutés sont comparables dans et hors du système nerveux central (Kim, 2009 ; Porta, 2011 ; Jamal-Hanjani 2012), probablement du fait de la rupture de la BHE au niveau des métastases cérébrales.
 - Les TKI EGFR n'entraînant pas de toxicité spécifique chez les patients atteints de métastases cérébrales, la plupart des auteurs recommandent ainsi un traitement par TKI chez les patients porteurs de métastases cérébrales d'un CBNC EGFR-muté, même si cette attitude n'a pas été validée dans un essai randomisé.
 - 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).
 - L'utilisation des TKI EGFR avec l'IET doit pour le moment être encore réservée à un contexte de recherche clinique. Plusieurs études de phase I ou II ont montré un profil de tolérance acceptable (Ma 2009 ; Lind 2009 ; Welsh 2013). Mais une étude de phase III menée chez des patients traités par IET et RMCS, 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 en 2^e ligne 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 atteints d'un CBNPC ALK+ traités par crizotinib, avec un taux de progression cérébrale de près de 50% rapporté dans une série rétrospective (Weickhardt, 2012).

L'essai PROFILE 1014 présenté à l'ASCO 2014, a montré la supériorité en terme de Survie Sans Progression (SSP), en cas de réarrangement ALK du crizotinib versus la chimiothérapie, en première ligne de traitement (communiqué de presse Pfizer, 25 mars 2014). Les données chez les patients avec métastase cérébrale stable cliniquement ne sont pas encore connues. Le dossier d'enregistrement européen en première ligne thérapeutique sur la base de cet essai est en cours sur la base de cette étude, l'enregistrement étant acquis aux USA.

- 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 48h avant l'IET et le reprendre 48 h après.

De nouveaux agents TKI anti-ALK dont les résultats préliminaires indiquent une bonne efficacité sur les métas cérébrales (chez les patients ALK+ progressant sous crizotinib et chez les patients crizotinib-naïfs) : Alectinib, LDK378, AP26113, (Nakagawa, 2013), ceritinib (Shaw 2014).

3.7.3 Métastases cérébrales parenchymateuses de mélanome

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

3.7.3.1 Chimiothérapies

- ▶ **Dacarbazine** : mauvais passage de la BHE.
- ▶ **Témzolomide** (hors AMM dans le mélanome) (Argawala, 2004 ; Boogerd, 2007).
 - Alkylant, action analogue à la dacarbazine
 - Généralement utilisé selon le régime 5 /28 jours
 - Différents régimes peuvent être proposés :
 - 5/28 jours : 150 – 200 mg/m²/j
 - 14/28 jours (ou 7 j /14) : 150 mg/m²/j
 - 21/28 jours : 100 mg/m²/j
 - concomitant à la radiothérapie cérébrale (IET) : 75 mg/m²j 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 (2-15 mois). Enfin une leucopénie de grade 3 ou 4 est observée dans 6 % des cas, et une 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 (1,75-20 mois).
 - Une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée dans 51 % des cas, et une thrombopénie de 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 + IFNa
 - témozolomide + IL-2
 - témozolomide + fotémustine.

3.7.3.2 Thérapies ciblées Immunothérapie

- ▶ **Les anti-CTLA4** (Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4) (Gibney, 2012 ; Fonkem, 2012) sont proposés depuis peu. Ils sont impliqués dans l'inhibition de l'activation et de la prolifération lymphocytaire T au niveau ganglionnaire. L'ipilimumab, anticorps monoclonal, a été évalué dans une étude de phase II (Margolin, 2012).
 - *Etude de phase II, Margolin 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%)

	<i>Cohorte A: 51 patients asymptomatiques</i>	<i>Cohorte B: 21 patients avec une dose stable de corticoïdes</i>
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 SCN	14% (6-26)	5% (0-24)
Survie médiane	7 mois (0.4-31 mois)	4 mois (0.5-25)

Principales toxicités ; diarrhées, colite, rash et prurit, hypophysite, fatigue, nausées, céphalées

Plus récemment une cohorte multicentrique française de 38 patients avec métastase(s) cérébrale(s) traitée par ipilimumab a été évaluée de façon rétrospective. Trois patients ont présenté une réponse partielle, 5 une maladie stable et 15 progressions étaient observées. Pendant la phase d'induction, 15 patients sont décédés. La médiane de survie était de 101 jours (54-154) et le taux de contrôle des métastases cérébrales était de 16% (6/38). Cette approche paraissait cependant moins intéressante chez les patients de classe RPA 3, avec et une maladie systémique non contrôlée (Konstandinou, 2014).

- ▶ **Les anti-PD1** (Programmed cell death 1)

- MDX 1106 / BMS-936558 / ONO-4538, anticorps monoclonal / MK3475
- Les anti PD-1 sont impliquées dans l'inhibition de l'activation et de la prolifération lymphocytaire T au niveau tissulaire
- Les études sont en cours. Nous ne disposons pas encore pas de données dans le traitement des métastases cérébrales.

Anti-BRAF

- ▶ Les mutations de BRAF sont observées dans 40 à 60% des mélanomes et celles de NRAS dans 15 à 20 % des mélanomes
- ▶ On note une concordance entre la présence de mutations de BRAF dans les tumeurs primitives et les métastases cérébrales dans environ 80 % des cas. (Gibney, 2012 ; Fonkem, 2012)

▶ **Vemurafenib:**

- Nous ne disposons que peu de données concernant son rôle dans le traitement des métastases cérébrales.
- Une cohorte de 24 patients avec mutation BRAF V600 avec métastases cérébrales déjà traitées a pu recevoir un traitement par Vemurafenib (960 mgX2/jour) à progression. La médiane de survie sans progression était de 3.9 mois (3.0-5.5) et la médiane de survie de 5.3 mois (3.9-6.6). Une réponse intracrânienne de plus de 30% était observée dans 37% des cas (Dummer, 2013)
- Dans une autre cohorte française de 20 patients avec métastases cérébrales traitées par vemurafenib, le taux de réponse était de 50% (9 réponses partielles et 1 réponse complète), la survie sans progression médiane de 3.1 mois et la médiane de survie globale de 4.1 mois (Fennira, 2014)
- La concomitance vemurafenib - IET est pour le moment déconseillée en raison du risque de neurotoxicité (Boussemart, 2013 ; Ducassou, 2013).

Dabrafenib :

- Etude BREAK-3 (Long, 2012)

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 la dose de 150 mg
| x2/jour

	<i>Cohorte A: pas de traitement préalable des métastases cérébrales (n=89)</i>	<i>Cohorte B: traitement préalable des métastases cérébrales (n=83)</i>
Réponse objective cérébrale	39%	30%
Stabilité cérébrale	42%	58%
Taux de contrôle de la maladie cérébrale	81%	89%
Taux de contrôle de la maladie globale	80%	83%
Survie sans progression	16.1 semaines	16.6 semaines
Survie médiane	33.1 semaines	31.4 semaines

Principaux effets secondaires : carcinomes cutanés (7%), pyrexie (6%), hémorragie intracrânienne (6%)

- ▶ **Autres** anti-BRAF et inhibiteurs de la voie MAP kinase en cours d'évaluation : RAF-265 et XL281 et LGX818.

