

Mise à jour
2017

Métastases cérébrales

3^{ème}
édition



Référentiel en oncologie
Auvergne-Rhône-Alpes



GROUPE DE TRAVAIL METASTASES CEREBRALES

Dr Emilie Perrot (coord.)

Service de Pneumologie Aiguë Spécialisée et Cancérologie Thoracique
CH Lyon Sud, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon.

Dr Jean-Michel Peloni

Service de Pneumologie
Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes, Lyon.

Dr Julian Biau

Département de radiothérapie
Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand.

Dr Aurélie Bellière

Département de radiothérapie
Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand.

Consultant neurochirurgie

Dr Moncef Berhouma

Service de Neurochirurgie B
Hôpital Pierre Wertheimer (neurologique et neuro-chirurgical), Hospices Civils de Lyon.



COMITE DE RÉDACTION

François Arbib (Grenoble), Dominique Arpin (Mâcon), Clarisse Audigier-Valette (Toulon), Stéphanie Audras Luciani (Bourgoin-Jallieu), Virginie Avrillon (Lyon), Baranzelli A (Chambéry), Fabrice Barlési (Marseille), Mariette Baud (Paris), Sophie Bayle (St-Etienne), Hamid Belhadj (Moulins), Aurélie Bellière (Clermont-Ferrand), Henri Bérard (Toulon), Marie Bernardi (Aix-en-provence) Chantal Bertocchi (Annecy), Anne-Sophie Blanchet-Legens (Lyon), Pierre Bombaron (Lyon), Karima Bouledrak (Lyon), Philippe Brun (Valence), Fabienne Buatois (Lyon), Olivier Bylicki (Clamart), Jacques Cadranel (Paris), Bruno Caillet (Lyon), Jean-Baptiste Chadeyras (Clermont-Ferrand), Lara Chalabreysse (Lyon), René Chumbi-Flores (Lyon), Cyrille Confavreux (Lyon), Marie Coudurier (Chambéry), Sébastien Couraud (Lyon), Chantal Decroisette (Annecy), Eric Delaroche (Lyon), Sarah Demir (Lyon), Marine Desseigne (Saint-Priest-en-Jarez), Jean-Marc Dot (Lyon), Philippe Duband (Moulins), Isabelle Dumas (Grenoble), Michaël Duruisseaux (Grenoble), Lionel Falchero (Villefranche-sur-Saône), Eric Fauchon (St-Julien-en-Genevois), Jean-Luc Ferrer (Grenoble), Marc Filaire (Clermont-Ferrand), Clara Fontaine-Delaruelle (Lyon), Pascal Foucher (Dijon), Pierre Fournel (St-Etienne), Philippe Fournier (Chambéry), Violaine Frappat (Chambéry), Géraud Galvaing (Clermont-Ferrand), Béatrice Gentil-Le Pecq (Bourgoin-Jallieu), Laurence Gérinière (Lyon), Matteo Giaj-Levra (Grenoble), Marylise Ginoux (Vienne), Nicolas Girard (Lyon), Gilles Gonzalez (Macon), Valérie Grangeon (Roanne), Laurent Greillier (Marseille), Renaud Grima (Lyon), Aurélie Grouet (Chalon-sur-Saône), Yassine Hammou (Lyon), Stéphane Hominal (Annecy), Henri Janicot (Clermont-Ferrand), Gaëlle Jeannin (Clermont-Ferrand), Coureche-Guillaume Kaderbhai (Dijon), Eric Kelkel (Chambéry), Lize Kiakouama (Lyon), Sylvie Lantuejoul (Lyon), Sébastien Larivé (Mâcon), Jacques Le Treut (Aix-en-Provence), Myriam Locatelli-Sanchez (Lyon), S Luciani (Bourgoin Jallieu), Catherine Marichy (Vienne), Isabelle Martel-Lafay (Lyon), Etienne Martin (Dijon), Patrick Mas (Lyon), Céline Mascaux (Marseille), Bénédicte Mastroianni (Lyon), Jean-Michel Maury (Lyon), Bertrand Mennezier (Strasbourg), Pascale Meré (Lyon), Patrick Merle (Clermont-Ferrand), Denis Moro-Sibilot (Grenoble), Pierre Mulsant (Lyon), Luc Odier (Villefranche-sur-Saône), V Paulus (Lyon), Maurice Pérol (Lyon), Marielle Perrichon (Bourg-enBresse), Emilie Perrot (Lyon), Anne-Claire Ravel (Lyon), Magali Rouffiac (Dijon), Nathalie Rozensztajn (Paris), Linda Sakhri (Grenoble), Christian Sanson (Annonay), Gaëtan Singier (Lyon), Pierre-Jean Souquet (Lyon), Elsie Staub (Lyon), Aurélie Swalduz (Saint-Etienne), Mayeul Tabutin (Lyon), Ronan Tanguy (Lyon), Louis Tassy (Marseille), Bruno Taviot (Lyon), Dorine Templement (Saint-Julien-en-Genevois), Régis Teyssandier (Montluçon), Lise Thibonnier (Clermont-Ferrand), Angelica Tiotiu (Nancy), Claire Tissot (Saint-Etienne), Anne-Claire Toffart (Grenoble), François Tronc (Lyon), Martin Veaudor (Lyon), Julie Villa (Grenoble), Sylvie Vuillermoz-Blas (Lyon), Ghyslaine Watchueng (Vienne), Emmanuel Watkin (Lyon), Virginie Westeel (Besançon), Gérard Zalcmann (Paris), Virginie Zarza (Lyon).

