



Association Nationale des Neuro-Oncologues d'Expression Française

METASTASES CEREBRALES DE L'ADULTE

Rédacteurs: (par ordre alphabétique)

Ah-Pine Franck (Angers)

Bachelot Thomas (Lyon)

Besse Benjamin (Paris)

Delyon Julie (Paris)

Eberst Laurianne (Lyon)

Delmaire Christine (Lille)

Kirova Youlia (Paris)

Lebbé Céleste (Paris)

Lechapt Emmanuèle (Paris)

Le Rhun Emilie (Lille)

Metellus Philippe (Marseille)

Noel Georges (Strasbourg)

Reyns Nicolas (Lille)

Rousseau Audrey (Angers)

Remon Jordi (Paris)

Varin Dominique (Paris)

AVERTISSEMENT

Ce référentiel s'adresse aux 3 principaux types tumoraux à l'origine de métastases cérébrales parenchymateuses : cancer du sein, cancer du poumon et mélanome.

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. 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. Elles couvrent la prévention, le diagnostic et le suivi des patients, mais non le diagnostic différentiel. Les algorithmes de soins proposés sont issus de consensus d'experts s'appuyant sur les données des essais cliniques disponibles.

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. Il est recommandé de discuter les dossiers 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, le compte-rendu anatomo-pathologique précis du cancer (avec les données immuno-histochimiques et de biologie moléculaire), et avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les données récentes du bilan d'extension systémique.

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 régulière 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.

Les essais en cours peuvent être retrouvés sur le site <https://clinicaltrials.gov/> ou sur le site de l'INCa <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique>.

TABLE DES MATIERES

- 1- GROUPE DE TRAVAIL ANOCEF 2018
 - 2- METHODOLOGIE ANOCEF
 - 3- ABBREVIATIONS
 - 4- RECOMMANDATIONS AVEC LES NIVEAUX DE PREUVE
 - 5- ARBRES DECISIONNELS
 - 6- ANNEXES
-
- 6.1 EPIDEMIOLOGIE
 - 1.1 métastases cérébrales de cancer du sein
 - 1.2 métastases cérébrales de cancer broncho-pulmonaire
 - 1.3 métastases cérébrales de mélanome

 - 6.2 IMAGERIE DES METASTASES CEREBRALES
 - 2.1 Diagnostic et suivi des métastases en IRM
 - 2.2 Imagerie nucléaire
 - 2.3 Radionécrose

 - 6.3 ANALYSE HISTOLOGIQUE ET MOLECULAIRE
 - 3.1 Etape préanalytique
 - 3.2 Diagnostic anatomopathologique
 - 3.3 Biopathologie

 - 6.4 CHIRURGIE
 - 4.1 Indications de la chirurgie
 - 4.2 Technique opératoire
 - 4.3 Evaluation post-opératoire
 - 4.4 Prise en charge post-opératoire

 - 6.5 RADIOTHERAPIE
 - 5.1 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques
 - 5.2 Irradiation encéphalique totale (IET)
 - 5.3 Radiothérapie à visée prophylactique

5.4 Epargne hippocampique

6.6 Combinaisons de la chirurgie et de la radiothérapie

6.7 TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

6.7.1 Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer du sein

6.7.2 Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer broncho-pulmonaire

6.7.3 Métastases cérébrales parenchymateuses de mélanome

6.8 TOLERANCE DES ASSOCIATIONS DE RADIOTHERAPIE ET TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

6.9 QUALITE DE VIE

6.10 SURVEILLANCE

6.11 CLASSIFICATION HISTOPRONOSTIQUE (DS-GPA, GPA, RPA, RPA corrigé, SIR, BSBM)

6.13 LISTE DES REDACTEURS ET RELECTEURS DES VERSIONS PRECEDENTES

6.14 REFERENCES

1 – GROUPE DE TRAVAIL ANOCEF 2018

Coordinateurs – Rédacteurs

Les coordinateurs/rédacteurs sont désignés par la commission ANOCEF métastases SNC lors d'une réunion annuelle.

Ils ont pour mission de proposer une mise à jour des recommandations proposées dans la version précédente du référentiel ANOCEF métastases cérébrales selon les données de la littérature, en tenant compte du niveau de preuve selon Brainin et al., 2004.

Ils sont chargés de coordonner et de répondre aux remarques des relecteurs afin d'arriver à un consensus.

Relecteurs

Les relecteurs ont pour mission de relire et commenter les propositions faites par les coordinateurs – rédacteurs.

Niveau de preuve pour une intervention thérapeutique

NIVEAU DE PREUVE	
Niveau I	Etude prospective randomisée contrôlée de forte puissance, avec évaluation en aveugle dans une population représentative, ou revue systématique d'essais prospectifs randomisés et contrôlés avec évaluation en aveugle dans une population représentative. Les critères suivants sont requis: - A: randomisation - B: objectif principal clairement décrit - C: critères d'inclusion/exclusion clairement définis - D: taux de sorties d'essai et risque de cross-over pris en considération de façon suffisante pour éviter les biais - E: caractéristiques de baseline présentées et équivalentes entre les groupes de traitement ou ajustements statistiques appropriés
Niveau II	Etude de cohorte prospective avec groupe apparié dans une population représentative avec évaluation en aveugle qui possède les critères A à E cités plus haut ou étude randomisée, contrôlée dans une population représentative pour laquelle un des critères A-E est absent
Niveau III	Tout autre essai contrôlé (incluant des contrôles avec une histoire naturelle bien définie ou des patients servant comme leurs propres contrôles) dans une population représentative, où l'évaluation du résultat est indépendante du traitement du patient
Niveau IV	Résultats d'études non contrôlées, séries de cas, cas cliniques, opinion d'expert
GRADE DE RECOMMANDATIONS	
Grade A	établit comme efficace, inefficace ou délétère, nécessite au moins une étude convaincante de niveau I ou au moins deux études cohérentes de niveau II
Grade B	probablement efficace, inefficace ou délétère, nécessite au moins une étude convaincante de niveau II ou une étude de niveau III de bonne qualité
Grade C	possiblement efficace, inefficace ou délétère, nécessite au moins deux études de niveau III convaincantes

Niveau de preuve pour une mesure diagnostique

NIVEAU DE PREUVE	
Niveau I	Etude prospective sur une large population suspecte de la maladie, utilisant un "gold standard" pour la définition du cas, où le test est appliqué de façon aveugle, et permettant d'évaluer de façon appropriée la précision du test
Niveau II	Etude prospective sur une population réduite suspecte de la maladie, ou étude rétrospective avec une bonne méthodologie portant sur une large population avec la maladie représentant le gold standard et comparé à une large population contrôle où le test est appliqué en aveugle et permettant d'apprécier la précision du test
Niveau III	Preuve apportée par une étude rétrospective où, soit les personnes atteintes soit les contrôles sont issus d'une population réduite, et où le test est appliqué de façon aveugle
Niveau IV	Tout design où le test n'est pas appliqué de façon aveugle ou preuve dans le cadre d'opinion d'expert ou dans le cadre de description de séries (sans contrôles)
GRADE DE RECOMMANDATIONS	
Grade A	établit comme utile/prédictif ou non utile/prédictif, nécessite au moins une étude convaincante de niveau I ou au moins deux études cohérentes de niveau II
Grade B	probablement utile/prédictif ou non utile/prédictif, nécessite au moins une étude convaincante de niveau II ou une étude de niveau III de bonne qualité
Grade C	possiblement utile/prédictif ou non utile/prédictif, nécessite au moins deux études de niveau III convaincantes

Coordinateurs version 2018

- Coordination générale : Le Rhun Emilie (Lille)
- Aide méthodologique: Guillot Bernard (Montpellier)
- Anatomopathologie et biologie moléculaire: Ah-Pine Franck (Angers), Rousseau Audrey (Angers), Lechapt Emmanuèle (Paris)
- Dermatologie : Lebbé Céleste (Paris), Delyon Julie (Paris)
- Imagerie: Delmaire Christine (Lille)
- Neurochirurgie : Metellus Philippe (Marseille), Reyns Nicolas (Lille)
- Pneumologie : Besse Benjamin (Paris), Remon Jordi (Paris)
- Radiothérapie : Noel Georges (Strasbourg), Kirova Youlia (Paris)
- Sénologie: Bachelot Thomas (Lyon), Eberst Laurianne (Lyon)
- Soins de support: Varin Dominique (Paris), Le Rhun Emilie (Lille)

Relecteurs version 2018 (par ordre alphabétique)

Antoni Delphine (Strasbourg)	Mahiou Mokrane (Alger)
Assouline Avi (Paris)	Mailliez Audrey (Lille)
Baron Marie-Helene (Nancy)	Mouttet Audouard Raphaëlle (Lille)
Basse Victor (Brest)	Pallud Johan (Paris)
Belkacemi Yazid (Paris)	Pasquier David (Lille)
Bernier Chastagner Valérie (Nancy)	Pierga Jean Yves (Paris)
Boissonneau Sebastien (Marseille)	Pouëssel Damien (Toulouse)
Carpentier Antoine (Paris)	Radj Gervais (Caen)
Cao Kim (Paris)	Robinet Gilles (Brest)
Constans Jean-Marc (Amiens)	Scherpereel Arnaud (Lille)
Dagain Arnaud (Toulon)	Seizeur Romuald (Brest)
Daisne Jean Francois (Namur)	Servagi Vernat Stephanie (Reims)
Darlix Amelie (Montpellier)	Tabouret Emeline (Marseille)
D'hombres Anne (Lyon)	Tanguy Ronan (Lyon)
Farah Walid (Dijon)	Thomas Laure (Lyon)
Fotso Marie-Jeannette (Saint Etienne)	Truc Gilles (Dijon)
Hanzen Chantal (Rouen)	Vauleon Elodie (Rennes)
Jouanneau Emmanuel (Lyon)	Verry Camille (Grenoble)
Jecko Vincent (Bordeaux)	Vogin Guillaume (Nancy)
Kerboua Esmâ (Alger)	
Lubrano Vincent (Toulouse)	

2- METHODOLOGIE ANOCEF

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

1. Désignation d'un groupe de coordinateurs/rédacteurs au sein d'une réunion ANOCEF annuelle du groupe métastases SNC ANOCEF. La participation à ce groupe de travail est ouverte à tout médecin ou soignant impliqués dans la prise en charge des métastases du système nerveux central. Les déclarations de liens d'intérêt ne sont pas demandées pour participer à ce travail.
2. Révision de la version précédente et proposition d'un premier draft par les coordinateurs/rédacteurs.
 - Les articles sont identifiés sur PubMed. Les articles sélectionnés peuvent être publiés en anglais ou en français. Exceptionnellement des abstracts en ligne peuvent être cités. La liste finale des références est un consensus entre les coordinateurs/rédacteurs et les relecteurs du référentiel.
 - Les niveaux de preuve recommandés par la Fédération Européenne de Neurologie (European Federation of Neurological Societies) sont utilisés (Brainin et al., 2004)
3. Première relecture auprès du groupe de coordinateurs/rédacteurs
4. Intégration des commentaires
5. Diffusion générale auprès des relecteurs volontaires
6. Intégration des commentaires
7. Présentation en session plénière (éventuellement précédée d'une présentation/discussion en atelier) et adoption

3- ABREVIATIONS

AMM: autorisation de mise sur le marché
 ANOCEF: association des neuro-oncologues d'expression française
 ASCO: american society of clinical oncology
 AVK: anti-vitamines K
 BHE: barrière hémato-encéphalique
 BSBM: basic score for brain metastases
 CBPC: carcinome bronchique à petites cellules
 CBNPC: carcinome bronchique non à petites cellules
 CTV: clinical target volume
 2D: 2 dimensions
 3D: 3 dimensions
 DS-GPA: diagnosis specific - graded prognostic assessment
 ECOG: eastern cooperative oncology group
 EFNS: european federation of neurological societies
 EORTC: european organisation for research and treatment of cancer
 FDG: fluoro-désoxy-glucose
 FISH: fluorescence in situ hybridization
 FLAIR: fluid attenuated inversion recovery
 GPA: graded prognostic assessment
 Gy: gray
 GTV: gross tumor volume
 HAS: haute autorité de santé
 HBPM: héparines de bas poids moléculaires
 IHC: immunohistochimique
 IET: irradiation encéphalique totale
 IK: index de Karnofsky
 IPC: irradiation prophylactique cérébrale
 ICRU: international commission on radiation units and measurements
 IRM imagerie par résonance magnétique
 ITK: inhibiteur de tyrosine kinase
 LDH: lactate déshydrogénase
 MDR: multidrug resistance
 OAR: organes à risque
 PD1: programmed cell death 1
 PS: Performance Status
 PTV: planning target volume
 rCVB: relative cerebral blood volume
 RCP réunion de concertation pluridisciplinaire
 RE: récepteurs aux estrogènes
 RECIST: response evaluation criteria in Solid tumors
 RHCS: radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques
 RMCS: radiothérapie monofractionnée en conditions stéréotaxiques
 RP: récepteurs à la progestérone
 RPA: recursive partitioning analysis
 RTOG: radiation therapy oncology group
 SE: spin echo
 SFRO: société française de radiothérapie oncologique
 SIR: score Index for radiosurgery
 SISH: silver in situ hybridization
 SNC: système nerveux central
 TEP tomographie par émission de positon
 TKI: tyrosine kinase inhibitors

4- RECOMMANDATIONS AVEC LES NIVEAUX DE PREUVE

Les niveaux d'évidence et les grades de recommandation sont définis selon les critères de l'*EFNS* (European Federation of Neurological Societies) *scientific task forces*, Brainin et al., 2004.

RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
L'examen de référence est l'imagerie par résonance magnétique (IRM).	IV	C
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.	IV	C
Une IRM cérébrale, ou au minimum un scanner cérébral avec injection en cas de contre-indication à l'IRM, doit systématiquement être réalisé dans le bilan d'extension initial des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et est à recommander chez tous les patients avec un carcinome non à petites cellules (CBNPC).	II	A
La place de la scintigraphie et de la tomographie par émission de positon (TEP) est très limitée dans la recherche de métastases cérébrales.	III	B
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.	IV	C
La corrélation anatomo-clinique (âge, antécédents, tabagisme, aspect à l'imagerie ...) et la coloration HES sont nécessaires pour réduire le spectre des diagnostics envisageables.	IV	C
L'étude immunohistochimique (IHC) complémentaire permet de confirmer le diagnostic morphologique, d'orienter vers l'origine du cancer et la prise en charge.	IV	C
La liste des biomarqueurs à rechercher est fonction de l'origine de la métastase et des thérapeutiques disponibles.	IV	C
La recherche des biomarqueurs moléculaires doit être prescrite par le pathologiste.	IV	C
Dans le cas de métastases d'origine pulmonaire, la recherche de mutation du gène <i>EGFR</i> ou de réarrangement des gènes <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> et <i>BRAF (V600E)</i> doit être réalisée.	I	A
Dans le cas de métastases cérébrales de mélanome, les patients doivent bénéficier d'une recherche de mutation <i>BRAF V600</i> .	I	A
Dans le cas de métastases cérébrales de cancer du sein, les patients doivent bénéficier d'une recherche de surexpression du récepteur Her2 (ou d'une recherche d'amplification du gène <i>HER2</i>) et d'une recherche de récepteurs hormonaux (oestrogène et progestérone).	I	A

RECOMMANDATIONS POUR LA CHIRURGIE

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
Une chirurgie doit être systématiquement discutée en cas de métastase cérébrale unique.*	I	A
Une chirurgie doit être systématiquement discutée en cas de maladie oligo-métastatique cérébrale.**	III	B
Pour des lésions dont la situation nécessiterait de sacrifier, lors de l'accès chirurgical, une connectivité essentielle au fonctionnement cérébral, la chirurgie doit être récusée, afin de préserver la qualité de vie du patient.	IV	C
Une exérèse monobloc est recommandée.	IV	C
La qualité de l'exérèse chirurgicale doit être précisée dans le compte rendu post opératoire et évaluée par une IRM post-opératoire réalisée dans les 48h après chirurgie.	IV	C
En situation non curative, une chirurgie peut être indiquée pour 1) réduire un effet de masse responsable d'un déficit, 2) réséquer une lésion menaçante pour le pronostic vital, 3) réséquer une lésion même de petit volume mais à proximité d'une zone fonctionnelle et qui est à risque de devenir rapidement symptomatique, 4) dans le but de permettre la réalisation d'autres traitements qui pourraient être compromis du fait de la localisation, du volume ou de la structure de la lésion.	IV	C

*Impact de l'intervention sur la survie globale, **Impact de l'intervention sur la survie globale et le contrôle local (contrôle tumoral de la métastase opérée uniquement)

RECOMMANDATIONS POUR LA RADIOTHERAPIE

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est le traitement de choix des patients ayant un bon pronostic et un nombre limité de métastases cérébrales (3-5 lésions)	3-5 lésions: I	3-5 lésions: A
La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est le traitement de choix des patients ayant un bon pronostic et un nombre de métastases compris entre 6 et 10 (jusque 30 cc au total)	6-10 lésions: IV	6-10 lésions: C
Les doses et le fractionnement de l'irradiation stéréotaxique dépendent du volume de la métastase à traiter.	I	A
Si une marge est choisie, une marge de 1 mm autour du GTV est recommandée pour une irradiation stéréotaxique.	II	B
L'utilisation de marges de 3 mm autour du GTV n'est pas recommandée pour une irradiation stéréotaxique.	I	A
Une irradiation hypo-fractionnée stéréotaxique est préférée en cas de <ul style="list-style-type: none"> - métastase > 30 mm de plus grand diamètre - et/ou proximité d'un organe à risque - et/ ou irradiation antérieure - et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires) - s'il n'est pas possible de respecter les contraintes du monofractionnement 	IV	C
La dose en irradiation hypo-fractionnée stéréotaxique doit respecter un équivalent radiobiologique de 40 Gy minimum à l'isocentre.	I	A
L'irradiation encéphalique en totalité est responsable de toxicités neurocognitives qui doivent inciter à la différer le plus tardivement possible dans la prise en charge.	I	A
L'épargne hippocampique peut être proposée aux patients de bon pronostic.	II	B
L'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) doit être proposée chez les patients atteints de CBPC, quand la maladie est localisée et contrôlée.	I	C
L'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) peut être une option (versus IRM cérébrale/3 mois) chez les patients atteints de CBPC, quand la maladie est métastatique.	III	C

RECOMMANDATIONS POUR LES COMBINAISONS DE CHIRURGIE ET RADIOTHERAPIE

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
La radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou focale est le traitement de choix pour les lits opératoires.	I	B
L'apparition d'éventuelles nouvelles métastases cérébrales pourra être traitée par chirurgie ou par une nouvelle séquence de radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou par irradiation encéphalique totale (IET).	IV	C
Une surveillance active se discute avec prudence et dans des cas particuliers pour des exérèses en monobloc avec marge d'exérèse satisfaisante confirmée par des biopsies des berges, chez un patient compliant et si une IRM post-opératoire réalisée dans les 48 heures post chirurgie est disponible.	IV	C

RECOMMANDATIONS POUR LES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
Les pharmacothérapies systémiques représentent une option thérapeutique chez les patients a- ou paucisymptomatiques avec des lésions cérébrales de petit volume dans le but de retarder l'irradiation encéphalique totale.	IV	C
La capecitabine, les anthracyclines et les sels de platine peuvent apporter une nette contribution en termes de taux de réponse, alors que l'efficacité des taxanes semble atténuée dans le traitement de métastases de cancer du sein.	III	B
L'association capecitabine – lapatinib est une option pour le traitement de métastases cérébrales de cancer du sein HER2 positif.	II	B
Chez les patients atteints de CBNPC la pharmacothérapie systémique est une option, notamment les TKI anti-EGFR en cas d'adénocarcinome bronchique avec mutation EGFR ou les immunothérapies en cas de cancer épidermoïde.	II	B
Les thérapies TKI anti-EGFR, anti-ALK ou anti-ROS1 sont le traitement systémique standard en première intention chez les patients avec un CBNPC <i>EGFR</i> -muté ou <i>ROS1/ALK</i> -réarrangé et métastases cérébrales.	III	B
Les immunothérapies dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes pulmonaires sans driver peuvent représenter une option thérapeutique en cas de métastases cérébrales prétraitées et asymptomatiques.	II	C
En cas de métastase cérébrale de mélanome avec mutation BRAF, une combinaison anti-BRAF/anti-MEK ou une immunothérapie peuvent être utilisées.	IV	C
En cas de métastase cérébrale de mélanome sans mutation BRAF, une immunothérapie peut être utilisée (anti-PD1, anti-PD1 + anti-CTLA4). La combinaison anti-PD1 et anti-CTLA-4 est supérieure au traitement anti-PD1 seul.	II	B

RECOMMANDATIONS POUR LES ASSOCIATIONS RADIOTHERAPIE TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
Il n'est pas recommandé de suspendre l'immunothérapie pendant le traitement par radiothérapie.	II	B
Il est recommandé de respecter des fenêtres de 3 jours pour les inhibiteurs de BRAF en cas de radiothérapie normofractionnée et de 1 jour en cas de radiothérapie stéréotaxique.	IV	C
Les inhibiteurs de BRAF doivent être interrompus au moment d'une irradiation encéphalique totale.	III	C
Il est recommandé d'arrêter l'erlotinib ou le géfinitib en cas irradiation encéphalique totale.	I	A
En l'absence de données sur l'innocuité de la radiothérapie cérébrale concomitante au crizotinib, il est recommandé de suspendre le crizotinib 48h avant la radiothérapie cérébrale et de le reprendre 48 h après.	IV	C

RECOMMANDATIONS POUR LES SOINS DE SUPPORT

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
La survenue de crises d'épilepsie n'implique pas obligatoirement une progression tumorale, et d'autres causes sont à rechercher. En cas de modification des crises ou de leurs fréquences, un contrôle de l'imagerie cérébrale est justifié.	IV	C
Un traitement préventif des crises d'épilepsie n'est pas recommandé.	IV	C
Les traitements non inducteurs et non inhibiteurs enzymatiques sont à privilégier.	IV	C
Il est recommandé d'augmenter les doses d'un agent anti-épileptique avant d'envisager des combinaisons de traitements.	IV	C
La corticothérapie ne doit pas être systématique et doit être régulièrement ré-évaluée et utilisée à dose minimale nécessaire avec une prévention des effets secondaires.	IV	C
L'usage de corticoïdes pendant la radiothérapie a été retrouvé comme facteur pronostique négatif indépendant retentissant sur la survie de patients traités pour un glioblastome.	III	B
Le bevacizumab pourrait représenter une alternative aux corticoïdes dans certains cas notamment en cas de radionécrose.	III	B
Le dépistage au moins clinique des maladies thrombo-emboliques doit être systématique (ref ANOCEF MVTE).	IV	C
Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont recommandées contrairement aux anti-vitamines K (AVK) qui sont à éviter.	I	A
Il n'y a pas suffisamment de données concernant les nouveaux anticoagulants oraux et ils ne peuvent pas être recommandés dans la population de patients avec un cancer.	IV	C
Les objectifs de la rééducation (rééducation d'un déficit, amélioration de l'autonomie, diminution de la spasticité...) doivent être décrits de façon précise.	IV	C

RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
Une surveillance par IRM cérébrale tous les 3 mois au moins la première année après le traitement initial est recommandée.	IV	C

5- ABRES DECISIONNELS

Généralités

Indépendamment du nombre de métastases et du type histologique, il est nécessaire de discuter :

- d'une inclusion dans une étude
- d'une chirurgie à visée curative ou symptomatique (palliative), voire facilitatrice d'un autre traitement
- de l'indication d'une radiothérapie et de sa technique
- de l'ajout d'un traitement médical et de ses modalités
- d'un éventuel traitement purement palliatif.

Les dossiers doivent être idéalement discutés en réunion de concertation multidisciplinaire afin de ne pas méconnaître une possibilité thérapeutique étant donné la grande pluridisciplinarité et l'évolution constante des différentes approches.

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

La chirurgie et l'irradiation en conditions stéréotaxiques sont les 2 piliers du traitement focal des patients oligo-métastatiques sur le plan cérébral.

La chirurgie doit être systématiquement discutée en l'absence de cancer primitif connu après bilan d'extension, en l'absence 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.

Il est recommandé de discuter systématiquement le dossier en RCP dès qu'il existe une ou plusieurs métastases de 3 cm ou plus. La chirurgie doit en particulier être évoquée.

La place de l'irradiation encéphalique totale (IET) doit être discutée car elle reste une option qui peut présenter un intérêt dans certains cas 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 et al., 2009 ; Kocher et al., 2011 ; Soffietti et al., 2013).

Les indications de traitement systémique doivent prendre en compte le volume et le caractère symptomatique des métastases cérébrales. Depuis l'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie pour les adénocarcinomes bronchiques et les mélanomes, le statut moléculaire doit également être pris en compte dans le choix du traitement (Sperduto et al., 2017; Sperduto et al., 2017). Seul le traitement systémique à visée cérébrale est discuté dans les arbres décisionnels ci-dessous.

Les choix de traitement peuvent s'appuyer sur les facteurs:

- liés au patient: âge, index de Karnofsky (IK), état neurologique, comorbidités
- liés à la maladie neurologique: nombre de métastases cérébrales, topographie de la tumeur (zones dites fonctionnelles ou non, localisations superficielles ou profondes, fosse cérébrale postérieure), aspect en imagerie de la tumeur (lésion kystique, nécrose, œdème), taille (plus ou moins de 3 cm), délai entre la survenue de 2 événements tumoraux neurologiques
- liés à la maladie extracérébrale: maladie extracérébrale contrôlée ou évolutive
- liés au cancer: type et sous-type moléculaire, traitements déjà reçus par le patient
- souhait du patient

METASTASES PARENCHYMATEUSES DE CANCER DU SEIN**CANCER DU SEIN HER2+/RH+, HER2+/RH-, HER2-/RH+ (non triple négatif)****Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée**

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, voire jusque 10 si le volume total est inférieur ou égal à 30 cc.

- **1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc) métastases (accessibles à un traitement focal)**

RECOMMANDATIONS

- **Chirurgie puis irradiation du lit opératoire par Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)**
- **Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS)**

OPTIONS

- **Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois** si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible
- **Traitement systémique seul** selon le statut HER2
- **Chirurgie puis traitement systémique**
- **IET 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine (ou 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 (non privilégié)**

> 10 métastases**RECOMMANDATIONS**

- **Traitement systémique** selon le statut HER2
- **IET +/- boost** : éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après 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.

Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC non contrôlée

- 1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

métastases (accessibles à un traitement focal)

RECOMMANDATIONS

- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS)
- Chirurgie puis RMCS ou RHCS du lit opératoire
- Chirurgie puis traitement systémique selon le statut HER2
- Traitement systémique seul selon le statut HER2

OPTIONS

- IET 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine (ou 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine), éventuellement avec complément d'irradiation en conditions

> 10 métastases**RECOMMANDATIONS**

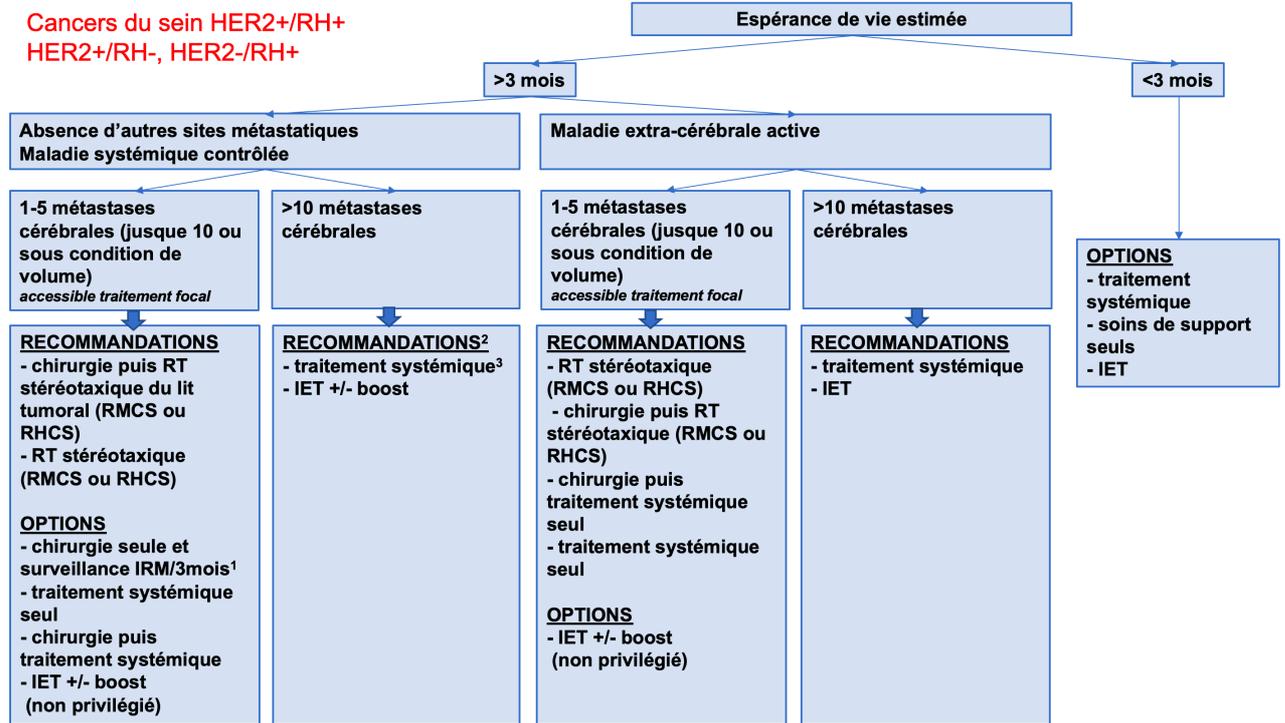
- Traitement systémique seul selon le statut HER2
- IET :

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.

