



REFERENTIEL ANOCEF METASTASES CEREBRALES DE L'ADULTE

Actualisation : 17 mai 2014

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

TABLE DES MATIERES

1- GROUPE DE TRAVAIL ANOCEF

2- METHODOLOGIE ANOCEF

3- ETAT DES LIEUX

3.1 Généralités

3.2 Epidémiologie

- 3.2.1 incidence des métastases cérébrales
- 3.2.2 facteurs de risque identifiés des métastases cérébrales
- 3.2.3 délai médian de survenue après le primitif
- 3.2.4 pronostic
- 3.2.5 survie

3.3 Imagerie des métastases cérébrales

- 3.3.1 protocole recommandé pour le diagnostic et le suivi des lésions
- 3.3.2 médecine nucléaire

3.4 Analyse histologique et moléculaire

- 3.4.1 Etape préanalytique
- 3.4.2 Diagnostic anatomopathologique
- 3.4.3 Biopathologie

3.5 Traitements focaux

- 3.5.1 chirurgie
 - 3.5.1.1 Indications de la chirurgie
 - 3.5.1.2 Situation curative
 - 3.5.1.3 Situation palliative
 - 3.5.1.4 Technique opératoire
 - 3.5.1.5 Evaluation post-opératoire
 - 3.5.1.6 Analyse histopathologique
- 3.5.2 radiothérapie en conditions stéréotaxiques
 - 3.5.2.1 Définitions
 - 3.5.2.2 Doses proposées

3.6 Irradiation encéphalique totale

3.7 Traitements systémiques des métastases cérébrales parenchymateuses de mélanome

- 3.7.1 Chimiothérapies
- 3.7.2 Thérapies ciblées

3.8 Qualité de vie

4- RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES METASTASES PARENCHYMATEUSES

4.1 Définitions

4.2 Métastases parenchymateuses de mélanome

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

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

5- LISTE DES ESSAIS EN COURS

6- ANNEXES

7- REFERENCES

1 – GROUPE DE TRAVAIL

REDACTEURS (par ordre alphabétique)

Antoni Delphine (Strasbourg)
Auquier Pascal (Marseille)
Assouline Avi (Paris)
Bachelot Thomas (Lyon)
Barlesi Fabrice (Marseille)
Belin Catherine (Paris)
Bernard Marty Chantal (Toulouse)
Bernier-Chastagner Valérie (Nancy)
Besse Benjamin (Paris)
Blonski Marie (Nancy)
Bonneterre Jacques (Lille)
Bonnetain Franck (Besançon)
Boulanger Thomas (Lille)
Carpentier Antoine (Paris)
Carsin-Nicole Béatrice (Rennes)
Colin Philippe (Reims)
Cortot Alexis (Lille)
Conforti Rosa (Paris)
Dansin Eric (Lille)
Delgadillo Daniel (Paris)
Delmaire Christine (Lille)

Dhermain Frédéric (Paris)
Escande Fabienne (Lille)
Feuvret Loic (Paris)
Gerber Sophie (Paris)
Grob Jean Jacques (Marseille)
Guillot Bernard (Montpellier)
Horaau Xavier (Bordeaux)
Jouanneau Emmanuel (Lyon)
Jouary Thomas (Bordeaux)
Jouniaux Delbez Nathalie (Paris)
Lebbe Céleste (Paris)
Leccia MT (Grenoble)
Lechapt-Zalcman Emmanuèle (Caen)
Le Rhun Emilie (Lille)
Loiseau Hughes (Bordeaux)
Lorgis Véronique (Dijon)
Mandonnet Emmanuel (Lyon)
Mateus Christine (Paris)
Menei Philippe (Angers)
Metellus Philippe (Marseille)
Meyer Nicolas (Toulouse)
Mortier Laurent (Lille)
Mornex Françoise (Lyon)
Noel Georges (Strasbourg)
Pallud Johan (Paris)
Petyt Grégory (Lille)
Pierga Jean Yves (Paris)
Reyns Nicolas (Lille)
Robert Caroline (Paris)
Robinet Gilles (Brest)
Rousseau Audrey (Angers)
Soussan Michael (Paris)
Taillia Hervé (Paris)
Tallet Agnès (Marseille)
Taillandier Luc (Poitiers)
Taillibert Sophie (Paris)
Thilliays François (Nantes)
Truc Gilles (Dijon)
Savatovsky Julien (Paris)
Varin Dominique (Paris)
Verrelle Pierre (Clermont-Ferrand)
Voirin Jimmy (Colmar)
Zairi Fahed (Lille)
Zalcman Gérard (Caen)

RELECTEURS (liste non définitive en cours de constitution)

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

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

2- METHODOLOGIE ANOCEF

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

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

3- ETAT DES LIEUX

3.1 Généralités

- ▶ Les dossiers doivent être **discutés en RCP** en présence d'un neurochirurgien, d'un radiothérapeute, d'un oncologue ou d'un neuro-oncologue et d'un neuroradiologue avec le compte-rendu opératoire, compte-rendu 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 (<1 mois) du bilan d'extension systémique. Indépendamment du nombre de métastases et du type histologique, il est nécessaire de discuter :
 - d'une chirurgie à visée curative ou symptomatique, voire facilitatrice d'autre traitement
 - de l'indication d'une radiothérapie et de la technique
 - de l'ajout d'un traitement médical et de ses modalités
 - d'un éventuel traitement purement palliatif.
- ▶ Il est alors **primordial de connaître l'avis du patient, de ses proches et son projet de vie.**

La **maladie extra-cérébrale** doit être absolument prise en compte au moment de la prise de décision pour la maladie cérébrale. Des classifications pronostiques, comme la classification pronostique DS-GPA sont parfois utilisées pour les métastases cérébrales de cancer du poumon, de cancer du sein, de mélanome, de cancer du rein ou du cancer d'origine digestive. Aucune des classifications disponibles à visée pronostique n'a cependant été validée pour la prise de décision thérapeutique. Ces classifications sont détaillées en annexe.
- ▶ Ce référentiel s'adresse aux **3 principaux types tumoraux** à l'origine de métastases cérébrales parenchymateuses : **cancer du sein, cancer du poumon et mélanome.**
- ▶ **Dans cette version présentée sur le site de la Société Française de Dermatologie, seule la partie consacrée à la dermatologie est présentée. L'ensemble du référentiel est disponible sur le site ANOCEF.**

3.2 Epidémiologie

3.2.1 Incidence des métastases cérébrales

- ▶ L'incidence des métastases cérébrales dans les séries cliniques varie de 15 à 50 %.
- ▶ L'incidence dans les séries autopsiques peut aller jusqu'à 70 % voire 90 %.
- ▶ Le cerveau apparaît comme site métastatique initial dans 15 à 20 % des cas.

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

3.2.2 Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales

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

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

3.2.3 Délai médian de survenue après le diagnostic du primitif

- ▶ Le délai médian de survenue de la ou des métastase(s) varie de 2,2 à 3,8 ans.

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

3.2.4 Pronostic

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

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

3.2.5 Survie

- ▶ Avant l'arrivée des thérapies ciblées, les médianes de survie globale allaient de 3 à 6 mois avec un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 3 %.
- ▶ Dans les séries avec nouvelles approches (thérapies ciblées ou immunothérapies) chez des patients sélectionnés, ces médianes de survie globale peuvent s'étendre de 4 à 8.3 mois.