Anti-MEK

- ▶ Plusieurs anti MEK sont en cours d'évaluation :
 - tramétinib, inhibiteur de MEK 1/2
 - MEK-162, inhibiteur de MEK1/2
 - selumetinib, inhibiteur de MEK 1/2
 - pimasertib, inhibiteur de MEK 1/2

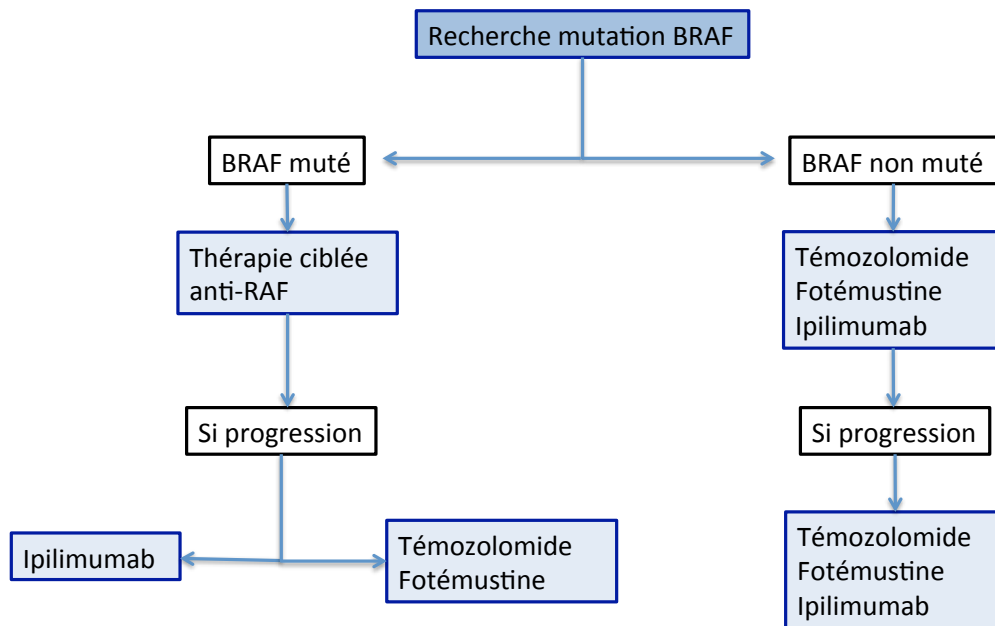
Etudes en cours, pas de données spécifiques pour les métastases cérébrales.

Combinaison anti-BRAF et anti-MEK

- ▶ Etudes avec une combinaison dabrafénib + tramétinib en cours, et avec combinaison vemurafenib + cobimetinib en cours d'analyse. Deux essais dédiés aux métastases cérébrales sont en cours.

Propositions thérapeutiques

- ▶ Les patients doivent être inclus dans des essais thérapeutiques dès que cela est possible. L'arbre suivant est proposé pour la prise en charge des patients atteints de mélanome avec métastase(s) cérébrale(s) lorsqu'un traitement radiochirurgical ou chirurgical a été discuté et écarté.



3.8 Qualité de vie

3.8.1 Soins de support

Les soins de support visent à la meilleure qualité de vie du patient, bénéficiant ou non de traitements oncologiques spécifiques et sont donc des supports pour le patient.

L'objectif est de proposer au patient et à ses proches, après évaluation de leurs besoins et souhaits, des soutiens (et des soins) dans les domaines physique, psychologique, social et spirituel. Ceci entraîne l'implication de professionnels d'horizons différents, infirmiers, psychologues, orthophonistes, kinésithérapeutes, médecins, psychomotriciens par exemple et également de bénévoles d'accompagnement voire de représentants du culte.

La déclinaison du champ d'action et des méthodes des soins de support est donc très large, de la prise en charge des douleurs (céphalées d'hypertension intracrâniennes, douleurs neuropathiques) au syndrome confusionnel, fréquent au cours de l'évolution d'un cancer avec métastases cérébrales et de tout autre symptôme.

- Epilepsie

Un traitement préventif des crises d'épilepsie n'est pas systématique. Par contre toute crise doit systématiquement conduire à un traitement anti comitial au long cours. Les médicaments non inducteurs non inhibiteurs enzymatiques sont à privilégier afin de ne pas réduire l'efficacité de la chimiothérapie ou des autres thérapeutiques médicamenteuses et de ne pas augmenter la toxicité propre de ces molécules (hépatique et hématologique en particulier) pouvant majorer celles de la chimiothérapie (Weller 2012, Le Rhun 2014). L'instauration se fait de façon progressive. A noter également la nécessité du maintien du traitement anti comitial en fin de vie, tout comme celui d'une crise, d'un état de mal ; il existe en effet une incertitude quant à la perception de l'inconfort provoqué par ceux-ci y compris en l'absence de réaction aux stimuli nociceptifs.

- Hypertension Intracrânienne (HIC)

La corticothérapie peut avoir une place dans le cadre du traitement de l'hypertension intracrânienne de patients atteints de métastases cérébrales. En phase aiguë, en cas de symptômes sévères et évolutifs, de fortes doses sont utilisées par voie intraveineuse. En cas de symptômes plus modérés, 2 options peuvent être proposées: 0,5 mg/kg ou 1,5 mg/kg avec dans tous les cas, une ré-évaluation régulière de la posologie. En entretien, la dose minimale nécessaire doit être utilisée (Wick 2004, Taillandier 2011, Le Rhun 2014). Le traitement doit être administré le matin. Un traitement au long cours nécessite une prévention de l'ostéoporose et une surveillance de l'équilibre glycémique. Le régime désodé strict, source d'anorexie n'est plus de mise. La place du mannitol reste limitée (Taillandier 2011).

- Maladie veineuse thrombo-embolique

Les recommandations habituelles en cas de thrombose veineuse en oncologie sont applicables ici. Le risque hémorragique est surtout élevé en cas de métastases cérébrales secondaires à un cancer du rein, un mélanome, une tumeur germinale ou un cancer de la thyroïde. Il n'y a donc pas de contre-indication à un traitement préventif ou curatif des thromboses veineuses. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont recommandées contrairement aux anti-vitamines K (AVK) en raison d'un meilleur rapport bénéfice anti-thrombotique/risque hémorragique, expliqué par les interactions entre chimiothérapies et AVK

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

et les difficultés d'équilibration de l'INR qui en résultent malgré des contrôles itératifs (Le Rhun 2014).

- Rééducation :

Il faut souligner l'importance de la rééducation/ergothérapie, orthophonie (troubles phasiques ou troubles de déglutition), neuropsychologie (troubles cognitifs). Les objectifs précis (rééducation d'un déficit, amélioration de l'autonomie, diminution de la spasticité...) doivent être discutés en fonction du pronostic oncologique du patient afin d'orienter au mieux la prise en charge.

- Conduite automobile et transports :

Seule la commission de permis de la préfecture (ou médecins agréés par la préfecture) peut accorder le droit de reprendre la conduite automobile.

Il n'y a pas de contre-indication à prendre l'avion ni à réaliser un séjour en altitude.

- Autres :

La souffrance psychologique du patient et de ses proches fait aussi l'objet de proposition de soutien. Les localisations secondaires cérébrales d'un cancer sont particulièrement source d'anxiété, d'interrogations, du patient et de ses proches, sur le sens de la vie, de « cette vie-là » et du « temps qui reste ». En cas de persistance des troubles, un inhibiteur sélectif de la recapture de la serotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa) seront proposés.

Le retentissement social du cancer, peut-être particulièrement important lorsqu'existe une atteinte cérébrale, avec son isolement, les problèmes péculniaires peuvent bénéficier de l'intervention d'une assistante sociale.

Les soins de support étant axés sur la qualité de vie du patient et de ses proches, il est important de s'enquérir des troubles de la sexualité induits par les traitements; ce sujet n'est pas spontanément abordé et pourtant source d'une grande souffrance.