Espérance de vie du patient estimée <3 mois**OPTIONS**

- Traitement systémique seul selon le statut HER2
- Soins de support adaptés
- 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.



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

1: si exérèse complète et patient compliant, et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible

2: à adapter selon les caractéristiques cliniques et le sous-type moléculaire

3: si patient asymptomatique et métastase de petit volume

CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF

Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée

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, voire jusqu'à 10 si le volume total est inférieur ou égal à 30 cc.

- **1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)**

RECOMMANDATIONS

- **Chirurgie puis Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS) du lit tumoral**
- **Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS)**

OPTIONS

- **Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois** si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible
- **Traitement systémique seul**
- **Chirurgie puis traitement systémique**
- **IET 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine (ou 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 (non privilégié)**

- **> 10 métastases**

RECOMMANDATION

- **IET** : éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après 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.

OPTIONS

- **Traitement systémique seul**

Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC non contrôlée

- 1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

RECOMMANDATIONS

- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS)
- Chirurgie puis Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS)

OPTIONS

- IET 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine ou en 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 (option non privilégiée)

- > 10 métastases

RECOMMANDATIONS

- IET +/- boost:

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.

OPTIONS

- Traitement systémique seul

Espérance de vie du patient estimée <3 mois

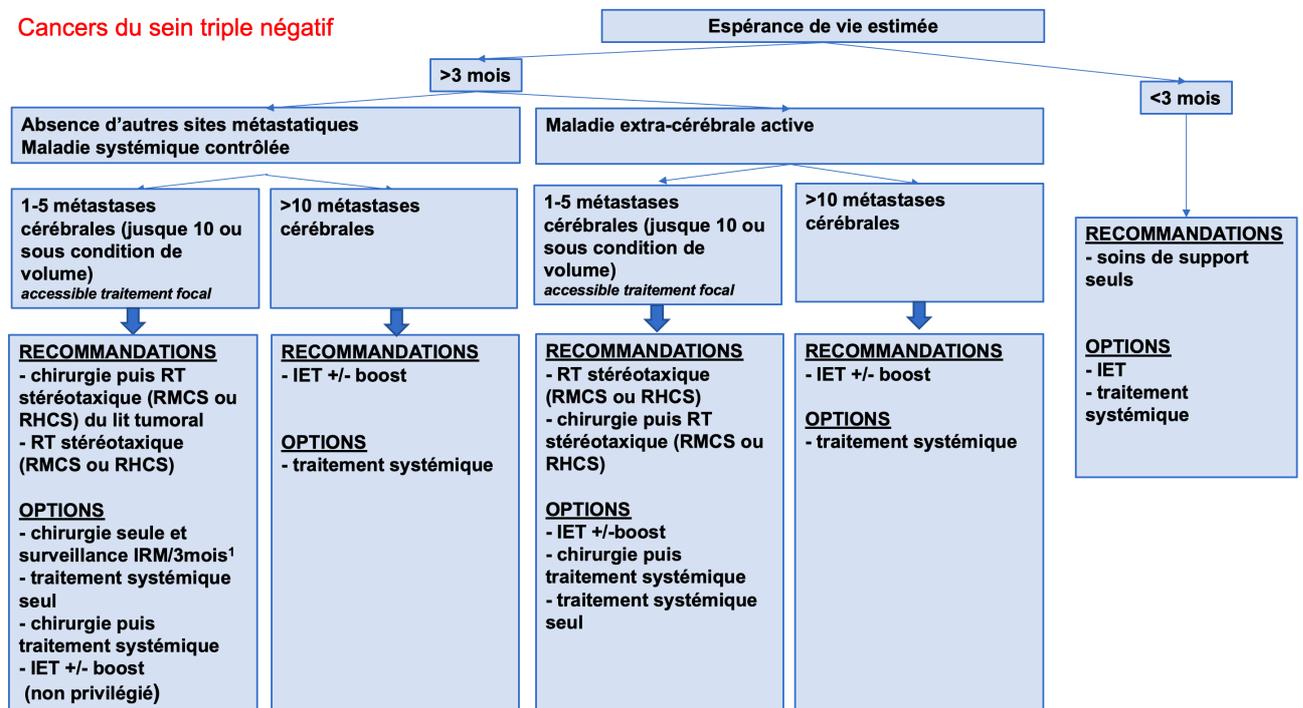
RECOMMANDATIONS

Soins de support adaptés

OPTIONS

- 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.
- Traitement systémique seul

Cancers du sein triple négatif



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

METASTASES PARENCHYMATEUSES DE CANCER DU POUMON**Carcinome pulmonaire non à petites cellules****Espérance de vie attendue du patient >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée**

- **1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)**

RECOMMANDATIONS

- **Chirurgie puis irradiation du lit opératoire par Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)**
- **Radiochirurgie (RMCS) ou RHCS**

OPTIONS

- **Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois** si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible
- **Traitement systémique** selon la biologie moléculaire de la tumeur
- **Chirurgie puis traitement systémique**
- **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 (option non privilégiée)**

- **> 10 métastases (non accessibles à un traitement focal)**

RECOMMANDATIONS

- **IET** : 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

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 seul** selon la biologie moléculaire de la tumeur

Espérance de vie attendue du patient >3 mois ET maladie extra-SNC non contrôlée

- **1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)**

RECOMMANDATIONS

- **Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)**
- **Traitement systémique** selon la biologie moléculaire de la tumeur
- **Chirurgie puis Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)** du lit opératoire
- **Chirurgie puis traitement systémique** selon la biologie moléculaire de la tumeur

OPTIONS

- **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 (option non privilégiée)

- **> 10 métastases**

RECOMMANDATIONS

- **IET** : 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

Espérance de vie 3-9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine

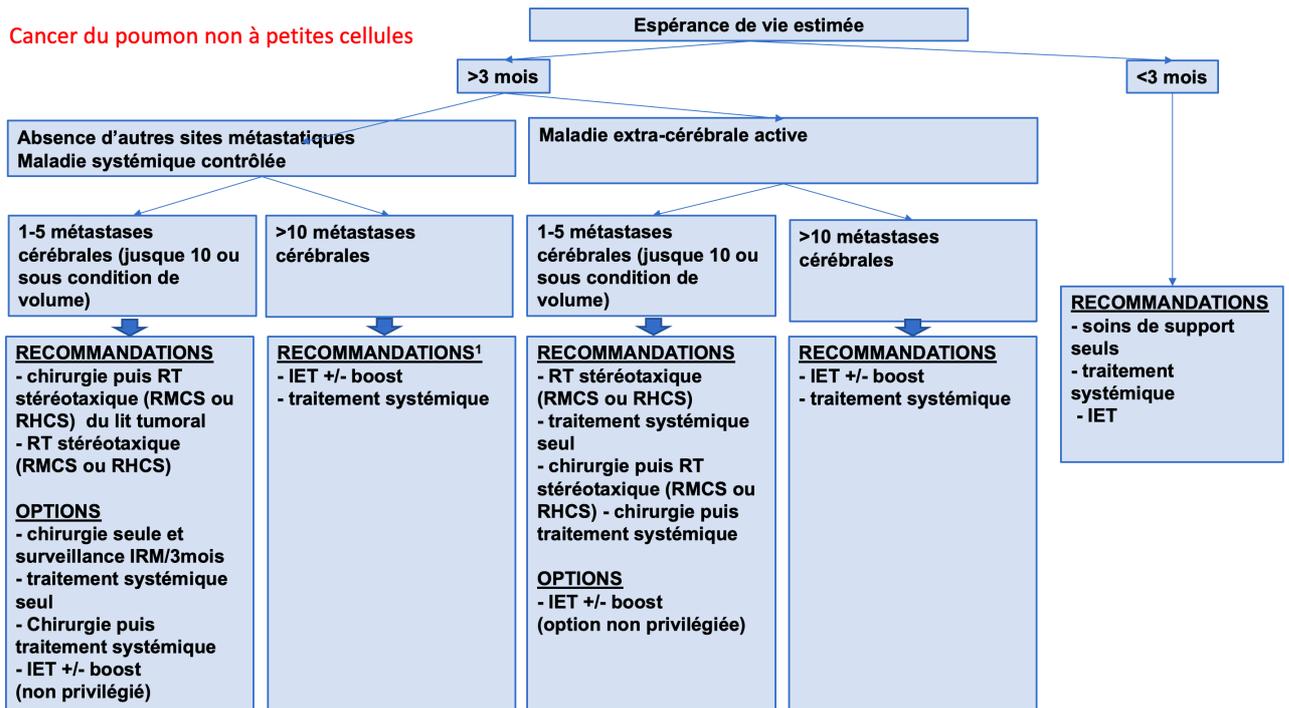
Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.

- **Traitement systémique** selon la biologie moléculaire de la tumeur

Espérance de vie attendue du patient <3 mois

RECOMMANDATIONS

- Soins de support adaptés
- Traitement systémique selon la biologie moléculaire de la tumeur
- 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.



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

1: à adapter selon les caractéristiques cliniques et le sous-type moléculaire

Carcinome pulmonaire à petites cellules**Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée**

- 1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

RECOMMANDATIONS

- **Si pas d'antécédent d'irradiation cérébrale prophylactique (IPC):**

IET 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 (option non privilégiée)

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.

- **Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)**

OPTIONS

- **Traitement systémique**

- > 10 métastases

RECOMMANDATIONS

- **si pas d'antécédent d'IPC: IET** 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 (option non privilégiée)

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.

OPTIONS

- **Traitement systémique**

Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC non contrôlée

- **1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)**

RECOMMANDATIONS

- **si pas d'antécédent d'IPC: IET** 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 (option non privilégiée)
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.
- **Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)**

OPTIONS

- **Traitement systémique**

- **> 10 métastases**

RECOMMANDATIONS

- **si pas d'antécédent d'IPC: IET** 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 (option non privilégiée)
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.

OPTIONS

- **Traitement systémique**

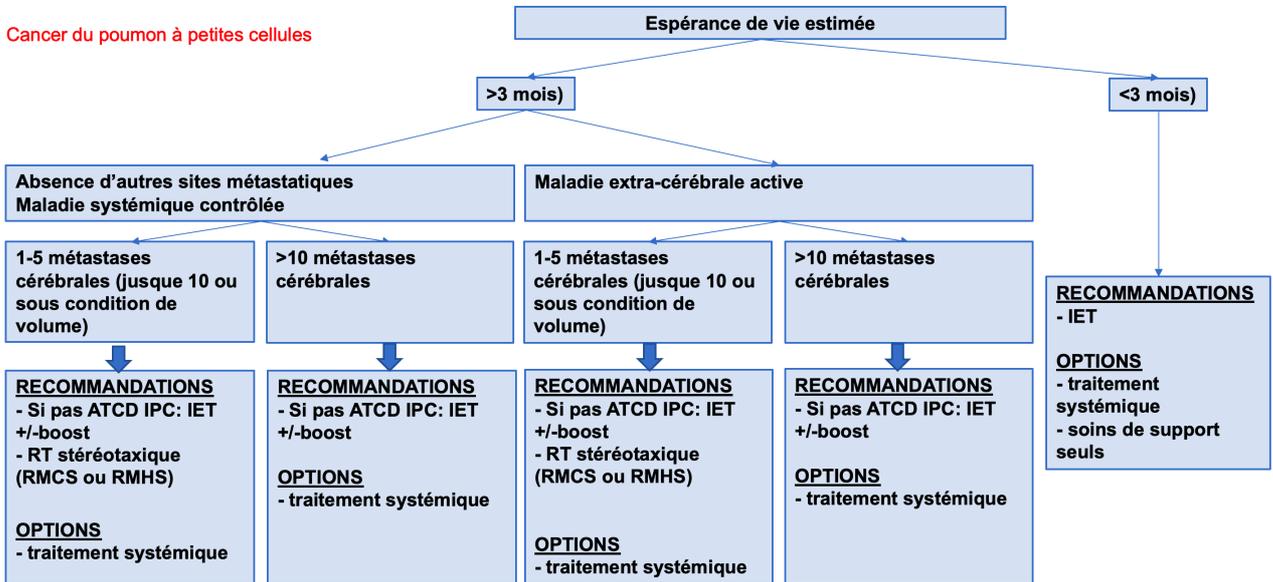
Espérance de vie du patient estimée <3 mois

RECOMMANDATIONS

- 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.

OPTIONS

- Traitement systémique
- Soins de support adaptés



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

METASTASES PARENCHYMATEUSES DE MELANOMES**Espérance de vie attendue du patient >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée**

- 1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

RECOMMANDATIONS

- Chirurgie puis irradiation du lit opératoire par Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)
- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)

OPTIONS

- Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible
- Traitement systémique

- > 10 métastases

RECOMMANDATIONS

- Traitement systémique

OPTIONS

- IET +/- boost : option non privilégiée

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.

Dans certains cas particuliers, un traitement focal à la demande de certaines métastases cérébrales peut être proposé (Gaudy-Marqueste et al., 2017).

Espérance de vie attendue du patient >3 mois ET maladie extra-SNC non contrôlée

- 1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

RECOMMANDATIONS

- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS) du lit tumoral
- Traitement systémique
- Chirurgie puis Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)

OPTIONS

- IET (option non privilégiée)

- > 10 métastases

RECOMMANDATIONS

- Traitement systémique

OPTIONS

- IET : 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 (option non privilégiée)

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.

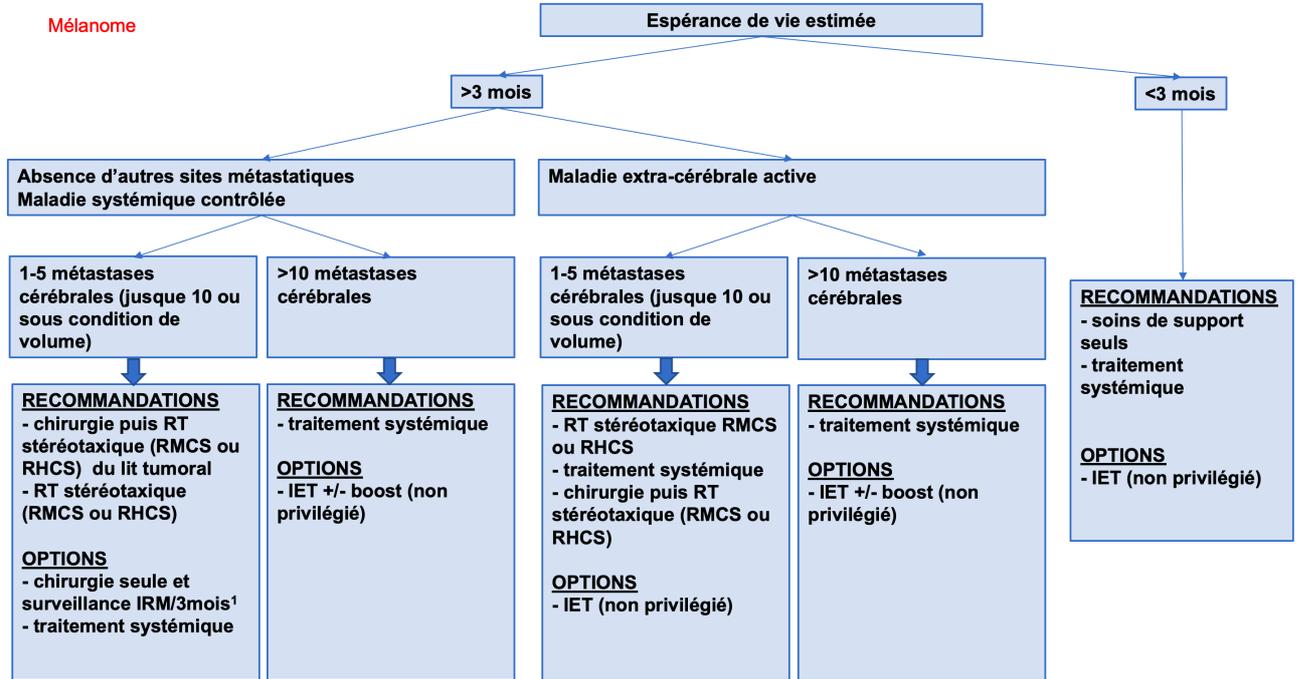
Espérance de vie attendue du patient <3 mois**RECOMMANDATIONS**

Soins de support adaptés

Traitement systémique

OPTIONS

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.



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

Surveillance

Contrôle local : contrôle de la (des) métastase(s) cérébrale(s) parenchymateuse(s) traitée(s).

Contrôle cérébral : contrôle du parenchyme cérébral y compris le(s) site(s) traité(s).

Il est **indispensable** de réaliser une **évaluation clinique et une IRM tous les 3 mois pendant au moins un an après traitement de métastase(s) cérébrale(s)**.

Les critères RANO BM sont recommandés pour évaluer la réponse au traitement (Lin et al., 2015).

6- ANNEXES

6.1. EPIDEMIOLOGIE

L'incidence précise des métastases cérébrales n'est pas connue mais semble être en augmentation. Les métastases de cancer pulmonaires représentent à eux seuls 40% des cas de métastases cérébrales, les cancers du sein 17% et les mélanomes environs 10%, viennent ensuite les cancers colorectaux et les cancers du rein (Tabouret et al., 2012).

Lors du diagnostic de tumeur d'emblée métastatique, des métastases cérébrales peuvent être observées au moment du diagnostic dans 28,2% des mélanomes, dans 26,8% des adénocarcinomes pulmonaires, 23,5% des cancers du poumon à petites cellules et 7,6% des cancers du sein (Cagney et al., 2017). Les médianes de survie pourraient augmenter de 10-20 mois avec les nouvelles thérapies systémiques, à 6 mois (2-14) pour les adénocarcinomes pulmonaires, à 6 mois (2-11) pour les cancers du poumon à petites cellules et 10 mois (3-10) pour les cancers du sein (Cagney et al., 2017).

6.1.1 Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer du sein

1.1 Incidence des métastases cérébrales

Une femme sur huit est atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie. Parmi ces femmes, 5 à 15 % présenteront une métastase cérébrale (Barnholtz-Sloan et al., 2004; Schouten et al., 2002; Davis et al., 2012).

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 et al., 1983). Ces données soulignent la sous-estimation du diagnostic.

L'incidence des métastases cérébrales varie selon le sous-type moléculaire de cancer du sein (Arslan et al., 2011; Kennecke et al., 2010; Lin et al., 2008; Heitz et al., 2009) :

- 25-46 % pour les cohortes de phénotype basal, triples négatives (HER2 non surexprimé (HER2-), récepteurs aux estrogènes négatifs (RE-) et récepteurs à la progestérone négatifs (RP-))
- 25-49 % pour les cohortes avec des tumeurs sur-exprimant HER2 (HER2 surexprimé, quel que 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).

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 et al., 2004; Evans et al., 2004)
- négativité des récepteurs aux œstrogènes (RE) (Slimane et al., 2004; Evans et al., 2004), statut triple négatif (RE-, RP-, HER2-) (Lin et al., 2008).
- sur-expression du récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) (Slimane et al., 2004; Brufsky et al., 2011; Lai et al., 2004; Kennecke et al., 2010; Clayton et al., 2004; Bendell et al., 2003)
- présence de métastases extra-cérébrales (pulmonaires, hépatiques et lymphatiques), nombre de sites métastatiques extra-cérébraux et localisation des métastases extra-cérébrales (Slimane et al., 2004; Evans et al., 2004).
- délai court entre le diagnostic de cancer et celui de la maladie métastatique (Pestalozzi et al., 2006)
- taux pré-thérapeutique de lactate déshydrogénase (LDH) élevé (Ryberg, et al. 2005).

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 et al., 2013) :

- 27,5 mois (15.7-44.8) pour les cohortes avec des tumeurs triples négatives
 - 35,8 mois (13.4-69.2) pour les cohortes avec des tumeurs surexprimant HER2
 - 54,4 mois (23.0-92.6) pour les cohortes avec des tumeurs lumineales A
- 47,4 mois (26,3-70,5) pour les cohortes avec des tumeurs lumineales B.

1.4 Pronostic

Les facteurs identifiés comme de bon pronostic au moment du diagnostic de métastases cérébrales sont (Diener West et al., 1989 ; Altundag et al., 2007 ; Sperduto et al., 2012) :

- âge jeune (<60 ans)
- ECOG-Performance Status (PS) favorable
- sous-type moléculaire : sous type de tumeur RH+ et/ou surexprimant HER2
- métastase cérébrale unique
- maladie systémique contrôlée.

1.5 Survie

Les médianes de survie globale vont de 3 à 25 mois à partir du diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) (Sperduto et al., 2013):

- 7,3 mois (4,9-9,5) pour les cohortes avec des tumeurs triples négatives
- 17,9 mois (13,4-22,9) pour les cohortes avec des tumeurs HER2 positives
- 10,0 mois (7,4-19,5) pour les cohortes avec des tumeurs lumineales A
- 22,9 mois (16,1-29,5) pour les cohortes avec des tumeurs lumineales B.

6.1.2 Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer broncho-pulmonaire

2.1 Incidence des métastases cérébrales

Les métastases cérébrales sont particulièrement fréquentes au cours de l'évolution de la maladie dans les cancers bronchiques. Ils sont en effet à l'origine de 40-50 % de toutes les métastases cérébrales (Nussbaum et al., 1996). Dans 48% des cas les métastases cérébrales sont synchrones. Le délai médian entre le diagnostic du cancer de poumon et l'apparition des métastases cérébrales est de 11 mois dans le cas de métastases métachrones. Dans 51% des cas de patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire, les métastases cérébrales sont la seule localisation métastatique (Berghoff et al., 2016). L'incidence est en augmentation car la survie globale des patients est améliorée en raison de meilleurs traitements systémiques et des progrès des moyens diagnostiques en neuro-imagerie.

Une IRM cérébrale, ou au minimum un scanner cérébral avec injection en cas de contre-indication à l'IRM, doit systématiquement être réalisé dans le bilan d'extension initial des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et est à recommander chez tous les patients avec un carcinome non à petites cellules (CBNPC) (Novello et al., 2016). Celui-ci est particulièrement important dans le cas d'une maladie localisée ou localement avancée ou lorsqu'un traitement radical est proposé (Eberhardt et al., 2015).

Carcinome bronchique non à petite cellule (CBNPC)

Dix-sept pourcents des patients avec une maladie avancée ont des métastases cérébrales d'emblée (Moro-Sibilot et al., 2015). La prévalence varie de 13% à 30 % au cours de l'évolution de la maladie suivant les études (Schouten et al., 2002; Mujoomdar et al., 2007). L'incidence de métastases cérébrales est de 24% en cas de mutation *EGFR* et de 30% en cas de remaniement *ALK* (Rangachari et al., 2015 ; Shaw et al., 2013).

Carcinome bronchique à petite cellule (CBPC)

Vingt-quatre pourcent des CBPC présentent des métastases cérébrales au diagnostic lorsqu'une IRM cérébrale est réalisée (Seute et al., 2008). Cinquante pourcents des patients qui ne reçoivent pas d'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) développeront des métastases cérébrales, généralement dans les 2 ans (Seute et al., 2008 ; Aupérin et al., 1999). L'IPC réduit le risque de métastases cérébrales à 3 ans de 58.6% à 33.3% (Aupérin et al., 1999).

2.2 Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales

La classification TNM et le type histologique sont les principaux facteurs de risque. Le risque est deux fois plus élevé chez les patients atteints d'un CPC par rapport au CBNPC (Goncalves et al., 2016). Pour les patients atteints d'CBNPC, le risque est plus important que pour les patients atteints d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde (Bajard et al., 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 (Andre et al., 2001). Jusqu'à 68% des patients avec un CBNPC localement avancé avec atteinte ganglionnaire multiple présentent des métastases cérébrales au cours de l'évolution de la maladie (Wang et al., 2008).

Le rôle des altérations moléculaires n'est pas clairement établi. La longue survie des patients *EGFR*-mutant ou *ALK*-réarrangé (Rangachari et al., 2015), et l'incapacité des thérapies actuelles à franchir la barrière hémato-encéphalique (Omuro et al. 2005 ; Lee et al., 2010 ; Jamal-Hanjani et al., 2012 ; Zhao et al., 2013) sont des facteurs confondants qui peuvent expliquer le risque élevé de métastases cérébrales dans la population des CBNPC (Iuchi et a., 2015).

La présence d'une leucoaraïose pourrait être un facteur de risque de développer des métastases cérébrales dans la population de patients avec un cancer du poumon (Hayashi et a., 2017).

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 et al., 1999).

Dans les CBNPC de stade III traités, le risque de survenue de métastases cérébrales à 1 an est de 18 % (Gore et al., 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 et al., 2013).

2.4 Pronostic

Les facteurs de mauvais pronostic au moment du diagnostic de métastases cérébrales sont décrits ci-dessous (Sperduto et al., 2012):

- Absence de contrôle de la tumeur primitive
- Performance status ≥ 2
- Age ≥ 60 ans
- Nombre de métastases cérébrales ≥ 3
- Histologie de type non-adiénocarcinome (Harada et al., 2016 ; Bae et al., 2015)
- Sexe masculin
- Absence d'altération moléculaire (EGFR / ALK) (Sperduto et al., 2016)
- CBPC

2.5 Survie

La survie moyenne après le diagnostic de métastases cérébrales est de 6 mois (2-14) pour les adénocarcinomes pulmonaires, 6 mois (2-11) pour les cancers du poumon à petites cellules (Cagney et al., 2017). La survie médiane chez les patients avec une altération moléculaire est supérieure à 18 mois (Peters et al., 2016). La survie peut atteindre jusqu'à 48 mois chez les patients présentant une altération *EGFR* ou *ALK* (Sperduto et al., 2016).

6.1.3 Métastases cérébrales parenchymateuses de mélanome

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 atteindre jusqu'à 70 % voire 90 %.

Le cerveau apparaît comme le site métastatique initial dans 15 à 25 % des cas.

(Bedikian et al., 2011 ; Davies et al., 2011 ; Carlino et al., 2012, Forschner et al., 2016).

3.2 Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales

Les potentiels facteurs de risque sont décrits ci-dessous:

(Bedikian et al., 2011 ; Davies et al., 2011; Zakrewski et al., 2011; Carlino et al., 2012; Jakob et al., 2012; Qian et al., 2013 ; Gumusay et al., 2014):

- taux élevé de LDH
- indice de Breslow élevé
- présence de plus de 2 sites viscéraux métastatiques
- mutations *BRAF* ou *NRAS*

- localisation du mélanome primitif : tête et cou, muqueuse orale
- caractère ulcéré du mélanome primitif
- sexe masculin

3.3 Délai médian de survenue après le diagnostic du primitif

Le délai médian de survenue de la ou des métastase(s) cérébrale(s) varie de 2 à 4 ans (Bedikian et al., 2011 ; Davies et al., 2011 ; Carlino et al., 2012).