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

3.3 Imagerie des métastases cérébrales

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

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

- ▶ Séquence axiale T1 sans injection
- ▶ Séquence axiale de diffusion
- ▶ Séquence de perfusion avec injection de produit de contraste (0,1 mmol/kg)
- ▶ Séquence axiale en Echo de Gradient T2* ou SWI
- ▶ Séquence FLAIR (préférer les séquences 3D aux séquences 2D)
- ▶ Séquence 3D T1 après injection de produit de contraste. Les séquences utilisées 3D doivent être optimisées en privilégiant les séquences en Spin Echo (SE) ou équivalentes. Le cas échéant, en particulier sur les IRM 1,5 T, des séquences 2D SE seront réalisées dans les plans axial, sagittal et coronal.
- ▶ La réalisation d'une séquence 2D SE après injection n'est pas nécessaire si une séquence 3D SE est réalisée. Elle est recommandée si la séquence 3D est réalisée en EG

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

Remarques

- ▶ Choix de la séquence T1 après injection de produit de contraste (annexe 1)
- ▶ Ordre des séquences (annexe 2)
- ▶ Dose de gadolinium (annexe 3)
- ▶ Intérêt de la séquence de diffusion (annexe 4)
- ▶ Intérêt des séquences FLAIR après injection de produit de contraste (annexe 5)

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

3.3.2 Médecine nucléaire

- ▶ La place de la scintigraphie et de la tomographie par émission de positon (TEP) est très limitée dans la recherche de localisations cérébrales, car la fixation physiologique du cortex cérébral est intense et peut gêner la visualisation d'éventuelles métastases cérébrales. La TEP au 18FDG garde cependant un intérêt majeur pour la recherche de la lésion primitive d'une lésion métastatique cérébrale isolée et l'évaluation de la maladie systémique.
- ▶ Le manque de sensibilité des acquisitions corps entier en TEP au 18FDG réalisées pour la détection de métastases cérébrales dans le bilan d'extension des tumeurs solides est à rappeler, ne dispensant en aucun cas de la réalisation d'une IRM cérébrale.
- ▶ La place de la scintigraphie au MIBI ou de la TEP aux acides aminés dans le diagnostic différentiel entre progression et radionécrose au cours du suivi des patients est en cours d'évaluation (Chao, 2013).
- ▶ Scintigraphies conventionnelles et TEP aux acides aminés (annexe 3).

3.4 Analyse histologique et moléculaire

- ▶ L'objectif principal du pathologiste est la recherche d'un type histologique tumoral auquel est associé un traitement spécifique

- ▶ Afin de donner toutes ses chances thérapeutiques au patient, le statut moléculaire d'une métastase cérébrale révélatrice doit être déterminé.

3.4.1 Etape préanalytique

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

3.4.2 Diagnostic anatomopathologique

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

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

Le diagnostic de métastase cérébrale repose essentiellement sur l'analyse histologique standard.

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

repose sur une batterie restreinte d'anticorps selon un arbre décisionnel inspiré de la pathologie générale mais simplifié, car il convient de rechercher en 1^{ère} intention une origine broncho-pulmonaire (Figure 1) (Lesimple 2003; Becher 2006). Un panel comprenant CK7, CK20 mais surtout TTF-1 (thyroid transcription factor), marqueur des tissus d'origine pulmonaire et thyroïdienne est utilisé en premier intention, TTF1 est exprimé par 80% des adénocarcinomes non mucineux primitifs du poumon (qui expriment par ailleurs la cytokératine CK7 sans expression de la cytokératine CK20 (profil CK7+/CK20-)). Il faut garder à l'esprit qu'il n'existe pas de marqueur absolu. Le diagnostic final se fera davantage sur un faisceau d'arguments que sur l'expression d'un seul marqueur, ce d'autant que les métastases peuvent présenter des phénotypes aberrants (Lesimple, 2006 ; Becher, 2006).

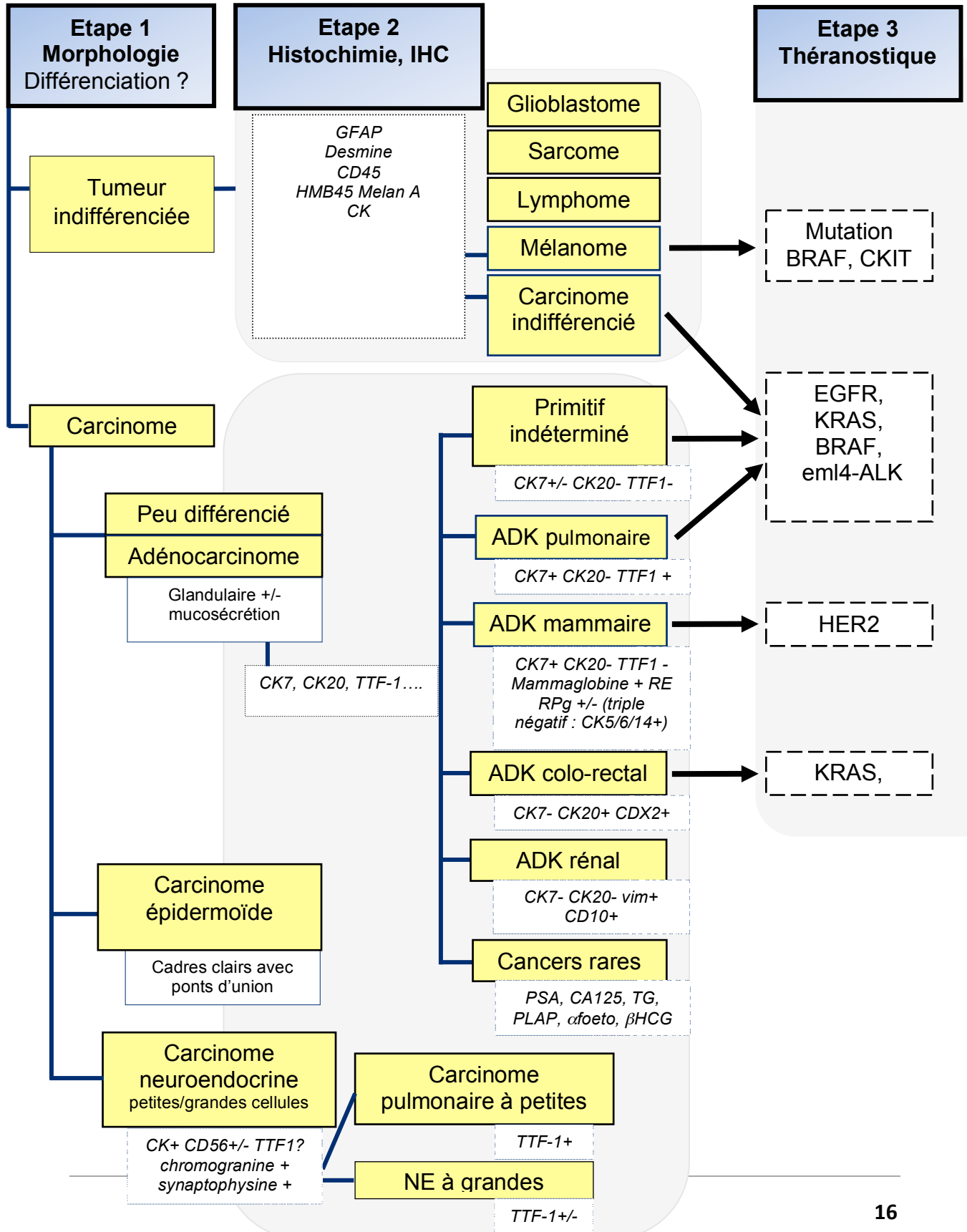
L'utilisation des anticorps anti-MART-1/melan-A, -PLN2 ou -HMB-45 est préconisée pour confirmer le diagnostic de mélanome ; la protéine S100, plus sensible (exprimée par plus de 90% des tumeurs mélanocytaires) mais peu spécifique, ne présente qu'un intérêt limité (Becher, 2006).