Internes : Emeric Chatelain (Lyon), Cléa Fraise (Lyon), Mathilde Jouan (Lyon), Mickaël Lattuca-Truc (Grenoble), Loïc Perrot (Clermont-Ferrand), Julien Pinsolle (Grenoble)



EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES METASTASES CEREBRALES

-Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, du PS, de ses comorbidités, du stade TNM et de la situation sociale. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.-Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à sa famille.

-Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient.

-Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.

-Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme.

- Le patient doit bénéficier d'une prise en charge de la douleur.

-Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile, ainsi que de soins de support.

-Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.

-Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.

-Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique.

-En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'oncogénétique sera proposée.

-Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique, à tous les stades de sa pathologie



SOMMAIRE

GRUPE DE TRAVAIL METASTASES CEREBRALES.....	1
COMITE DE RÉDACTION	3
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES METASTASES CEREBRALES.....	4
SOMMAIRE.....	5
INTRODUCTION	6
INDEX PRONOSTIQUES	7
1. L'index RPA (recursive partitioning analysis).....	7
2. L'index DS-GPA (graded prognostic assessment).....	7
BILAN PRE THERAPEUTIQUE	8
TRAITEMENT DES METASTASES METACHRONES : les métastases cérébrales sont le seul site de la maladie (métastases inauguraux sans primitif retrouvé ou rechute cérébrale seule après traitement local de la tumeur bronchique).....	8
1 CBNPC	8
1.1 Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 3	8
1.2 Localisations multiples (plus de 3 métastases).....	10
2. CBPC.....	11
2.1 Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 3	11
2.2 Localisations multiples (plus de 3 métastases).....	12
TRAITEMENT DES METASTASES cérébrales SYNCHRONES en situation OLIGO-METASTATIQUE (stades IV M1B) : la tumeur pulmonaire est en place et le cerveau est le seul site métastatique.....	13
1 CBNPC	13
1.1 Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 3	13
1.2 Localisations multiples (plus de 3 métastases).....	14
2 CBPC.....	14
TRAITEMENT DES METASTASES CEREBRALES SYNCHRONES EN SITUATION MULTIMETASTATIQUE.....	16
1 CBNPC.....	16
1.1 CBNPC sans mutation de l'EGF R ni réarrangement de ALK ou ROS 1	16
1.2 Cas particuliers des CBNPC avec mutation de l'EGFR.....	19
1.3 Cas particulier des CBNPC avec réarrangement de ALK	20
2 CBPC.....	21
ARBRES DECISIONNELS	22
1. Métastases cérébrales métachrones des CBNPC	22
2. Métastases cérébrales synchrones des CBNPC	23
3. Métastases cérébrales des CBPC.....	24
ANNEXES	25
ANNEXE 1 - Références bibliographiques pour la chirurgie d'exérèse	26
ANNEXE 2 - Généralités et modalités de radiothérapie	27
Généralités sur la radiothérapie	27
Les différentes modalités de la radiothérapie.....	27
ANNEXE 3 - IET après traitement local par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique	30
ANNEXE 4 - Utilisation du bevacizumab dans les métastases cérébrales.....	31
REFERENCES	32
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS	37
MENTIONS LEGALES	37