L'image corporelle du patient peut être altérée par la pathologie ou les traitements. L'alopécie induite par la chimiothérapie et la radiothérapie cérébrale est particulièrement mal vécue.

L'apport d'une socio-esthéticienne voire d'une prothésiste est un atout majeur à la renarcissisation du patient.

Les moyens mis en place sont pharmacologiques ou paramédicaux et font également appel à des techniques moins classiques, hypnose, relaxation, art-thérapie par exemple.

3.8.2 Evaluation des fonctions cognitives

Jusqu'à 90% des patients avec des MC présentent un déficit cognitif au diagnostic. Le plus souvent les troubles concernent l'apprentissage, la mémoire, les fonctions exécutives, la dextérité motrice et sont davantage liés au volume tumoral et à la localisation qu'au nombre total de métastases (Lin 2013). Ils sont généralement associés à une moins bonne survie globale. Des troubles cognitifs iatrogènes sont également particulièrement redoutés en cas d'irradiation encéphalique totale (Soffietti 2013).

Au vu de la fréquence des troubles cognitifs dans cette population et l'impact de ces troubles sur la qualité de vie des patients, l'évaluation cognitive est essentielle et depuis 2003 elle est incluse dans la plupart des protocoles de recherche mais également dans la prise en charge des patients.

Le Mini Mental State Examination (MMSE) et le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) sont deux tests généraux, de passation rapide, habituellement utilisés pour une évaluation cognitive globale. L'échelle MoCA semble plus sensible que le MMSE pour la détection de troubles cognitifs dans cette population de patients (Olson, 2008). Il faut rappeler que ces échelles restent peu sensibles à la symptomatologie frontale sous-corticale, se traduisant par des troubles des fonctions exécutives, observée de façon régulière dans cette population.

Pour la recherche et les essais cliniques, une batterie de tests validés d'une durée de 45 minutes est généralement utilisée pour l'évaluation et le suivi cognitif de ces patients. Il est très important d'utiliser des batteries courtes qui prennent en compte la grande fatigabilité de ces patients, ainsi que les possibles handicaps (moteurs, visuels, etc) pour ainsi éviter les données manquantes. Les batteries le plus souvent utilisées comportent le Hopkins Verbal Learning Test (HVLT-R) pour tester la mémoire épisodique verbale, le Trail Making test (TMT) A et B pour évaluer les processus d'attention, de concentration, de flexibilité mentale et de vitesse de traitement des informations ; le *Controlled Oral Word Association test* (COWA) pour évaluer l'incitation verbale ; Le *Digit Span Test* de la WAIS-III, pour évaluer l'attention, la mémoire immédiate et la mémoire de travail.

Idéalement, un bilan pré-thérapeutique sera réalisé. La fréquence de passation des tests est déterminée selon le délai attendu de survenue d'une toxicité cognitive et le pronostic des patients. Enfin, l'impact cognitif d'éventuels troubles anxio-dépressifs doit être pris en compte. Pour les patients dont la maladie est contrôlée, il peut être intéressant de proposer une prise en charge de réhabilitation cognitive ou stimulation cognitive. La littérature rapporte des résultats prometteurs sur l'effet de la rééducation cognitive. La réalisation d'études standardisées avec des méthodologies rigoureuses permettra dans le futur d'inclure cette rééducation comme partie intégrante du traitement et du suivi des patients porteurs de tumeurs cérébrales.

3.8.3 Etude de la qualité de vie

Les outils d'évaluation de la qualité de vie (QdV) permettent d'appréhender la santé de façon multidimensionnelle (physique, sociale, émotionnelle, cognitive...) telle que ressentie par le patient. Ils évaluent également le retentissement de la maladie et des traitements sur la vie quotidienne. Leur utilité est liée d'une part, dans le cadre d'essais cliniques, à l'évaluation du bénéfice clinique pour le patient de nouvelles stratégies thérapeutiques, d'autre part à la prédiction de la durée de survie des patients (Soffietti 2013).

La qualité de vie est donc un concept primordial à appréhender pour proposer une médecine personnalisée et ainsi orienter les thérapeutiques en fonction du pronostic limité des patients porteurs de métastases cérébrales et de ce qu'ils nous disent d'eux mêmes.

Le rôle pronostic de la QdV avant toute intervention thérapeutique a été rapporté. Des échelles de QdV peuvent être auto-remplies par le patient. Les plus utilisées sont la QLQ C30 et son module spécifique pour les patients porteurs d'une tumeur cérébrale, le BN 20 développé par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et son pendant Nord américain le *Functional Assessment of Cancer Therapy - Brain* (FACT-Br). Elles mesurent la QdV globale, l'état physique, et les symptômes fréquemment liés aux tumeurs cérébrales ou aux traitements, la limitation des activités, les fonctionnements cognitif, émotionnel et social...

Si elles ne sont généralement utilisées qu'au cours d'essais cliniques, il devient de plus en plus incontestable que la qualité de vie doit être évaluée aussi en pratique clinique quotidienne. Afin de compléter les évaluations de QdV, deux échelles d'évaluation globale de

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

l'état de santé du patient peuvent être utilisées au cours d'une simple consultation: échelles de Karnofsky (KPS) et le score de Performance Status de l'ECOG.

Plus informatif que le KPS ou l'ECOG, et plus court que le QLQ C 30, le MDASI permet un suivi clinique des patients. Il existe une version pour les patients atteints de tumeurs cérébrales, validées pour les patients porteurs de métastases cérébrales.

A une évaluation de la QDV telle qu'obtenue par les questionnaires multidimensionnels il faut ajouter pour un suivi clinique optimal, une évaluation répétée des troubles émotionnels et de la limitation de l'activité quotidienne. Les échelles générales d'investigation de la dépression ont plusieurs items confondants avec les symptômes de la maladie neurologique et avec les effets des traitements : perte de poids ou d'appétit, troubles du sommeil, perte de motivation du déprimé à opposer à l'apathie des patients avec métastases cérébrales...Une échelle d'évaluation de la détresse émotionnelle, comme le thermomètre de détresse émotionnelle, simple et courte permet le suivi des patients sans ajouter trop de questionnaires. Quelques scores permettent d'évaluer l'indépendance dans la vie quotidienne, notamment l'index de Barthel et l'échelle *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL).

4- RECOMMANDATIONS SUR LA PRISE EN CHARGE DES METASTASES CEREBRALES PARENCHYMATEUSES

Les patients symptomatiques sur le plan neurologique justifient d'un traitement local rapidement efficace (chirurgie, radiothérapie).

Pour les indications de traitement systémique, il est nécessaire de prendre en compte le volume et le caractère symptomatique des métastases cérébrales avant de poser l'indication de cette approche.

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 de cancer du poumon.

4.1 Définitions

- ▶ **Contrôle local** : contrôle de la (des) métastases cérébrale(s) parenchymateuse(s) traitée(s).
- ▶ **Contrôle cérébral** : contrôle du parenchyme cérébral y compris le(s) site(s) traité(s).

4.2 Métastases parenchymateuses de cancer du sein ou du poumon

4.2.1 Patient sans indication chirurgicale

4.2.1.1 Espérance de vie attendue du patient <3 mois

▶ **2 options :**

- **Soins de support adaptés** ([Cf. référentiel soins de support](#))
- Soins de support associés 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.

4.2.1.2 Espérance de vie attendue du patient >3 mois

- ▶ Un traitement focal doit toujours être discuté en tenant compte des points suivants :
 - Caractère symptomatique ou menaçant de la (des) lésion(s) cérébrale(s)
 - Traitement systémique possible (thérapie ciblée et marqueur biologique)
 - Etat général et comorbidités
 - Délai entre la survenue de 2 événements tumoraux cérébraux.