3.4.3 Biopathologie moléculaire

Le pathologiste peut être amené à prescrire la recherche des biomarqueurs moléculaires pour aider à la prise en charge thérapeutique (Figure : 1). La liste des biomarqueurs à rechercher est fonction de l'origine de la métastase et des thérapeutiques disponibles (site de l'INCA : <http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/laces-aux-therapies-ciblees/un-programme-pour-faciliter-laces-aux-therapies-ciblees#marqueurs>). Dans le cas de métastases cérébrales de mélanome, les patients peuvent bénéficier d'une recherche de mutation *BRAF* V600 et dans le cancer du sein, d'une recherche d'amplification du gène *HER2*. En pratique, compte tenu du tropisme des mélanomes, des cancers du sein ou des cancers broncho-pulmonaires pour le système nerveux central, il est justifié de réaliser le statut moléculaire de toute métastase cérébrale de CBNPC non épidermoïde, de mélanome ou de cancer du sein prouvée ou suspectée mais également si le primitif reste inconnu et ce quelque soit le sexe, l'âge et le statut tabagique du patient. Dans le cadre des programmes annuels « biomarqueurs émergents de l'INCA », l'analyse d'autres biomarqueurs peut également être réalisée de façon systématique par les plateformes de biologie moléculaire et conditionner l'accès à des essais

cliniques : mutations *BRAF*, *HER2* et translocation *ROS1* dans le cancer du poumon, mutations *BRAF*, *NRAS* et *KIT* dans le mélanome) (Recommandations INCa). La liste des essais en cours est disponible sur le site de l'INCA (<http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/laces-aux-therapies-ciblees/nouvelles-therapies-ciblees-les-essais-cliniques>).

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



3.5 Traitements focaux

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

3.5.1 Chirurgie

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

3.5.1.2 Indications de la chirurgie

- ▶ Toute lésion accessible chirurgicalement dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisante permettant une exérèse radicale avec, idéalement, une marge de sécurité peut relever d'une exérèse (Yoo, 2009).
- ▶ Pour des lésions dont la situation nécessiterait de sacrifier, lors de l'accès chirurgical, une connectivité essentielle au fonctionnement cérébral (Ius, 2011), la chirurgie doit être refusée, afin de préserver la qualité de vie du patient. Il n'existe pas pour le moment d'outil permettant de standardiser la notion d'opérabilité fonctionnelle d'une métastase cérébrale, et actuellement, seul un neurochirurgien spécialisé dans les lésions intraparenchymateuses peut être à même de refuser la chirurgie.

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

3.5.1.2 Situation curative

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

3.5.1.3 Situation palliative

- ▶ Est considéré patient en situation palliative celui dont l'espérance de vie estimée en RCP est inférieure à 3 mois (Sperduto 2012). Cette estimation reste sujette à discussion (Zindler 2013).
- ▶ L'objectif est ici de maintenir la qualité de vie du patient et de lui donner la possibilité de recevoir d'autres lignes de traitement.
- ▶ L'indication opératoire pourra donc porter soit sur une lésion dont l'effet de masse entraîne un déficit, que l'on espère pouvoir améliorer par la chirurgie, soit sur une lésion menaçante pour le pronostic vital, soit sur une lésion même de petit volume mais à proximité d'une zone fonctionnelle et qui est à risque de devenir rapidement symptomatique (par exemple fosse postérieure), soit sur une localisation de volume ou de structure faisant craindre une action limitée des autres traitements disponibles et utilisés seuls. Dans ce cas, un dialogue constant et une coordination parfaite sont nécessaires entre les équipes médicales impliquées.

3.5.1.4 Technique opératoire

L'utilisation d'outils de repérages tridimensionnels (neuronavigation, échographie...) est recommandée.

Il faut insister sur la nécessité, dans la mesure du possible, de pratiquer une exérèse en bloc (en particulier pour les lésions de moins de 10 cc, soit moins de 2,7 cm de diamètre), sans utilisation du cavitron, afin de limiter les risques de récidives locales et lepto-méningées (Ahn, 2012 ; Patel, 2010). En effet, le risque de récurrence locale est significativement corrélé à la méthode de résection ($p=0.03$; HR1.7 IC 95%), « en bloc » vs « par fragmentation » (Patel, 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%).

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

3.5.1.5 Évaluation postopératoire

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

3.5.2 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

3.5.2.1 Définition

- ▶ Il s'agit d'une technique d'irradiation de haute précision (précision minimale : 1 mm) avec utilisation de multifaisceaux permettant de délivrer de fortes doses de radiothérapie avec un important gradient afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique.
- ▶ La précision du positionnement et la haute reproductibilité d'une séance à l'autre permettent de diminuer les marges habituellement prises pour assurer la bonne couverture du volume-cible (PTV ou planning target volume – lié aux incertitudes systématiques et/ou aléatoires de la technique).
- ▶ En ce qui concerne les métastases cérébrales, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être délivrée :
 - en 1 fraction unique définissant ainsi la radiothérapie monofractionnée en conditions stéréotaxiques (**RMCS**) usuellement appelée « **radiochirurgie** »

- en plusieurs fractions (2 à 10) définissant ainsi la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (**RHCS**).
- ▶ La radiochirurgie (ou radiothérapie stéréotaxique monofractionnée) n'est pas réservé à un type de matériel. La radiothérapie stéréotaxique peut être indifféremment délivrée par :
 - photons X par accélérateur linéaire dédié (Novalis®)
 - photons X par accélérateur linéaire équipé et spécifiquement adapté (Linac)
 - photons X par accélérateur dédié et robotisé (Cyberknife®)
 - photons gamma par sources fixes (Gammaknife®).

3.5.2.2 Doses proposées

- ▶ **Pour la radiochirurgie ou RMCS**, des recommandations ont fait suite à une étude du RTOG. Les doses dépendaient du volume de la métastase afin de limiter le risque de toxicité pour les métastases volumineuses (radionécrose) ou proche d'un organe à risque (RTOG 90-05) (Shaw, 2000). Il faut rappeler cependant que cette étude n'était pas dédiée aux métastases cérébrales et n'intéressait que des re-traitements:
 - 0-20 mm : dose périphérique* 1 x 24 Gy
 - 20-30 mm : dose périphérique* 1 x 18 Gy
 - >30 mm : dose périphérique* 1 x 15 Gy (mais dans ce cas, schéma fractionné recommandé).
- ▶ Dans la littérature, les doses sont éminemment variables de même que l'isodose de prescription. La communauté des radiothérapeutes est dans l'attente des recommandations de l'ICRU (prévues pour 2014).
- ▶ Il est cependant conseillé de prescrire dans une isodose d'enveloppe et non pas un point (comme les autres prescriptions de radiothérapie).
- ▶ **Contraintes pour 1 fraction** : (Lawrence, 2010)
 - V12 Gy < 3.4 cm³ (risque de radionécrose quasi nul)
 - tronc cérébral : D Max : 15 Gy D seuil : 10 Gy Volume max au dessus du seuil : <0,5 cm³
 - voies optiques : D Max : 10 Gy D seuil : 8 Gy Volume max au dessus du seuil : <0,2 cm³.
- ▶ **RT hypo-fractionnée** :
 - à privilégier si :

- métastase > 30 mm de plus grand diamètre
 - et/ou proximité organe à risque
 - et/ ou irradiation antérieure
 - et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires)
 - si on ne respecte pas les contraintes du monofractionnement en particulier du V12 Gy :
 - V12 Gy > 8.5 cc (Blonigem, 2010) ou V12 Gy > 7.9 cc et V10 Gy > 10.5cc (Minniti, 2011).
- La dose doit respecter un équivalent radiobiologique de 40 Gy (rapport alpha beta =12) selon les indications de (Wiggenraad, 2011) : dose marginale : $3 \times 8,5 \times 10^{**}$ Gy