3.4 Pronostic

Les facteurs associés à un mauvais pronostic au diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) sont les suivants (Raizer et al. 2008; Bedikian et al., 2011; Davies et al., 2011; Zakrzewski et al., 2011; Carlino et al., 2012):

- nombre de métastases cérébrales >3
- symptômes neurologiques
- présence de métastases extra-crâniennes
- mauvais état général (IK ou PS)
- taux élevé de LDH
- âge > 65 ans

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 essais thérapeutiques ou séries utilisant de nouvelles approches (BRAF et MEK inhibiteurs seuls ou anticorps anti -PD-1 et anti-CTLA-4) chez des patients sélectionnés, ces médianes de survie globale peuvent s'étendre de 4 à 24 mois (Bedikian et al., 2011 ; Davies et al., 2011 ; Carlino et al., 2012 ; Long et al., 2012 ; Margolin et al., 2012 ; Dummer et al., 2013 ; Fennira et al., 2014 ; Goldberg et al., 2016; Vecchio et al., 2014; Davies et al., 2017; Long et al., 2018; Tawbi et al., 2018). Ainsi, la survie semble augmenter avec les associations de thérapies ciblées (survie a 1 an de 46% avec une association de BRAF et MEK inhibiteurs), et les nouvelles immunothérapies (anticorps anti PD1 et surtout association anti PD1 anti CTLA4 conférant plus de 80% de survie a 1 an), mais ne peut être encore bien chiffrée du fait d'un recul insuffisant.

L'utilisation de la bithérapie dabrafenib et tramétinib ciblant BRAF et MEK seule, chez des patients ayant un mélanome BRAF V600E muté, sans recours à la radiothérapie stéréotaxique d'emblée, a permis ainsi d'obtenir des médianes de survie supérieures à 10,1

mois pouvant atteindre 24,9 mois selon les caractéristiques des patients dans une étude prospective multicentrique (Davies et al., 2017). Les anti PD1 en monothérapie, dans des séries rétrospectives permettraient d'obtenir une médiane de survie aux alentours de 12 mois pour des patients avec métastases cérébrales asymptomatiques (Parakh et al., 2017). Des associations ont également été rapportées avec des résultats intéressants (Long et al., 2018; Tawbi et al., 2018). D'autres études rétrospectives suggèrent que l'utilisation de l'irradiation stéréotaxique de façon concomitante aux thérapies ciblées ou aux anti PD1 pourrait permettre d'augmenter ces médianes de survie aux alentours de 20 mois (Gaudy Marqueste et al., 2006; Ahmed et al., 2016; Choong et al., 2017; Tétu et al., 2019 sous presse).

6.2 IMAGERIE DES METASTASES CEREBRALES

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)**.

6.2.1 Diagnostic et suivi des métastases en IRM

- 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 écho de gradient.

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.

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 si 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.

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 en Echo de Gradient plutôt que des séquences 2D 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 et al., 1994; Bluml et al., 1996).

Actuellement, les patients peuvent bénéficier de bilans 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 et al., 2007; Trattng et al., 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 et al., 2009; Nagao et al., 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 (Komada et al., 2008; Kato et al., 2009).

Des 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 et al., 2011; Kato et al., 2009).

Il est à noter que l'intérêt des séquences 3D repose essentiellement sur la détection de lésions de petite taille inférieure ou égale à 5 mm. La caractérisation des lésions de tailles supérieures à 5 mm serait identique selon qu'on utilise les séquences 3D ou 2D (Kadaka et al., 2007).

Ordre des séquences

L'ordre des séquences est 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.

Dose de gadolinium

De nombreuses études ont rapporté l'intérêt d'utiliser des doubles voire triples doses de contraste pour les détections des petites métastases (Van Dijk et al., 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 et al., 2012; Rowley et al., 2008).

Intérêt de la séquence de diffusion

De nombreuses études ont démontré son intérêt dans la pathologie tumorale encéphalique grâce aux informations qu'elle permet d'obtenir sur la cellularité tumorale, permettant d'aider au diagnostic différentiel entre prolifération tumorale (diminution du compartiment extracellulaire) et œdème périlésionnel (augmentation du compartiment extra cellulaire). Il a été décrit une restriction de la diffusion dans les métastases en particulier du sein, du poumon, du colon et du testicule (Duygulua et al., 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 et al., 2012).

Intérêt des séquences FLAIR après injection de produit de contraste

Un hypersignal du liquide cérébrospinal sur la séquence FLAIR est évocateur de métastases leptoméningées (Chen et al., 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 cérébro spinal) (Chen et al., 2012).

6.2.2 Imagerie 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 ne dispense 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 et al., 2013).

Les scintigraphies conventionnelles utilisant des traceurs de l'activité mitochondriale comme le 99mTc-Sestamibi et la 99mTc terofosmin ainsi que le Thallium 201 ont toutes montré une fixation intense en cas de métastases cérébrales (Shinoura et al., 2006, Aktolum et al., 1992). Ces examens semblent présenter un intérêt dans le diagnostic différentiel de radionécrose (Matsunaga et al., 2013). Les possibilités de fusion d'images avec l'IRM ou la TDM devraient permettre d'en améliorer l'efficacité (Ceccin et al., 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 et al., 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 et al., 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 et al., 2012).

Le Fluorodesoxyglucose ne présente quant à lui qu'un intérêt très limité dans cette indication (Belohlavek et al., 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 et al., 2002). Enfin la détection d'une lésion tumorale sous-jacente à une hémorragie cérébrale a aussi

été décrite en scintigraphie conventionnelle (Alexiou et al., 2006).

6.2.3 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 et al., 2013). L'incidence varie de 2 à 22% pour les radionécroses radiologiques et 1 à 14% pour celles qui sont asymptomatiques (Telera et al., 2013, Minniti et al., 2011, Stockham et al., 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 et al., 2013). La place de l'examen clinique semble importante puisque l'absence de symptôme serait en faveur d'une radionécrose (Stockham et al., 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 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 et al., 2013). Il n'y a pas de traitement définitif de la radionécrose, les corticoïdes, le bevacizumab (Stockham et al., 2013, Levin et al., 2011, Lubelski et al., 2013), sont les traitements de référence, la chirurgie est parfois une option (Stockham et al., 2013). Des arbres décisionnels de traitement ont été proposés après une enquête américaine sur les radionécroses (Stockham et al., 2013).

Niveau d'évidence et grade de recommandation en imagerie chez les patients atteints de métastases cérébrales selon les critères définis par l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) scientific task forces, Brainin 2004.

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
L'examen de référence est l'imagerie par résonance magnétique (IRM).	IV	C

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.	IV	C
Une IRM cérébrale, ou au minimum un scanner cérébral avec injection en cas de contre-indication à l'IRM, doit systématiquement être réalisé dans le bilan d'extension initial des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et est à recommander chez tous les patients avec un carcinome non à petites cellules (CBNPC).	II	A
La place de la scintigraphie et de la tomographie par émission de positon (TEP) est très limitée dans la recherche de métastases cérébrales.	III	B

6.3 ANALYSE HISTOLOGIQUE ET MOLECULAIRE

Les objectifs principaux du pathologiste sont 1) orienter le clinicien dans la recherche de la tumeur primitive si la métastase cérébrale est révélatrice de la maladie et 2) rechercher 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.

6.3.1 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.

6.3.2 Diagnostic anatomopathologique

La corrélation anatomo-clinique (âge, antécédents, tabagisme, aspect à l'imagerie ...) est nécessaire pour réduire le spectre des diagnostics envisageables (Becher et al., 2006). Le

diagnostic de métastase cérébrale repose essentiellement sur l'analyse histopathologique standard avec une coloration HES de routine qui permet :

- de confirmer le caractère secondaire de la tumeur
- de rechercher des éléments de différenciation architecturaux et/ou cytologiques permettant d'orienter le diagnostic : carcinome (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à petites/grandes cellules avec différenciation neuroendocrine), mélanome, lymphome ou sarcome. L'étude immunohistochimique (IHC) complémentaire permet de confirmer le diagnostic et d'orienter vers l'origine du cancer. Habituellement, la métastase reproduit l'aspect histopathologique et le profil IHC de la tumeur primitive avec parfois un degré de différenciation moindre.
- de rechercher des éléments pronostiques ou prédictifs : tests « compagnon » des thérapies ciblées ou de l'immunothérapie, recherche d'une dissémination leptoméningée, évaluation de la radionécrose.

Devant une métastase cérébrale d'adénocarcinome sans antécédent carcinologique connu, l'étude IHC adaptée aux hypothèses diagnostiques reste l'outil le plus performant pour préciser l'origine (Lesimple et al., 2003. Becher et al., 2006; Preusser et al., 2012).

Il convient de rechercher en 1^{ère} intention une **origine broncho-pulmonaire** (Figure 1) par une étude IHC comprenant TTF-1 (thyroid transcription factor), marqueur des tissus d'origine pulmonaire et thyroïdienne (Lesimple et al., 2003; Becher et al., 2006). Néanmoins, l'absence d'expression de TTF-1 n'élimine pas une métastase cérébrale d'un adénocarcinome broncho-pulmonaire, car l'expression de TTF-1 n'est pas toujours conservée entre la tumeur primitive et la métastase cérébrale et surtout, jusqu'à 20% des adénocarcinomes broncho-pulmonaires ne l'expriment pas. En l'absence de positivité de TTF-1, le profil IHC attendu des adénocarcinomes d'origine broncho-pulmonaire est une expression de la CK7 et une absence d'expression de CDX2 ; cependant ce profil est observé dans de nombreuses autres tumeurs primitives, notamment les adénocarcinomes mammaires.

Si une métastase d'un **adénocarcinome mammaire** est suspectée, le diagnostic peut être appuyé par l'expression de la mammaglobine ou de GCDFP15. GATA3 est un marqueur très sensible pour confirmer une origine mammaire, et peut s'avérer utile en particulier devant un carcinome mammaire triple négatif (Wendroth et al., 2015). L'expression des récepteurs hormonaux (récepteurs aux estrogènes (RE) et récepteurs à la progestérone (RP)) est recherchée à visée diagnostique (bien qu'elle ne soit pas spécifique car observée dans les adénocarcinomes de l'ovaire, de l'endomètre et du poumon chez la femme) mais surtout à visée théranostique (Becher et al., 2006 ; Preusser et al., 2012). La surexpression de la protéine HER2 (reflet d'une

amplification de l'oncogène HER2/cERBB2) est recherchée uniquement à visée théranostique. Des discordances entre le statut HER2 (surexpression/amplification) de la tumeur primitive et celui de la métastase cérébrale étant parfois observées, le statut HER2 est évalué de manière systématique dans les localisations secondaires (Preusser et al., 2012). En cas d'expression IHC modérée de HER2, une FISH ou SISH dirigée contre le gène HER2 sera réalisée afin d'affirmer ou d'infirmer la présence d'une amplification de ce dernier selon les dernières recommandations de l'ASCO (Wolff A et al, JCO 2018).

Devant un profil IHC CK7-/TTF1-, une **origine digestive** sera suspectée et confortée par une positivité de CDX2. CDX2 est un marqueur très sensible des adénocarcinomes d'origine colorectale ; il peut aussi être exprimé par les adénocarcinomes oesogastriques et pancréato-biliaires.

Devant une métastase de **carcinome à différenciation épidermoïde**, le diagnostic peut être confirmé par la mise en évidence d'une expression des cytokératines CK5/6 et CK34βE12 et/ou d'une expression de la protéine p40 (plus spécifique que p63) (Reis-Filho, 2008). Il n'existe cependant pas d'outil IHC permettant de préciser l'origine de la métastase, pulmonaire, ORL ou autre.

Lorsqu'une métastase de carcinome présente des éléments de **différenciation neuroendocrine**, l'étude IHC recherchera une expression en « dots » de la pancytokératine AE1/AE3, et une expression des marqueurs neuro-endocrines, tels que la chromogranine A ou B, la synaptophysine et CD56. 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.

L'utilisation des anticorps anti-MART-1/melan-A, anti-PLN2, anti SOX10 ou anti-HMB45 est préconisée pour confirmer le diagnostic de **mélanome** ; la protéine S100, plus sensible (exprimée par plus de 90% des tumeurs mélanocytaires) est aussi marqueur glial, et présente donc un intérêt plus limité (Becher et al., 2006).

Devant une métastase de **tumeur indifférenciée**, l'orientation diagnostique repose sur un panel IHC comprenant, en première intention, une pancytokératine (KL1 ou AE1/AE3, en faveur d'un carcinome), CD45 (en faveur d'un lymphome), HMB45 MelanA et SOX10 (en faveur d'un mélanome), desmine (en faveur d'un sarcome) et enfin, GFAP et OLIG2 (afin d'éliminer une tumeur primitive (gliale) du SNC) (Figure 1).

S'il existe une expression IHC des cytokératines (carcinome), une origine broncho-pulmonaire est la plus probable et ce, quel que soit le sexe. La démarche diagnostique consiste à rechercher la présence de mucines et l'expression de TTF-1 (en faveur d'un adénocarcinome pulmonaire) et l'expression de CK5/6 et p40 (en faveur d'un carcinome épidermoïde). Selon les recommandations proposées en oncologie thoracique, la négativité de CK5/6 et de p40 permet d'éliminer un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde (Travis et al., 2013). 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 (endomètre).

Il faut garder à l'esprit qu'il n'existe pas de marqueur absolu et que le diagnostic final repose sur un faisceau d'arguments, ce d'autant que les métastases peuvent présenter des immunophénotypes aberrants (Lesimple et al., 2006; Becher et al., 2006).

Aussi, dans les cas où le diagnostic différentiel est difficile entre une tumeur primitive du SNC et une localisation secondaire, il est important de connaître l'existence de réactivités croisées, telles que celle observée entre la GFAP et les cytokératines AE1/AE3 (détection aberrante de la GFAP par l'anticorps anti-AE1/AE3). Par ailleurs, il faut savoir que le CD56 (N-CAM), dont l'expression est recherchée dans les tumeurs neuro-endocrines, est également exprimé par les tumeurs primitives du SNC (Drlicek et al., 2004; Lesimple et al., 2003; Becher et al., 2006).

Par ailleurs, TTF1, utile dans le diagnostic des adénocarcinomes d'origine broncho-pulmonaire, est également exprimé par les tumeurs de la post-hypophyse et les carcinomes d'origine thyroïdienne. Enfin, les gliomes chordoïdes du troisième ventricule expriment TTF1 et EMA (epithelial membrane antigen, marqueur épithélial), ce qui peut prêter à confusion d'autant que ces tumeurs ont volontiers un aspect épithélioïde pouvant en imposer pour la métastase d'un carcinome.

GATA3 est un outil sensible pour diagnostiquer une tumeur d'origine mammaire, mais peu spécifique, car également exprimé par les carcinomes d'origine urothéliale, cutanée, parathyroïdienne (Conner et al., 2015).

CDX2 est utile pour confirmer une origine digestive mais son expression peut être observée dans les carcinomes ovariens mucineux et endométrioïdes ainsi que dans les adénocarcinomes broncho-pulmonaires mucineux (Conner et al., 2015).

Niveau d'évidence et grade de recommandation en anatomopathologie chez les patients atteints de métastases cérébrales selon les critères définis par l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) scientific task forces, Brainin 2004.

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
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.	IV	C
La corrélation anatomo-clinique (âge, antécédents, tabagisme, aspect à l'imagerie ...) et la coloration HES sont nécessaires pour réduire le spectre des diagnostics envisageables.	IV	C
L'étude immunohistochimique (IHC) complémentaire permet de confirmer le diagnostic morphologique, d'orienter vers l'origine du cancer et la prise en charge.	IV	C
La liste des biomarqueurs à rechercher est fonction de l'origine de la métastase et des thérapeutiques disponibles.	IV	C
La recherche des biomarqueurs moléculaires doit être prescrite par le pathologiste.	IV	C

6.3.3 Biopathologie moléculaire

Le pathologiste doit prescrire la recherche de 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/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-tests-moleculaires/Les-tests-ou-marqueurs-determinant-l-acces-a-des-therapies-ciblees>).

Dans le cas de métastases d'origine pulmonaire, la recherche de mutation du gène *EGFR* ou de réarrangement des gènes *ALK*, *ROS1* et *BRAF (V600E)* doit être réalisée du fait de l'existence de thérapeutiques ciblant ces altérations.

Dans le cas de métastases cérébrales de mélanome, les patients doivent bénéficier d'une recherche de mutation *BRAF V600*.

Dans le cancer du sein, une recherche d'amplification du gène *HER2* est nécessaire.

En pratique, compte tenu du tropisme de ces trois cancers (adénocarcinome pulmonaire, adénocarcinome mammaire et mélanome) 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, quel que soit le sexe, l'âge ou le statut tabagique du patient.

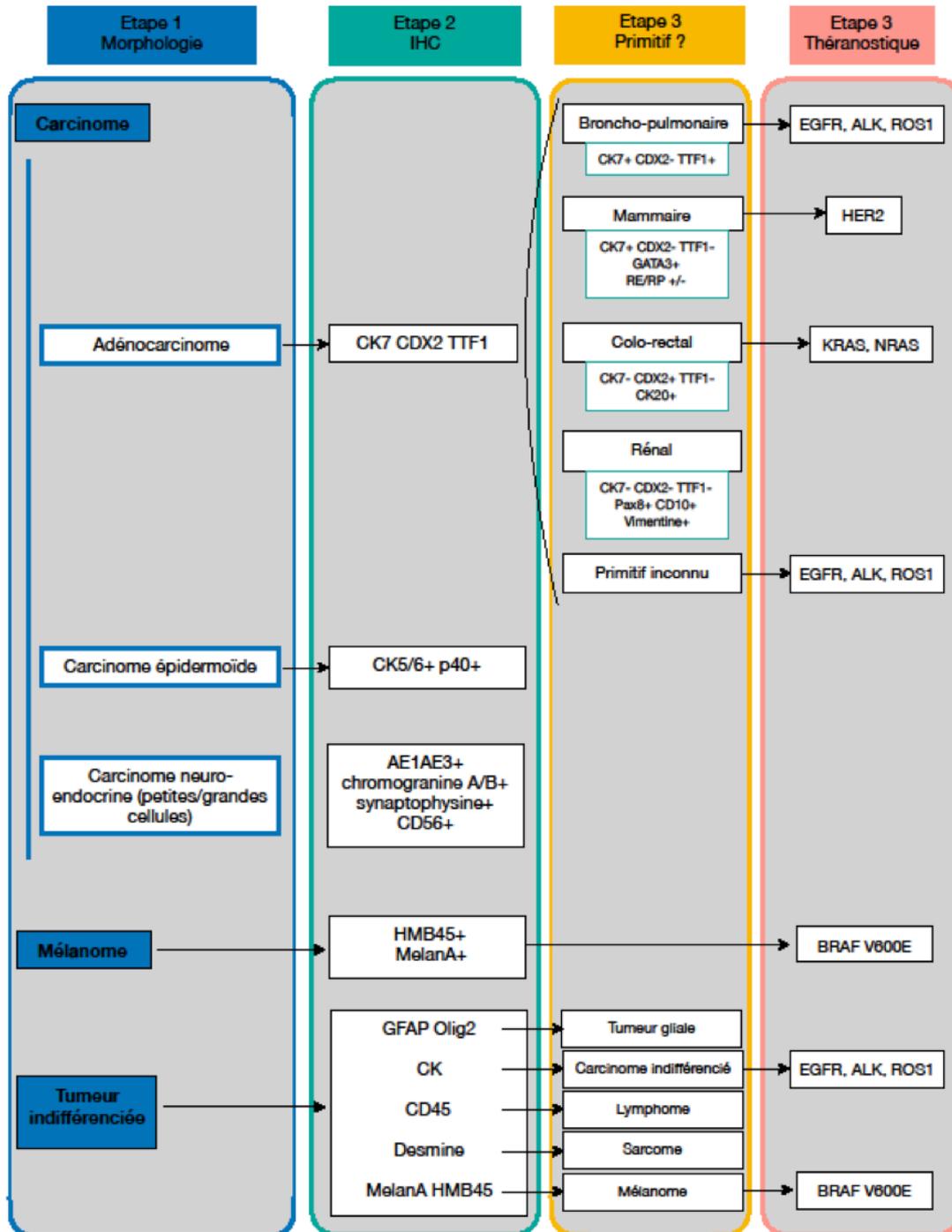
Dans le cadre des programmes annuels « biomarqueurs émergents de l'INCA », l'analyse d'autres biomarqueurs peut également être réalisée de façon systématique par les plateformes de biologie moléculaire et conditionner l'accès à des essais cliniques : mutations *BRAF*, *HER2*, *PI3KCA*, *KRAS* dans le 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/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Essais-cliniques-et-therapies-ciblees>).

Niveau d'évidence et grade de recommandation en biologie moléculaire chez les patients atteints de métastases cérébrales selon les critères définis par l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) *scientific task forces*, Brainin 2004.

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
Dans le cas de métastases d'origine pulmonaire, la recherche de mutation du gène <i>EGFR</i> ou de réarrangement des gènes <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> et <i>BRAF (V600E)</i> doit être réalisée.	I	A
Dans le cas de métastases cérébrales de mélanome, les patients doivent bénéficier d'une recherche de mutation <i>BRAF V600</i> .	I	A
Dans le cas de métastases cérébrales de cancer du sein, les patients doivent bénéficier d'une recherche de surexpression du récepteur Her2 (ou d'une recherche d'amplification du gène <i>HER2</i>) et d'une recherche de récepteurs hormonaux (oestrogène et progestérone).	I	A

Figure 1: Démarche diagnostique devant une métastase cérébrale intégrant les données immunohistochimiques et la recherche de marqueurs théranostiques.

D'après Brain Tumor Pathol. 2017 Jan;34(1):8-19. Histopathologic diagnosis of brain metastases: current trends in management and future considerations



6.4 CHIRURGIE

La chirurgie représente un traitement local efficace chez les patients atteints de métastases cérébrales, particulièrement pour les lésions volumineuses, responsables d'un effet de masse et symptomatiques. La résection chirurgicale d'une métastase cérébrale unique associée à une irradiation encéphalique totale (IET) est associée à une amélioration significative de la survie globale, avec un niveau de preuve de type 1, comparée à la IET seule chez les patients présentant un état général conservé et une maladie extra-cérébrale limitée (Kalkanis et al. 2010). En effet, en 1990, Patchell et al. ont publié une étude randomisée de phase III (48 patients) comparant chirurgie plus IET (25 patients) vs IET seule (23 patients), en étudiant les taux de survie et de récurrence locale (Patchell et al., 1990). Dans cette étude, la chirurgie associée à une IET comparée à la IET seule entraînait une réduction du taux de récurrence locale de 52% à 20%, une amélioration de la survie globale de 15 à 41 semaines et un allongement de la durée d'indépendance fonctionnelle de 8 à 38 semaines (Patchell et al., 1990) (Tableau 1). Une autre étude randomisée de phase III portant sur 63 patients a également rapporté une amélioration de la survie globale (12 vs 7 mois) chez les patients atteints d'une métastase unique présentant un indice de Karnofsky >50 et une maladie extra-cérébrale contrôlée (Vecht et al., 1993). Ces deux études montraient que la chirurgie améliorait la survie globale, le contrôle local et la durée d'indépendance fonctionnelle comparée à la IET seule. Une troisième étude randomisée de phase III similaire ne retrouvait pas d'amélioration significative de la survie globale dans le bras chirurgie plus IET vs IET seule. Cependant dans cette étude seulement 21% (vs >60% dans les essais sus-cités) des patients avaient une maladie extra-encéphalique contrôlée, et le bilan neuroradiologique ne comprenait pas d'IRM rendant incertain le caractère unique de la métastase cérébrale (Mintz et al., 1996). Cependant, malgré l'amélioration des techniques et des modalités de résection, la chirurgie seule est associée à un taux de rechute locale important (Patchell et al., 1998, Kocher et al., 2011). La réalisation d'une IET adjuvante après un traitement local permet une amélioration significative du contrôle local et du contrôle intra-crânien mais est associée à une détérioration cognitive et de la qualité de vie sans gain en termes de survie globale (Kocher et al., 2011, Soffietti et al., 2013, Brown et al., 2016). Dans le but d'éviter cette toxicité neurocognitive de la IET, la radiochirurgie stéréotaxique du lit opératoire s'est progressivement substituée à cet ancien « standard » sans pour autant être basée sur un niveau d'évidence fort (Roberge, Parney et al. 2012). Ainsi, la stratégie thérapeutique adjuvante optimale au décours de l'exérèse chirurgicale d'une métastase cérébrale n'était, jusqu'à récemment, pas encore clairement établie. Récemment, deux études prospectives randomisées ont été conduites dans le but d'évaluer l'impact de la stratégie adjuvante après chirurgie chez les patients atteints d'une maladie oligo-métastatique cérébrale. La première étude évaluait l'impact d'une radiochirurgie stéréotaxique adjuvante après chirurgie vs observation sur une série de 128 patients. Les résultats ont montré que la réalisation d'une

radiochirurgie stéréotaxique après chirurgie d'une métastase cérébrale était associée à un meilleur contrôle local que le suivi sans irradiation, sans avoir cependant d'impact sur la survie globale (Mahajan et al., 2017). En effet, le taux de survie sans récurrence locale à 6 mois était de 43% dans le groupe chirurgie plus radiochirurgie stéréotaxique (63 patients) et de 72% dans le groupe chirurgie seule (65 patients) (Tableau 1). Par ailleurs, les auteurs montraient aussi que l'importance de la taille des lésions (diamètre maximum >3.5 cm) avait un impact significatif négatif sur le contrôle local. Une autre étude comparant la radiochirurgie stéréotaxique et l'IET après chirurgie sur une série de 194 patients ne retrouvait pas d'impact de l'une ou l'autre des stratégies sur la survie globale mais un déclin cognitif significativement supérieur dans le bras IET. En effet, le délai médian de survenue d'une détérioration cognitive était de 3.7 mois dans le groupe chirurgie plus radiochirurgie stéréotaxique (98 patients) et de 3.1 mois dans le groupe chirurgie plus IET (96 patients). Enfin, le contrôle local était meilleur dans le bras IET (80.4%) comparé au bras radiochirurgie stéréotaxique (87.1%) (Brown et al., 2017).

Tableau 1 : Résultats des essais randomisés de phase III évaluant l'impact de la chirurgie dans les métastases cérébrales.

	Type de l'étude/Niveau de preuve	Traitement	Population	Médiane de survie	Patients avec récurrence/progression	Délai médian à la récurrence/progression
Patchell et al., 1990	Essai randomisé Classe 1	G1: IET (n=23) G2: chirurgie + IET (n=25)	Métastase unique	G1: 15 sem G2: 40 sem courbes de survie globale Log rank p<0,01	<u>Au site opératoire</u> G1: 12/23 (52%) G2: 5/25 (20%) p<0,02 <u>A distance</u> G1: 3/23 (13%) G2: 5/25 (20%) P=NS	<u>Au site opératoire</u> G1: 21 sem G2: >59 sem Courbes de récurrence locale Log rank p<0,0001
Vecht et al., 1993	Essai randomisé Classe 1	G1: IET (n=31) G2: chirurgie + IET (n=41)	Métastase unique	G1: 6,3 mois G2: 15 mois Courbes de survie globale Log rank p=0,04	NR	NR
Mintz et al., 1996	Essai randomisé Classe 1	G1: IET (n=43) G2: chirurgie + IET (n=41)	Métastase unique	G1: 6,3 mois G2: 5,6 mois Courbes de survie globale Log rank p=NS	NR	NR
Patchell et al., 1998	Essai randomisé Classe 1	G1: chirurgie (n=46) G2: chirurgie + IET (n=49)	Métastase unique	G1: 43 sem G2: 48 sem Courbes de survie globale Log rank p=NS	<u>Au site opératoire</u> G1: 21/46 (46%) G2: 5/49 (10%) p<0,01 <u>A distance</u> G1: 17/46 (37%) G2: 7/49 (14%) p<0,01	<u>Au site opératoire</u> G1: 27 sem G2: >52 sem Courbes de récurrence locale Log rank p<0,001
Kocher et al., 2011	Essai randomisé Classe 1	G1: chirurgie ou RST (n=179) G2: chirurgie ou RCS + IET (n=180)	1 à 3 métastase(s)	G1: 10,9 mois G2: 10,7 mois Courbes de survie globale Log rank p=NS	<u>Intra-crânienne</u> G1: 139/179 (78%) G2: 57/180 (48%) p<0,001	<u>Intra-crânienne</u> G1: 3,4 mois G2: 4,6 mois Courbes de récurrence intra-crânienne Log rank p<0,020
Mahajan	Essai	G1: chirurgie + RCS	1 à 3	G1: 17 mois	<u>Au site opératoire</u>	<u>Au site opératoire</u>

et al., 2017	randomisé Classe 1	(n=63) G2: chirurgie (n=65)	métastase(s)	G2: 18 mois Courbes de survie globale Log rank p=0,24	G1: 15/63 (24%) G2: 31/65 (48%) p<0,05	G1: non atteint G2: 7,6 mois Courbes de récurrence locale Log rank p=0,015
Brown et al., 2017	Essai randomisé Classe 1	G1: chirurgie + RCS (n=98) G2: chirurgie + IET (n=96)	1 à 3 métastase(s)	G1: 12,2 mois G2: 11,6 mois Courbes de survie globale Log rank p=0,70	<u>Au site opératoire</u> G1: 80,4% G2: 87,1% p=0,0068	<u>Au site opératoire</u> NR

Abréviations : IET: irradiation encéphalique totale, RCS = Radiochirurgie Stéréotaxique, NR = non rapporté, NS = non significatif

6.4.1 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 et al., 2009, Höhen et al., 2017).