INTRODUCTION

Les métastases cérébrales (MC) des cancers bronchiques sont fréquentes, le plus souvent multiples. Elles surviennent dans 70% à 80% des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et dans 30 à 50% des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (plus fréquentes dans les adénocarcinomes que les carcinomes épidermoïdes). Environ 10% des cancers bronchiques présentent des métastases cérébrales inaugurales. Elles influencent le pronostic de façon majeure et leur prise en charge optimale est donc fondamentale.

Nous traiterons dans ce référentiel de trois situations distinctes :

- les métastases **métachrones** où il n'y a pas ou plus d'autre localisation que les métastases cérébrales (métastases cérébrales inaugurales sans primitif retrouvé ou rechute cérébrale seule après traitement local de la tumeur bronchique) ;
- les métastases cérébrales **synchrones** (tumeur pulmonaire en place) : comme site métastatique unique de la tumeur bronchique soit en **situation oligo métastatique** ;
- et enfin les métastases cérébrales en **situation multi métastatique**, en différenciant à chaque fois les **CBNPC** des **CBPC**.



INDEX PRONOSTIQUES

Deux index sont proposés dans la littérature :

1. L'index RPA (*recursive partitioning analysis*)

Publié en 2000 par le RTOG (1).

	Age < à 65 ans	KPS > à 70	Tumeur primitive contrôlée	Métastase cérébrale unique
Classe I	oui	oui	oui	oui
Classe II	+/_	oui	+/-	+/-
Classe III	<u>Non, quels que soient les autres items</u>			

Tableau 1 - Index RPA

KPS : Index de Karnofsky

Classe I : tous les items favorables : Karnofsky sup à 70, âge inf. à 65 ans, tumeur primitive contrôlée et métastase cérébrale unique

Class II : index de Karnofsky sup à 70%, et un des trois autres critères non remplis (âge, contrôle de la tumeur primitive ou caractère unique)

Classe III : tout patient avec Karnofsky inférieure à 70%

2. L'index DS-GPA (*graded prognostic assessment*)

Il a été publié en 2012 par Sperduto *et al.* (2). Score établi à partir d'une série de 3666 CBNPC et 562 CPC.

	SCORE GPA		
	0	0,5	1
AGE	> 60 ans	50-59 ans	< 50 ans
KPS	< 70	70-80	90-100
Nombre de métastase cérébrale	> 3	2 à 3	1
Métastases extra crâniennes	oui	–	non

Valeur du score DS-GPA	Survie médiane CBNPC (mois)	Survie médiane CPC (mois)
3,5-4	14,78	2,79
2,5-3	9,43	4,5
1,5-2	5,49	4,9
0-1	3,02	2,7

Tableau 2- Index GPA



Le tableau ci-dessus montre les médianes de survie spécifiques pour les métastases cérébrales des cancers bronchiques : elles varient de 2,7 à 14,8 mois. Les facteurs pronostiques retrouvés sont l'âge, l'index de Karnofsky, le nombre de métastase cérébrale et la présence ou non de métastase extra cérébrale. Ce score est le plus communément admis pour évaluer le pronostic des patients avec des métastases cérébrales d'un cancer bronchique.