*dose obtenue par calcul théorique

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

- ▶ **Contraintes pour 3 fractions :** (Emami, 1991 ; Lawrence, 2010)
 - diamètre maximal 45- 50 mm (risque de radionécrose faible)
 - tronc cérébral : D Max : 23,1 Gy D seuil : 18 Gy Volume max au dessus du seuil : < 0,5 cm³
 - voies optiques : D Max : 17,4 Gy D seuil : 15,3 Gy Volume max au dessus du seuil : <0,2 cm³.
- ▶ L'utilisation de marges autour du GTV > 1 mm ne peut pas être recommandée (Wiggenraad, 2011; Gans, 2013; Noel, 2003).
- ▶ La dose périphérique semble pertinente pour les prescriptions (Wiggenraad, 2011).
- ▶ En cas d'irradiation encéphalique totale préalable, les doses devront tenir compte des doses déjà délivrées aux organes à risque (tronc cérébral, voies optiques, moelle épinière, cochlée) (Tsao, 2006).. Cependant le cumul de dose équivalente est difficile à effectuer du fait de l'absence de données claires pour transformer les doses de RMCS ou RHCS en équivalent 2 Gy (recommandé par le groupe de travail).
- ▶ Pour les lésions de plus de 3 cm de diamètre, la radiochirurgie ne saurait être proposée, en raison des risques trop importants de radionécrose (Shaw, 2000). Dans cette situation, il est préférable de réaliser un hypofractionnement.
- ▶ Le risque de radionécrose en fraction unique a été évalué. Le volume ayant reçu une dose de 12 Gy (V12 Gy) en une fraction semble prédictif à 1 an (risque : 0 % si V12 < 3,4 cm³, risque > 10 % si V12 Gy > 8.5 cm³) (Minniti, 2011). Peu de données sont disponibles pour estimer le risque de radionécrose

à un an en hypofractionnement. En tri-fractionnement, le risque de radionécrose à un an est estimé pour le V21 Gy à 14% si >20,9 cc versus 4% si < 20,9 cc (Minniti, 2014), et en penta-fractionnement : Si V28,8 Gy <3cc, on observe seulement un œdème symptomatique, mais si V28,8 Gy >7cc, on observe de la nécrose (Inoue, 2013).

- ▶ Le risque toxique sur les organes à risque comme le tronc cérébral et les voies optiques est aujourd'hui bien codifié. Les données de l'AAPM (American Association of Physicists in Medicine) sont robustes et ont l'avantage de s'appliquer pour des doses fractionnées (Gans, 2013).
- ▶ En cas d'irradiation en conditions stéréotaxiques du lit tumoral, les mêmes principes que ceux liés aux procédures sans chirurgie doivent être utilisés (Tsao, 2006 ; Minniti, 2013). Le volume cible correspond alors à la cavité opératoire et la prise de contraste périphérique, mais n'inclut ni l'œdème éventuel, ni le trajet de la voie d'abord (Prabhu 2012)

3.7 Irradiation encéphalique totale (IET)

Malgré l'absence de démonstration de la supériorité des schémas modifiés (Tsao, 2006), 3 schémas sont retenus selon le RTOG :

- 37,5 Gy en 15 fractions sur 3 semaines (schéma optimisé pour le risque de complications tardives)
- 30 Gy en 10 fractions sur 2 semaines (schéma classique)
- 20 Gy en 5 fractions sur 1 semaine (schéma type RT palliative).

Radiothérapie à visée prophylactique :

L'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) (25 Gy en 10 fractions) est proposée pour les cancers du poumon à petites cellules en cas de réponse systémique majeure (Slotman, 2007 ; Aupérin, 1999 ; Le Péchoux, 2010 ; Russell, 1991). Elle a démontré son efficacité en termes de réduction du taux de rechute cérébrale, survie sans progression et survie globale chez les patients présentant une réponse complète ou stable pour un CBPC localisé (Aupérin 1999, Früh 2013). Bien que l'intérêt de l'IPC n'ait pas été formellement démontré dans les CBPC localisés présentant une réponse partielle au traitement, son utilisation peut être envisagée également dans cette indication. Enfin, elle a démontré son efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale chez les patients présentant une

réponse objective (complète ou partielle) pour un CBPC diffus (Slotman, 2007).

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

Epargne hippocampique

Au sein du circuit limbique, les régions hippocampiques ont un rôle important en ce qui concerne la mémoire et la construction d'images mentales. Ces structures sont rarement (de l'ordre de 3 %) (Ghia 2007) le siège de métastase et leur irradiation est à l'origine d'un déclin des fonctions cognitives. Cette protection est à présent réalisable grâce aux techniques de radiothérapie rotationnelle en modulation d'intensité (tomothérapie, VMAT ou RapidArc). L'utilisation de cette technique nécessite un entraînement au préalable dans le contourage avec un travail commun avec un neurochirurgien (courbe d'apprentissage) comme l'ont fait les équipes ayant inclus dans l'essai du RTOG. Le radiothérapeute pourra s'aider de l'atlas du RTOG accessible [ici](#). L'atlas de contourage est de très bonne qualité mais insuffisant pour l'apprentissage. Les travaux actuels concluent que la D40 % aux deux hippocampes ne devrait pas dépasser la dose seuil équivalente de 7,4 Gy (Gondi 2013).

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

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

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

La tomothérapie hélicoïdale ou les techniques d'arcthérapie avec modulation d'intensité (IMAT) permettent une nouvelle approche de ces traitements dits combinés et rendent possibles sur une même séance d'irradiation, la réalisation d'une IET et d'un complément de dose dans les différentes localisations métastatiques, et même d'une épargne hippocampique.

Plusieurs études précliniques et de phase I ont montré la faisabilité de ces techniques et un profil de tolérance acceptable selon les niveaux de doses employés (Rodrigues, 2012).

Radionécrose

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

bevacizumab (Stockham 2013, Levin 2011, Lubelski 2013) et la chirurgie (Stockham 2013) sont les traitements de référence. Des arbres décisionnels de traitement ont été proposés après une enquête américaine sur les radionécroses (Stockham 2013).

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

3.7 Traitements systémiques

- ▶ Un essai thérapeutique doit systématiquement être proposé aux patients dès que cela est possible.
 - ▶ Les associations concomitantes des nouvelles thérapies par voie systémique avec la radiothérapie doivent être évitées dans l'attente des données de tolérance.
 - ▶ Une discussion doit être engagée avec l'oncologue en charge de cette thérapie pour entreprendre en commun l'arrêt du traitement systémique dans un délai le plus court possible.
 - ▶ A l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve formelle permettant de conclure définitivement en faveur d'une attitude uniformisée concernant le poste du casque réfrigérant. Même si le degré de refroidissement de la moelle osseuse du scalp n'a pas fait l'objet d'études extensives dans la littérature eu égard aux risques de piégeage de micrométastases à ce niveau ou à la profondeur de la limitation de circulation et donc de la diffusion (centrifuge veines cérébrales vers artérioles distantes du scalp) de la drogue, il est conseillé par précaution de ne pas utiliser un casque réfrigérant.
-
- ▶ Les traitements systémiques sont généralement étudiés chez des patients avec des métastases cérébrales de taille inférieure à 2 cm, sans œdème ou signe clinique sévère.

3.7.1 Chimiothérapies

- ▶ **Dacarbazine** : mauvais passage de la BHE.
- ▶ **Témozolomide** (hors AMM dans le mélanome) (Argawala, 2004 ; Boogerd, 2007).

- Alkylant, action analogue à la dacarbazine
- Généralement utilisé selon le régime 5 /28 jours
- Différents régimes peuvent être proposés :
 - 5/28 jours : 150 – 200 mg/m²/j
 - 14/28 jours (ou 7 j /14) : 150 mg/m²/j
 - 21/28 jours : 100 mg/m²/j
 - concomitant à la radiothérapie cérébrale (IET) :
75 mg/m²/j pendant toute la durée de la RT
- Lors que le TMZ est utilisé avant la radiothérapie, des taux de réponse objective de 6 % et des stabilisations lésionnelles de 26 % ont été rapportés. Le temps médian avant progression neurologique dans cette situation est estimé à 7 mois (2-15 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 + IFNα
 - témozolomide + IL-2
 - témozolomide + fotémustine.