- 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, il ne serait pas critiquable d'intégrer dans la stratégie radiochirurgie (RMCS) ou RHCS au cas par cas.
 - Quelle que soit la tumeur primitive (sein ou poumon hors CBPC), il est recommandé de discuter le dossier en RCP. La chirurgie doit être discutée en cas de lésions symptomatiques.
 - Les caractéristiques radiologiques doivent également être prises en comptes : lésions cortico-sous-corticales avec oedème et de lésions kystiques ou nécrotiques accompagnées d'oedème, situées en zone fonctionnelle
 - Enfin la chirurgie doit être discutée en l'absence de cancer primitif connu après bilan d'extension, de documentation biologique de la maladie primitive ou si la documentation biologique de la maladie primitive est antérieure à certaines altérations génomiques décrites dans le cancer concerné.

- **3 options :**

- **Radiochirurgie (RMCS) ou RHCS** (l'IET pourra être proposée en rattrapage en cas de nouvelle progression et en 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.
- Traitement systémique selon la biologie moléculaire de la tumeur, le caractère a- ou paucisymptomatique, la maladie extracérébrale. Si possible le patient doit être inclus dans un essai.

▶ **> 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, il ne serait pas critiquable d'intégrer dans la stratégie radiochirurgie (RMCS) ou RHCS au cas par cas.

- **2 options :**

- **IET :**
 - espérance de vie 3-9 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 2.5 Gy, 5 séances par semaine.
- Traitement systémique selon la biologie moléculaire de la tumeur, le caractère a- ou paucisymptomatique, la maladie extracérébrale. Si possible le patient doit être inclus dans un essai.

- 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. **La chirurgie de la métastase** doit en particulier être évoquée.

▶ ≤ 3 à 5 métastases

• 3 options :

- **RMCS** (radiochirurgie) **ou RHCS** (sur le lit opératoire si chirurgie et sur les lésions en place) (option privilégiée)
- **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 selon la biologie moléculaire de la tumeur, le caractère a- ou paucisymptomatique, la maladie extracérébrale. Si possible le patient doit être inclus dans un essai.

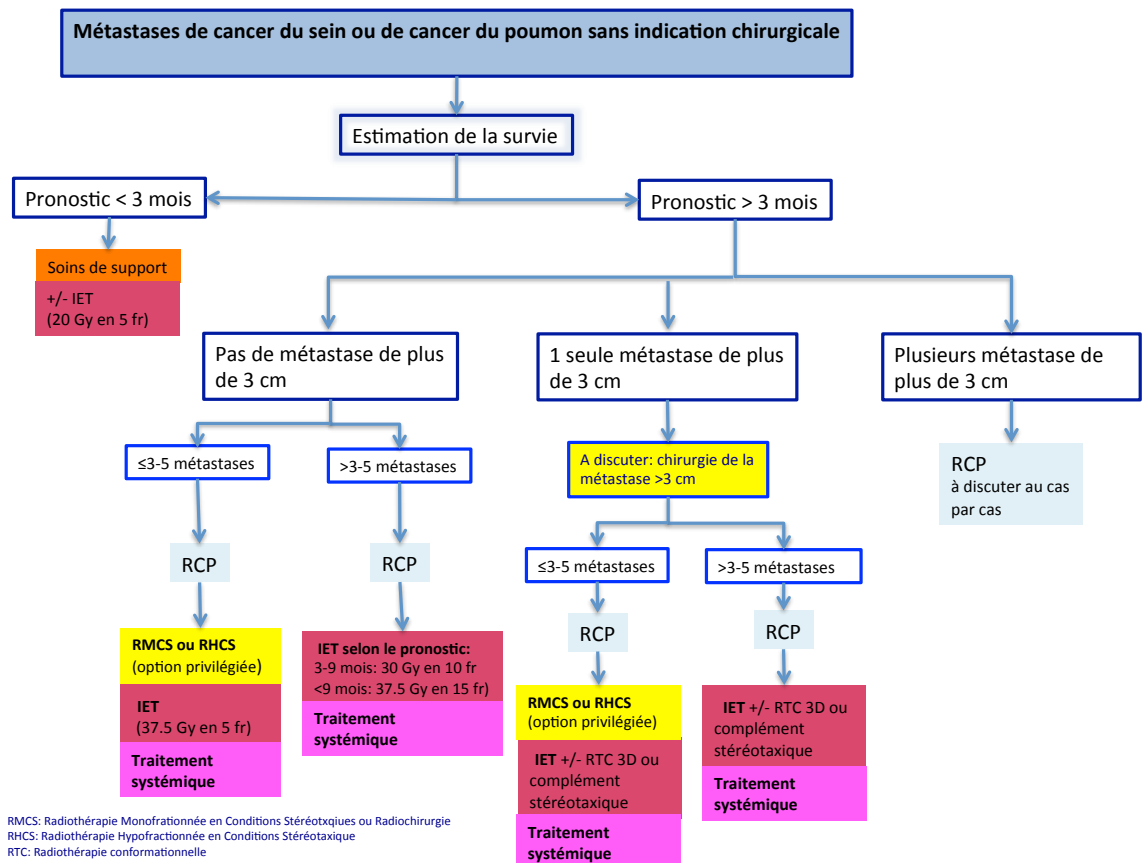
▶ > 3 à 5 métastases

• 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 selon la biologie moléculaire de la tumeur, le caractère a- ou paucisymptomatique, la maladie extracérébrale. Si possible le patient doit être inclus dans un essai.

- Plusieurs métastases de plus de 3 cm

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



4.2.2 Prise en charge postopératoire

La prise en charge doit être discutée avec le compte-rendu opératoire précisant la qualité de l'exérèse (intérêt des biopsies des berges).

4.2.2.1 Patient ayant une localisation cérébrale unique opérée

▶ **1 option :**

- **radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire** (recommandé par le groupe de travail) (RMCS - radiochirurgie- ou RHCS) (option privilégiée)

Une surveillance par IRM tous les 3 mois peut être discutée au cas par cas si le patient respecte le calendrier de surveillance. Le taux de contrôle local est de 60 %, sur des séries sélectionnées (Yoo, 2009) comparant surveillance versus RT stéréotaxique post opératoire

(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 (biopsies des berges négatives) (Yoo, 2009). Dans ce cas une IRM cérébrale doit être réalisée dans les 48 heures post-opératoire puis tous les 3 mois pendant un an puis tous les 4 à 6 mois et après discussion pluridisciplinaire.

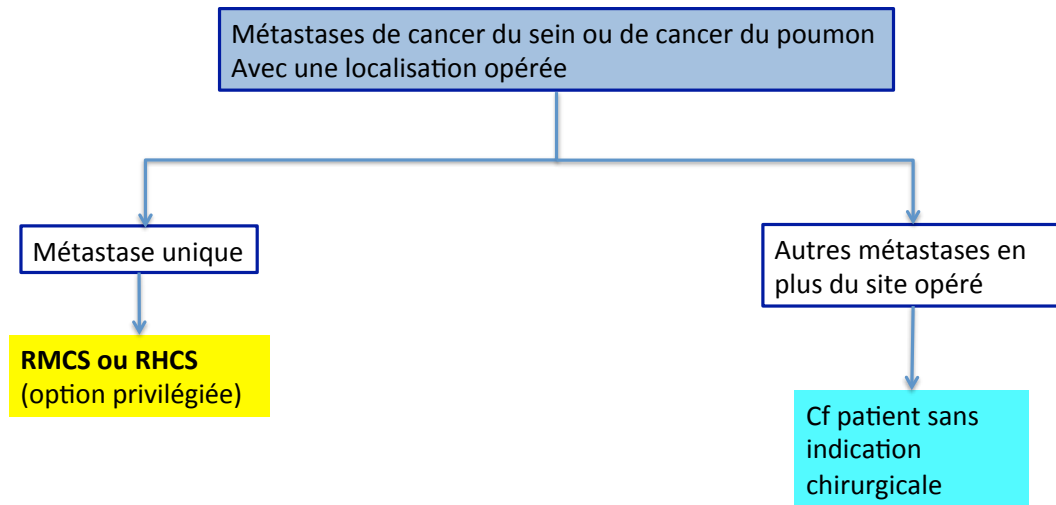
L'IET n'est pas recommandée dans le but de préserver la qualité de vie du patient (Soffiatti, 2013)

4.2.2.2 Patient avec métastases multiples ayant une localisation opérée

(Cf. patients avec aucune métastase opérée)

La prise en charge doit être discutée avec le compte-rendu opératoire précisant la qualité de l'exérèse (intérêt des biopsies des berges).