Pour des lésions dont la situation nécessiterait de sacrifier, lors de l'accès chirurgical, une connectivité essentielle au fonctionnement cérébral (Ius et al., 2011), la chirurgie doit être refusée, afin de préserver la qualité de vie du patient. Il n'existe pas d'outil permettant de standardiser la notion d'opérabilité fonctionnelle d'une métastase cérébrale, et actuellement, seul un neurochirurgien spécialisé dans les lésions intra-parenchymateuses peut être à même de refuser la chirurgie. Cependant, les progrès de la neurochirurgie des tumeurs cérébrales en zones fonctionnelles permettent à ce jour d'envisager la résection de certaines métastases cérébrales situées en zones éloquentes (Sanmillan et al., 2017).

Les deux options – chirurgie et radiothérapie en conditions stéréotaxiques – sont à discuter au cas par cas. Globalement, la résection chirurgicale est privilégiée dans les situations favorables, et/ou lorsque la lésion est symptomatique, et/ou de taille ≥ 3 cm, et/ou d'aspect nécrotique ou kystique avec effet de masse adjacent, et/ou localisée dans des zones à risque comme la fosse cérébrale postérieure avec un risque d'hydrocéphalie, ou en zone dite « fonctionnelle ». Dans le cas particulier d'un CBPC, les indications de chirurgie doivent être discutées au cas par cas compte tenu de la radio et chimiosensibilité de ce sous type tumoral.

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.

Typiquement, la résection chirurgicale est indiquée dans les situations où le patient a 1 à 3 métastases cérébrales, un âge < 70 ans, un bon état général (indice de Karnofsky \geq 60), un cancer primitif contrôlé ou contrôlable, et éventuellement l'expression d'un marqueur moléculaire potentiellement cible d'une thérapie ciblée (EGFR, ALK, BRAF, HER2) (Soffiatti et al. 2017 ; Sperduto et al., 2017 ; Sperduto et al., 2017).

Dans l'optique de pouvoir prendre une marge satisfaisante, la chirurgie en condition éveillée peut être discutée pour des lésions en zone éloquentes (Kamp et al., 2012 ; Kamp et al., 2015 ; Groshev et al., 2017).

Situation non curative

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.

6.4.2 Technique opératoire

L'utilisation d'outils de **repérages tridimensionnels** (neuronavigation, échographie...) est recommandée (Soffiatti et al., 2017; Metellus et al., 2015).

Certains auteurs ont évoqué l'influence de la méthode de résection dans le taux de récurrence tumorale et dans le risque de dissémination leptoméningée. En effet, une **exérèse en bloc** de la tumeur (en particulier pour les lésions de moins de 10 cc, soit moins de 2,7 cm de diamètre) serait associée à un risque de récurrence locale plus faible qu'une exérèse par morcellement (Patel et al., 2010), et sans utilisation du cavitron, afin de limiter les risques de récurrences locales et leptoméningées (Ahn et al., 2012; Patel et al., 2010). En effet, il a été montré dans une cohorte rétrospective sur 570 cas, que le risque de récurrence locale est significativement corrélé à la méthode de résection ($p=0.03$; HR1.7; IC 95%: 1.1-2.6), « en bloc » vs « par fragmentation » (Patel et al., 2010). 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%: 1.1-2.6). Cependant, un bon

nombre de facteurs confondants viennent perturber l'analyse des résultats dans ces études rétrospectives, tels que le volume tumoral, son aspect (kystique versus charnu), sa topographie (zones fonctionnelles versus non fonctionnelles, superficielles versus. profondes), etc...

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 cohorte prospective de Yoo et al. réalisée sur 94 patients, 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 et al., 2009).

La réalisation de **biopsies (>6) sur les berges de l'exérèse** est recommandée, mais son intérêt reste à valider (Yoo et al., 2009).

L'utilisation de la **chirurgie guidée par la fluorescence** permet également une amélioration de la qualité de la chirurgie et doit être envisagée si cette technologie est disponible dans le département de neurochirurgie prenant en charge le patient (Höhne et al., 2017). Cependant, cette aide technique doit encore faire l'objet d'une évaluation prospective sur la qualité d'exérèse et sa sécurité d'emploi.

6.4.3 Évaluation postopératoire

Il est recommandé d'évaluer la qualité de l'exérèse chirurgicale par la réalisation d'une IRM dans les 48 heures postopératoires (maximum 72h) 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 (Soffietti et al., 2017 ; Metellus et al., 2015).

6.4.4 Prise en charge post-opératoire

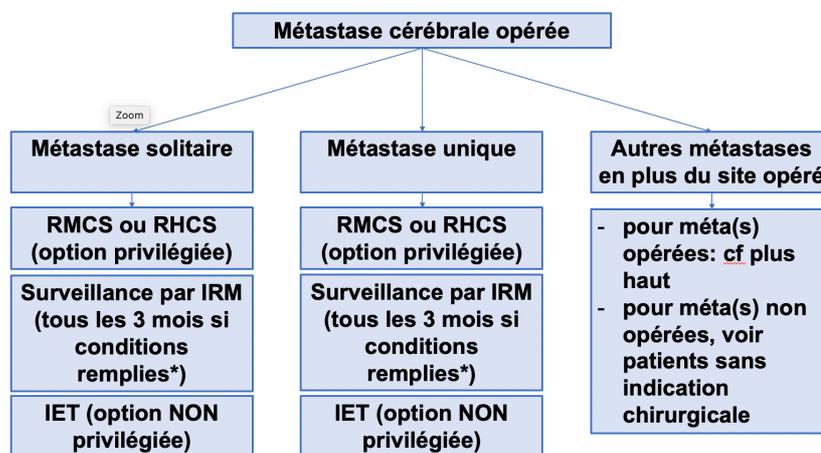
Une seule métastase, opérée

1 option : radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire (recommandé par le groupe de travail) (Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques RMCS - ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques RHCS)

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 et al., 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 en monobloc avec marges optimisées (biopsies des berges négatives) (Yoo et al., 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 dans cette situation (Soffietti et al., 2013).

Métastases multiples, ayant une localisation opérée

- Si le patient entre dans une catégorie avec une IET : celle-ci sera considérée comme le traitement du site opératoire.
- Si le patient entre dans une catégorie sans IET : le patient peut être traité par **radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire**, une surveillance par IRM tous les 3 mois peut également être observée.



*si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible

Métastase solitaire: métastase cérébrale unique sans autre localisation métastatique extra-SNC

Métastase unique: métastase cérébrale unique mais avec autre(s) localisation(s) métastatique(s) extra-SNC

Niveau d'évidence et grade de recommandation concernant la chirurgie chez les patients atteints de métastases cérébrales selon les critères définis par l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) *scientific task forces*, Brainin 2004.

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
Une chirurgie doit être systématiquement discutée en cas de métastase cérébrale unique.*	I	A
Une chirurgie doit être systématiquement discutée en cas de maladie oligo-métastatique cérébrale.**	III	B
Pour des lésions dont la situation nécessiterait de sacrifier, lors de l'accès chirurgical, une connectivité essentielle au fonctionnement cérébral, la chirurgie doit être récusée, afin de préserver la qualité de vie du patient.	IV	C
Une exérèse monobloc est recommandée.	IV	C
La qualité de l'exérèse chirurgicale doit être précisée dans le compte rendu post opératoire et évaluée par une IRM post-opératoire réalisée dans les 48h après chirurgie.	IV	C
En situation non curative, une chirurgie peut être indiquée pour 1) réduire un effet de masse responsable d'un déficit, 2) réséquer une lésion menaçante pour le pronostic vital, 3) réséquer une lésion même de petit volume mais à proximité d'une zone fonctionnelle et qui est à risque de devenir rapidement symptomatique, 4) dans le but de permettre la réalisation d'autres traitements qui pourraient être compromis du fait de la localisation, du volume ou de la structure de la lésion.	IV	C

*Impact de l'intervention sur la survie globale

**Impact de l'intervention sur la survie globale et le contrôle local (contrôle tumoral de la métastase opérée uniquement)

6.5 RADIOTHERAPIE

6.5.1 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Définitions

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**)

- en plusieurs fractions (2 à 10) définissant ainsi la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (**RHCS**).

La radiothérapie stéréotaxique monofractionnée n'est pas réservée à un type de matériel. La radiothérapie stéréotaxique peut être indifféremment délivrée par :

- photons X par accélérateur linéaire dédié (Novalis[®], VMAT Elekta)
- photons X par accélérateur linéaire équipé et spécifiquement adapté (Linac)
- photons X par accélérateur dédié et robotisé (Cyberknife[®])
- photons gamma par sources fixes (Gammaknife[®]) (radiochirurgie).

Volume d'irradiation

Le GTV, CTV et PTV seront reportés.

Si une marge est choisie, une marge de 1 mm autour du GTV est recommandée pour une irradiation stéréotaxique (Wiggenraad et al., 2011; Gans et al., 2013; Noel et al., 2003). L'utilisation de marges de 3 mm autour du GTV n'est pas recommandée pour une irradiation stéréotaxique. Une marge de 3 mm augmente le risque de radionécrose par rapport à une marge de 1 mm (Kirkpatrick et al., 2015)

Doses proposées

RMCS

Pour la RMCS, des recommandations ont fait suite à une étude du RTOG (RTOG 90-05). 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 (Shaw et al., 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).

Pour la radiothérapie la RHCS en terme d'efficacité anti-tumorale, la dose doit respecter un équivalent radiobiologique de 40 Gy (rapport alpha beta =12) selon les indications de (Wiggenraad et al., 2011) : dose marginale : 3 x 8,5* à 10** Gy

*dose obtenue par calcul théorique

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

Un STIC a comparé une fois 20 Gy à 3 fois 11 Gy avec 14 Gy et 23,1 Gy, respectivement sur l'isodose 70%, sans montrer de différence d'efficacité entre les deux modalités (Bernier et al., 2008).

Dans la littérature, les doses sont éminemment variables de même que l'isodose de prescription. Selon les recommandations de l'ICRU 91 (international commission on radiation units and measurements), il faut préciser

- La dose à l'isocentre
- La dose en périphérie de la métastase
- L'isodose de prescription
- La D50% dans le PTV
- La dose near min
- La dose near max

Il est conseillé de prescrire dans une isodose d'enveloppe et non pas en un point (comme les autres prescriptions de radiothérapie).

Les doses limites dans les OAR suivent les propositions de la SFRO dans le rapport RECORAD. Elles devront prendre en compte les doses antérieurement reçues. Les équivalences de doses à ce niveau de dose ne sont pas connues. 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 et al., 2013).

RT hypo-fractionnée

Elle doit être privilégiée en cas de :

- métastase > 30 mm de plus grand diamètre
- et/ou proximité d'un organe à risque
- et/ ou irradiation antérieure
- et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires)
- s'il n'est pas possible de respecter les contraintes du monofractionnement en particulier du V12 Gy : V12 Gy >8.5 cc (Blonigem et al., 2010) ou V12 Gy > 7.9 cc et V10 Gy > 10.5cc (Minniti et al., 2011).

La dose doit respecter un équivalent radiobiologique de 40 Gy (rapport alpha beta =12) selon les indications de (Wiggenraad et al., 2011) : dose marginale : $3 \times 8,5^* \text{ a } 10^{**} \text{ Gy}$

*dose obtenue par calcul théorique

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

Les doses limites dans les OAR proposées sont (Emami et al., 1991 ; Lawrence et al., 2010, Noel et al., 2003, RECORAD).

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 : $< 0,5 \text{ cm}^3$

voies optiques : D Max : 17,4 Gy D seuil : 15,3 Gy Volume max au-dessus du seuil : $< 0,2 \text{ cm}^3$.

Irradiation post opératoire

La comparaison entre une IET (30 Gy 10 fractions ou 37,5 Gy 15 fractions) et une RMCS (12-20 Gy une fraction) a été développée dans un essai de phase III N107C/RTOG (Brown et al., 2017). Il n'y avait pas de différence de taux de rechute dans le lit opératoire entre les deux modalités. Il n'y avait pas de différence de détérioration de la cognition entre les deux modalités. Il y avait plus de mortalité neurologique dans le groupe RMCS ainsi que plus de récidence dans le cerveau initialement sain.

L'analyse de Gans et al, a permis de faire un point sur les modalités d'irradiation, en faveur de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Cependant, il s'agissait d'une analyse de la littérature et non des cas traités (Gans et al., 2013).

Volume d'irradiation : Des guidelines de délimitation ont été mis en ligne récemment dans l'IJROBP (Hany Soliman Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases).

Doses d'irradiation: Elles peuvent suivre celles de l'essai du N107C/RTOG ou de la série française (Keller et al., 2017) ou celles 3X9 Gy utilisées par Minniti et al., 2013.

6.5.2 Irradiation encéphalique totale (IET)

La place de l'IET est largement controversée (Edwards et al., 2017).

Malgré l'absence de démonstration de la supériorité des schémas modifiés (Tsao et al., 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).

6.5.3 Radiothérapie à visée prophylactique :

En cas de CBPC, l'IPC réduit le risque de métastases cérébrales et augmente la survie globale de 5.4% à 3 ans (Goncalves et al., 2016) ainsi qu'à 5 et 10 ans (Patel et al., 2009), particulièrement en cas de réponse extra thoracique (Barlesi et al., 2016).

25 Gy en 10 fractions est considérée un standard chez les patients avec une réponse de la maladie au niveau extra-thoracique (partielle ou complète) chez les patients atteints d'une maladie localisée (Halasz et al., 2016) ou métastatique d'emblée (Goldberg et al., 2016). L'IPC ne doit pas être administrée de façon concomitante à la chimiothérapie.

L'IPC peut être recommandée chez les patients avec un CBPC opéré après une chimiothérapie adjuvante (Halasz et al., 2016). Elle est également proposée pour les cancers du poumon à petites cellules en cas de réponse systémique majeure (Slotman et al., 2007 ; Aupérin, et al., 1999 ; Le Péchoux et al., 2010 ; Russell et al., 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 et al., 1999; Früh et al., 2013). L'intérêt de l'IPC n'a pas été formellement démontré dans les CBPC localisés présentant une réponse partielle au traitement, cependant son utilisation peut être envisagée également dans cette indication. Bien que l'étude de Slotman et al. 2007 a montré un bénéfice en survie pour l'IPC dans le CBPC maladie métastatique en réponse majeure, une étude Japonaise plus récente n'a pas montré de bénéfice en survie dans cette population. Il faut dire, à l'inverse de l'étude de Slotman et al. que les patients de l'étude Japonaise (Takahashi et al., 2017) étaient suivis tous les 3 mois avec une IRM cérébrale, et qu'ils étaient dépourvus de métastases cérébrales sur l'IRM à l'entrée dans l'étude. On peut donc discuter avec le patient l'indication d'IPC dans la maladie avancée, mais, si on décide de pas la faire il est recommandé de suivre les patients tous les 3 mois avec IRM cérébrale.

En l'absence de bénéfice en survie globale, l'IPC n'est pas un traitement standard des CBNPC stade III (Halasz et al., 2016). Un récent essai de phase III randomisé a montré une réduction de l'incidence des métastases cérébrales après IPC mais sans traduction en survie globale chez des patients présentant un CBPC diffus avec une réponse à une chimiothérapie à base de sels de platine (Takahashi et al., 2017).

Dans les autres indications, l'IPC ne doit être réalisée que dans le cadre d'essais en l'absence de toute autre indication validée.

6.5.4 Epargne hippocampique

Le radiothérapeute pourra s'aider de l'atlas du RTOG accessible [ici](#). L'atlas de contourage est de très bonne qualité mais insuffisant pour l'apprentissage.

A ce jour, un essai de phase II 0933 du RTOG a été présenté à l'ASTRO (Gondi et al., 2013), avec des résultats encourageants (19% de détérioration cognitive à 4 mois pour les patients ayant reçu une IET avec protection hippocampique, ce qui se compare favorablement avec les 24% de détérioration cognitive 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 et al., 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).

6.5.5 Autres

L'association de mémantine telle que décrite par Brown et al. 2013 n'est pas utilisée en France en pratique courante.

Niveau d'évidence et grade de recommandation concernant la radiothérapie chez les patients atteints de métastases cérébrales selon les critères définis par l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) *scientific task forces*, Brainin 2004.

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
--	-------------------	--------------------------

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est le traitement de choix des patients ayant un bon pronostic et un nombre limité de métastases cérébrales (3-5 lésions)	3-5 lésions: I	3-5 lésions: A
La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est le traitement de choix des patients ayant un bon pronostic et un nombre de métastases compris entre 6 et 10 (jusque 30 cc au total)	6-10 lésions: IV	6-10 lésions: C
Les doses et le fractionnement de l'irradiation stéréotaxique dépendent du volume de la métastase à traiter.	I	A
Si une marge est choisie, une marge de 1 mm autour du GTV est recommandée pour une irradiation stéréotaxique.	II	B
L'utilisation de marges de 3 mm autour du GTV n'est pas recommandée pour une irradiation stéréotaxique.	I	A
Une irradiation hypo-fractionnée stéréotaxique est préférée en cas de <ul style="list-style-type: none"> - métastase > 30 mm de plus grand diamètre - et/ou proximité d'un organe à risque - et/ ou irradiation antérieure - et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires) s'il n'est pas possible de respecter les contraintes du monofractionnement	IV	C
La dose en irradiation hypo-fractionnée stéréotaxique doit respecter un équivalent radiobiologique de 40 Gy minimum à l'isocentre.	I	A
L'irradiation encéphalique en totalité est responsable de toxicités neurocognitives qui doivent inciter à la différer le plus tardivement possible dans la prise en charge.	I	A
L'épargne hippocampique peut être proposée aux patients de bon pronostic.	II	B
L'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) doit être proposée chez les patients atteints de CBPC, quand la maladie est localisée et contrôlée.	I	C
L'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) peut être une option (versus IRM cérébrale/3 mois) chez les patients atteints de CBPC, quand la maladie est métastatique.	III	C

6.6 COMBINAISONS DE LA CHIRURGIE ET DE LA RADIOTHERAPIE

Les différentes modalités thérapeutiques de prise en charge des métastases cérébrales, parmi lesquelles la chirurgie, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et l'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 termes 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 et al., 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 d'une à trois métastases cérébrales (Andrews et al., 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 seule 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 l'IK pour tous les patients et la survie pour les patients avec une seule métastase cérébrale.

Trois essais randomisés de phase III 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 et al., 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 (7.5 mois vs. 8.0 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'améliorait 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 et al., 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 et al., 2011). Le temps médian avant détérioration du PS (objectif principal) était similaire dans les 2 groupes (9.5 vs. 10 mois respectivement), ainsi que 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 du site initial (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). L'absence d'avantage en survie globale a été confirmée dans le sous-groupe des patients avec maladie extra-cérébrale contrôlée (Churilla et al., 2017). Par ailleurs, cette étude a permis de démontrer un impact négatif de l'IET sur la fonction cognitive des patients et recommande donc une surveillance rapprochée après traitement focal (Soffietti et al., 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 et al., 2008). Limbrick et al. ont rapporté les résultats concernant 15 patients traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques après exérèse chirurgicale (Limbrick et al., 2009). Seulement deux récurrences ont été observées et l'IET à distance du premier épisode n'a été utilisée que chez 6 patients. A ce jour aucun essai randomisé n'a permis de comparer les deux modalités de traitement. La série rétrospective de Soltys et al. est 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 et al., 2008). Dans cette série portant sur 72 patients, la cavité était préférentiellement déterminée en tomographie par ordinateur. 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 et al., 2008 ; Soltys et al., 2008 ; Mathieu et al., 2008 ; Quigley et al., 2008 ; Karlowitz et al., 2009 ; Do et al., 2009 ; Jangannatha et al., 2009 ; Hwang et al., 2010 ; Kelly et al., 2012 ; Minniti et al., 2013). Le risque de récurrence à distance étant plus élevé, une surveillance neuroradiologique stricte est nécessaire. L'apparition d'éventuelles nouvelles métastases cérébrales pourra être traitée par une nouvelle séquence de radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou par IET selon leur

nombre. A l'heure actuelle rien n'empêche de multiplier le nombre de séquences thérapeutiques par stéréotaxie. La préservation de l'encéphale doit être une priorité, ainsi il semble raisonnable de différer l'IET en particulier chez les patients oligométastatiques, présentant un faible risque estimé de progression intracrânienne et une espérance de vie élevée. 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.

Niveau d'évidence et grade de recommandation concernant les combinaisons de chirurgie - radiothérapie chez les patients atteints de métastases cérébrales selon les critères définis par l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) *scientific task forces*, Brainin 2004.

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
La radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou focale est le traitement de choix pour les lits opératoires.	I	B
L'apparition d'éventuelles nouvelles métastases cérébrales pourra être traitée par chirurgie ou par une nouvelle séquence de radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou par irradiation encéphalique totale (IET).	IV	C
Une surveillance active se discute avec prudence et dans des cas particuliers pour des exérèses en monobloc avec marge d'exérèse satisfaisante confirmée par des biopsies des berges, chez un patient compliant et si une IRM post-opératoire réalisée dans les 48 heures post chirurgie est disponible.	IV	C

6.7 TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

Il est nécessaire de prendre en compte en particulier le volume et le caractère symptomatique ou non des métastases cérébrales avant de poser l'indication d'un traitement systémique. L'usage d'un traitement systémique pour la prise en charge de métastases cérébrales peut également s'intégrer dans la prise en charge de tumeur avec menace extra-neurologique. De manière générale, un traitement systémique aura l'objectif de retarder/différer l'usage d'un traitement local, et exceptionnellement de contrôler les lésions.

6.7.1 Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer du sein

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 et al., 2004, Boogerd et al., 1992). Chez certains patients, la BHE est suffisamment perméable pour laisser passer des molécules de la taille d'un anticorps monoclonal comme le trastuzumab (Dijkers et al., 2010).

Le choix d'un agent efficace sur le cancer primitif est le facteur le plus important à prendre en compte (Grimm et al., 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. La **capécitabine, les anthracyclines et les sels de platine** peuvent apporter une nette contribution en termes de taux de réponse, alors que l'efficacité des taxanes semble atténuée. Enfin, le témozolomide ne démontre clairement pas d'activité dans cette population tumorale (Cao et al., 2015). Ces essais ont été menés sur des effectifs réduits, souvent dans des populations hétérogènes comprenant des tumeurs cérébrales primitives et secondaires.

Plusieurs nouveaux agents de chimiothérapie sont en cours de développement, notamment des taxanes de 3^{ème} génération dans l'indication spécifique de métastases cérébrales de cancer du sein. L'étrinotécan pégol est un dérivé d'action prolongée de l'irinotécan, qui prolonge l'exposition au SN-38 (le métabolite actif) tout en réduisant sa toxicité. Dans une sous-étude prédéfinie de l'étude BEACON, 67 patients avec métastases cérébrales présentant un cancer du sein avancé étaient randomisées (36 dans le groupe érinotécan pégol, 31 dans le groupe choix de l'investigateur). Une survie plus longue était observée dans le groupe érinotécan pégol (10,0 mois versus 4,8 mois, HR 0,51, p<0,01) (Cortès et al., 2017). La population de patientes avec métastases cérébrales était cependant très sélectionnée avec une stabilité clinique et radiologique, avec si nécessaire un traitement local des métastases cérébrales avant inclusion et un arrêt des corticoïdes au moins 3 semaines avant randomisation. Cette molécule est actuellement en cours d'évaluation versus traitement au choix de l'investigateur dans le cadre d'un essai chez des patientes avec dissémination cérébrale stable (Phase III NCT02915744).

Thérapies ciblées

Anti-HER2

Il existe une concordance d'expression d'HER2 dans les tumeurs primitives et les métastases cérébrales supérieure à 80 % (Bachman et al., 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 de 6mg/kg après une dose de charge de 8 mg/kg par voie intraveineuse ou à la dose unique de 600 mg par voie sous cutanée.

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 (Lai et al., 2004; Kirsch et al., 2005; Bartsch et al. 2007 ; Sawrie et al., 2007; Verma et a., 2007; Pinder et al, 2007; Dawood et al., 2008 Church et al., 2008; Park et al., 2009; Brufsky et al., 2008, Nam et al., 2008).

La poursuite du trastuzumab après progression cérébrale augmente la médiane de survie en comparaison avec des groupes contrôles sans trastuzumab dans un étude rétrospective (Leyland Jones et al., 2009). Les recommandations de l'ESMO concernant la prise en charge des métastases cérébrales des cancers du sein HER2+ sont de ne pas changer le traitement systémique si la maladie extra crânienne est stable (Cardoso et al., 2017).

- 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 et al., 2008). Ceci peut expliquer les résultats décevants en termes d'efficacité du lapatinib en monothérapie sur les métastases cérébrales avec des taux de réponses objectives de 2,6 à 6 % (réponse partielle) selon les critères RECIST (Lin et al., 2008 ; Lin et al., 2009), et des taux de réponse proche de 0% en association au topotecan (Lin et al., 2011) ou au temozolomide (De Azambuja et al., ASCO 2011). En association à la capécitabine, jusqu'à 20%-30% de réponses étaient observées (Lin et al., 2009 ; Boccardo et al.,2008; Suhterland et al., 2010; Metro et al., 2011; Lin et al., 2011).

L'association lapatinib-capécitabine a été étudiée spécifiquement dans une population de patientes ayant un cancer du sein HER2-positif avec métastases cérébrales non irradiées dans l'étude de

phase II Landscape. 66% des patientes (29 sur 44 patientes évaluable) ont eu une réponse cérébrale objective (définie comme une réduction volumétrique des métastases cérébrales $\geq 50\%$ sans majoration de la corticothérapie). Le temps médian à progression cérébrale était de 6 mois, et le temps médian jusqu'à l'irradiation encéphalique totale était de 8 mois. La survie de 17 mois suggère que le report de l'irradiation cérébrale n'est pas délétère. De fait, cette association est active dans le traitement de première ligne des métastases cérébrales de cancer du sein HER2-positif, et représente une réelle alternative à l'irradiation encéphalique totale, surtout en cas de métastases cérébrales asymptomatique (Bachelot et al., 2013).

L'étude de phase III CEREBEL a comparé un traitement à base de trastuzumab + capécitabine versus lapatinib + capécitabine chez des patientes indemnes de métastases cérébrales à l'inclusion. L'incidence des métastases cérébrales était identique dans les deux bras, suggérant que les « petites molécules » ne font pas mieux que les anticorps monoclonaux en termes de prévention de la survenue des métastases cérébrales (Pivot et al., 2015).

- **Pertuzumab**

Le pertuzumab est un inhibiteur de la dimérisation d'HER2, approuvé dans le cancer du sein métastatique HER2-positif en association avec trastuzumab et docetaxel, suite aux résultats de l'essai de phase III CLEOPATRA (Swain et al., 2014). Le devenir du sous-groupe de patientes qui a développé des métastases cérébrales au cours de l'essai (leur présence au diagnostic était un critère d'exclusion) a été analysé de façon exploratoire. La médiane de survie globale de ce sous-groupe était de 26 mois dans le bras avec placebo, contre 34 mois dans le bras avec pertuzumab. Bien que non statistiquement significative, cette différence plaide en faveur d'un meilleur contrôle cérébral avec l'adjonction du pertuzumab à l'association trastuzumab + docetaxel.