3.7.2 Thérapies ciblées

Immunothérapie

- ▶ **Les anti-CTLA4** (Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4) (Gibney, 2012 ; Fonkem, 2012) sont proposés depuis peu. Ils sont impliqués dans l'inhibition de l'activation et de la prolifération lymphocytaire T au niveau ganglionnaire. L'ipilimumab, anticorps monoclonal, a été évalué dans une étude de phase II (Margolin, 2012).
- *Etude de phase II, Margolin 2012 : Ipilimumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 injections puis 10 mg/kg toutes les 3 mois*

Cohorte A: 51 patients asymptomatiques (traitements systémiques antérieurs dans 78.4% et radiothérapie antérieure dans 39.2%). Cohorte B: 21 patients avec une dose stable de corticoïdes (traitements systémiques antérieurs dans 71.4% et radiothérapie antérieure dans 42.9%)

	<i>Cohorte A: 51 patients asymptomatiques</i>	<i>Cohorte B: 21 patients avec une dose stable de corticoïdes</i>
Contrôle global de la maladie à 12 semaines	18% (8-31)	5% (0.1-24)
Contrôle SNC à 12 semaines	24% (13-38)	10% (1-30)
Contrôle non SNC à 12 semaines	27% (16-42)	5% (0.1-24)
Taux de réponse SNC	16% (7-29)	5% (0.1-24)
Taux de réponse non SCN	14% (6-26)	5% (0-24)
Survie médiane	7 mois (0.4-31 mois)	4 mois (0.5-25)

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

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

- ▶ **Les anti-PD1** (Programmed cell death 1)
 - MDX 1106 / BMS-936558 / ONO-4538, anticorps monoclonal / MK3475
 - Les anti PD-1 sont impliquées dans l'inhibition de l'activation et de la prolifération lymphocytaire T au niveau tissulaire
 - Les études sont en cours. Nous ne disposons pas encore pas de données dans le traitement des métastases cérébrales.

Anti-BRAF

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

▶ **Vemurafenib:**

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

Dabrafenib :

- Etude BREAK-3 (Long, 2012)

Long 2012 : Etude de phase II BREAK MB 172 malades porteurs de métastases cérébrales asymptomatiques de mélanome avec mutation V600E ou V600K de BRAF, dabrafénib à la dose de 150 mg x2/jour

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

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

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

Anti-MEK

- ▶ Plusieurs anti MEK sont en cours d'évaluation :

- tramétinib, inhibiteur de MEK 1/2
- MEK-162, inhibiteur de MEK1/2
- selumetinib, inhibiteur de MEK 1/2
- pimasertib, inhibiteur de MEK 1/2

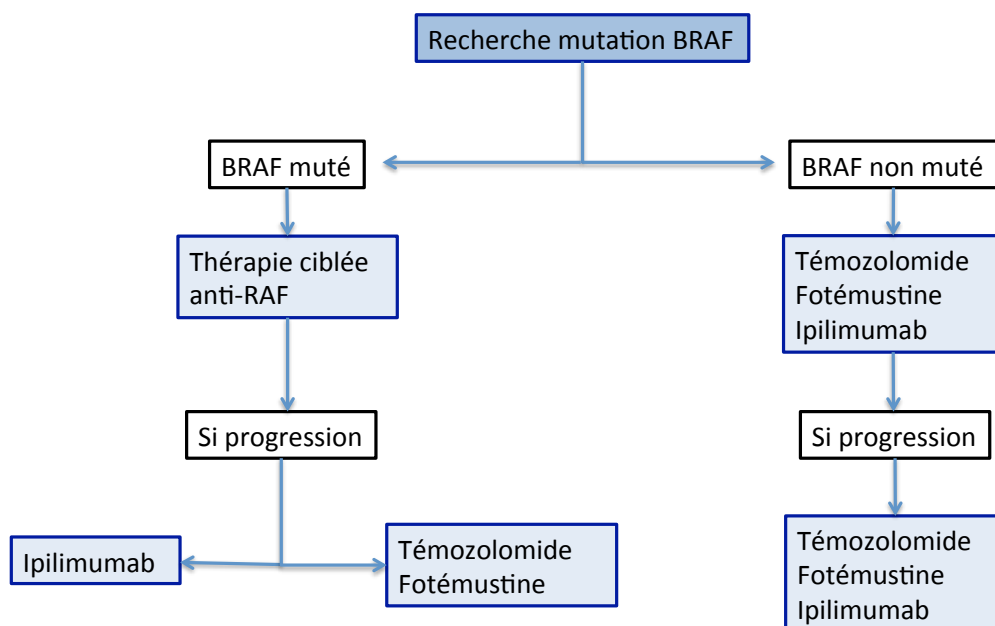
Etudes en cours, pas de données spécifiques pour les métastases cérébrales.

Combinaison anti-BRAF et anti-MEK

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

Propositions thérapeutiques

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



3.8 Qualité de vie

3.8.1 Soins de support

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

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

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

- Epilepsie

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

- Hypertension Intracrânienne (HIC)

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

- Maladie veineuse thrombo-embolique

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

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

- Rééducation :

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

- Conduite automobile et transports :

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

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

- Autres :

La souffrance psychologique du patient et de ses proches fait aussi l'objet de proposition de soutien. Les localisations secondaires cérébrales d'un cancer sont particulièrement source d'anxiété, d'interrogations, du patient et de ses proches, sur le sens de la vie, de « cette vie-là » et du « temps qui reste ». En cas de persistance des troubles, un inhibiteur sélectif de la recapture de la 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, hypnose, relaxation, art-thérapie par exemple.

3.8.2 Evaluation des fonctions cognitives

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

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

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

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

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

3.8.3 Etude de la qualité de vie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.1 Définitions

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

4.2 Métastases parenchymateuses de mélanome

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

▶ **2 options :**

- **Soins de support adaptés** ([Cf. référentiel soins de support](#))
- Soins de support associés à une irradiation encéphalique en totalité (**IET**) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débiter dans les meilleurs délais. L'intérêt d'une IET est de plus en plus discuté.

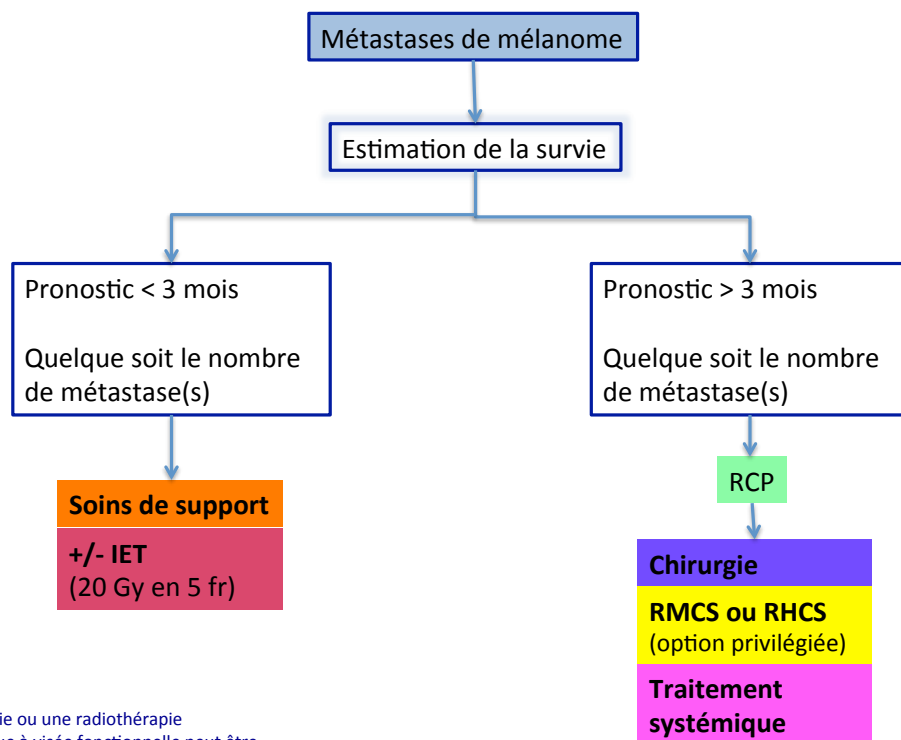
- ▶ Une chirurgie ou RMCS (radiochirurgie) ou RHCS à visée fonctionnelle peut être discutée même en cas d'orientation vers des soins de support seuls.