- ▶ 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)). »
-



4.3 Métastases parenchymateuses de mélanome

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

▶ **2 options :**

- **Soins de support adaptés** ([Cf. référentiel soins de support](#))
- Soins de support associés 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. L'intérêt d'une IET est de plus en plus discuté.

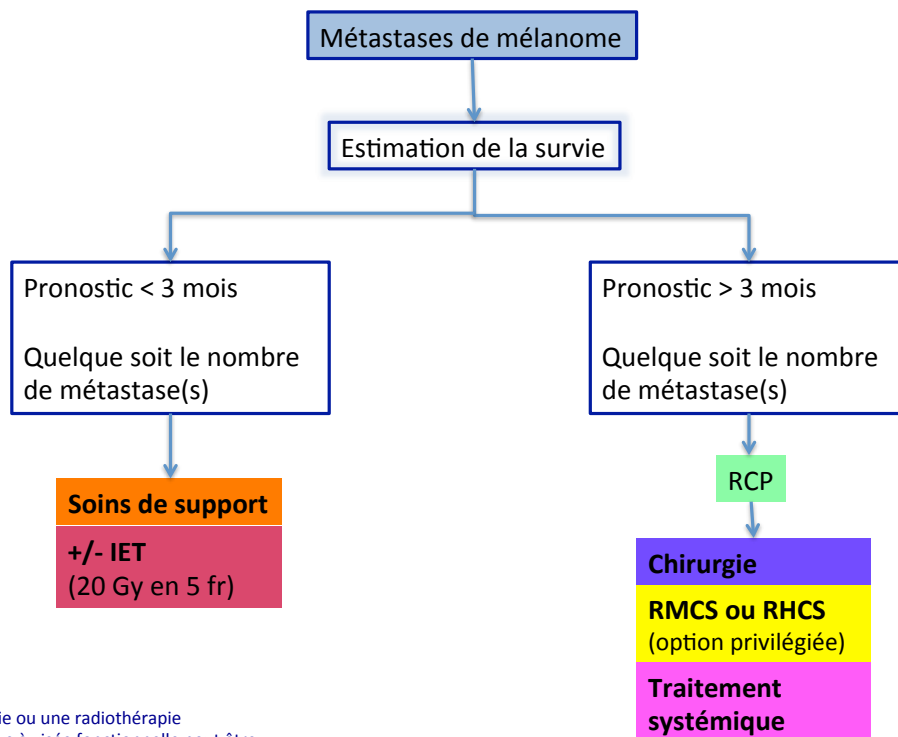
- ▶ Une chirurgie ou RMCS (radiochirurgie) ou RHCS à visée fonctionnelle peut être discutée même en cas d'orientation vers des soins de support seuls.

4.3.2 Espérance de vie attendue 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 choix et le moment de la réalisation est à discuter en RCP)

- **chirurgie**
- **RMCS (radiochirurgie) ou RHCS**
- **traitement systémique.**



Une chirurgie ou une radiothérapie stéréotaxique à visée fonctionnelle peut être Parfois discutée même en cas d'orientation vers des soins de support seuls

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 imagerie des métastases cérébrales).

5- 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 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 atteints d'une tumeur solide et des métastases cérébrales ou d'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 le traitement des métastases cérébrales évolutives dans les cancers du sein surexprimant HER-2+.
- Bévacicumab avec étoposide et cisplatine pour le traitement des cancers du sein avec métastases cérébrales et/ou leptoméningées.
- Phase I testant l'escaladation de dose du ARRY-380 en association avec le trastuzumab.
- HKI-272 dans le traitement des cancers du sein surexprimant HER2 avec métastases cérébrales en progression (cohorte 1) ou opérables (cohorte 2).
- Carboplatine et bévacizumab dans le traitement des cancers du sein en progression cérébrale.
- TPI 287 dans les cancers du sein avec métastases cérébrales.
- Etude pilote de l'irinotécan dans le traitement des cancers du sein avec métastases cérébrales.
- Trastuzumab et irinotécan dans la prise en charge des cancers du sein surexprimant HER2 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 Rebeca : essai de phase 1, en escalade de dose évaluant la tolérance de l'association du bévacicumab 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.
- 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.

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

- 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 ¹²⁴I-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 I131 monoclonal antibody 3F8 in treating patients with central nervous system cancer or leptomeningeal cancer.

5- ANNEXES

Annexe 1 : Classifications

Classification DS-GPA

Cancer du poumon non à petites cellules						
Facteur pronostic	Score GPA					Score du patient
Äge (années)	1	0.5	1			
KPS						
ECM	>60	50-80	<50			
Nb de métastases	<70	70-80	90-100			
	présent	-	absent			
	>3	2_3	1			
Survie médiane (mois) par GPA :0)1.0 :3.0 ; 1.5-2.0=5.5 ; 2.5-3.0=9.4 ; 3.5-4.0= 14.8						
Mélanome						
Facteur pronostic	Score GPA					Score du patient
	0	1.0	2.0			
KPS	<70	70-80	90-100			
Nb de métastases	>3	2-3	1			
Survie médiane (mois) par GPA : 0-1.0=3.4 ; 1.5-2.0= 4.7 ; 2.5-3= 8.8 ; 3.5-4=13.2						
Cancer du sein						
Facteur pronostic	Score GPA					Score du patient
	0	0.5	1.0	1.5	2	
KPS	≤50	60	70-80	90-100	n/s	
Sous type	Basal	n/s	LumA	HER2	lumB	
Äge (années)	≥60	<60	n/a	n/a	n/a	
Survie médiane (mois) par GPA : 0-1.0 = 3.4 ; 1.5-2= 7.7 ; 2.5-3.0= 11.3 ; 3.5-4.0=14.8						

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

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

Localisation	DSGPA 0-1.0	DSGPA 1.5-2.0	DSGPA 2.5-3.0	DSGPA 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
Cancer du sein	3.25	7.70	15.07	25.30

Sperduto PW, Kased N, roberge D, XuZ 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.

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

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 patient in the RTOG database. Int J Radiat Oncol Bio Phys 2008 ; 70 :510)4

Classification RPA et médianes de survie

	RPA I	RPA II	RPA III
Index de Karnofsky ≥ 70	≥ 70	≥ 70	< 70
Age	≤ 65 ans	> 65 ans	Indifférent
Tumeur primitive contrôlée	Oui	Non	Indifférent
Métastases extracrâniennes	Non	Oui	Indifférent
	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

Gaspar L et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 ; 37 :745-751

Classification RPA corrigée et médianes de survie

	0	1
Index de Karnofsky	90% ou 100%	70% ou 80%
Métastases extra crâniennes	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

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

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

Classification SIR (Score Index for Radiosurgery)

	0	1	2
Age	<59	51-59	<51
Karnofsky	≤50	60-70	>70
Maladie systémique	Progression	Stable ou réponse partielle	Réponse complète ou absente
Volume de la lésion la plus importante	>13 cm ³	5-13 cm ³	<5 cm ³
Nombre de métastases	>2	1	1

Somme des valeurs de chaque paramètre : classe 1 (0-3), classe 2 (4-7), classe 3 (8-10).

Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Morais HR, Prisco FE, Cruz JC, *et al.*
Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 46 : 1155-61.

Classification BSBM (Basic Score for Brain Metastases)

Variable / Score	0	1
KPS	<80	80-100
Maladie métastatique extracérébrale	Oui	Non
Tumeur primitive contrôlée	Oui	Non
Total	0	3

Le score varie de 0 à 3 points. Plus le score est élevé, meilleure est la survie.

Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N *et al.* : Radiosurgery for treatment of brain metastases : estimation of patient eligibility using three stratification systems.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 ; 60 : 218-224

Annexe 2 : Imagerie

Annexe 2.1 : 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 (Kadaka, 2007; Trattinig, 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 inférieures ou égales 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).

Annexe 2.2: Ordre des séquences :

- ▶ L'ordre des séquences est également important. Il convient de réaliser l'injection de produit de contraste avant la réalisation de séquences FLAIR ou T2, afin de permettre une meilleure imprégnation du produit de contraste, au lieu de réaliser l'injection immédiatement avant la réalisation de séquences T1 injectées.
- ▶ Idéalement, il convient d'attendre 10 minutes entre l'injection et la réalisation des séquences T1 injectées

Annexe 2.3 : 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, 2012; Rowley, 2008).

Annexe 2.4 : 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 (Shah, 2012).

Annexe 2.5 : 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).

Annexe 3 : Scintigraphies conventionnelles et TEP aux acides aminés

Les scintigraphies conventionnelles utilisant des traceurs de l'activité mitochondriale comme le ^{99m}Tc-Sestamibi et la ^{99m}Tc terofosmin ainsi que le Thallium 201 ont toutes montré une fixation intense en cas de métastases cérébrales (Shinoura, 2006, Aktolum, 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, 2005).

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 ¹¹Cmethionine 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).

Annexe 4 : RT post chirurgie

- ▶ 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 soit de façon combinée. 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. ont démontré que l'IET post opératoire permettait, par rapport à la chirurgie seule pour métastase unique, un meilleur contrôle au niveau du site opéré (10% vs 46%, $p < 0.001$), ou au niveau du reste du cerveau (14% vs 37%, $p < 0.01$) (Patchell, 1998). Enfin, le taux de décès de cause neurologique était inférieur dans le groupe avec IET post-opératoire (14% vs 44%, $p = 0.003$). Aucune différence n'était cependant observée en survie globale entre les 2 groupes ou en temps avant dépendance fonctionnelle. L'essai mené par le RTOG 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 (Andrews, 2004). Les analyses univariées montraient une meilleure survie dans le groupe avec IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les patients avec métastase unique (6.5 vs 4.9 mois, $p = 0.0393$). Il faut cependant noter que la médiane de survie des patients atteints d'une seule métastase traités par IET était particulièrement basse. Le PS à 6 mois était plus souvent stable ou amélioré dans le groupe des patients traités par combinaison IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques (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 cet essai, la combinaison IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques améliorait le pronostic fonctionnel estimé par le KPS pour tous les patients et la survie pour les patients avec une seule métastase cérébrale. 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. Trois essais randomisés ont comparé la radiothérapie en conditions stéréotaxiques associée ou non à l'IET. Aoyama et al. ont randomisé 132 patients atteints d'une à quatre métastases cérébrales, chacune de moins de 3 cm (Aoyama, 2006). 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 (8.0 mois vs. 7.5 mois, $p = 0.42$). Un décès de cause neurologique était noté dans 22.8% des cas d'IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques vs. 19.3% dans le groupe radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule ($p = 0.64$). Ainsi, l'association IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques n'amélioraient pas la survie pour les patients avec 1 à 4 métastases cérébrales, cependant un traitement de sauvetage cérébral était moins souvent nécessaire dans ce groupe. L'essai de Chang et al. 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 (Chang, 2009). 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 (Kocher, 2011). 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

négalif de l'IET sur la fonction cognitive des patients et recommande donc une surveillance rapprochée après traitement focal (Soffietti, 2013).

- ▶ Etant 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.
- ▶ 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. Iwai et al. ont ainsi traité 21 patients, 15 patients n'ont pas rechuté, avec un taux de contrôle local à 1 an de 82%, et 48% ont présenté une ou plusieurs nouvelles métastases régionales (Iwai, 2008). Limbrick et al. ont rapporté les résultats concernant 15 patients traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques après exérèse chirurgicale (Limbrick, 2009). Seulement deux récives 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. La série rétrospective de Soltys et al. 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 (Soltys, 2008). 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 (Iwai, 2008 ; Soltys, 2008 ; Mathieu 2008 ; Quigley, 2008 ; Karlowitz, 2009 ; Do, 2009 ; Jangannatha, 2009 ; Hwang, 2010 ; Kelly, 2012 ; Minniti, 2013). Le risque de récive 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. Un essai de phase III (NCT01372774) est actuellement en cours comparant après chirurgie la cognition et la survie selon que les patients aient reçu une IET ou une RMCS « adjuvante ».

- ▶ Il faut enfin souligner que ces études randomisées ont inclus 80% de patients CBNPC et moins de 10% de cancers du sein. Les résultats sont donc particulièrement pertinents pour la population de CBNPC.

6- REFERENCES

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 Jun 1;22(11):2101-7.

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.

Aktolun C, Bayhan H, Kir M. Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patient with malignant tumors: preliminary results and comparison with TI-201. *Clin Nucl Med* 1992; 17 : 171-6.

Alexiou GA, Bokharhii JA, Kritsis AP et al. Tc-99m Tetrofosmin SPECT for the differentiation of a cerebellar hemorrhage mimicking a brain metastasis from a renal cell carcinoma. *J Neurooncol* 2006 ; 2: 207-208.

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.

Andrews 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 randomized trial. *Lancet*, 2004. 363 (9422): p. 1665-72.

Aoyama 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.

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, Turker I, Ozisik Y, Dizdar O, Altundag K, Alkis N, Zengin N. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *Breast.* 2011 Dec;20(6):562-7.

Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux 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.

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

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.

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).

Bachelot T, Romieu G, Campone M, Dieras V, Cropet C, Dalenc F, Jimenez M, Le Rhun E, Pierga JY, Goncalves A, Leheurteur M, Domont J, Gutierrez M, Cure H, Ferrero JM, Labbe-Devilliers C (2013) 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* 14 (1):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.

Bailon O, Chouahnia K, Augier A, Bouillet T, Billot S, Coman I, Ursu R, Belin C, Zelek L, Des Guetz G, Levy C, Carpentier AF, Morere JF. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma. *Neuro Oncol.* 2012 Apr;14(4):491-5.

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, Hureauux 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.

Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M, Rouquette I et al., Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 8000)

Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneaun 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.

Becher MW, Abel TW, Thompson RC, Weaver KD, Davis LE: Immunohistochemical analysis of metastatic neoplasms of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006, 65(10):935-944.

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.

Belohlavek O, Simonova G, Kantorova I et 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.

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.

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

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

Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 15;77(4):996-1001.