- **T-DM1**

Dans l'étude de phase III EMILIA, l'anticorps conjugué trastuzumab-emtansine (T-DM1) a été comparé au traitement standard par lapatinib+capécitabine chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2-positif et déjà traitées par trastuzumab et taxane. Les patientes avec des métastases cérébrales asymptomatiques déjà traitées par radiothérapie étaient incluables. Les patientes porteuses de métastases cérébrales à l'inclusion et celles qui en ont développé au cours du suivi ont été identifiées rétrospectivement pour effectuer des analyses exploratoires. Le taux de progression cérébrale était identique dans les deux bras, pour les patientes précédemment irradiées (22% contre 16%) comme celles avec métastases cérébrales de novo (2 contre 0,7%), respectivement T-DM1 versus lapatinib + capécitabine. Par contre, il persistait un avantage en survie globale dans le bras T-DM1 (Krop et al., 2014).

Dans une étude rétrospective, le T-DM1 étant utilisé dans une population non sélectionnée avec métastases cérébrales de cancer du sein HER2-positif, le taux de réponse cérébrale était de 44%, et la survie sans progression de 6,1 mois en médiane, confirmant que ce traitement est efficace et bien toléré également en pratique quotidienne (Jacot et al., 2016) . Dans cette étude, 72% des patientes avaient déjà été traitées par IET. Ces données sont concordantes avec l'analyse de sous-groupes de patients avec métastases cérébrales de l'étude KAMILLA (SSP 5,5 mois, taux de réponse cérébrale 66%) (Montemurro et al. 2017) L'étude KIARA (NCT03203616) de phase II ouvert, non randomisée devrait prochainement apporter plus d'informations sur cette approche.

- Afatinib et Nélatinib

Ces deux molécules sont des inhibiteurs de tyrosine kinase pan-HER, irréversibles.

Dans l'étude LUX-Breast III, l'afatinib était testé chez des patientes porteuses de métastases cérébrales progressives après trastuzumab ou lapatinib. Que ce soit seul ou en combinaison avec la vinorelbine, l'afatinib était moins efficace que le traitement au choix de l'investigateur (bénéfice clinique de 30% et 34%, versus 42% respectivement). L'afatinib était également moins bien toléré, avec des diarrhées de grade 3-4 notamment (Cortes et al., 2015) .

Dans l'étude TBCRC 022, le nélatinib en monothérapie chez des patientes préalablement irradiées n'a permis d'obtenir une réponse cérébrale objective que chez 8% des patientes. Là encore, ce traitement entraînait des diarrhées importantes, avec une baisse significative de la qualité de vie (Freedman et al., 2015).

Dans l'étude NEFERT-T, l'association nélatinib et paclitaxel en première ligne métastatique n'augmentait pas la survie sans progression, en comparaison avec trastuzumab et paclitaxel. Par contre, l'incidence des métastases cérébrales semblait plus faible et leur délai de survenue retardé dans le bras nélatinib (Awada et al., 2016).

Inhibiteurs de mTOR

L'éverolimus est un inhibiteur de mTOR capable de franchir la BHE qui a montré des résultats très intéressants dans deux essais de phase III sur les cancers du sein métastatique RH-positif (Baselga et al., 2012), et HER2-positif (O'Regan et al., 2013). L'éverolimus est actuellement testé dans les métastases cérébrales de cancer du sein. Une étude de phase II a évalué l'association everolimus, trastuzumab et vinorelbine chez des patientes avec métastases cérébrales de cancer du sein surexprimant Her2 (Van Swearingen et al., 2018). Le taux de réponse intracrânienne était bas (4%) mais le bénéfice clinique au niveau du SNC était de 65% à 3 mois et 27% à 6 mois.

Inhibiteurs de cyclines

Le palbociclib, inhibiteur de CDK4/6, a démontré son efficacité dans les cancers du sein métastatiques RH+ HER2- dans les études PALOMA2 et PALOMA3. Le palbociclib a désormais une AMM dans les cancers du sein localement avancé ou métastatique, RH+ et HER2 négatif :

- en association avec un inhibiteur de l'aromatase ;
- en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.

De même, associé à l'hormonothérapie, l'abemaciclib et le ribociclib, inhibiteurs de CDK4/6, ont démontré une efficacité dans les cancers du sein RH+ avancés dans les études de phase III MONARCH- et MONALEESA. Les 3 inhibiteurs de CDK ont une AMM mais seul le palbociclib, premier sur le marché, est remboursé pour le moment en France.

Plusieurs études de phase II évaluent un traitement par inhibiteur de cyclines dans les cancers du sein en dissémination cérébrale

- Palbociclib en monothérapie dans les cancers du sein Her2 positifs NCT02774681
- Abemaciclib en monothérapie dans les cancers du sein Her2 négatifs NCT02308020

Anti-angiogéniques

Longtemps exclus des études cliniques chez les patients porteurs de métastases cérébrales, ce traitement semble actuellement possible dans cette population, sans risque d'hémorragie cérébrale majoré (Besse et al., 2010). Quelques cas avaient initialement été rapportés des réponses prolongées sous bévacizumab (Labidi et al., 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 et al., 2013), cependant les résultats n'ont toujours pas été publiés à ce jour. Dans cette étude, 38 patientes étaient traitées 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).

L'étude de phase I REBECA a démontré que l'association bevacizumab + radiothérapie était bien tolérée (Levy et al., 2015).

Hormonothérapie

Quelques réponses ont été observées sous tamoxifène (Pors et al., 1991), sous inhibiteur de l'aromatase (Madhup et al., 2006 ; Navarro et al., 2005). 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.

Niveau d'évidence et grade de recommandation concernant le traitement systémique chez les patients atteints de métastases cérébrales de cancer du sein selon les critères définis par l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) *scientific task forces*, Brainin 2004.

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
Les pharmacothérapies systémiques représentent une option thérapeutique chez les patients a- ou paucisymptomatiques avec des lésions cérébrales de petit volume dans le but de retarder l'irradiation encéphalique totale.	IV	C
La capecitabine, les anthracyclines et les sels de platine peuvent apporter une nette contribution en termes de taux de réponse, alors que l'efficacité des taxanes semble atténuée dans le traitement de métastases de cancer du sein.	III	B
L'association capecitabine – lapatinib est une option pour le traitement de métastases cérébrales de cancer du sein HER2 positif.	II	B

6.7.2 Métastases cérébrales parenchymateuses du cancer broncho-pulmonaire

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, docetaxel, paclitaxel). Même si l'on ne dispose pas d'études équivalentes pour les autres molécules (gemcitabine, paclitaxel, ou nab-paclitaxel), celles-ci sont une option lorsqu'il existe des métastases cérébrales non symptomatiques.
- L'étude KEYNOTE 024 et l'étude KEYNOTE407 ont montré que le traitement de 1^{ère} ligne des cancers bronchiques épidermoïdes repose soit sur une immunothérapie en première ligne par Pembrolizumab pour les tumeurs exprimant fortement le PDL1 ($\geq 50\%$, remboursé en France), soit pembrolizumab avec un doublet à base de platine pour les tumeurs quelque soit l'expression de PD-L1 (non remboursé et pas encore approuvé par l'EMA) (Paz-Ares et al., 2018; Reck et al., 2019). En moyenne, 7% des patients dans ces études avaient des métastases cérébrales traitées et non symptomatiques au moment de l'inclusion.

Les adénocarcinomes bronchiques

Chimiothérapie

Le traitement standard des patients porteurs d'un CBNPC métastatique type adénocarcinome avec un bon état général (performance status 0-1), et sans altération moléculaire actionnable (mutation du gène *EGFR* ou remaniement du gène *ALK*), est l'immunothérapie en première ligne par pembrolizumab pour les tumeurs exprimant fortement le PDL1 ($\geq 50\%$, remboursé en France), soit pembrolizumab avec un doublet à base de platine (platine-pemetrexed) quelle que soit l'expression de PD-L1 (non remboursé en France), soit un doublet avec sel de platine seul (Gandhi et al., 2018; Reck et al., 2019).

Chez les patients avec métastases cérébrales asymptomatiques, 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% (Barlesi et al., 2011 ; Bailon et al., 2012), retardant l'usage de l'irradiation cérébrale totale sans impact négatif sur la survie globale (Robinet et al., 2001 ; Lim et al., 2015; Barlesi et al., 2015).

Bien qu'il n'y ait pas de chimiothérapie standard chez les adénocarcinomes avec métastases cérébrales, le pemetrexed associé à un sel de platine pourrait être considéré en première intention (Novello et al., 2016), en effet le pemetrexed pourrait retarder l'apparition de métastases cérébrales (Barlesi et al., 2011).

Il est à noter que le témozolomide, connu pour passer la barrière hémato-encéphalique, a montré une moindre efficacité chez les patients atteints d'un CBNPC avec métastases cérébrales (Cortot et al., 2006), soulignant l'intérêt d'utiliser une chimiothérapie active sur le primitif.

Bevacizumab

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 et al., 2010; Besse et al., 2015).

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 bevacizumab et de 61% avec l'association carboplatine, paclitaxel et bevacizumab (Besse et al., 2015). Le rôle respectif des chimiothérapies et du bevacizumab dans ces taux de réponse n'a pas été établi.

Les résultats préliminaires de l'étude de phase I REBECA (Lévy et al., 2014), évaluant l'association bevacizumab à l'irradiation pan encéphalique, sont en faveur d'une bonne tolérance de l'association mais doivent encore être confirmés.

Thérapies ciblées anti EGFR/ALK

Dans le cas des adénocarcinomes, 50% présentent une altération moléculaire mais seulement 25% sont actionnables comme la mutation du gène de l'Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*, ~11-17.8%) ou la translocation du gène *ALK* (~5%), lesquelles peuvent être traitées par une thérapie ciblée avec un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de l'*EGFR* (erlotinib, gefitinib, afatinib) (Reguart et al., 2015), et l'inhibiteur de troisième génération osimertinib (Soria et al., 2018); ou de l'*ALK* comme le crizotinib (Solomon et al., 2014) ou alectinib en première ligne (Peters et al., 2017) respectivement. Ces traitements personnalisés ont un bénéfice clinique à la fois en termes de réponse, survie sans progression, survie globale et qualité de vie chez les patients dont les tumeurs présentent ces altérations moléculaires (Barlesi et al., 2016). Osimertinib et alectinib ont démontré un meilleur contrôle cérébral sur le plan de la réponse et de la survie sans progression par rapport aux inhibiteurs précédents, mais ils n'ont pas démontré pour l'instant un bénéfice en survie globale.

Le tropisme cérébral des CPNPC *EGFR* muté n'est pas défini, le facteur confondant étant la longue survie de cette population de patients (Tan et al., 2016). Environ 40% de patients avec un remaniement *ALK* ont des métastases cérébrales d'emblée et 70% en développeront au cours de la maladie malgré le recours à des traitements anti-*ALK* comme le crizotinib ou l'alectinib (Shaw et al., 2013; Shaw et al., 2014; Shaw et al., 2016; Peters NEJM 2017).

Bien que les TKI anti-*EGFR* (Omuro et al., 2005; Lee et al., 2010; Jamal-Hanjani et al., 2012; Zhao et al., 2013) et anti-*ALK* (crizotinib) (Costa et al., 2011) passeraient mal la BHE malgré leur faible poids moléculaire, l'erlotinib (Porta et al., 2011) et le gefitinib (Luchi et al., 2013) ont montré une réponse de 84% et pendant une durée de 11.7 mois chez les patients avec un CPNPC *EGFR*-muté et métastases cérébrales. L'afatinib, a montré un bénéfice en survie sans progression par rapport à la chimiothérapie de première ligne dans cette population.

L'étude phase III FLAURA (Soria et al., 2018) a montré que l'osimertinib avait plus d'efficacité (à la fois sur la réponse et la survie sans progression) que le traitement standard (erlotinib / gefitinib) chez les patients *EGFR* mutés avec métastases cérébrales d'emblée, mais la randomisation n'était pas stratifiée sur les métastases cérébrales. L'imagerie cérébrale n'était pas obligatoire à l'inclusion ni au cours du suivi en l'absence de signes neurologiques. Dans une étude exploratoire, l'osimertinib induisait plus de réponse intracrânienne et une meilleure survie sans progression intracrânienne (Reungwetwattana et al., 2018). Le crizotinib a aussi montré une efficacité intracrânienne supérieure à la chimiothérapie de première ligne chez les CBNPC *ALK* réarrangé (Solomon et al., 2016). Alectinib, un ITK *ALK* de deuxième génération a une efficacité intracrânienne supérieure au crizotinib chez les CBNPC *ALK* réarrangé, et une efficacité supérieure pour retarder l'apparition des métastases cérébrales (Peters et al., 2017; Gadgeel et al., 2018). (Peters et al., 2017).

Bien que la combinaison d'erlotinib et IET a montré son efficacité et sa sécurité d'utilisation dans une population de cancer de poumon non-sélectionnés (Welsh et al., 2013), et que l'irradiation encéphalique totale augmente le temps avant progression intracrânienne par rapport à l'erlotinib (Gerber et al., 2014), l'addition d'une de l'irradiation encéphalique totale ne semble pas apporter de bénéfice en survie globale (Jiang et al., 2016 ; Soon et al., 2014). Une approche raisonnable pourrait être d'initier le traitement avec un ITK EGFR chez les patients avec un cancer de poumon *EGFR* muté et présentant des métastases cérébrales asymptomatiques (Tan et al., 2016) afin de retarder l'irradiation encéphalique totale.

Il n'y a pas de données sur l'innocuité de la radiothérapie cérébrale 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 la radiothérapie cérébrale et de le reprendre 48 h après.

Pour les patients qui développent des métastases cérébrales en cours de traitement par un anti-EGFR, le recours à un traitement local (chirurgie ou radiothérapie) et la poursuite de l'inhibiteur de EGFR est une attitude acceptable s'il n'y a pas progression extracérébrale, et peut augmenter le contrôle de la maladie de plus de 6 mois (Weickhardt et al., 2012). La même attitude est raisonnable chez les CBNPC avec un remaniement ALK (Johung et al., 2016).

Immunothérapie

Une récente étude de phase II a montré une réponse cérébrale de 33% avec le pembrolizumab (anticorps anti-PD-1), supérieure à la réponse extra cérébrale, chez les CPNPC atteints de métastases cérébrales non-traitées et asymptomatiques (Goldberg et al., 2016). Ces résultats peuvent suggérer l'efficacité de l'immunothérapie dans ce sous-groupe de patients de cancer bronchique mais n'est pas encore un traitement standard. car les études d'immunothérapie en première ligne n'avaient pas autorisé l'inclusion de métastases cérébrales sauf si préalablement traitées.

Carcinome bronchique à petite cellule (CBPC)

Chimiothérapie / Thérapies ciblées

- La 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 CBPC.

Niveau d'évidence et grade de recommandation concernant le traitement systémique chez les patients atteints de métastases cérébrales de cancer du poumon selon les critères définis par l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) *scientific task forces*, Brainin 2004.

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
Les pharmacothérapies systémiques représentent une option thérapeutique chez les patients a- ou paucisymptomatiques avec des lésions cérébrales de petit volume dans le but de retarder l'irradiation encéphalique totale.	IV	C
Chez les patients atteints de CBNPC la pharmacothérapie systémique est une option, notamment les TKI anti-EGFR en cas d'adénocarcinome bronchique avec mutation EGFR ou les immunothérapies en cas de cancer épidermoïde.	II	B
Les thérapies TKI anti-EGFR, anti-ALK ou anti-ROS1 sont le traitement systémique standard en première intention chez les patients avec un CBNPC <i>EGFR</i> -muté ou <i>ROS1/ALK</i> -réarrangé et métastases cérébrales.	III	B
Les immunothérapies dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes pulmonaires sans driver peuvent représenter une option thérapeutique en cas de métastases cérébrales prétraitées et asymptomatiques.	II	C

6.7.3 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.

Immunothérapie

L'anticorps anti-CTLA4 ipilimumab (Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4) (Gibney et al., 2012 ; Fonkem et al., 2012) et plus récemment deux anticorps anti-PD1 (programmed cell death 1) le pembrolizumab et le nivolumab ont obtenu l'AMM respectivement depuis 2011 et 2015 dans le mélanome métastatique. Ils sont impliqués dans l'inhibition de l'activation et de la prolifération lymphocytaire T au niveau ganglionnaire ou tumoral.

L'ipilimumab, anticorps monoclonal, a été évalué en monothérapie dans les métastases cérébrales dans une étude de phase II (Margolin et al., 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 SNC	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

Plusieurs études rétrospectives évaluant l'ipilimumab en monothérapie ont été publiées dont les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous adapté de Tan et al (Tan et al., 2017).

Type d'étude	Nombre de patients	Critères d'évaluation	Références
Analyse rétrospective d'un essai de phase II	31	Survie à 1 an: 2% Survie à 2 ans: 4%	Zimmer et al., 2015)
Analyse rétrospective d'un essai de phase II	12	Médiane de survie :14 mois	Weber et al;, 2011
ATU française	31	Mediane de survie: 3,4 mois	Konstantinou et al., 2014
EAP UK	35	Mediane de survie: 3.5 mois	Ahmad et al., 2015
EAP Italie	146	Mediane de survie: 4.2 mois PFS médiane: 2.8 mois	Queirolo et al;, 2014
EAP Australie	44	Mediane de survie: 9.3mois PFS médiane: 3.0 mois	Alexander et al., 2014
Etude rétrospective de cohorte	54	Mediane de survie: 7 mois	Patt et al., 2014
Etude rétrospective de cohorte	23	Mediane de survie: 8 mois	Chasset et al., 2015

Les anti-PD1 (Programmed cell death 1) en monothérapie.

Les résultats d'une étude de phase II ouverte non randomisée ayant inclus 18 patients atteints de mélanome avec métastases cérébrales ont été publiés. Les patients avaient en moyenne 8 (4–12) lésions ; les patients avec des métastases symptomatiques ou nécessitant le recours à une corticothérapie générale étaient exclus ; les métastases de plus de 2 cm devaient avoir reçu un traitement local avant inclusion. Une réponse objective a été observée chez 22% (95% CI : 7%–48%) des patients. La médiane de survie n'est pas encore atteinte après un recul médian de 11.6 mois (Golberg et al., 2016).

On dispose déjà de l'analyse de 2 études rétrospective de cohortes publiées évaluant le pembrolizumab ou le nivolumab en monothérapie.

Parakh et al (Parakh et al., 2017) ont traité 66 patients australiens par nivolumab ou pembrolizumab et ont observé un taux de réponse de 21%, un taux de contrôle de 56%, une médiane de survie de 9,9 mois plus importante pour les patients avec métastases asymptomatiques (13 mois vs 5.7 mois). Dagogo-Jack et al (Dagogo-Jack et al., 2017) ont traité consécutivement par pembrolizumab 36 patients ayant des métastases cérébrales et ont observé un taux de contrôle de 39% et une PFS médiane de 5 mois.

L'association anti-PD1 et anti-CTLA4, ipilimumab + nivolumab a fait la preuve de sa supériorité par rapport au nivolumab seul, en termes de taux de réponse et de survie sans progression dans le traitement du mélanome métastatique sans métastase cérébrale (Larkin et al., 2015), au prix d'effets secondaires importants (50% de grade 3-4). Deux études de phase 2 ont évalué cette association dans le cadre d'étude de phase II montrant des résultats très encourageants chez les patients sans métastase cérébrale (Tawbi et al., 2018, Long et al., 2018) semblant supérieurs au traitement par anti-PD1 seul (tableau ci -dessous).

	Cohorte A Métastases asymptomatiques ; Nivolumab + ipilimumab N=36	Cohorte B Métastases asymptomatiques ; Nivolumab N=27	Cohorte C Métastases symptomatiques, ou leptoméningées, ou en échec de traitement local N=16
Taux de réponse intracrânienne	16 (46%)	5 (20%)	1 (6%)
Taux de réponse extracrânienne	17 (57%)	6 (29%)	3 (25%)

PFS à 6 mois :			
- intracrânienne	53%	20%	13%
- extracrânienne	51%	35%	19%
Survie à 6 mois	78%	68%	44%
Survie médiane	NA (8.5-NA)	18.5 mois (6.9-NA)	5.1 mois (1.8-NA)

L'association ipilimumab 10mg/kg et fotemustine 100mg/m² a été évaluée dans un essai de phase II non contrôlé (DiGiacomo et al., 2012). Sur une sous population de 20 patients avec métastase(s) cérébrale(s) un taux de réponse de 50% a été observé, une médiane de survie sans progression de 3 mois et un taux de survie à 1 an de 54.2%. Le taux d'évènements indésirables de grade 3 ou 4 sur l'ensemble de l'essai était de 55% avec une importante myélotoxicité.

Les associations immunothérapie et irradiation stéréotaxique

Ce type d'association n'a pas été évalué dans le cadre d'essais cliniques mais sur la base d'études de cohortes rétrospectives dont les résultats sont résumés ci-dessous. Ces cohortes comportent de très petits effectifs et ne sont pas comparables entre elles du fait de leur hétérogénéité.

Immunothérapie + radiothérapie stéréotaxique	Nombre de patients	Survie 1 an	Médiane survie	Références
Ipilimumab	25	50%	12 mois	Ahmed et al., 2016
Ipilimumab	28	>35%	7,5 mois	Choong et al., 2017
Ipilimumab	32	59.2%	13.8 mois	CohenInbar et al., 2017
Ipilimumab	19	65%	NA	Kiess et al., 2015
Anti PD1	21	66%	NA	Ahmed et al., 2016
Anti PD1	11	>75%	20,4 mois	Choong et al., 2017

Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées disponibles ciblent la mutation de BRAF, observée dans 40 à 50% des mélanomes. La mutation NRAS est présente dans 15 à 20 % des mélanomes.

On note une concordance entre la présence de mutations BRAF dans les tumeurs primitives et les métastases cérébrales dans environ 80 % des cas (Gibney et al., 2012).

Inhibiteurs de BRAF

Vemurafenib:

Nous disposons des résultats d'un essai de phase II dédié aux patients avec métastases cérébrales. Parmi 90 patients naïfs de traitement local et 56 patients ayant reçu un traitement local préalable, tous asymptomatiques, les taux de réponse intracrânienne étaient de 29 et 23% respectivement et les médianes de survie de 8.9 mois et 9.6 mois respectivement. La survie sans progression intra crânienne étaient de 3.7 et 4 mois (McArthur et al., 2017).

	<i>Cohorte A: pas de traitement préalable des métastases cérébrales (n=90)</i>	<i>Cohorte B: traitement préalable des métastases cérébrales (n=56)</i>
Réponse objective cérébrale	29%	23%
Stabilité cérébrale	42%	58%
Taux de contrôle de la maladie cérébrale	40%	54%
Taux de contrôle de la maladie globale	80%	83%
Survie sans progression	3.7 mois	4.0 mois
Survie médiane	8.9 mois	9.6 mois

Un essai clinique de 24 patients avec mutation BRAF V600 et avec métastases cérébrales déjà traitées a pu recevoir un traitement par Vemurafenib (960 mgX2/jour) à la 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 et al., 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 et al., 2014).

L'analyse de données du programme d'accès européen au vemurafenib, avant l'AMM, portant sur 750 patients avec métastases cérébrales asymptomatiques a montré un taux de contrôle de la maladie (répondeurs et stables) de 82% et une médiane de survie de 7 mois (Larkin et al., 2014).

L'utilisation concomitante de vemurafenib et radiothérapie encéphalique in toto est pour le moment déconseillée en raison du risque de neurotoxicité (Boussemart et al., 2013 ; Ducassou et al., 2013). Un arrêt de traitement très court est généralement recommandé (ECOG, SFD/Inca).

Dabrafenib : Etude BREAK-3 (Long et al., 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

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

Une méta-analyse des études rétrospectives a été publiée par Spagnolo et al (Spagnolo et al., 2016).

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

Inhibiteurs de MEK

Le cobimetinib et le trametinib sont les 2 anti MEK ayant obtenu l'AMM dans le traitement du mélanome métastatique porteur de la mutation BRAF, en association avec le vemurafenib et le dabrafenib respectivement.

MEK-162, selumetinib et le pimasetib sont 3 inhibiteurs de MEK1/2 aussi à l'étude.

Il n'y a pas de données spécifiques pour ces inhibiteurs en monothérapie dans les métastases cérébrales.

Combinaison Inhibiteurs de BRAF et Inhibiteurs de MEK

3 essais pivots évaluant la combinaison dabrafénib + tramétinib avec la combinaison vemurafenib + cobimetinib ont donné lieu à une AMM de ces deux combinaisons qui sont maintenant le

standard thérapeutique, à côté des immunothérapies, pour les mélanomes BRAF mutés (ref publications HAS).

Les résultats d'un essai de phase 2 incluant les patients porteurs de métastases cérébrales dans 4 cohortes viennent d'être publiés (Davies et al., 2017) montrant un taux de réponses comparables à celui observé chez des patients sans métastase intracrânienne mais une survie moins bonne en dehors des patients de la cohorte B ayant eu au préalable un traitement local, majoritairement une irradiation, cf tableau infra:

	Cohorte A Muté BRAF V600 E asymptomatique sans traitement local préalable N=76	Cohorte B Muté BRAF V600 E asymptomatique avec traitement local préalable N=16	Cohorte C muté BRAF V600 D, K, R asymptomatique N=16	Cohorte D muté BRAF V600 symptomatique N=17
Taux de réponse intracrânienne	58%	56%	44%	59%
Taux de réponse extracrânienne	55%	44%	75%	41%
PFS a 12 mois	19%	27%	16%	8%
Survie a 12 mois	46%	69%	44%	44%
Survie médiane	10,8 mois	24,3 mois	10,1 mois	11 .5 mois

- **Associations thérapies ciblées irradiation stéréotaxique**

Ce type d'association n'a pas été évalué dans le cadre d'essais cliniques mais sur la base d'études de cohortes rétrospectives dont les résultats sont résumés ci-dessous. Ces cohortes comportent de très petits effectifs ne sont pas comparables entre elles du fait de leur hétérogénéité.

Therapie ciblée + radiothérapie stéréotaxique	Nombre de patients	Survie 1 an	Médiane de survie	Références
BRAF	18	24%	ND	Ahmed et al., 2016
BRAF MEK	12	65%	ND	Ahmed et al., 2016
BRAF+/-MEK	39	ND	17.8 mois	Choogn et al., 2017

Chimiothérapies

Dacarbazine : non utilisé en cas de métastases cérébrales en raison d'un mauvais passage de la BHE.

Témozolomide (hors AMM dans le mélanome) (Argawala et al., 2004 ; Boogerd et al., 2007).

Alkylant, action analogue à la dacarbazine

Généralement utilisé selon le régime 5 jours /28, cependant 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 radiothérapie

Lorsque le temozolomide est utilisé avant la radiothérapie, des taux de réponse objective sont de 6 % et des stabilisations lésionnelles ont été rapportés dans 26% des cas. 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

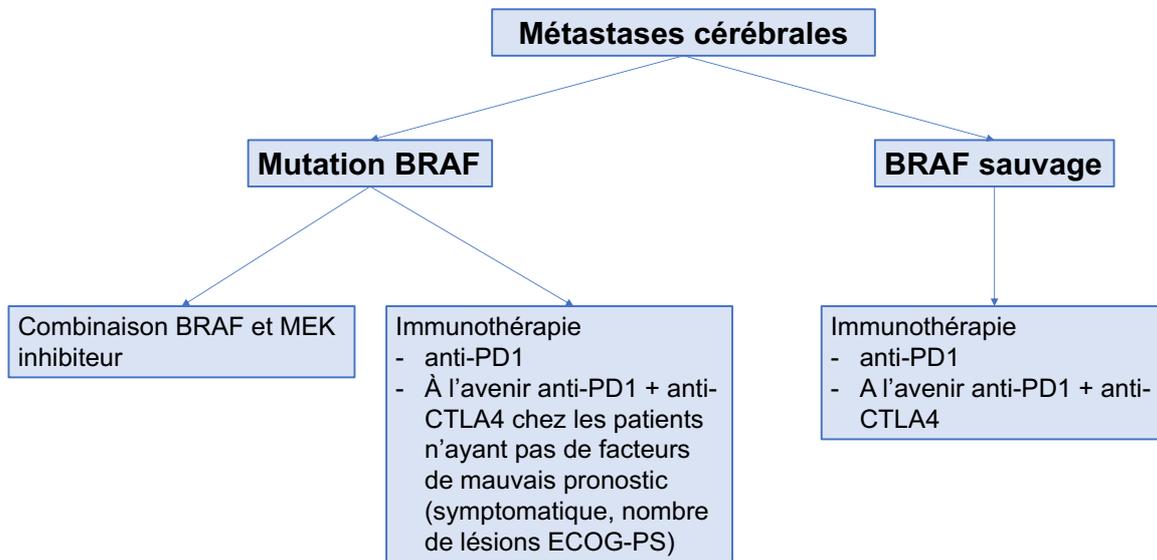
Diverses combinaisons ont été testées avec des taux de réponse globalement similaires :

- cisplatine + dacarbazine
- temozolomide + docetaxel
- témozolomide + thalidomide
- témozolomide + IFNa
- témozolomide + IL-2

- témozolomide + fotémustine.