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

- ▶ Il est recommandé de discuter du dossier en RCP. Un traitement focal doit toujours être discuté.

▶ **3 options** (ne s'excluant pas mutuellement et dont le choix et le moment de la réalisation est à discuter en RCP)

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



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

Surveillance

- ▶ Il est **indispensable** de réaliser une **évaluation clinique et une IRM tous les 3 mois après traitement de métastase(s) cérébrale(s)**. (Cf. chapitre imagerie des métastases cérébrales).

5- LISTE DES ESSAIS EN COURS

Métastases cérébrales parenchymateuses des cancers du sein

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

Métastases cérébrales parenchymateuses des cancers du poumon

- Essai METAL 2 (GFPC 02-13) : essai de phase III randomisé multicentrique comparant deux stratégies une radiothérapie cérébrale suivie d'une chimiothérapie à une chimiothérapie seule chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde avec métastases cérébrales asymptomatiques.
- Essai Rebeca : essai de phase 1, en escalade de dose évaluant la tolérance de l'association du bévacicumab à une radiothérapie, chez des patients ayant des métastases cérébrales d'une tumeur solide.
- RAPIBE : essai de phase 1 évaluant l'association d'une radiothérapie encéphalique à l'iniparib, chez des patients ayant des métastases cérébrales multiples et non opérables.
- 2B3-101CR001 : essai de phase 1-2a, visant à évaluer l'innocuité, la tolérance et les propriétés pharmacocinétiques du 2B3-101 (chlorhydrate de doxorubicine sous forme liposomale glutathion-pégylée) seul ou associé à du trastuzumab, chez des patients ayant une tumeur solide et des métastases cérébrales ou un gliome malin récidivant.
- CRANIAL : a phase II trial evaluating Cabazitaxel in patients with brain metastasis secondary to breast and non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Métastases cérébrales parenchymateuses des mélanomes

France

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

Monde (hors France)

- A phase 2 prospective trial of Dabrafenib with stereotactic radiosurgery in BRAFV600E Melanoma brain metastases.

- Phase 2 study of neoadjuvant vemurafenib in melanoma patients with untreated brain metastases.
- Melanoma gammaknife.
- A study of vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases.
- Ipilimumab an WBRT or stereotactic radiosurgery in treating patients with melanoma with brain metastases.
- RO4929097 and WBRT or stereotactic radiosurgery in treating patients with brain metastases from breast cancer.
- WBRT following local treatment of intracranial metastases of melanoma.
- An open-label, phase I/Iia, dose escalating study of 2B3-101 in patients with solid tumors and brain metastases or recurrent malignant glioma.
- PET imaging of patients with melanoma and malignant brain tumors using an ¹²⁴I-labeled cRGDY Silica nanomolecular particle tracer : a microdosing study.
- A clinical trial to assess the safety and efficacy of the treatment of patients with metastases from malignant melanoma : treatment consists of the substances lomustine (capsules) and cytarabine (injected into an area near in the spinal cord), accompanied by radiotherapy of the brain.
- Iodine I131 monoclonal antibody 3F8 in treating patients with central nervous system cancer or leptomeningeal cancer.

5- ANNEXES

Annexe 1 : Classifications

Classification DS-GPA

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

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

Localisation	DSGPA 0-1.0	DSGPA 1.5-2.0	DSGPA 2.5-3.0	DSGPA 3.5-4.0
Pulmonaire CBNPC	3.2	5.49	9.43	14.78
Pulmonaire CBPC	2.79	4.90	7.67	17.05
Mélanome	3.38	4.70	8.77	13.23
Cancer du sein	3.25	7.70	15.07	25.30

Sperduto PW, Kased N, roberge D, XuZ et al. Summary report on the graded prognostic assessment : an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases J Clin Oncol 2012 ;30(4) : 419.

Classification GPA.

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

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

Classification RPA et médianes de survie

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

Médiane de survie globale

RPA I : 7.1 mois

RPA II: 4.2 mois

RPA III: 2.3 mois

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

Classification RPA corrigée et médianes de survie

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

II-a : somme des 3 facteurs = 0 ou 1

Médiane de survie : 15.6 à 19.7 mois

II-b : somme des 3 facteurs = 2

Médiane de survie : 8.4 mois

II-c : somme des 3 facteurs = 3 ou 4

Médiane de survie : 5.2 à 3.5 mois

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 Moraes HR, Prisco FE, Cruz JC, *et al.*
 Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 46 : 1155-61.

Classification BSBM (Basic Score for Brain Metastases)

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

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

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

Annexe 2 : Imagerie

Annexe 2.1 : Choix de la séquence T1 après injection de produit de contraste

- ▶ Sur les IRM 1,5 Tesla, la détection des petites lésions métastatiques apparaît moins performante si on utilise des séquences de type 3D EG (en Echo de Gradient) plutôt que des séquences 2D SE (en Spin Echo), et ce malgré les avantages apportés par les séquences 3D comme la possibilité de réaliser des coupes fines et de diminuer les effets de volume partiel (Chappell, 1994, Bluml, 1996).
- ▶ Actuellement, des patients peuvent bénéficier de bilans cliniques sur des IRM de haut champ magnétique 3T présentant de nombreux avantages :
 - amélioration du rapport signal sur bruit
 - amélioration de la résolution spatiale
 - augmentation de l'intensité du signal (après injection de produit de contraste par un effet de raccourcissement du temps de relaxation T1).Certaines études ont montré la supériorité des séquences 3D EG (3D fast spoiled gradient-recalled 3D SPGR ou Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo MPRAGE) sur la détection des lésions de petite tailles (<3 mm) comparées aux séquences 2D SE (Kadeka, 2007; Trattnig, 2006).
- ▶ La supériorité des séquences 3D SE comparées aux séquences 3D EG après injection de produit de contraste est également rapportée sur les IRM 3T (Kato, 2009; Nagao, 2011). Cependant, ces séquences 3D SE sont parfois difficiles à mettre en place mais peuvent être remplacées par des séquences similaires de type SPACE ou Brain View et sont donc à privilégier (Komada, 2008; Kato, 2009).
- ▶ Les faux positifs sont rapportés sur les séquences en SE et EG mais semblent supérieurs sur les séquences en écho de gradient et sont principalement représentés par les vaisseaux piaux (Nagao, 2011; Kato, 2009).
- ▶ Il est à noter que l'intérêt des séquences 3D repose essentiellement sur la détection de lésions de petites tailles inférieures ou égales à 5 mm. La caractérisation des lésions de tailles supérieures à 5 mm serait identique selon qu'on utilise les séquences 3D ou 2D (Kakeda, 2007).

Annexe 2.2: Ordre des séquences :

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

Annexe 2.3 : Dose de gadolinium

- ▶ De nombreuses études ont rapporté l'intérêt d'utiliser des double voire triple doses de contraste pour les détections des petites métastases (Van Dijk, 1997). Cependant en raison du risque de fibrose systémique néphrogénique décrit chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, cette dose ne peut être recommandée de façon systématique mais reste à discuter en cas de doute diagnostique sur le nombre de lésions pouvant modifier la conduite thérapeutique, et seulement après avoir respecté les précautions requises en cas d'insuffisance rénale sévère. Il apparaît donc préférable de s'assurer de la qualité des séquences T1 après injection, et d'utiliser des produits de contraste à haute relaxivité qui permettent avec une simple dose (0,1mmol/kg) d'obtenir une augmentation du signal liée au rehaussement équivalente, voire supérieure, à celle décrite avec les doubles doses d'autres produits de contrastes gadolinés de basse relaxivité (Kim, 2012; Rowley, 2008).