Blüml S, Schad LR, Scharf J, Wenz F, Knopp MV, Lorenz WJ. A comparison of magnetization prepared 3D gradient-echo (MP-RAGE) sequences for imaging of intracranial lesions. *Magn Reson Imaging*. 1996;14(3):329-35.

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 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.

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.

Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, Salazar VM, Blackwell KL. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2008 Jun;19(6):1068-74.

Carlino MS, Fogarty GB. Treatment of melanoma brain metastases: a new paradigm. *Cancer J*. 2012 ;18:208-12.

Cecchin D, Chondrogiannis S, Puppa AD et al. Presurgical 99mTc-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.

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.

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

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-Houdu M, Besse B. Brain metastases of non small cell lung cancers: systemic treatments. *Bull Cancer.* 2013 ;100 :95-8.

Chen W, Wang L, Zhu W, Xia L, Qi J, Feng D, Luo X. Multicontrast single-slab 3D MRI to detect cerebral metastasis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Jan;198(1):27-32.

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.

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.

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, Esteva F, Ibrahim N et al. Defining prognosis for women breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol.* 2008;19:1242-8.

Dettmer M, Kim TE, Jung CK, Jung ES, Lee KY, Kang CS: Thyroid transcription factor-1 expression in colorectal adenocarcinomas. *Pathol Res Pract* 2011, 207(11):686-690.

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.

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.

Do 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.

Drlicek M, Bodenteich A, Urbanits S, Grisold W: Immunohistochemical panel of antibodies in the diagnosis of brain metastases of the unknown primary. *Pathol Res Pract* 2004, 200(10):727-734.

Ducassou A, David I, Delannes M, Chevreau C et al. Radiosensitization induced by vemurafenib. *Cancer Radiother.* 2013 ;17 :304-7.

Dummer R, Goldinger SM, Turtzchi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, Veronese L, Hilfiker PR, Felderer L, Rinderknecht JD. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: Final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer.* 2013 Nov 29. pii: S0959-8049(13)00979-9.

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.

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

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.

Fennira F, Pagès C, Schneider P, Sidina I, Viguier M, Basset-Seguín N, Madjlessi-Ezra N, Madelaine I, Bagot M, Battistella M, Porcher R, Mourah S, Lebbé C. Vemurafenib in the French temporary authorization for use metastatic melanoma cohort: a single-centre trial. *Melanoma Res.* 2014 Feb;24(1):75-82.

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.

Früh M, De Ruysshcer D, Popat S, Crino L et al. ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer (SCLC) : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 ; Suppl 6:vi99-105.

van der Gaast A, Alexieva-Figusch J, Vecht C. Complete remission of brain metastases to third-line hormonal treatment with megestrol acetate. *Am J Clin Oncol* 1990,13:507-9.

Galldiks N, Stoffels G, Filss CP, Piroth MD, Sabel M, Ruge MI, Herzog H, Shah NJ, Fink GR, Coenen HH, Langen KJ. Role of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med.* 2012 Sep;53(9):1367-74. doi: 10.2967/jnumed.112.103325. Epub 2012 Aug 7.

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.

Gaspar L et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 37 :745-751

Gibney GT, Forsyth PA, Sondak VK. Melanoma in the brain : biology and therapeutic options. *Melanoma Research* 2012;22 :177-183.

Ghia A, Tomé WA, Thomas S, Cannon G, Khuntia D, Kuo JS, Mehta MP. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 15;68(4):971-7.

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.

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

Grimm SA. Treatment of brain metastases: chemotherapy. *Curr Oncol Rep.* 2012;14:85-90.

Gumusay O, Coskun U, Akman T, Ekinci AS, Kocar M, Erceleb OB, Yazıcı O, Kaplan MA, Berk V, Cetin B, Taskoylu BY, Yildiz A, Goksel G, Alacacioglu A, Demirci U, Algin E, Uysal M, Oztop I, Oksuzoglu B, Dane F, Gumus M, Buyukberber S. Predictive factors for the development of brain metastases in patients with malignant melanoma: a study by the Anatolian society of medical oncology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014 Jan;140(1):151-7.

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.

Hwang 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.

Inoue HK, Seto K, Nozaki A, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J, Noda SE, Nakano T. Three-fraction CyberKnife radiotherapy for brain metastases in critical areas: referring to the risk evaluating radiation necrosis and the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalence of 14 Gy (V14). *J Radiat Res.* 2013 Jul 1;54(4):727-35.

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.

Iwai, Yamanaka, Yasui, Boost radiosurgery for treatment of brain metastases after surgical resections. *Surg Neurol,* 2008. 69(2): p. 181-6; discussion 186.

Jackman DM, Holmes AJ, Lindeman N, Wen PY, Kesari S, Borrás AM, et al. Response and resistance in a non-small-cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomeningeal metastases treated with high-dose gefitinib. *J Clin Oncol* 2006;24: 4517–20.

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.

Jagannathan et al., Gamma Knife radiosurgery to the surgical cavity following resection of brain metastases. *J Neurosurg,* 2009. 111 (3): p. 431-8.

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.

Karlovits 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.

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:

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

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.

Kelly 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.

Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28:327117.

Kim JE, Lee DH, Choi Y, Yoon DH, Kim SW, Suh C, Lee JS. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. *Lung Cancer.* 2009 Sep;65(3):351-4.

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, Soffiatti 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.

Konstandinou MP, Dutriaux C, Gaudy-Marqueste C, Mortier L, Bedane C, Girard C, Thellier S, Jouary T, Grob JJ, Richard MA, Templier C, Sakji L, Guillot B, Paul C, Meyer N. Ipilimumab in Melanoma Patients with Brain Metastasis: A Retro-spective Multicentre Evaluation of Thirty-eight Patients. *Acta Derm Venereol.* 2014 Jan 8;94(1):45-9.

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 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.

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

Le Pécoux 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.

Le Rhun E, Taillandier L, Taillibert S. *Rev Prat*, 2014 (64) accepté.

Lesimple T, Voigt JJ, Bataillard A, Coindre JM, Culine S, Lortholary A, Merrouche Y, Ganem G, Kaminsky MC, Negrier S *et al*: [Clinical practice guidelines: Standards, Options and Recommendations for the diagnosis of carcinomas of unknown primary site]. *Bull Cancer* 2003, 90(12):1071-1096.

Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, Grewal J, Prabhu S, Loghin M, Gilbert MR *et al*: Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011, 79(5):1487-1495.

Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:5278-86.

Limbrick *et al.*, Combined surgical resection and stereotactic radiosurgery for treatment of cerebral metastases. *Surg Neurol*, 2009. 71 (3): p. 280-8, discussion 288-9.

Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608

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, 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.

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, 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)

Lind JS, Lagerwaard FJ, Smit EF, Senan S. Phase I study of concurrent whole brain radiotherapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Aug 1;74(5):1391-6.

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.

Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N *et al*. : Radiosurgery for treatment of brain metastases : estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 60 : 218-224

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

Lubelski D, Abdullah KG, Weil RJ, Marko NF: Bevacizumab for radiation necrosis following treatment of high grade glioma: a systematic review of the literature. *Journal of neuro-oncology* 2013, 115(3):317-322.

Ma S, Xu Y, Deng Q, Yu X. Treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and Gefitinib in a Chinese population. *Lung Cancer*. 2009 Aug;65(2):198-203.

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.

Masuda T, Hattori N, Hamada A, Iwamoto H, Ohshimo S, Kanehara M, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Murai H, Kohno N. Erlotinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in patients with lung adenocarcinoma developing leptomeningeal metastases during gefitinib therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Jun;67(6):1465-9.