Propositions thérapeutiques concernant les traitements systémiques

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), éventuellement en complément d'un traitement radiochirurgical ou chirurgical.



Niveau d'évidence et grade de recommandation concernant le traitement systémique chez les patients atteints de métastases cérébrales de mélanome selon les critères définis par l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) *scientific task forces*, Brainin 2004.

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations

Les pharmacothérapies systémiques représentent une option thérapeutique chez les patients a- ou paucisymptomatiques avec des lésions cérébrales de petit volume dans le but de retarder l'irradiation encéphalique totale.	IV	C
En cas de métastase cérébrale de mélanome avec mutation BRAF, une combinaison anti-BRAF/anti-MEK ou une immunothérapie peuvent être utilisées.	IV	C
En cas de métastase cérébrale de mélanome sans mutation BRAF, une immunothérapie peut être utilisée (anti-PD1, anti-PD1 + anti-CTLA4). La combinaison anti-PD1 et anti-CTLA-4 est supérieure au traitement anti-PD1 seul.	II	B

6.8 TOLERANCE DES ASSOCIATIONS DE RADIOTHERAPIE ET TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

La radiothérapie cérébrale (qu'elle soit focalisée ou pan-encéphalique) est un moyen physique de destruction de la barrière hémato-encéphalique, qui participe à la meilleure diffusion cérébrale des agents systémiques (Deeken et Löscher, 2007).

Les études d'association de RT et traitements systémiques dans le contexte du traitement des métastases cérébrales ont initialement concerné les associations de chimiothérapie et IET, le but étant d'améliorer le contrôle cérébral par l'IET.

A la fin des années 1970, G Steel avait proposé un modèle décrivant les interactions entre RT et chimiothérapie incluant une coopération spatiale, une modulation temporelle et une stimulation cytotoxique, ainsi qu'une protection des tissus sains (Steel et al., 1979). A l'ère des thérapeutiques ciblées, Morris et Harari ont ajouté à ce modèle la coopération biologique, suggérant que les thérapeutiques ciblées pourraient détruire une population cellulaire résistante à l'irradiation (Morris and Harari 2014).

6.8.1 Associations de radiothérapie et chimiothérapie

Les différentes tentatives de chimio-potentialisation de la RT (IET) dans le cadre du traitement des métastases cérébrales sont restées décevantes, montrant une amélioration du contrôle local mais souvent au prix d'une augmentation de la toxicité, sans amélioration de la survie. Cependant, une méta-analyse récente conclut à une amélioration du contrôle local sans majoration significative de la toxicité pour les patients atteints de CPNPC ayant reçu une IET chimio-potentialisée (Qin et al., 2014). Par ailleurs, il a été montré qu'il n'y avait pas d'intérêt à associer une molécule inefficace sur la maladie primitive quand bien même elle franchirait la barrière hémato-encéphalique (exemple du Témzolomide dans les métastases cérébrales de cancer du sein, (Cao et al. 2015).

6.8.2 Associations de radiothérapie et thérapeutiques ciblées

Les thérapeutiques ciblées ont à priori une plus grande sélectivité tumorale que la chimiothérapie conventionnelle, et, à ce titre sont supposées avoir un meilleur profil de tolérance en association avec la RT. L'impact de leur association à la radiothérapie est en cours d'investigation. Les données prospectives de cette combinaison thérapeutique sont limitées, mais sembleraient montrer des profils d'efficacité et de tolérance favorables. Il n'existe pas à ce jour de niveau de preuve 1 pour cette association thérapeutique.

Inhibiteurs de BRAF (BRAF-I)

Le Vemurafenib a montré, dans des études pré-cliniques, sa capacité de radio-sensibilisation, par inhibition de la voie MAPK, elle-même stimulée par les radiations ionisantes (Chung et al., 2009; Sambade et al., 2011). Des études cliniques ont montré une toxicité inattendue dans le champ d'irradiation lors de l'association RT- inhibiteurs de BRAF (Satzger et al., 2013; Anker et al., 2013).

IET et BRAF-I

La tolérance de cette association a été rapportée dans 8 études comportant un nombre limité de patients (Reigneau et al., 2013; Harding et al., 2014; Schulze et al., 2014; Lang et al., 2014 ; Hecht et al., 2015; Rompoti et al., 2013; Forschner et al., 2014; Narayana et al., 2013) (tableau). Les toxicités rapportées lors de l'association avec une IET étaient de type cutané, limité au territoire irradié, prenant la forme de « cutis vercitis gyrate », apparaissant quelques semaines après irradiation et cessant après traitement symptomatique, malgré le maintien du Vemurafenib (Reigneau et al., 2013; Harding et al. 2014; Schulze et al., 2014; Lang et al., 2014). Cette toxicité a été décrite sous Vemurafenib mais pas sous Dabrafenib (Hecht et al., 2015). Il n'a pas été décrit de toxicité tardive.

Il n'est pas recommandé d'associer le Vemurafenib à une IET. Si cette approche est retenue, les patients doivent être étroitement surveillés avec traitement de support précoce.

Radiothérapie stéréotaxique et BRAF-I

Une augmentation du risque de radionécrose a été observée lorsque le BRAF-I était administré avant et pendant la radiothérapie stéréotaxique (Peuvrel et al., 2013; Patel et al. 2016). Une augmentation du taux d'hémorragie intra-tumorale a été signalée lors de l'association de BRAF-I et radiothérapie stéréotaxique, alors qu'il était observé une période de « wash-out » (Ly et al., 2015). L'administration de BRAF-I après radiothérapie stéréotaxique n'a pas montré de toxicité surajoutée (Gaudy-Marqueste et al., 2014; Xu et al., 2017).

Au total, il n'apparaît pas nécessaire de stopper un traitement par BRAF-I en cours avant d'initier une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, dans la mesure où le risque de toxicité ne sera pas réduit. Cependant par précaution, une courte interruption est généralement proposée.

Des recommandations récentes ont été publiées pour l'utilisation de la radiothérapie chez des patients traités par inhibiteurs de BRAF, du fait de leur pouvoir radiosensibilisant (Anker et al., 2016) :

- fenêtre de 3 jours d'inhibiteurs de BRAF en cas de radiothérapie fractionnée
- fenêtre d'1 jour d'inhibiteurs de BRAF en cas de radiothérapie stéréotaxique.

Inhibiteurs de tyrosine kinase/ anti-EGFR

Les études pré-cliniques ont clairement suggéré un effet synergique de la combinaison des inhibiteurs de tyrosine kinase et de RT.

Hendriks et al. ont réalisé une revue de la littérature évaluant la tolérance de l'association d'irradiation cérébrale et inhibiteurs de tyrosine kinase chez des patients traités pour CPNPC (Hendriks et al., 2015). Il n'a pas été identifié d'étude évaluant la tolérance de l'association « inhibiteurs d'ALK- RT ». Les résultats, autant en termes d'efficacité que de tolérance sont disparates, que ce soit dans les études rétrospectives ou dans les essais randomisés (Sperduto et al., 2013 ; Lee et al., 2014 ; Zhuang et al., 2013 ; Welsh et al., 2013 ; Olmez et al., 2010 ; Cai et al., 2013 ; Pesce et al., 2012 ; Wang et al., 2015 ; Ma et al., 2009 ; Zeng et al., 2012). Les auteurs de cette revue de la littérature concluaient qu'il n'y avait pas de haut niveau de preuve favorisant ce type d'association thérapeutique, nécessitant de nouvelles investigations.

Erlotinib

L'association d'Erlotinib avec une IET a été évaluée dans 3 essais randomisés (Sperduto et al., 2013 ; Lee et al., 2014 ; Zhuang et al., 2013), 1 essai de phase II (Welsh et al., 2013), et deux études rétrospectives (Olmez et al., 2010, Cai et al., 2013).

L'essai randomisé de phase III RTOG 0320 a évalué l'impact de l'erlotinib combiné à une IET et RS (vs IET et radiothérapie stéréotaxique sans traitement systémique), pour des patients arborant 1 à 3 métastase(s) cérébrale(s) de CPNPC (Sperduto et al., 2013). L'association de l'erlotinib à ce schéma d'irradiation n'a non seulement pas amélioré la survie (6.1 mois dans le bras thérapeutique combinée vs 13.4 mois dans le bras irradiation seule), mais s'est soldée par une augmentation significative de la toxicité de grade 3 à 5.

Dans l'essai de phase III de Lee et al. (Lee et al., 2014), 80 patients porteurs de métastases multiples de CPNPC étaient randomisés entre une IPC + placebo et une IPC + erlotinib (poursuivi en entretien). Les auteurs n'ont pas trouvé d'avantage au traitement par erlotinib, ni en termes de contrôle cérébral, ni en termes de survie. La toxicité était semblable dans les 2 bras, bien que les patients traités par erlotinib présentaient significativement plus de rash cutané (20% vs 5%).

Dans l'essai randomisé de phase II rapporté par Zhuang et al. (Zhuang et al., 2013), 54 patients atteints de métastases cérébrales de cancer du poumon ont été randomisés entre une IET (31 patients) et une IET + erlotinib (23 patients). Les taux de contrôle local, survie sans progression et survie globale étaient significativement améliorés par la combinaison thérapeutique, avec un profil de tolérance acceptable.

Dans l'essai de phase II de Welsh et al., combinant erlotinib à une IET, le taux de contrôle local (86%) et la survie des patients (notamment EGFR muté) étaient améliorés par rapport aux séries historiques, sans grever la toxicité neurologique (Welsh et al., 2013).

Dans une petite série rétrospective de 8 patients, Olmez et al. (Olmez et al., 2010) ont rapporté des effets toxiques systémiques inattendus chez la moitié des patients soumis à une association d'erlotinib et IPC. Les auteurs avançaient l'hypothèse que ces toxicités (myélosuppression, altération des fonctions supérieures, insuffisance respiratoire) avaient pour origine une association médicamenteuse en particulier avec les corticostéroïdes et les anti-fongiques.

Enfin, Cai et al. (Cai et al., 2013) ont analysé rétrospectivement 67 patients soumis à une IET combinée à un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (erlotinib : 43 patients, gefitinib : 22 patients) sans modification du taux de réponse, mais avec amélioration de la survie sans progression et de la survie globale par rapport à une IET seule. L'association thérapeutique n'entraînait pas de toxicité surajoutée.

Au total, l'efficacité de l'erlotinib administré de façon concomitante à une IET n'a pas été montrée dans 2 essais de phase III randomisés, une toxicité surajoutée a été retrouvée dans 2 essais/6 ; sur la base de ces données, il est difficile de recommander une telle association, toutefois l'erlotinib peut être poursuivi durant une IPC avec précaution, notamment concernant les thérapeutiques associées (corticoïdes).

Gefitinib

L'association de Gefitinib avec une IPC a été évaluée dans 2 essais randomisés (Pesce et al., 2012 ; Wang et al., 2015), et 3 études rétrospectives (Cai et al., 2013 ; Ma et al., 2009 ; Zeng et al., 2012). Il n'a pas été retrouvé de toxicité surajoutée dans cette association thérapeutique, les résultats en termes d'efficacité étaient là aussi inconstants.

L'essai randomisé Suisse de phase II, a comparé la survie de 59 patients porteurs de métastase cérébrale de CBNPC soumis à une IET concomitante à l'administration de gefitinib (16 patients, mutation EGFR non recherchée) ou de temozolomide (43 patients) (Pesce et al., 2012). Les auteurs n'ont pas trouvé de bénéfice à l'association de gefitinib à l'IET avec une médiane de survie restant extrêmement faible. Un décès toxique était observé, imputé à la corticothérapie : perforation intestinale. Un patient est décédé de crises convulsives. Il était également observé une

toxicité de grade 4 (fatigue). Les auteurs ne recommandaient pas cette association, eu égard à son inefficacité (ce qui était également le cas de l'association IET-temozolomide).

Wang et al. (Wang et al., 2015) ont évalué l'association concomitante de gefitinib à une IET (50Gy en fractions de 2 Gy) chez des patients atteints de métastases cérébrales de CBNPC, comparativement à une combinaison de chimiothérapie et IET. Les patients traités par gefitinib avaient un taux de réponse de 54% (non différent des patients traités par chimiothérapie), une médiane de survie améliorée dans le groupe gefitinib (13.3 mois vs 12.7 mois, $p < 0.05$), une survie globale non améliorée par rapport au groupe chimiothérapie, et une tolérance acceptable, dans la mesure où il n'était pas observé de toxicité de grade 3, avec une tolérance meilleure que la chimiothérapie.

Deux études rétrospectives (incluant respectivement 21 et 45 patients traités par IET et gefitinib concomitant) ont relevé un taux de réponse de 64.4 à 81%, une survie sans progression de 10 mois et une médiane de survie globale de 13 à 23.3 mois, sans toxicité surajoutée (Ma et al., 2009 ; Zeng et al., 2012).

Au total, il n'est pas démontré que cette association thérapeutique ait un impact sur le contrôle cérébral, la tolérance apparaît acceptable, et les mêmes conclusions que l'association d'IET avec erlotinib peuvent être formulées.

Crizotinib

Il n'y a pas de données sur l'innocuité de la radiothérapie cérébrale 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 la radiothérapie cérébrale et de le reprendre 48 h après.

Sunitinib-Sutent/ Sorafenib-Nexavar/ Pazopanib-Votrient (inhibiteurs multi-kinases)

La radiothérapie augmente de façon importante l'expression de VEGF (une des plus importantes cytokines de l'angiogénèse), de même qu'elle induit l'expression d'autres facteurs de l'angiogénèse (surexpression de Ang-2, inhibition de l'expression de Ang-1 et de leur récepteur Tie-2) et de la croissance tumorale ($TGF\alpha$, MAPK). Elle a ainsi montré, à faibles doses, dans des études murines, qu'elle pouvait augmenter la croissance et la dissémination tumorale par activation du VEGFR2. L'administration juste préalable d'inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le VEGFR annulait cet effet (Sofia Vala et al., 2010).

Comme l'ont souligné Bates et al. (Bates et al., 2015), dans les études pré-cliniques, les inhibiteurs multi-kinases ont montré une amélioration l'efficacité de l'irradiation par effet synergique ou sensibilisant sur différentes lignées cellulaires (Cuneo et al., 2008 ; Zhang et al., 2011 ; Jeong et al., 2013 ; Laban et al., 2013 ; Yu et al., 2013).

En revanche, les données concernant l'impact des inhibiteurs multi-kinases sur le contrôle local ou la survie, évaluées dans des études rétrospectives convergent toutes sur une bonne tolérance de l'association thérapeutique, autorisant la poursuite du traitement systémique malgré la mise en place d'un traitement local (IET ou radiothérapie stéréotaxique).

Etude	primitif	N	RT	Molécule	Contrôle cérébral	Survie médiane	Tolérance
Bates et al., 2017	rein	7	IPC (5) RS (2)	Sorafenib Sunitinib Pazopanib temsirolimus	NS	NS	Pas de toxicité surajoutée
Stahler et al., 2011	rein	51	RS	Sorafenib (29) Sunitinib (22)	1an : 100% 2ans : 96.6%	11.1 ms	3 convulsions 1 HC gr5*
Stahler et al., 2012	rein	3	IPC	sunitinib	NR	NR	Pas de toxicité surajoutée

* HC= hémorragie cérébrale, (supposée être due à la progression de la maladie systémique)

Des essais prospectifs de phase I sont en cours (Sunitinib (inhibiteur multi-kinases dont VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3, Raf-kinases): NCT00981890, Sorafenib (inhibiteur multi-kinases dont VEGFR2 et VEGFR3) (NCT01276210).

Anti-angiogéniques

L'association d'anti-angiogéniques à la radiothérapie peut être considérée avec différents objectifs. Initialement, ce type d'association a été évité par crainte de saignement intra-cérébral, considérant ce qui pouvait être observé en intra-abdominal. Par la suite, certaines études, en particulier dans les tumeurs cérébrales primitives ont montré sa bonne tolérance, avec même une efficacité accrue sur le contrôle tumoral. Par la suite, l'association d'anti-angiogéniques à la radiothérapie cérébrale a été envisagée dans les buts (1) d'augmenter le contrôle cérébral et éventuellement la survie, (2) de palier les effets secondaires de la radiothérapie stéréotaxique en diminuant l'œdème post-radiothérapie stéréotaxique.

Augmenter le contrôle intra-cérébral

L'efficacité du bevacizumab à la dose de 15mg/kg administré de façon concomitant à la radiothérapie cérébrale a été suggérée dans une étude de phase I (étude REBECA) évaluant la tolérance de bevacuzimab associé à une IET pour des patients atteints de métastases cérébrales (Lévy et al., 2014). Il n'y a pas, à notre connaissance d'essai plus avancé de combinaison de bevacizumab avec la radiothérapie cérébrale dans le cadre des métastases cérébrales.

Limiter les effets secondaires de la radiothérapie stéréotaxique

L'œdème cérébral accompagne souvent les lésions cérébrales primaires ou métastatiques, du fait de la pénétration de plasma dans le parenchyme cérébral, rendu possible par des capillaires cérébraux devenus perméables. Il est probable que l'altération par le VEGF des protéines des jonctions serrées joue un rôle non négligeable dans ce phénomène. Ainsi, le bevacizumab (anti-VEGF) a été considéré pour palier l'œdème et la nécrose pouvant faire suite à un traitement par radiothérapie stéréotaxique, avec des résultats encourageants lorsqu'il était administré après radiothérapie stéréotaxique ou après survenue d'une radionécrose (Wang et al., 2014 ; Gonzales et al., 2007 ; Torcuator et al., 2009).

L'étude REBECA a suggéré un bon profil de tolérance du Bevacuzimab associé à une IET (Lévy et al., 2014).

Anti-HER2

Trastuzumab.

Le trastuzumab a été testé en association à la radiothérapie sous la forme d'une IET dans une série de 23 patients et semblait bien toléré (Ajgal et al., 2017).

Lapatinib

Le lapatinib, associé à une IET a été évalué dans un essai de phase I, n'ayant pas atteint ses critères de faisabilité du fait d'un nombre trop élevé de toxicités de grade 3 (7/27), bien que celles-ci soient d'ordre non-neurologique, et pas clairement rattachées à l'association thérapeutique. Du fait d'un taux élevé de réponses cérébrales (79%), les auteurs encourageaient la poursuite des investigations (Lin et al. 2013). Une étude de phase II est actuellement en cours, les résultats sont attendus pour 2018.

Une étude rétrospective a évalué la survie globale et le taux de contrôle local de 40 patientes atteintes de métastases cérébrales de cancer du sein HER2+, traitées par RS avec (n=26) ou sans (n=14) lapatinib (Yomo, Hayashi, and Cho 2013). Les auteurs n'ont pas observé de différence de survie, mais un meilleur contrôle local pour les patientes traitées par lapatinib (86% vs 69%, p<0.001), avec une tolérance acceptable.

T-DM1

Il n'existe pas de données pré-cliniques de l'association de T-DM1 et irradiation. Les données cliniques sont pauvres, principalement basées sur des rapports de cas. L'association de T-DM1 avec une IET a donné des taux de réponse encourageant, sans effet secondaire noté (Jacot et al. BCRT 2016; Borges et al. ECANCER MEDICAL SCIENCE 2015). En revanche, 3 auteurs ont rapporté une augmentation du taux de radionécrose et des problèmes d'effet « recall » chez des patients traités par T-DM1 ayant antérieurement reçu une radiothérapie cérébrale (Carlson et al. 2014; Geraud et al., 2017; Mitsuya et al. 2016).

6.8.3 Radiothérapie et blocage des contrôles (checkpoint) immunitaires

Les radiations ionisantes sont bien connues pour entraîner des modifications immunologiques au niveau de la tumeur et dans le microenvironnement tumoral (facilitation du recrutement des cellules immunitaires effectrices) et produire potentiellement des réponses systémiques stimulant l'immunité anti-tumorale (effet « abscopal »), par l'intermédiaire de plusieurs voies, incluant une stimulation de la libération d'antigènes tumoraux, une stimulation de la mort immunogène des cellules cancéreuses, une stimulation des cytokines pro-inflammatoires activant les cellules T (Jiang et al., 2015). Par son action en particulier sur le microenvironnement tumoral, la radiothérapie permettrait de faciliter l'action des immunothérapies. De récentes études pré-cliniques ont suggéré une synergie entre la RT et les immunothérapies (Kalbasi et al., 2013 ; Formenti et al., 2013 ; Vatner et al., 2014). L'efficacité de la combinaison de la radiothérapie avec les inhibiteurs de checkpoints immunitaires est en cours d'évaluation, avec notamment la nécessité d'identifier la séquence optimale de combinaison, la dose de radiothérapie (et le mode d'administration), l'effet selon les sites irradiés. Les seules études actuellement disponibles sont rétrospectives et mono-institutionnelles ; elles ont concerné des patients atteints de métastases cérébrales de mélanome et principalement traités par ipilimumab et radiothérapie (principalement stéréotaxique) ; ces études suggèrent une augmentation de la survie en faveur de l'association thérapeutique (notamment lorsque l'ipilimumab est administré de façon concomitante), sans augmentation notable de la toxicité, bien qu'une évaluation du risque d'hémorragie intra-tumorale et d'œdème soit encore nécessaire (Patel et al., 2015 ; Kiess et al., 2015 ; Knisely et al., 2012 ; Silk et al., 2013 ; Mathew et al., 2013). Le caractère rétrospectif de ces séries de petite taille ne permet pas d'affirmer l'impact de l'ipilimumab sur la survie des patients atteints de métastases cérébrales de mélanome traitées par radiothérapie (ce bénéfice a été observé en association avec une RS), ni de dégager formellement une séquence optimale d'administration, mais nécessitent une investigation prospective. Enfin, l'utilisation d'anti-PD1 en association avec la RS semble améliorer le contrôle à distance comparativement aux anti-CTLA4, mais cela reste à confirmer (Ahmed et al., 2015).

Etude	Primitif	N	RT	Molécule	Contrôle cérébral		Survie médiane	Tolérance	Type	
					Intra-cérébral	local			HIT :	Conv
Kiess et al., 2015	mélanome	46	RS	Ipilimumab 15 pdt RS, 19 avt RS, 12 après RS	31%	100%	(OS 1 an) 65% 56% 40%	Grade 3-4 : 20%	HIT : 13%/0 6%/3%	Conv 13%/0 0/0
					36%	87%				
Knisely et al., 2012	mélanome	77	RS	Ipilimumab 27 +RS : 11 avt 16 après	37%	NR	21.3 ms (vs 4.9 sans ipi) Pas de ≠ avt/après	NR		
Silk et al., 2013	mélanome	70	IPC (16) RS (17)	Ipilimumab 33 +RT : 12 avt 21 après	sans ipi : 9.1%		18.3 ms (vs 5.3 sans ipi) 8.1 ms 18.4 ms	Pas de toxicité cérébrale (ipi)		
					RP : 40%	RP : 17%				
Mathew et al., 2013	mélanome	58	RS	Ipilimumab 25 + RS 33 sans ipi		65%	(OS 6 ms) 56% 46% (NS)	Pas d'aggravation de la toxicité		
						63%				
Ahmed et al	mélanome	26	RS	Nivolumab Pdt (washout 6j)/ avt/après	(1an) 53%	(1an) 85%		HIT : 5% Œdème : 10%		

Abréviations : RT= radiothérapie ; RS= radiothérapie stéréotaxique ; OS= survie globale ; IPC= irradiation pancérébrale ; NR= non rapporté ; NS= non significatif ; HIT= hémorragie intra-tumorale ; conv= convulsions ; x%/x%= grade 3/ grade 4 ; ipi= ipilimumab

Des études de phase précoce sont en cours en Amérique du nord et en Europe dans les métastases cérébrales de CBNPC et principalement de mélanome (D'Souza et al., 2016).

En résumé, les études d'associations de radiothérapie et traitements systémiques concernent actuellement principalement les associations de thérapeutiques ciblées et RS, dans la mesure où la RS tend actuellement à supplanter l'IET dans le traitement des métastases cérébrales du fait de la toxicité neurologique à long terme de l'IET et des résultats supérieurs en termes de contrôle local de la RS, n'affectant pas la survie malgré un contrôle cérébral inférieur. L'ensemble des études disponibles semblent être en faveur de l'association thérapeutique sans grever la toxicité, autorisant la poursuite des traitements systémiques lorsqu'une RS est envisagée. De nombreuses études prospectives sont en cours pour mieux caractériser cette tolérance, qui viendront compléter ces données rétrospectives et les valider.

Niveau d'évidence et grade de recommandation concernant l'association radiothérapie-traitements systémiques chez les patients atteints de métastases cérébrales selon les

critères définis par l'*EFNS* (European Federation of Neurological Societies) *scientific task forces*, Brainin 2004.

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
Il n'est pas recommandé de suspendre l'immunothérapie pendant le traitement par radiothérapie.	II	B
Il est recommandé de respecter des fenêtres de 3 jours pour les inhibiteurs de BRAF en cas de radiothérapie normofractionnée et de 1 jour en cas de radiothérapie stéréotaxique.	IV	C
Les inhibiteurs de BRAF doivent être interrompus au moment d'une irradiation encéphalique totale.	III	C
Il est recommandé d'arrêter l'erlotinib ou le gefinitib en cas irradiation encéphalique totale.	I	A
En l'absence de données sur l'innocuité de la radiothérapie cérébrale concomitante au crizotinib, il est recommandé de suspendre le crizotinib 48h avant la radiothérapie cérébrale et de le reprendre 48 h après.	IV	C

6.9 QUALITE DE VIE

6.9.1 Soins de support

Les soins de support visent à améliorer la qualité de vie du patient, bénéficiant ou non de traitements oncologiques spécifiques, tout au long de la maladie.

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 intracrânienne, douleurs neuropathiques) au syndrome confusionnel, fréquent au cours de l'évolution d'un cancer avec métastases cérébrales et de tout autre symptôme. Une évaluation constante des besoins des patients est nécessaire en raison de l'évolution des symptômes et signes cliniques dans le temps. Des recommandations Européennes ont récemment été publiées (Pace et al., 2017).

- Epilepsie

Le diagnostic d'épilepsie est généralement posé facilement sur les données cliniques, cependant un EEG peut parfois être nécessaire. La survenue de crises d'épilepsie n'implique pas

obligatoirement une progression tumorale, et d'autres causes sont à rechercher. En cas de modification des crises ou de leur fréquence, un contrôle de l'imagerie cérébrale est justifié.

Un traitement préventif des crises d'épilepsie n'est pas recommandé. Par contre toute crise doit systématiquement conduire à un traitement anti comitial au long cours (Vercueil et al., 2011; Vecht et al., 2006). Les médicaments non inducteurs et 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). Il est généralement recommandé d'augmenter les doses d'un agent avant d'envisager des combinaisons de traitements. L'instauration se fait de façon progressive. Les agents le plus souvent utilisés sont le levetiracetam, le lacosamide, la lamotrigine, l'acide valproïque. A noter également la nécessité du maintien du traitement anti comitial en fin de vie en adaptant parfois la voie d'administration.

- Hypertension Intracrânienne

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 d'équivalent prednison 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. Les très nombreux effets secondaires de la corticothérapie sont à connaître et à prévenir autant que possible. Par ailleurs, il faut rappeler que l'usage de corticoïdes pendant la radiothérapie a été montré comme facteur pronostique négatif indépendant retentissant sur la survie de patients avec un diagnostic de glioblastome (Pitter et al., 2015).