Annexe 2.4 : Intérêt de la séquence de diffusion

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

serait en faveur d'une récurrence tumorale et non d'une radionécrose (Shah, 2012).

Annexe 2.5 : Intérêt des séquences FLAIR après injection de produit de contraste

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

Annexe 3 : Scintigraphies conventionnelles et TEP aux acides aminés

Les scintigraphies conventionnelles utilisant des traceurs de l'activité mitochondriale comme le 99mTc-Sestamibi et la 99mTc terofosmin ainsi que le Thallium 201 ont toutes montré une fixation intense en cas de métastases cérébrales (Shinoura, 2006, Aktolum, 1992).

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

Les possibilités de fusion d'images avec l'IRM ou la TDM devraient permettre d'en améliorer l'efficacité (Ceccin, 2009). Toutefois, le Sestamibi étant un substrat de la glycoprotéine P, la fixation des tumeurs exprimant le gène MDRD risque d'être sous estimée (Lejeune, 2005).

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

diagnostic différentiel entre métastases cérébrales récurrentes et radionécrose (Galldiks, 2012).

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

Annexe 4 : RT post chirurgie

- ▶ Les différentes modalités thérapeutiques de prise en charge des métastases cérébrales, parmi lesquelles la chirurgie, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et l'irradiation de l'encéphale en totalité (IET) peuvent être utilisées soit isolément soit de façon combinée. Plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'une ou l'autre des combinaisons en terme de survie sans progression neurologique ou de survie globale cependant le plus souvent sans tenir compte de la qualité de vie, parmi elles des essais prospectifs randomisés ou des études rétrospectives.
- ▶ Dans un essai randomisé Patchell et al. ont démontré que l'IET post opératoire permettait, par rapport à la chirurgie seule pour métastase unique, un meilleur contrôle au niveau du site opéré (10% vs 46%, $p < 0.001$), ou au niveau du reste du cerveau (14% vs 37%, $p < 0.01$) (Patchell, 1998). Enfin, le taux de décès de cause neurologique était inférieur dans le groupe avec IET post-opératoire (14% vs 44%, $p = 0.003$). Aucune différence n'était cependant observée en survie globale entre les 2 groupes ou en temps avant dépendance fonctionnelle. L'essai mené par le RTOG qui a comparé l'IET et une radiothérapie en conditions stéréotaxiques par rapport à une IET seule a inclus 331 patients atteints de une à trois métastases cérébrales (Andrews, 2004). Les analyses univariées montraient une meilleure survie dans le groupe avec IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les patients avec métastase unique (6.5 vs 4.9 mois, $p = 0.0393$). Il faut cependant noter que la médiane de survie des patients atteints d'une seule métastase traités par IET était particulièrement basse. Le PS à 6 mois était plus souvent stable ou amélioré dans le groupe des patients traités par combinaison IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques (43% vs. 27%, $p = 0.03$). En analyse

multivariée, la survie était améliorée pour les patients RPA 1 ($p < 0.0001$) ou selon le type de primitif ($p = 0.0121$). Dans cet essai, la combinaison IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques améliorait le pronostic fonctionnel estimé par le KPS pour tous les patients et la survie pour les patients avec une seule métastase cérébrale. Le traitement combiné améliorait la survie globale et le contrôle local des patients atteints de deux ou trois métastases, mais sans significativité pour la survie globale. Trois essais randomisés ont comparé la radiothérapie en conditions stéréotaxiques associée ou non à l'IET. Aoyama et al. ont randomisé 132 patients atteints d'une à quatre métastases cérébrales, chacune de moins de 3 cm (Aoyama, 2006). Les taux de contrôle local, de contrôle régional et de contrôle intracrânien total étaient supérieurs chez les patients traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques et IET par rapport à ceux traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule. La médiane de survie globale était non significativement meilleure en cas de traitement combiné (8.0 mois vs. 7.5 mois, $p = 0.42$). Un décès de cause neurologique était noté dans 22.8% des cas d'IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques vs. 19.3% dans le groupe radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule ($p = 0.64$). Ainsi, l'association IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques n'amélioraient pas la survie pour les patients avec 1 à 4 métastases cérébrales, cependant un traitement de sauvetage cérébral était moins souvent nécessaire dans ce groupe. L'essai de Chang et al. comparant un traitement combiné par radiothérapie en conditions stéréotaxiques et IET vs radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule chez des patients avec 1 à 3 métastases cérébrales a été fermé prématurément après l'inclusion de 58 patients, car le taux de déclin de la mémoire était plus important chez les patients ayant bénéficié d'une IET (Chang, 2009). L'essai de l'EORTC 22952-26001 était mené chez des patients avec une à trois métastases de tumeurs solides avec une maladie systémique stable et un état général préservé ($PS > 2$). Les patients traités par chirurgie ou radiochirurgie étaient ensuite randomisés entre IET ou surveillance (Kocher, 2011). Le temps médian avant détérioration du PS (objectif principal) était similaire dans les 2 groupes (9.5 vs. 10 mois respectivement), la survie globale (10.7 mois vs. 10.9 mois respectivement). A 2 ans, l'IET permettait cependant une réduction du risque de récurrence locale (de 59% à 27%, $p < 0.001$, pour les patients traités par chirurgie et de 31% à 19%, $p = 0.04$, pour les patients traités par radiochirurgie) ou à distance (de 42% à 23%, $p = 0.008$, pour les patients traités par chirurgie et de 48% à 33%, $p = 0.23$, pour les patients traités par radiochirurgie). Par ailleurs, cette étude a permis de démontrer un impact

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

- ▶ Etant donné la toxicité neurocognitive engendrée par l'IET, le risque élevé de rechute locale après exérèse neurochirurgicale et l'efficacité de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, des auteurs ont décrit les résultats de l'utilisation de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques en complément unique de l'exérèse chirurgicale.
- ▶ L'évaluation de l'intérêt de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire a fait l'objet uniquement d'études rétrospectives non randomisées. Ces études sont hétérogènes en termes de doses utilisées, de marges et de fractionnement. Iwai et al. ont ainsi traité 21 patients, 15 patients n'ont pas rechuté, avec un taux de contrôle local à 1 an de 82%, et 48% ont présenté une ou plusieurs nouvelles métastases régionales (Iwai, 2008). Limbrick et al. ont rapporté les résultats concernant 15 patients traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques après exérèse chirurgicale (Limbrick, 2009). Seulement deux récives ont été observées et l'IET à distance du premier épisode n'a été utilisée que chez 6 patients. A ce jour aucun essai randomisé n'a permis de comparer les deux modalités de traitement. La série rétrospective de Soltys et al. se révèle la plus instructive par la qualité de son analyse qui souligne particulièrement les difficultés méthodologiques liées à la délimitation précise d'une cavité postopératoire remaniée en IRM (Soltys, 2008). Dans cette série portant sur 72 patients, la cavité était préférentiellement déterminée en tomodensitométrie. Le contrôle local passait de 70% pour une marge de CTV nulle, à 100% pour une marge de 2 mm. La survie médiane était élevée à 15 mois. Les différentes études rétrospectives concluent à un taux de contrôle local élevé après radiothérapie en conditions stéréotaxiques de la cavité opératoire, comparable à celui observé avec une IET adjuvante (Iwai, 2008 ; Soltys, 2008 ; Mathieu 2008 ; Quigley, 2008 ; Karlowitz, 2009 ; Do, 2009 ; Jangannatha, 2009 ; Hwang, 2010 ; Kelly, 2012 ; Minniti, 2013). Le risque de récive à distance étant plus élevé, une surveillance neuroradiologique stricte est nécessaire. L'apparition d'éventuelles nouvelles métastases cérébrales pourra être traitée par une nouvelle séquence de radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou par IET selon leur nombre. A l'heure actuelle rien n'empêche de multiplier le nombre de séquences thérapeutiques par stéréotaxie. La préservation de l'encéphale doit être une priorité, ainsi il semble raisonnable de différer l'IET en particulier chez les patients oligométastatiques, présentant un faible risque estimé de progression

intracrânienne et une espérance de vie élevée. Un essai de phase III (NCT01372774) est actuellement en cours comparant après chirurgie la cognition et la survie selon que les patients aient reçu une IET ou une RMCS « adjuvante ».