Mathieu et al., Tumor bed radiosurgery after resection of cerebral metastases. *Neurosurgery*, 2008. 62(4): p. 817-23; discussion 823-4.

Matsunaga S, Shuto T, Takase H & al. Semiquantitative 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.

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, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, Romano A, Enrici RM: Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiation oncology* 2011, 6:48.

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, D'Angelillo RM, Scaringi C, Trodella LE, Clarke E, Matteucci P, Osti MF, Ramella S, Enrici RM, Trodella L. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol*. 2014 Apr;117(2):295-301.

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.

Nagao E, Yoshiura T, Hiwatashi A, Obara M, Yamashita K, Kamano H, Takayama Y, Kobayashi K, Honda H. 3D turbo spin-echo sequence with motion-sensitized driven-equilibrium preparation for detection of brain metastases on 3T MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Apr;32(4):664-70.

Nakagawa et al. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 8033)

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.

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

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.

Olson RA, Chhanabhai T, McKenzie M. Feasibility study of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in patients with brain metastases. *Support Care Cancer.* 2008 Nov;16(11):1273-8.

Park IH, Ro J, Lee KS et al. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 56–62.

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.

Patchell et al., Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA,* 1998. 280 (17): p. 1485-9.

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.

Pieterman P, Que T, Elsinga P, Pruim J & 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.

Pinder M, Chang HY, Broglio KM et al. Trastuzumab treatment and brain metastases in HER2-positive metastatic breast cancer. In Poster 1018 Presented at the 43rd ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, 1–5 June 2007 (Abstr 1018).

Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, Curigliano G, Semiglazov V, López-Vivanco G, Jenkins V, Scotto N, Osborne S, Fallowfield L; PrefHer Study Group. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol.* 2013 Sep;14(10):962-70.

Pors H, Von Eyben FE, Sorensen OS et al. Longterm remission of multiple brain metastases with tamoxifen. *J Neurooncol* 1991 10;2:173-7.

Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, Massutí B, Reguart N, Mayo C, Lianes P, Queralt C, Guillem V, Salinas P, Catot S, Isla D, Pradas A, Gúrpide A, de Castro J, Polo E, Puig T, Tarón M, Colomer R, Rosell R. *Eur Respir J.* Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. 2011 Mar;37(3):624-31.

Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol.* 1978;19:579-92. Prabhu 2012

Prabhu R, Shu HK, Hadjipanayis C, Dhabaan A, Hall W, Raore B, Olson J, Curran W, Oyesiku N, Crocker I. Current dosing paradigm for stereotactic radiosurgery alone after surgical resection of brain metastases needs to be optimized for improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 May 1;83(1):e61-6.

Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A, Berghoff AS, Birner P, Bartsch R, Marosi C, Zielinski C, Mehta MP, Winkler F et al: Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies. *Acta Neuropathol* 2012, 123(2):205-222.

Qian M, Ma MW, Fleming NH, Lackaye DJ, Hernando E, Osman I, Shao Y. Clinicopathological characteristics at primary melanoma diagnosis as risk factors for brain metastasis. *Melanoma Res.* 2013 Dec;23(6):461-7.

Quan AL1, Videtic GM, Suh JH. Brain metastases in small cell lung cancer. *Oncology (Williston Park).* 2004 Jul;18(8):961-72; discussion 974, 979-80, 987.

Quigley 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.

Recommandations INCa. Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2011. *www.ecancerfr*.

Référentiel INCa Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie – actualisation 2011 des indications et recommandations aux tumorothèques, collection Référentiels et Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2011. *www.ecancerfr*.

Reis-Filho JS, Tutt AN: Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 2008, 52(1):108-118.

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.

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.

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 SM, Meredith RF, Spencer SA, et al. HER2-neu status as a predictor of survival in patients with brain metastases from primary breast adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 25:36s, 2007 (suppl 18; abstr 1016)

Sánchez de Cos J1, Sojo González MA, Montero MV, Pérez Calvo MC, Vicente MJ, Valle MH. Lung Cancer. 2009 Jan;63(1):140-5. Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis. Survival and prognostic factors.

Schouten LJ, Rutten J, Huvneers 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.

Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FF, O'Malley JP, Borghei P, Patel BN, Curé JK. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics*. 2012 Sep-Oct;32(5):1343-59.

Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 May 1;47(2):291-8.

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, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T, Riely GJ, Solomon BJ, Wolf J, Thomas M, Schuler M, Liu G, Santoro A, Lau YY, Goldwasser M, Borjal AL, Engelman JA. Ceritinib in ALK rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189-97

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.

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, Delaloge 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.

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.

Soltys et al., Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 2008. 70(1): p. 187-93.

Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M et al., A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastasis : an analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2008 ; 70 :510-4.

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, 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, 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, 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, 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.

Stockham AL, Ahluwalia M, Reddy CA, Suh JH, Kumar A, Vogelbaum MA, Barnett GH, Murphy ES, Chao ST: Results of a questionnaire regarding practice patterns for the diagnosis and treatment of intracranial radiation necrosis after SRS. *Journal of neuro-oncology* 2013, 115(3):469-475.

Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Papotti M, Frachon S, Claraz C, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E: Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol* 2002, 33(2):175-182.

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.

Taillandier L, Blonski M, Darlix A, Hoang Xuan K, Taillibert S, Cartalat Carel S, Piollet I, Le Rhun E. Supportive care in neurooncology. *Rev Neurol (Paris).* 2011 Oct;167(10):762-72.

Telera S, Fabi A, Pace A, Vidiri A, Anelli V, Carapella CM, Marucci L, Crispo F, Sperduti I, Pompili A: Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease. *Journal of neuro-oncology* 2013, 113(2):313-325.

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.

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.

Travis WD, Brambilla E, Reily GJ. New Pathologic Classification of Lung Cancer: Relevance for Clinical Practice and Clinical Trials, *JCO* 2013 ; 31(8) :992-1001.

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.

Vecchio S, Spagnolo F, Merlo DF, Signori A, Acquati M, Pronzato P, Queirolo P. The treatment of melanoma brain metastases before the advent of targeted therapies: associations between therapeutic choice, clinical symptoms and outcome with survival. *Melanoma Res.* 2014 Feb;24(1):61-7.

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).

VERSION DE TRAVAIL 4 – 01.05.14 - CONFIDENTIEL

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.

Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer : when, why, and what to do about it ? *Lancet Oncol* 2012, 13(9) :e375-82.

Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Morais HR, Prisco FE, Cruz JC, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 46 : 1155-61.

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.

Westeel V, coord. Scientifique. « Recommandations & référentiels de l'Institut National du Cancer : Cancer du poumon- Bilan initial » 2011; <http://www.e-cancer.fr/publications>

Wick W, Küker W Brain edema in neurooncology: radiological assessment and management. *Onkologie*, 2004 Jun;27(3):261-6

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.

Yamamoto M, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 83, 5 :1399-1405.

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.

Zalcman G., Bergot E. « Diagnostic et Bilan d'extension du cancer bronchique » In : M. Aubier ed. *Traité de Pneumologie*, éd. Flammarion-Sciences, 2008

Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE, Christos PJ, Mazumdar M, Polsky D, Shapiro R, Berman R, Darvishian F, Hernando E, Pavlick A, Osman I. Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer* 2011 Apr 15;117(8):1711-20.

Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer*. 1981 Jul 15;48(2):384-94.

Zindler JD, Rodrigues G, Haasbeek CJ, De Haan PF, Meijer OW, Slotman BJ, Lagerwaard FJ. The clinical utility of prognostic scoring systems in patients with brain metastases treated with radiosurgery. *Radiother Oncol*. 2013 Mar;106(3):370-4.