Le bevacizumab pourrait représenter une alternative intéressante dans certains cas. L'acétate de corticoréline, un analogue du corticotropin-releasing factor, a permis de réduire les doses corticoïdes dans un essai randomisé (Recht et al., 2013). Les effets d'autres agents tels que l'acide boswélique, les inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 et les inhibiteurs de l'angiotensine 2 n'ont pas été démontrés (Roth et al., 2013). La place du mannitol reste limitée (Taillandier et al., 2011).

- Maladie veineuse thrombo-embolique

L'incidence des maladies thrombo-emboliques est probablement sous-estimée. Il s'agit d'une cause de morbidité et mortalité pouvant être prévenue. 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. Les contre-indications à un traitement sont : la présence de métastases cérébrales hémorragiques, une chirurgie cérébrale de moins d'un mois, un accident vasculaire cérébral hémorragique de moins d'un mois, une diathèse hémorragique, un taux de plaquettes inférieur à 50 000, une lésion hémorragique active, une coagulopathie, une endocardite infectieuse, une péricardite (Lyman et al., 2015). Il n'y a pas de contre-indication à un traitement préventif ou curatif des thromboses veineuses en dehors des situations citées ci-dessus. 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 et les difficultés d'équilibration de l'INR qui en résultent malgré des contrôles itératifs (Le Rhun 2014). Il n'y a pas suffisamment de données concernant les nouveaux anti-coagulants oraux et ils ne peuvent pas être recommandés dans la population de patients avec un cancer (Pace et al., 2017).

- 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 :

Un bilan étiologique complet doit être effectué en cas d'apparition d'une confusion.

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 sérotonine (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 pécuniaires 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, comme l'hypnose, la relaxation, et l'art-thérapie par exemple.

6.9.2 Evaluation des fonctions cognitives

Jusqu'à 90% des patients ayant des métastases cérébrales présentent un déficit cognitif au diagnostic (Pace et al., 2017). 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 et al., 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 et al., 2013), mais peuvent également être observés après chimiothérapie (Bompaire et al., 2017). Les lésions tumorales, les traitements de support, le retentissement psychologique peuvent également entraîner des troubles cognitifs. Le terrain du patient (maladie neurologique sous-jacente, âge, niveau socio-culturel, facteurs de prédisposition génétique) est également important à prendre en compte.

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.

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. Les différentes études évaluant des agents pharmaceutiques ne permettent pas de recommander cette approche avec un niveau de preuve satisfaisant.

6.9.3 Etude de la qualité de vie

Les outils d'évaluation de la qualité de vie 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 doit être prise en compte pour orienter les thérapeutiques en fonction du pronostic.

Des échelles de qualité de vie 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 qualité de vie 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 qualité de vie, deux échelles d'évaluation globale de 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 qualité de vie 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).

Niveau d'évidence et grade de recommandation concernant les soins de support chez les patients atteints de métastases cérébrales selon les critères définis par l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) *scientific task forces*, Brainin 2004.

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
La survenue de crises d'épilepsie n'implique pas obligatoirement une progression tumorale, et d'autres causes sont à rechercher. En cas de modification des crises ou de leurs fréquences, un contrôle de l'imagerie cérébrale est justifié.	IV	C
Un traitement préventif des crises d'épilepsie n'est pas recommandé.	IV	C
Les traitements non inducteurs et non inhibiteurs enzymatiques sont à privilégier.	IV	C
Il est recommandé d'augmenter les doses d'un agent anti-épileptique avant d'envisager des combinaisons de traitements.	IV	C
La corticothérapie ne doit pas être systématique et doit être régulièrement ré-évaluée et utilisée à dose minimale nécessaire avec une prévention des effets secondaires.	IV	C
L'usage de corticoïdes pendant la radiothérapie a été retrouvé comme facteur pronostique négatif indépendant retentissant sur la survie de patients traités pour un glioblastome.	III	B
Le bevacizumab pourrait représenter une alternative aux corticoïdes dans certains cas notamment en cas de radionécrose.	III	B
Le dépistage au moins clinique des maladies thrombo-emboliques doit être systématique (ref ANOCEF MVTE).	IV	C
Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont recommandées contrairement aux anti-vitamines K (AVK) qui sont à éviter.	I	A
Il n'y a pas suffisamment de données concernant les nouveaux anticoagulants oraux et ils ne peuvent pas être recommandés dans la population de patients avec un cancer.	IV	C
Les objectifs de la rééducation (rééducation d'un déficit, amélioration de l'autonomie, diminution de la spasticité...) doivent être décrits de façon précise.	IV	C

6.10 SURVEILLANCE

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).

Il est **indispensable** de réaliser une **évaluation clinique et une IRM tous les 3 mois pendant au moins un an après traitement de métastase(s) cérébrale(s)**.

Les critères RANO BM sont recommandés pour évaluer la réponse au traitement (Lin et al., 2015).

Niveau d'évidence et grade de recommandation concernant la surveillance chez les patients atteints de métastases cérébrales selon les critères définis par l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) *scientific task forces*, Brainin 2004

	Niveau d'évidence	Grade de recommandations
Une surveillance par IRM cérébrale tous les 3 mois au moins la première année après le traitement initial est recommandée.	IV	C

6.11 CLASSIFICATIONS HISTOPRONOSTIQUES

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 de cancer d'origine digestive. Aucune des classifications disponibles à visée pronostique n'a cependant été validée pour la prise de décision thérapeutique.

Classification DS-GPA

Cancer du poumon non à petites cellules						
Facteur pronostic	Score GPA					Score du patient
Âge (années)	0 >60	0.5 50-80	1 70-80	1 90-100		
Index de Karnofsky	<70	70-80	90-100			
Métastases extra-crâniennes	présent	-	absent			
Nb de métastase	>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
Index de Karnofsky	0 <70	1.0 70-80	2.0 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
Index de Karnofsky	0 ≤50	0.5 60	1.0 70-80	1.5 90-100	2 n/s	
Sous type	Basal	n/s	lumA	HER2	lumB	
Âge (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= 15.07 ; 3.5-4.0=25.30						

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

Localisation	DS-GPA 0-1.0	DS-GPA 1.5-2.0	DS-GPA 2.5-3.0	DS-GPA 3.5-4.0
Pulmonaire CBNPC	3.2	5.49	9.43	14.78
Pulmonaire CBPC	2.79	4.90	7.67	17.05
Mélanome	3.38	4.70	8.77	13.23
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
Index de Karnofsky	<70	70-80	>80
Nombre de métastases cérébrales	>3	2-3	1
Métastases extra-cérébrales	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 patientst 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
Âge	≤65 ans	>65 ans	Indifférent
Tumeur primitive contrôlée	Oui	Non	Indifférent
Métastases extra-crâniennes	Non	Oui	Indifférent
	Tous les facteurs	Ni RPA II, ni RPA III	Un seul facteur

Médianes 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	90-100%	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.

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

7- LISTE DES REDACTEURS ET RELECTEURS DES VERSIONS PRECEDENTES

REFERENTIEL ANOCEF 2014

REDACTEURS (par ordre alphabétique)

Anatomopathologistes

Lechapt-Zalcman Emmanuèle (Caen)

Rousseau Audrey (Angers)

Biologistes moléculaires

Escande Fabienne (Lille)

Dermatologues

Grob Jean Jacques (Marseille)

Guillot Bernard (Montpellier)

Jouary Thomas (Bordeaux)

Lebbe Céleste (Paris)

Leccia MT (Grenoble)

Mateus Christine (Paris)

Meyer Nicolas (Toulouse)

Mortier Laurent (Lille)

Robert Caroline (Paris)

Médecins nucléaires

Petyt Grégory (Lille)

Neurochirurgiens

Horaaux Xavier (Bordeaux)

Jouanneau Emmanuel (Lyon)

Loiseau Hughes (Bordeaux)

Mandonnet Emmanuel (Lyon)

Menei Philippe (Angers)

Metellus Philippe (Marseille)

Pallud Johan (Paris)

Reyns Nicolas (Lille)

Voirin Jimmy (Colmar)

Zairi Fahed (Lille)

Neurooncologues

Belin Catherine (Paris)

Blonski Marie (Nancy)

Carpentier Antoine (Paris)

Le Rhun Emilie (Lille)

Taillandier Luc (Poitiers)

Taillibert Sophie (Paris)

Neuroradiologues

Boulangier Thomas (Lille)

Carsin-Nicole Béatrice (Rennes)

Delmaire Christine (Lille)

Gerber Sophie (Paris)

Savatovsky Julien (Paris)

Soussan Michael (Paris)

Oncologues médicaux

Auquier Pascal (Marseille)

Conforti Rosa (Paris)

Pierga Jean Yves (Paris)

Pneumologues

Barlesi Fabrice (Marseille)

Besse Benjamin (Paris)

Cortot Alexis (Lille)

Dansin Eric (Lille)

Robinet Gilles (Brest)

Zalcman Gérard (Caen)

Oncologues Radiothérapeutes

Antoni Delphine (Strasbourg)
 Assouline Avi (Paris)
 Bernier-Chastagner Valérie (Nancy)
 Colin Philippe (Reims)
 Dhermain Frédéric (Paris)
 Feuvret Loic (Paris)
 Mornex Françoise (Lyon)
 Noel Georges (Strasbourg)
 Tallet Agnès (Marseille)
 Thillays François (Nantes)
 Truc Gilles (Dijon)
 Verrelle Pierre (Clermont-Ferrand)

Sénologues

Bachelot Thomas (Lyon)
 Bernard Marty Chantal (Toulouse)
 Bonneterre Jacques (Lille)
 Lorgis Véronique (Dijon)

Spécialistes qualité de vie

Bonnetain Franck (Besançon)
 Delgadillo Daniel (Paris)
 Jouniaux Delbez Nathalie (Paris)
 Varin Dominique (Paris)
 Taillia Hervé (Paris)

RELECTEURS

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 Champfleur 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)

Quetin Philippe (Metz)

Missouhou Fernand (Rouen)

Moisson Patricia (Paris)

Sénologues

Pasquier David (Lille)

Mailliez Audrey (Lille)

Peiffert Didier (Nancy)

Giraud Claire (Dechy)

Piedbois Lévy Christine (Bobigny)

8- 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.

Ahmad SS, Qian W, Ellis S, Mason E, Khattak MA, Gupta A, Shaw H, Quinton A, Kovarikova J, Thillai K, Rao A, Board R, Nobes J, Dalglish A, Grumett S, Maraveyas A, Danson S, Talbot T, Harries M, Marples M, Plummer R, Kumar S, Nathan P, Middleton MR, Larkin J, Lorigan P, Wheeler M, Ottensmeier CH, Corrie PG. Ipilimumab in the real world: the UK expanded access programme experience in previously treated advanced melanoma patients. *Melanoma Res.* 2015 Oct;25(5):432-42.

Ahmed KA, Freilich JM, Sloat S, Figura N, Gibney GT, Weber JS, Sarangkasiri S, Chinnaiyan P, Forsyth PA, Etame AB, Rao NG. LINAC-based stereotactic radiosurgery to the brain with concurrent vemurafenib for melanoma metastases. *J Neurooncol.* 2015 Mar;122(1):121-6.

Ahmed KA, Abuodeh YA, Echevarria MI, Arrington JA, Stallworth DG, Hogue C, Naghavi AO, Kim S, Kim Y, Patel BG, Sarangkasiri S, Johnstone PA, Sahebjam S, Khushalani NI, Forsyth PA, Harrison LB, Yu M, Etame AB, Caudell JJ. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and anti-PD-1 therapy, anti-CTLA-4 therapy, BRAF/MEK inhibitors, BRAF inhibitor, or conventional chemotherapy. *Ann Oncol.* 2016 Dec;27(12):2288-2294.

Ajgal Z, de Percin S, Diéras V, Pierga JY, Campana F, Fourquet A, Kirova YM. Combination of radiotherapy and double blockade HER2 with pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable and/or metastatic breast cancer: Assessment of early toxicity. *Cancer Radiother.* 2017 Apr;21(2):114-118.

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

Alexander M, Mellor JD, McArthur G, Kee D. Ipilimumab in pretreated patients with unresectable or metastatic cutaneous, uveal and mucosal melanoma. *Med J Aust.* 2014 Jul 7;201(1):49-53.

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.

Anders CK, Deal AM, Day Van Swearingen AE, Siegel M, Hayes DN, Jo H, Little P, Dees EC, Muss HB, Jolly TA, Zagar T, Smith JK, Gottlieb Fisher J, Shah NC, Nabell L, Nanda R, Dillon PM, Puhalla S, Gupta Abramson V, Carey LA. LCCC 1025: Phase II study of everolimus, trastuzumab, and vinorelbine for HER2+ breast cancer brain metastases (BCBM). 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1011 *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl (May 2017) 1011-1011.

Andre F, Grunenwald D, Pujol JL, Girard P, Dujon A, Bouchet L, et al. Patterns of relapse of N2 nonsmall-cell lung carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy: should prophylactic cranial irradiation be reconsidered? *Cancer* 2001;91:2394–400.

Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE 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.

Anker CJ, Ribas A, Grossmann AH, Chen X, Narra KK, Akerley W, Andtbacka RH, Noyes RD, Shrieve DC, Grossmann KF. "Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma." *J Clin Oncol* 31.17 (2013): e283-e287.

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.

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.

Awada A, Colomer R, Inoue K, Bondarenko I, Badwe RA, Demetriou G, Lee SC, Mehta AO, Kim SB, Bachelot T, Goswami C, Deo S, Bose R, Wong A, Xu F, Yao B, Bryce R, Carey LA. Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer: The NEfERT-T Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016 Dec 1;2(12):1557-1564.

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. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;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.

Bae MK, Yu WS, Byun GE, Lee CY, Lee JG, Kim DJ, et al. Prognostic factors for cases with no extracranial metastasis in whom brain metastasis is detected after resection of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;88:195–200.

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, Hureaux J et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Ann Oncol.* 2011;22:2466-70.

Barlesi F, Spano J-P, Cortot AB, Carpentier AF, Robinet G, Besse B. [Systemic treatment of brain metastases from lung cancer]. *Cancer Radiother* 2015;19:43–7.

Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016.

Barlesi F, Keunchil P, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel S, Hida T, Kowalski D, Cobo M et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in advanced NSCLC. *ESMO 2016, LBA44-PR n.d.*

Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22:2865.

Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, Dieckmann K et al. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from HER-2 positive breast cancer. *J Neurooncol.* 2007 ;85:311-317.

Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnani M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Feb 9;366(6):520-9.

Bates JE, Youn P, Peterson CR 3rd, Usuki KY, Walter KA, Okunieff P, Milano MT. Radiotherapy for Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma in the Targeted Therapy Era: The University of Rochester Experience. *Am J Clin Oncol.* 2017 Oct;40(5):439-443.

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.

Berghoff AS, Schur S, Füreder LM, Gatterbauer B, Dieckmann K, Widhalm G, Hainfellner J, Zielinski CC, Birner P, Bartsch R, Preusser M. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open*. 2016 Mar 16;1(2):e000024. eCollection 2016.

Bernier-Chastagner V, Baffert S, Thillays F, Mazerond JJ, Castelain B, Colin P, Kantor G, Verrelle P, C. Kerr C, Maire JP. Évaluation de la radiothérapie fractionnée en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales de l'adulte : résultats cliniques et médicoéconomiques à 2 ans. *Cancer/Radiothérapie* 12 (2008) 701–712

Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr U-P. Bevacizumab Safety in Patients with Central Nervous System Metastases. *CLINICAL CANCER RESEARCH* 2010;16:269–78.

Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C, et al. Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin Cancer Res* 2015;21:1896–903.

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.

Bompaire F, Durand T, Léger-Hardy I, Psimaras D, Ricard D. Chemotherapy-related cognitive impairment or « chemobrain »: concept and state of art. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2017 Mar 1;15(1):89-98.

Borges GS, Rovere RK, Dias SM, Chong FH, Morais Mdos S. Safety and efficacy of the combination of T-DM1 with radiotherapy of the central nervous system in a patient with HER2-positive metastatic breast cancer: case study and review of the literature. *Ecancermedicalscience*. 2015 Oct 22;9:586.

Boussemart L, Boivin C, Claveau J, Tao YG et al. Vemurafenib and radiosensitization. *JAMA Dermatol*. 2013 ;149 :855-7.

Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G; Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol*. 2004 Sep;11(9):577-81.

Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, Choucair A, Fox S, Suh JH, Roberge D, Kavadi V, Bentzen SM, Mehta MP, Watkins-Bruner D; Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013 Oct;15(10):1429-37.

Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG 2nd, Deming R, Burri SH, Ménard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jul 26;316(4):401-409.

Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, Greenspoon J, Parney IF, Laack NNI, Ashman JB, Bahary JP, Hadjipanayis CG, Urbanic JJ, Barker FG 2nd, Farace E, Khuntia D, Giannini C, Buckner JC, Galanis E, Roberge D. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1049-1060

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.

Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, Wen PY, Dunn IF, Bi WL, Weiss SE, Haas-Kogan DA, Alexander BM, Aizer AA. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol.* 2017 Oct 19;19(11):1511-1521.

Cai Y, Wang JY, Liu H. Clinical observation of whole brain radiotherapy concomitant with targeted therapy for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients with chemotherapy failure. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(10):5699-703.

Cao KI, Lebas N, Gerber S, Levy C, Le Scodan R, Bourgier C, Pierga JY, Gobillion A, Savignoni A, Kirova YM. Phase II randomized study of whole-brain radiation therapy with or without concurrent temozolomide for brain metastases from breast cancer. *Ann Oncol.* 2015 Jan;26(1):89-94.

Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya G, Biganzoli L, Cardoso MJ, Carey L, Corneliussen-James D, Curigliano G, Dieras V, El Saghir N, Eniu A, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Gennari A, Harbeck N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Mayer M, Meijer H, Mertz S, Ohno S, Pagani O, Papadopoulos E, Peccatori F, Penault-Llorca F, Piccart MJ, Pierga JY, Rugo H, Shockney L, Sledge G, Swain S, Thomssen C, Tutt A,

Vorobiof D, Xu B, Norton L, Winer E. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017 Dec 1;28(12):3111.

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

Carlson JA, Nooruddin Z, Rusthoven C, Elias A, Borges VF, Diamond JR, Kavanagh B, Kabos P. Trastuzumab emtansine and stereotactic radiosurgery: an unexpected increase in clinically significant brain edema. *Neuro Oncol.* 2014 Jul;16(7):1006-9.

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.

Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 ; 10: 1037-1044.

Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, Stevens GH et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:449-57.

Chappell PM, Pelc NJ, Foo TK et al. Comparison of lesion enhancement on spin-echo and gradient-echo images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994, 15:37-44.

Chasset F, Pages C, Biard L, Roux J, Sidina I, Madelaine I, Basset-Seguain N, Viguier M, Madjlissi-Ezra N, Schneider P, Bagot M, Resche-Rigon M, Lebbe C. Single-center study under a French Temporary Authorization for Use (TAU) protocol for ipilimumab in metastatic melanoma: negative impact of baseline corticosteroids. *Eur J Dermatol.* 2015 Jan-Feb;25(1):36-44.

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.

Choong ES, Lo S, Drummond M, Fogarty GB, Menzies AM, Guminski A, Shivalingam B, Clarke K, Long GV, Hong AM. Survival of patients with melanoma brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery and active systemic drug therapies. *Eur J Cancer.* 2017 Apr;75:169-178.

Chung EJ, Brown AP, Asano H, Mandler M, Burgan WE, Carter D, Camphausen K, Citrin D. In vitro and in vivo radiosensitization with AZD6244 (ARRY-142886), an inhibitor of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 1/2 kinase. *Clin Cancer Res*. 2009 May 1;15(9):3050-7.

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.

Churilla TM, Ballman KV, Brown PD, Twohy EL, Jaeckle K, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Garces YI, Barker FG 2nd, Deming R, Dixon JG, Burri SH, Chung C, Ménard C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiation Therapy for Limited Brain Metastases: A Secondary Analysis of the North Central Cancer Treatment Group N0574 (Alliance) Randomized Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Dec 1;99(5):1173-1178.

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.

Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol*. 2015 May;22(3):149-67.

Cortés J, Dieras V, Ro J, Barriere J, Bachelot T, Hurvitz S, Le Rhun E, Espié M, Kim SB, Schneeweiss A, Sohn JH, Nabholz JM, Kellokumpu-Lehtinen PL, Taguchi J, Piacentini F, Ciruelos E, Bono P, Ould-Kaci M, Roux F, Joensuu H. Afatinib alone or afatinib plus vinorelbine versus investigator's choice of treatment for HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab, lapatinib, or both (LUX-Breast 3): a randomised, open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):1700-10.

Cortés J, Rugo HS, Awada A, Twelves C, Perez EA, Im SA, Gómez-Pardo P, Schwartzberg LS, Diéras V, Yardley DA, Potter DA, Mailliez A, Moreno-Aspitia A, Ahn JS, Zhao C, Hoch U, Tagliaferri M, Hannah AL, O'Shaughnessy J. Prolonged survival in patients with breast cancer and a history of brain metastases: results of a preplanned subgroup analysis from the randomized phase III BEACON trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Sep;165(2):329-341.

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.

Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo W-L, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol* 2011;29:e443-445.

Cuneo KC, Geng L, Fu A, Orton D, Hallahan DE, Chakravarthy AB. SU11248 (sunitinib) sensitizes pancreatic cancer to the cytotoxic effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jul 1;71(3):873-9.

Dagogo-Jack I, Lanfranchi M, Gainor JF, Giobbie-Hurder A, Lawrence DP, Shaw AT, Sullivan RJ. A Retrospective Analysis of the Efficacy of Pembrolizumab in Melanoma Patients With Brain Metastasis. *J Immunother.* 2017 Apr;40(3):108-113.

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.

Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, Chiarion-Sileni V, Thomas L, Lesimple T, Mortier L, Moschos SJ, Hogg D, Márquez-Rodas I, Del Vecchio M, Lebbé C, Meyer N, Zhang Y, Huang Y, Mookerjee B, Long GV. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):863-873.

Davis FG, Dolecek TA, McCarthy BJ, Villano JL. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. *Neuro Oncol.* 2012 Sep;14(9):1171-7.

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.

Deeken JF, Löscher W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clin Cancer Res.* 2007 Mar 15;13(6):1663-74.

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.

Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, Santinami M, Ferrucci PF, Giannarelli D, Marasco A, Rivoltini L, Simeone E, Nicoletti SV, Fonsatti E, Annesi D, Queirolo P, Testori A, Ridolfi R, Parmiani G, Maio M. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):879-86.

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.

Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, Brouwers AH, Jager PL, de Jong JR, van Dongen GA, Schröder CP, Lub-de Hooge MN, de Vries EG. Biodistribution of 89Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 May;87(5):586-92.

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.

D'Souza NM, Fang P, Logan J, Yang J, Jiang W, Li J. Combining Radiation Therapy with Immune Checkpoint Blockade for Central Nervous System Malignancies. *Front Oncol.* 2016 Oct 7;6:212.

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

Dummer R, Goldinger SM, Turtschi 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.

Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;26:1573–88.

Edwards J, Randall ME, McGarry RC. Reports on the Death of Whole Brain Radiation Therapy Are Greatly Exaggerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Dec 1;99(5):1067-1070.

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:109-22.

Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, Chan SY et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *J.Clin. Oncol* 2004;5:345-9.

Fennira F, Pagès C, Schneider P, Sidina I, Viguier M, Basset-Seguin 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 managment and emerging targeted therapies. *Expert Rev Neurother* 2012;12 :1207-1215.

Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Feb 20;105(4):256-65.

Forschner A, Eichner F, Amaral T, Keim U, Garbe C, Eigentler TK. Improvement of overall survival in stage IV melanoma patients during 2011-2014: analysis of real-world data in 441 patients of the German Central Malignant Melanoma Registry (CMMR). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017 Mar;143(3):533-540.

Forschner A, Zips D, Schraml C, Röcken M, Iordanou E, Leiter U, Weide B, Garbe C, Meier F. Radiation recall dermatitis and radiation pneumonitis during treatment with vemurafenib. *Melanoma Res.* 2014 Oct;24(5):512-6.

Freedman RA, Gelman RS, Wefel JS, Melisko ME, Hess KR, Connolly RM, Van Poznak CH, Niravath PA, Puhalla SL, Ibrahim N, Blackwell KL, Moy B, Herold C, Liu MC, Lowe A, Agar NY, Ryabin N, Farooq S, Lawler E, Rimawi MF, Krop IE, Wolff AC, Winer EP, Lin NU. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC) 022: A Phase II Trial of Neratinib for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 20;34(9):945-52.

Früh M, De Ruyssher 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.

Fu P, He YS, Huang Q, Ding T, Cen YC, Zhao HY, Wei X. Bevacizumab treatment for newly diagnosed glioblastoma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Mol Clin Oncol.* 2016 May;4(5):833-838.

Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Wrona A, Novello S, Rosell R, Zeaiter A, Liu T, Nüesch E, Balas B, Camidge DR. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol.* 2018 Nov 1;29(11):2214-2222.

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.

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC1; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-2092.

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 L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 1;37(4):745-51.

Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, Laurans R, Richard MA, Bonerandi JJ, Grob JJ. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 1;65(3):809-16.

Gaudy-Marqueste C, Carron R, Delsanti C, Loundou A, Monestier S, Archier E, Richard MA, Regis J, Grob JJ. "On demand Gamma-Knife strategy can be safely combined with BRAF inhibitors for the treatment of melanoma brain metastases." *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):2086-91.

Gaudy-Marqueste C, Dussouil AS, Carron R, Troin L, Malissen N, Loundou A, Monestier S, Mallet S, Richard MA, Régis JM, Grob JJ. Survival of melanoma patients treated with targeted therapy and immunotherapy after systematic upfront control of brain metastases by radiosurgery. *Eur J Cancer*. 2017 Oct;84:44-54.

Gerber NK, Yamada Y, Rimner A, Shi W, Riely GJ, Beal K, et al. Erlotinib versus radiation therapy for brain metastases in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:322–9.

Geraud A, Xu HP, Beuzeboc P, Kirova YM. Preliminary experience of the concurrent use of radiosurgery and T-DM1 for brain metastases in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Neurooncol*. 2017 Jan;131(1):69-72.

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

Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:976–83.

Goncalves PH, Peterson SL, Vigneau FD, Shore RD, Quarshie WO, Islam K, et al. Risk of brain metastases in patients with nonmetastatic lung cancer: Analysis of the Metropolitan Detroit Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data. *Cancer* 2016;122:1921–7.

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.

Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Feb 1;67(2):323-6.

Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol.* 2011;29 :272-8.

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

Groshev A, Padalia D, Patel S, Garcia-Getting R, Sahebjam S, Forsyth PA, Vrionis FD, Etame AB.

Clinical outcomes from maximum-safe resection of primary and metastatic brain tumors using awake craniotomy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017 Jun;157:25-30.

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.

Halasz LM, Uno H, Hughes M, D'Amico T, Dexter EU, Edge SB, et al. Comparative effectiveness of stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from breast or non-small cell lung cancer. *Cancer* 2016. Jul 1;122(13):2091-100.

Harada H, Asakura H, Ogawa H, Mori K, Takahashi T, Nakasu Y, et al. Prognostic factors in patients with brain metastasis from non-small cell lung cancer treated with whole-brain radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2016;12:267–70.

Harding JJ, Barker CA, Carvajal RD, Wolchok JD, Chapman PB, Lacouture ME. Cutis verticis gyrata in association with vemurafenib and whole-brain radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):e54-6.

Hayashi N, Mitsuya K, Nakasu Y, Naito T, Ohka F, Takahashi T. Negative impact of leukoencephalopathy on the incidence of brain metastases in patients with lung cancer. *J Neurooncol*. 2017 Nov;135(2):299-306.

Hecht M, Zimmer L, Loquai C, Weishaupt C, Gutzmer R, Schuster B, Gleisner S, Schulze B, Goldinger SM, Berking C, Fehrer A, Clemens P, Grabenbauer G, Müller-Brenne T, Bauch J, Eich HT, Grabbe S, Schadendorf D, Schuler G, Keikavoussi P, Semrau S, Fietkau R, Distel LV, Heinzerling L. "Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients." *Ann Oncol* 26.6 (2015): 1238-44.