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

6- REFERENCES

Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma : a Phase II study. J Clin Oncol 2004 Jun 1;22(11):2101-7.

Ahn JH, Lee SH, Kim S, Joo J et al. Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection. J Neurosurg. 2012 ;116: 984-993.

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

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

Andrews et al., Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. Lancet, 2004. 363 (9422): p. 1665-72.

Aoyama et al., Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. JAMA, 2006. 295(21): p. 2483-91.

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.

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.

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

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

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.

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.

Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O. Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation? *Cancer* 2007;109 :306-312.

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

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

Cecchin D, Chondrogiannis S, Puppa AD et al. Presurgical 99mTC-Sestamibi brain SPET/CT versus SPET: a comparison with MRI and histological data in 33 patients with brain tumors. *Nucl Med Commun* 2009;9: 660-668.

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.

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.

Cortot AB, Gerinière L, Robinet G, Breton JL et al. Phase II trial of temozolomide and cisplatin followed by whole brain radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: a GLOT-GFPC study. *Ann Oncol.* 2006;17:1412-7.

Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer.* 2011;117(8):1687-96.

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

van Dijk P, Sijens PE, Schmitz PI, Oudkerk M. Gd-enhanced MR imaging of brain metastases: contrast as a function of dose and lesion size. *Magn Reson Imaging* 1997, 15:535-41.

Do et al., Resection followed by stereotactic radiosurgery to resection cavity for intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 73(2): p. 486-91.

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

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

Dummer R, Goldinger SM, Turtzsch 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.

Duygulu G, Ovali GY, Calli C, Kitis O et al. Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: Correlation with histopathologic findings. *European Journal of Radiology*. 2010, 74 : 117–120.

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

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 management and emerging targeted therapies. *Expert Rev Neurother* 2012;12 :1207-1215.

Früh M, De Ruysscher 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.

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

Gans JH, Raper DM, Shah AH, Bregy A et al. The role of radiosurgery to the tumor bed after resection of brain metastases. *Neurosurgery*. 2013 ;72:317-25.

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

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

Gondi V, Mehta MP, Pugh S, Tome WA et al. LBA1 Memory Preservation with Conformal Avoidance of the Hippocampus during Whole-Brain Radiotherapy (WBRT) for Patients with Brain Metastases: Primary Endpoint Results of RTOG 0933. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 55th Annual Meeting: Abstract LBA1. Presented September 23, 2013.

Gumusay O, Coskun U, Akman T, Ekinci AS, Kocar M, Erceleb OB, Yazıcı O, Kaplan MA, Berk V, Cetin B, Taskoylu BY, Yildiz A, Goksel G, Alacacioglu A, Demirci U, Algin E, Uysal M, Oztop I, Oksuzoglu B, Dane F, Gumus M, Buyukberber S. Predictive factors for the development of brain metastases in patients with malignant melanoma: a study

by the Anatolian society of medical oncology. J Cancer Res Clin Oncol. 2014 Jan;140(1):151-7.

Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, Joshi VA et al. The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. Clin Cancer Res. 2012;18 :4406-14.

Hwang et al., Adjuvant Gamma Knife radiosurgery following surgical resection of brain metastases: a 9-year retrospective cohort study. J Neurooncol, 2010. 98(1): p. 77-82.

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

Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E et al. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain". NeuroImage. 2011 ; 56: 992-1000.

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

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

Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. Cancer 1990;66 : 1873-1878.

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

Jamal-Hanjani M, Spicer J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain. Clin Cancer Res. 2012 ;18:938-44.

Karlovits et al., Stereotactic radiosurgery boost to the resection bed for oligometastatic brain disease: challenging the tradition of adjuvant whole-brain radiotherapy. Neurosurg Focus, 2009. 27(6): p. E7.

Kato Y, Higano S, Tamura H, Mugikura S et al. Usefulness of Contrast-Enhanced T1-Weighted Sampling Perfection with Application-Optimized Contrasts by Using Different Flip Angle Evolutions in Detection of Small Brain Metastasis at 3T MR Imaging: Comparison with Magnetization- Prepared Rapid Acquisition of Gradient Echo Imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2009, 30:923-29.

Kakeda S, Korogi Y, Hiai Y, Ohnari N et al. Detection of brain metastasis at 3T: comparison among SE, IR-FSE and 3D-GRE Sequences. Eur Radiol. 2007, 17: 2345-2351.

Kamp MA, Dibue M, Niemann L, Reichelt DC et al. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. Acta neurochir. 2012 ; 154: 1981-1986.

Kelly et al., Stereotactic irradiation of the postoperative resection cavity for brain metastasis: a frameless linear accelerator-based case series and review of the technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82(1): p. 95-101.

Kim JE, Lee DH, Choi Y, Yoon DH, Kim SW, Suh C, Lee JS. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with

adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. *Lung Cancer*. 2009 Sep;65(3):351-4.

Kim E, Chang J, Choi H, Kim J et al. Diagnostic Yield of Double-Dose Gadobutrol in the Detection of Brain Metastasis: Intraindividual Comparison with Double-Dose Gadopentetate Dimeglumine. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012, 31:1055-58.

Kocher M, Soffietti 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.

Lawrence YR, Li XA, el Naga I, Hahn CA et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 ;76:S20-7.

Le Jeune N, Perek N, Denoyer D, Dubois F. Study of monogluthathionyl 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, Taillandier L, Taillibert S. *Rev Prat*, 2014 (64) accepté.

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

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

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.

Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010; 96: 45-6.

Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1087-1095.

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

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

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

Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-465.

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

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

Matsunaga S, Shuto T, Takase H & al. Semiquantitative analysis using thallium- 201 SPECT for differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis after gamma knife surgery for malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;1:47-52.

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

Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C et al. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy × 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:623-9.

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

Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996 ; 78: 1470-1476.

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

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.

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.

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322: 494-500.

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

Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg*. 2010 ; 113: 181-189.

Pieterman P, Que T, Elsinga P, Pruim J & al. Comparison of 11C-Choline and 18-FDG PET in primary Diagnosis and Staging of Patients with Thoracic Cancer. *J Nuc Med* 2002 (43) 2:167-172.

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

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

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

Quigley et al., Single session stereotactic radiosurgery boost to the post-operative site in lieu of whole brain radiation in metastatic brain disease. *J Neurooncol*, 2008. 87 (3): p. 327-32.

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

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

Rodrigues G, Eppinga W, Lagerwaard F, de Haan Pet al. A pooled analysis of arc-based image-guided simultaneous integrated boost radiation therapy for oligometastatic brain metastases. *Radiother Oncol*. 2012;102:180-186.

.

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.

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

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.

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

Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. J Clin Oncol. 2013 ; 31: 65-72.

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

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

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

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

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

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

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

Terakawa Y., Tsuyuguchi N., Iwai Y. & al. Diagnostic Accuracy of 11C-methionine PET for Differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy J Nuc Med 2008 ; 5 : 694-699.

Trattinig S, Pinker K, Ba-Ssalamah A, Nobauer-Huhmann IM. The optimal use of contrast agents at high field MRI. Eur Radiol. 2006, 16:1280–1287.

Travis WD, Brambilla E, Reilly 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).

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.

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

Welsh JW, Komaki R, Amini A, Munsell MF et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31 :895-902.

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

Wiggenraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M et al. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol*. 2011 ;98 :292-7.

Yamamoto M, Sato Y, Serizawa T, Kawabe T, Higuchi Y, Nagano O, Barfod BE, Ono J, Kasuya H, Urakawa Y. Subclassification of recursive partitioning analysis Class II patients with brain metastases treated radiosurgically. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 83, 5 :1399-1405.

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.

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.

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