Hendriks LE, Schoenmaekers J, Zindler JD, Eekers DB, Hoeben A, De Ruyscher DK, Dingemans AM. Safety of cranial radiotherapy concurrent with tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015 Jul;41(7):634-45.

Heitz F, Harter P, Lueck HJ, Fissler-Eckhoff A, Lorenz-Salehi F, Scheil-Bertram S, Traut A, du Bois A.

Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(16):2792-8.

Höhne J, Hohenberger C, Proescholdt M, Riemenschneider MJ, Wendl C, Brawanski A, Schebesch KM.

Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases-an update. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Feb;159(2):363-367.

Hwang SW, Abozed MM, Hale A, Eisenberg RL, Dvorak T, Yao K, Pfannl R, Mignano J, Zhu JJ, Price LL, Strauss GM, Wu JK. Adjuvant Gamma Knife radiosurgery following surgical resection of brain metastases: a 9-year retrospective cohort study. *J Neurooncol*, 2010. 98(1): p. 77-82.

Iuchi T, Shingyoji M, Sakaida T, Hatano K, Nagano O, Itakura M, et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2013;82:282–7.

Iuchi T, Shingyoji M, Itakura M, Yokoi S, Moriya Y, Tamura H, et al. Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *Int J Clin Oncol* 2015;20:674–9.

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.

Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, Rohlf ML, Richard J, Gershenwald JE, Kim KB, Lazar AJ, Hwu P, Davies MA. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012 Aug 15;118(16):4014-23.

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.

Jacot W, Pons E, Frenel JS, Guiu S, Levy C, Heudel PE, Bachelot T, D'Hondt V, Darlix A, Firmin N, Romieu G, Thezenas S, Dalenc F. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jun;157(2):307-318.

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.

Jeong WJ, Park JH, Lee EJ, Kim JH, Kim CJ, Cho YH. Efficacy and Safety of Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015 Sep;58(3):217-24.

Jiang T, Su C, Li X, Zhao C, Zhou F, Ren S, et al. EGFR TKIs plus WBRT Demonstrated No Survival Benefit Other Than That of TKIs Alone in Patients with NSCLC and EGFR Mutation and Brain Metastases. *J Thorac Oncol* 2016.

Jiang T, Min W, Li Y, Yue Z, Wu C, Zhou C. Radiotherapy plus EGFR TKIs in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: an update meta-analysis. *Cancer Med*. 2016 Jun;5(6):1055-65.

Johung KL, Yeh N, Desai NB, Williams TM, Lautenschlaeger T, Arvold ND, et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *J Clin Oncol* 2016;34:123–9.

Kalbasi A, June CH, Haas N, Vapiwala N. Radiation and immunotherapy: a synergistic combination. *J Clin Invest*. 2013 Jul;123(7):2756-63.

Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010 Jan;96(1):33-43.

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: 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.

Kamp MA, Rapp M, Sloty PJ, Turowski B, Sadat H, Smuga M, Dibué-Adjei M, Steiger HJ, Szelényi A, Sabel M. Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Jun;157(6):905-10; discussion 910-1

Keller A, Doré M, Cebula H, Thillays F, Proust F, Darié I, Martin SA, Delpon G, Lefebvre F, Noël G, Antoni D. Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy to the Resection Bed for Intracranial Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Dec 1;99(5):1179-1189.

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; 28:3271-17.

Kiess AP, Wolchok JD, Barker CA, Postow MA, Tabar V, Huse JT, Chan TA, Yamada Y, Beal K. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Jun 1;92(2):368-75.

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.

Kirkpatrick JP, Wang Z, Sampson JH, McSherry F, Herndon JE 2nd, Allen KJ, Duffy E, Hoang JK, Chang Z, Yoo DS, Kelsey CR, Yin FF. Defining the optimal planning target volume in image-

guided stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jan 1;91(1):100-8.

Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, Szoln M, Kluger HM, Chiang VL. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg.* 2012 Aug;117(2):227-33.

Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, Miles D, Samant M, Welslau M, Diéras V. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol.* 2015 Jan;26(1):113-9.

Laban S, Steinmeister L, Gleißner L, Grob TJ, Grénman R, Petersen C, Gal A, Knecht R, Dikomey E, Kriegs M.

Sorafenib sensitizes head and neck squamous cell carcinoma cells to ionizing radiation. *Radiother Oncol.* 2013 Nov;109(2):286-92.

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.

Lang N, Sterzing F, Enk AH, Hassel JC. "Cutis verticis gyrata-like skin toxicity during treatment of melanoma patients with the BRAF inhibitor vemurafenib after whole-brain radiotherapy is a consequence of the development of multiple follicular cysts and milia." *Strahlenther. Onkol.* 190.11 (2014): 1080-81.

Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Nov 13;371(20):1867-76.

Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Sep 24;373(13):1270-1.

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.

Lee YJ, Choi HJ, Kim SK, Chang J, Moon JW, Park IK, et al. Frequent central nervous system failure after clinical benefit with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Korean patients with non small-cell lung cancer. *Cancer* 2010;116:1336–43.

Lee SM, Lewanski CR, Counsell N, Ottensmeier C, Bates A, Patel N, Wadsworth C, Ngai Y, Hackshaw A, Faivre-Finn C. Randomized trial of erlotinib plus whole-brain radiotherapy for NSCLC patients with multiple brain metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Jul 16;106(7). pii: dju151.

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.

Le Péchoux C, Dhermain F, Bretel JJ, Laplanche A et al. Modalities of radiotherapy in small cell lung cancer: thoracic radiotherapy and prophylactic cerebral irradiation. *Rev Pneumol Clin.* 2004 ;60 :3S91-103.

Le Rhun E, Daveluy W, Reyns N. Soins de support des tumeurs cérébrales - 18/12/17 EMC [17-247-A-10] - Doi : 10.1016/S0246-0378(17)56534-3

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.

Lesimple T, Neidhard EM, Vignard V, Lefeuvre C, Adamski H, Labarrière N, Carsin A, Monnier D, Collet B, Clapisson G, Birebent B, Philip I, Toujas L, Chokri M, Quillien V. Immunologic and clinical effects of injecting mature peptide-loaded dendritic cells by intralymphatic and intranodal routes in metastatic melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 2006 Dec 15;12(24):7380-8.

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.

Lévy C, Allouache D, Lacroix J, Dugué AE, Supiot S, Campone M, Mahe M, Kichou S, Leheurteur M, Hanzen C, Dieras V, Kirova Y, Campana F, Le Rhun E, Gras L, Bachelot T, Sunyach MP, Hrab I, Geffrelot J, Gunzer K, Constans JM, Grellard JM, Clarisse B, Paoletti X. REBECA: a

phase I study of bevacizumab and whole-brain radiation therapy for the treatment of brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 2014 Dec;25(12):2351-6.

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

Lim SH, Lee JY, Lee M-Y, Kim HS, Lee J, Sun J-M, et al. A randomized phase III trial of stereotactic radiosurgery (SRS) versus observation for patients with asymptomatic cerebral oligo-metastases in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;26:762-8.

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 toposide 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)

Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, Bendszus M, Brown PD, Camidge DR, Chang SM, Dancey J, de Vries EG, Gaspar LE, Harris GJ, Hodi FS, Kalkanis SN, Linskey ME, Macdonald DR, Margolin K, Mehta MP, Schiff D, Soffiotti R, Suh JH, van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY; Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):e270-8.

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.

Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, Wilmott JS, Edwards J, Gonzalez M, Scolyer RA, Menzies AM, McArthur GA. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):672-681.

Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruíz S, Vanderlinden B, Van Houtte P, Brotchi J, Levivier M. Radiosurgery for treatment of brain metastases : estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 60 : 218-224

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.

Ly D, Bagshaw HP, Anker CJ, Tward JD, Grossmann KF, Jensen RL, Shrieve DC. Local control after stereotactic radiosurgery for brain metastases in patients with melanoma with and without BRAF mutation and treatment. *J Neurosurg.* 2015 Aug;123(2):395-401.

Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, Clarke JM, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Key NS, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Wong SL, Prestrud AA, Falanga A; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 10;31(17):2189-204.

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.

McArthur GA, Maio M, Arance A, Nathan P, Blank C, Avril MF, Garbe C, Hauschild A, Schadendorf D, Hamid O, Fluck M, Thebeau M, Schachter J, Kefford R, Chamberlain M, Makrutzki M, Robson S, Gonzalez R, Margolin K.

Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol.* 2017 Mar 1;28(3):634-641.

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.

Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, Settle S, Prabhu SS, Lang FF, Levine N, McGovern S, Sulman E, McCutcheon IE, Azeem S, Cahill D, Tatsui C, Heimberger AB, Ferguson S, Ghia A, Demonte F, Raza S, Guha-Thakurta N, Yang J, Sawaya R, Hess KR, Rao G. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):1040-1048.

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.

Mathew M, Tam M, Ott PA, Pavlick AC, Rush SC, Donahue BR, Golfinos JG, Parker EC, Huang PP, Narayana A. Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Melanoma Res*. 2013 Jun;23(3):191-5.

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.

Metellus P, Bialecki E, Le Rhun E, Dhermain F. Neurosurgical and radiosurgical decision making in brain metastasis patients in the area of targeted therapies? *Chin Clin Oncol*. 2015 Jun;4(2):19.

Métellus P, Reyns N, Voirin J, Menei P, Bauchet L, Faillot T, Loiseau H, Pallud J, Guyotat J, Mandonnet E. [Surgery of brain metastases]. *Cancer Radiother*. 2015 Feb;19(1):20-4.

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 (9Gy \times 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:623-9.

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.

Mitsuya K, Watanabe J, Nakasu Y, Hayashi N, Harada H, Ito I. Expansive hematoma in delayed cerebral radiation necrosis in patients treated with T-DM1: a report of two cases. *BMC Cancer.* 2016 Jul 4;16:391.

Montemurro F, Ellis P, Delalogue S, Wuerstlein R, Anton A, Button P, Lindegger N, Barrios C; Abstract P1-12-10: Safety and efficacy of trastuzumab emtansine (T-DM1) in 399 patients with central nervous system metastases: Exploratory subgroup analysis from the KAMILLA study; 2017 *Cancer Research* 77(4 Supplement):P1-12-10

Montemurro F. HER2 expression and efficacy of T-DM1. *Breast Cancer Res.* 2014 Dec 3;16(6):478.

Morris ZS, Harari PM. Interaction of radiation therapy with molecular targeted agents. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 10;32(26):2886-93.

Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeño J, Lesniewski-Kmak K, Aerts JG, Villatoro R, Kraaij K, Nacerddine K, Dyachkova Y, Smith KT, Girvan A, Visseren-Grul C, Schnabel PA. Non-small cell lung cancer patients with brain metastases treated with first-line platinum-doublet chemotherapy: Analysis from the European FRAME study. *Lung Cancer.* 2015 Dec;90(3):427-32.

Mujoomdar A, Austin JHM, Malhotra R, Powell CA, Pearson GDN, Shiao MC, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology* 2007;242:882–8.

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.

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.

Narayana A, Mathew M, Tam M, Kannan R, Madden KM, Golfinos JG, Parker EC, Ott PA, Pavlick AC. Vemurafenib and radiation therapy in melanoma brain metastases. *J Neurooncol.* 2013 Jul;113(3):411-6.

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.

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.

Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v1–27.

Omuro AMP, Kris MG, Miller VA, Franceschi E, Shah N, Milton DT, et al. High incidence of disease recurrence in the brain and leptomeninges in patients with nonsmall cell lung carcinoma after response to gefitinib. *Cancer* 2005;103:2344–8.

Olmez I, Donahue BR, Butler JS, Huang Y, Rubin P, Xu Y. Clinical outcomes in extracranial tumor sites and unusual toxicities with concurrent whole brain radiation (WBRT) and Erlotinib treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastasis. *Lung Cancer.* 2010 Nov;70(2):174-9.

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.

O'Regan R, Ozguroglu M, Andre F, Masakazu Toi M, Maria Jerusalem GH, Wilks S, Isaacs C, Binghe Xu, Masuda N, Arena FP, Yardley DA, Yap YS, Mukhopadhyay P, Douma S, El-Hashimy M, Taran T, Sahnoud T, Lebwohl DE, Gianni L. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of daily everolimus plus weekly trastuzumab and vinorelbine in trastuzumab-resistant, advanced breast cancer (BOLERO-3). 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.505 *Journal of Clinical Oncology* 31, no. 15_suppl (May 2013) 505-505.

Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, Golla H, Fleming J, Rudà R, Marosi C, Le Rhun E, Grant R, Oliver K, Oberg I, Bulbeck HJ, Rooney AG, Henriksson R, Paskan HRW, Oberndorfer S, Weller

M, Taphoorn MJB; European Association of Neuro-Oncology palliative care task force. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):e330-e340.

Parakh S, Park JJ, Mendis S, Rai R, Xu W, Lo S, Drummond M, Rowe C, Wong A, McArthur G, Haydon A, Andrews MC, Cebon J, Guminski A, Kefford RF, Long GV, Menzies AM, Klein O, Carlino MS. *Br J Cancer.* 2017 Jun 6;116(12):1558-1563. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases.

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 S, Macdonald OK, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer* 2009;115:842–50.

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.

Patel BG, Ahmed KA, Johnstone PA, Yu HH, Etame AB. Initial experience with combined BRAF and MEK inhibition with stereotactic radiosurgery for BRAF mutant melanoma brain metastases. *Melanoma Res.* 2016 Aug;26(4):382-6.

Patel KR, Chowdhary M, Switchenko JM, Kudchadkar R, Lawson DH, Cassidy RJ, Prabhu RS, Khan MK. BRAF inhibitor and stereotactic radiosurgery is associated with an increased risk of radiation necrosis. *Melanoma Res.* 2016 Aug;26(4):387-94

Patel KR, Shoukat S, Oliver DE, Chowdhary M, Rizzo M, Lawson DH, Khosa F, Liu Y, Khan MK. Ipilimumab and Stereotactic Radiosurgery Versus Stereotactic Radiosurgery Alone for Newly Diagnosed Melanoma Brain Metastases. *Am J Clin Oncol.* 2017 Oct;40(5):444-450.

Patt DA, Rembert D, Bhor M, Bhowmik D, Rao SA. A Real-World Observational Study of Patients with Advanced Melanoma Receiving First-Line Ipilimumab in a Community Practice Setting. *Journal of Cancer Therapy* 2014; 05 No.12(2014)

Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csósz T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM; KEYNOTE-407 Investigators.

Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. Epub 2018 Sep 25.

Pesce GA, Klingbiel D, Ribí K, Zouhair A, von Moos R, Schlaeppli M, Caspar CB, Fischer N, Anchisi S, Peters S, Cathomas R, Bernhard J, Kotrubiczik NM, D'Addario G, Pilop C, Weber DC, Bodis S, Pless M, Mayer M, Stupp R. "Outcome, quality of life and cognitive function of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy combined with gefitinib or temozolomide. A randomised phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 70/03)." *Eur J Cancer* 48.3 (2012): 377-84.

Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J, Crivellari D, Fey MF, Murray E, Pagani O, Simoncini E, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol*. 2006 Jun;17(6):935-44

Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;45:139–62.

Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):829-838.

Peuvrel L, Ruellan AL, Thillays F, Quereux G, Brocard A, Saint-Jean M, Aumont M, Drouet F, Dreno B.

Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *Eur J Dermatol*. 2013 Nov-Dec;23(6):879-81.

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).

Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, Hosni-Ahmed A, Pattwell SS, Donnola S, Dai C, Ozawa T, Chang M, Chan TA, Beal K, Bishop AJ, Barker CA, Jones TS, Hentschel B, Gorlia T, Schlegel U, Stupp R, Weller M, Holland EC, Hambardzumyan D. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain*. 2016 May;139(Pt 5):1458-71.

Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 May 10;33(14):1564-73.

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.

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.

Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, Wilton A, Baldwin DE, Bailey E, von Althann C, Lamb LA, Alvarado G, Bilsky MH, Gutin PH. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol*. 2008 Apr;10(2):199-207.

Robinet G, Thomas P, Breton JL, Léna H, Gouva S, Dabouis G, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol* 2001;12:59-67.

Rompoti N, Schilling B, Livingstone E, Griewank K, Hillen U, Sauerwein W, Pöttgen C, Stuschke M, Schadendorf D, Zimmer L. "Combination of BRAF Inhibitors and Brain Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma Shows Minimal Acute Toxicity." *J Clin Oncol* 31.30 (2013): 3844-45.

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.

Qin H, Pan F, Li J, Zhang X, Liang H, Ruan Z. Whole brain radiotherapy plus concurrent chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Oct 27;9(10):e111475.

Queirolo P, Spagnolo F, Ascierto PA, Simeone E, Marchetti P, Scoppola A, Del Vecchio M, Di Guardo L, Maio M, Di Giacomo AM, Antonuzzo A, Cognetti F, Ferraresi V, Ridolfi L, Guidoboni M, Guida M, Pigozzo J, Chiarion Sileni V. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *J Neurooncol*. 2014 May;118(1):109-16.

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.

Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 2015;88:108–11.

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019 Jan 8;JCO1800149.

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.ecancer.fr.

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.ecancer.fr.

Reguart N, Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine-kinase inhibitors. *Future Oncol* 2015:1–13.

Recht L, Mechtler LL, Wong ET, O'Connor PC, Rodda BE. Steroid-sparing effect of corticorelin acetate in peritumoral cerebral edema is associated with improvement in steroid-induced myopathy. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 20;31(9):1182-7.

Reigneau M, Granel-Brocard F, Geoffrois L, Bauman AS, Tréchet P, Barbaud A, Schmutz JL. Efflorescence of scalp cysts during vemurafenib treatment following brain radiation therapy: a radiation recall dermatitis? *Eur J Dermatol.* 2013 Jul-Aug;23(4):544-5.

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

Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, Bohnet S, Zhou C, Lee KH, Nogami N, Okamoto I, Leigh N, Hodge R, McKeown A, Brown AP, Rukazenkov Y, Ramalingam SS, Vansteenkiste J. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 28;JCO2018783118.

Roberge D, Parney I, Brown PD. Radiosurgery to the postoperative surgical cavity: who needs evidence?

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jun 1;83(2):486-93

Roth P, Regli L, Tonder M, Weller M. Tumor-associated edema in brain cancer patients: pathogenesis and management. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013 Nov;13(11):1319-25.

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.

Sambade MJ, Peters EC, Thomas NE, Kaufmann WK, Kimple RJ, Shields JM. Melanoma cells show a heterogeneous range of sensitivity to ionizing radiation and are radiosensitized by inhibition of B-RAF with PLX-4032. *Radiother Oncol.* 2011 Mar;98(3):394-9.

Sanmillan JL, Fernández-Coello A, Fernández-Conejero I, Plans G, Gabarrós A. Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region. *J Neurosurg.* 2017 Mar;126(3):698-707.

Satzger I, Degen A, Asper H, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Serious skin toxicity with the combination of BRAF inhibitors and radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):e220-2.

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)

Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002 94;10:2698-705.

Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer*. 2008 Apr 15;112(8):1827-34.

Schulze B, Meissner M, Wolter M, Rödel C, Weiss C. Unusual acute and delayed skin reactions during and after whole-brain radiotherapy in combination with the BRAF inhibitor vemurafenib. Two case reports. *Strahlenther Onkol*. 2014 Feb;190(2):229-32.

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 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, Boral AL, Engelman JA. Ceritinib in ALK rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189-97

Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234–42.

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.

Silk AW, Bassetti MF, West BT, Tsien CI, Lao CD. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med.* 2013 Dec;2(6):899-906.

Slimane K, Andre F, Delalogue S, Dunant A et al. Risks factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Oncol* 2004 15; 11:1640-4.

Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007 ;357:664-72.

Sofia Vala I, Martins LR, Imaizumi N, Nunes RJ, Rino J, Kuonen F, Carvalho LM, Rüegg C, Grillo IM, Barata JT, Mareel M, Santos SC. Low doses of ionizing radiation promote tumor growth and metastasis by enhancing angiogenesis. *PLoS One.* 2010 Jun 21;5(6):e11222.

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.

Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017 Feb 1;19(2):162-174.

Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167–77.

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.

Soon YY, Leong CN, Koh WY, Tham IWK. EGFR tyrosine kinase inhibitors versus cranial radiation therapy for EGFR mutant non-small cell lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2015;114:167–72.

Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017.

Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125.

Spagnolo F, Picasso V, Lambertini M, Ottaviano V, Dozin B, Queirolo P. Survival of patients with metastatic melanoma and brain metastases in the era of MAP-kinase inhibitors and immunologic checkpoint blockade antibodies: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2016 Apr;45:38-45.

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 Biol 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.

Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, Shanley R, Yeh N, Gaspar LE, Braunstein S, Sneed P, Boyle J, Kirkpatrick JP, Mak KS, Shih HA, Engelman A, Roberge D, Arvold ND, Alexander B, Awad MM, Contessa J, Chiang V, Hardie J, Ma D, Lou E, Sperduto W,

Mehta MP. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol.* 2017 Jun 1;3(6):827-831.

Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, Braunstein S, Sneed P, Wattson DA, Shih HA, Bangdiwala A, Shanley R, Lockney NA, Beal K, Lou E, Amatruda T, Sperduto WA, Kirkpatrick JP, Yeh N, Gaspar LE, Molitoris JK, Masucci L, Roberge D, Yu J, Chiang V, Mehta M. Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Nov 15;99(4):812-816.

Staehler M, Haseke N, Nuhn P, Tüllmann C, Karl A, Siebels M, Stief CG, Wowra B, Muacevic A. Simultaneous anti-angiogenic therapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2011 Sep;108(5):673-8.

Staehler M, Haseke N, Stadler T, Nuhn P, Roosen A, Stief CG, Wilkowski R. Feasibility and effects of high-dose hypofractionated radiation therapy and simultaneous multi-kinase inhibition with sunitinib in progressive metastatic renal cell cancer. *Urol Oncol.* 2012 May-Jun;30(3):290-3.

Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979 Jan;5(1):85-91.

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 neurooncology* 2013, 115(3):469-475.

Swain SM, Baselga J, Miles D, Im YH, Quah C, Lee LF, Cortés J. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol.* 2014 Jun;25(6):1116-21.

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.

Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Gonçalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res.* 2012 Nov;32(11):4655-62.

Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, Nishio M, Kaneda H, Takayama K, Ishimoto O, Takeda K, Yoshioka H, Tachihara M, Sakai H, Goto K, Yamamoto N. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):663-671.

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.

Tan DSW, Yom SS, Tsao MS, Pass HI, Kelly K, Peled N, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *J Thorac Oncol* 2016;11:946–63.

Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, Khushalani NI, Lewis K, Lao CD, Postow MA, Atkins MB, Ernstoff MS, Reardon DA, Puzanov I, Kudchadkar RR, Thomas RP, Tarhini A, Pavlick AC, Jiang J, Avila A, Demelo S, Margolin K. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):722-730.

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 et 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.

Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS, Rock J, Doyle T, Anderson J, Gutierrez J, Ryu S, Jain R, Rosenblum M, Mikkelsen T. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J Neurooncol*. 2009 Aug;94(1):63-8.

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.

Tsao NM, Lloyd N, Wong RKS, Chow E et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 19;(3).

Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983; 52:2349.

Van Swearingen AED, Siegel MB, Deal AM, Sambade MJ, Hoyle A, Hayes DN, Jo H, Little P, Dees EC, Muss H1, Jolly T, Zagar TM, Patel N, Miller CR, Parker JS, Smith JK, Fisher J, Shah N, Nabell L, Nanda R, Dillon P, Abramson V, Carey LA, Anders CK. LCCC 1025: a phase II study of everolimus, trastuzumab, and vinorelbine to treat progressive HER2-positive breast cancer brain metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Oct;171(3):637-648.

Vatner RE, Cooper BT, Vanpouille-Box C, Demaria S, Formenti SC. Combinations of immunotherapy and radiation in cancer therapy. *Front Oncol.* 2014 Nov 28;4:325.

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.

Vecht CJ, van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology.* 2006 Dec 26;67(12 Suppl 4):S10-3. Review.

Vercueil L. Brain tumor epilepsy: a reappraisal and six remaining issues to be debated. *Rev Neurol (Paris).* 2011 Oct;167(10):751-61.

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).

Wang S-Y, Ye X, Ou W, Lin Y-B, Zhang B-B, Yang H. Risk of cerebral metastases for postoperative locally advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;64:238–43.

Wang Y, Wang E, Pan L, Dai J, Zhang N, Wang X, Liu X, Mei G, Sheng X. A new strategy of CyberKnife treatment system based radiosurgery followed by early use of adjuvant bevacizumab treatment for brain metastasis with extensive cerebral edema. *J Neurooncol.* 2014 Sep;119(2):369-76.

Wang F, Ning F, Liu C, Hao Y, Li L, Yu Z, Chen S, Li B. Comparison of Gefitinib versus VMP in the combination with radiotherapy for multiple brain metastases from non-small cell lung cancer. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Mar;71(2):1261-5.

Weber JS, Amin A, Minor D, Siegel J, Berman D, O'Day SJ. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Res*. 2011 Dec;21(6):530-4.

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 Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, de Oliveira Borges SR, Wajsbrodt DB. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 15;46(5):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 nonsmall-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.ecancer.fr/publications>

Welsh JW, Komaki R, Amini A, Munsell MF, Unger W, Allen PK, Chang JY, Wefel JS, McGovern SL, Garland LL, Chen SS, Holt J, Liao Z, Brown P, Sulman E, Heymach JV, Kim ES, Stea B. 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 Mar 1;31(7):895-902.

Wendroth SM, Mentrikoski MJ, Wick MR. GATA3 expression in morphologic subtypes of breast carcinoma: a comparison with gross cystic disease fluid protein 15 and mammaglobin. *Ann Diagn Pathol*. 2015 Feb;19(1):6-9.

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.

Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2105-22.

Xu Z, Lee CC, Ramesh A, Mueller AC, Schlesinger D, Cohen-Inbar O, Shih HH, Sheehan JP. BRAF V600E mutation and BRAF kinase inhibitors in conjunction with stereotactic radiosurgery for intracranial melanoma metastases. *J Neurosurg*. 2017 Mar;126(3):726-734.

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

Yomo S, Hayashi M, Cho N. Impacts of HER2-overexpression and molecular targeting therapy on the efficacy of stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer. *J Neurooncol*. 2013 Apr;112(2):199-207.

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.

Yu ZQ, Zhang C, Wang H, Lao XY, Chai R, Gao XH, Cao GW, Fu CG. Downregulation of ATP-binding cassette subfamily C member 4 increases sensitivity to neoadjuvant radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2013 May;56(5):600-8.

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.

Zhang M, Kleber S, Röhrich M, Timke C, Han N, Tuettenberg J, Martin-Villalba A, Debus J, Peschke P, Wirkner U, Lahn M, Huber PE. Blockade of TGF- β signaling by the TGF β R-I kinase inhibitor LY2109761 enhances radiation response and prolongs survival in glioblastoma. *Cancer Res*. 2011 Dec 1;71(23):7155-67.

Zhao J, Chen M, Zhong W, Zhang L, Li L, Xiao Y, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of gefitinib in patients with lung adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer* 2013;14:188–93.

Zeng YD, Zhang L, Liao H, Liang Y, Xu F, Liu JL, Dinglin XX, Chen LK. Gefitinib alone or with concomitant whole brain radiotherapy for patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer: a retrospective study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(3):909-14.

Zeng YD, Liao H, Qin T, Zhang L, Wei WD, Liang JZ, Xu F, Dinglin XX, Ma SX, Chen LK. Blood-brain barrier permeability of gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer before and during whole brain radiation therapy. *Oncotarget*. 2015 Apr 10;6(10):8366-76.

Zimmer L, Eigentler TK, Kiecker F, Simon J, Utikal J, Mohr P, Berking C, Kämpgen E, Dippel E, Stadler R, Hauschild A, Fluck M, Terheyden P, Rompel R, Loquai C, Assi Z, Garbe C, Schadendorf D. Open-label, multicenter, single-arm phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated patients with different subtypes of metastatic melanoma. *J Transl Med*. 2015; 13: 351.

Zhuang H, Yuan Z, Wang J, Zhao L, Pang Q, Wang P. Phase II study of whole brain radiotherapy with or without erlotinib in patients with multiple brain metastases from lung adenocarcinoma. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Oct 8;7:1179-86.