BILAN PRE THERAPEUTIQUE

Il est recommandé d'effectuer une IRM cérébrale dans le bilan pré thérapeutique car la sensibilité de l'IRM est supérieure à celle du scanner cérébral notamment pour les lésions de moins de 5mm (3,4). Une étude de 2008 sur 481 CPC montre un taux de MC qui passe de 10% avec un TDM à 24% avec l'IRM (5)

Un examen neurologique est nécessaire pour juger du retentissement de l'atteinte cérébrale ainsi qu'un bilan d'extension de la maladie (Scanner Thoraco abdomino pelvien et éventuellement TEP scan).

RECOMMANDATIONS

Une IRM pré thérapeutique est recommandée en cas de métastase cérébrale unique ou de métastases cérébrales multiples pour lesquelles un traitement par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique est envisagé.

OPTION : une TDM cérébrale peut suffire en cas de métastases multiples en situation multi métastatique, si le délai d'obtention du scanner est plus rapide.

TRAITEMENT DES METASTASES METACHRONES : LES METASTASES CEREBRALES SONT LE SEUL SITE DE LA MALADIE (METASTASES INAUGURALES SANS PRIMITIF RETROUVE OU RECHUTE CEREBRALE SEULE APRES TRAITEMENT LOCAL DE LA TUMEUR BRONCHIQUE)

1 CBNPC

1.1 Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 3

Le traitement local cérébral est réalisé soit par chirurgie, soit par radiothérapie stéréotaxique (RTS). La littérature ne permet pas de recommander une option plutôt que l'autre.

- Exérèse chirurgicale (cf. annexe 1) :

- o Pour les situations de métastases uniques
Lorsqu'elle est possible, l'exérèse chirurgicale des métastases uniques est recommandée. Elle augmente la survie de 2 à 6 mois selon les études, néanmoins ces études sont anciennes(6)(7)(8)
Toute lésion opérable dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisante avec, idéalement, une exérèse complète envisageable peut relever d'une exérèse chirurgicale. L'opérabilité est déterminée par le neurochirurgien. La chirurgie sera particulièrement indiquée :
 - lorsqu'un diagnostic histologique est nécessaire, ce qui est plus fréquemment le cas dans les situations de métastases métachrones.
 - pour les métastases uniques dont la taille est supérieure à 3 cm (radiothérapie stéréotaxique non indiquée) (9).



- pour les lésions de la fosse cérébrale postérieure, à fortiori en cas de lésion symptomatique avec hypertension intracrânienne.
 - Pour les situations avec 2 à 3 métastases, l'exérèse chirurgicale doit être discutée avec le chirurgien en RCP et peut être réalisée en situation de métastases métachrones chez les patients en bon état général (PS 0-1), dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisantes. Un traitement combiné par chirurgie d'une des lésions et RTS de la deuxième et éventuellement troisième lésion peut être proposé.
- **Radiothérapie en conditions stéréotaxiques**
- Il n'y a pas d'étude randomisée comparant la chirurgie à la radiothérapie stéréotaxique, mais plusieurs études non randomisées rapportent des taux de contrôle équivalents à la chirurgie (10) (11) Consensuellement les métastases \leq à 3 cm et $>$ à 5mm peuvent être traitées en conditions stéréotaxiques(12). Entre 1 et 3 métastases, la RTS comportera :
- Soit 1 séance de radiothérapie mono fractionnée
 - Soit plusieurs fractions (2 à 10) de radiothérapie hypo fractionnée en conditions stéréotaxiques
- La radiothérapie hypo fractionnée sera privilégiée par rapport à la radiothérapie mono fractionnée en cas de métastase plus volumineuse, en cas de proximité d'organe à risque, d'irradiation antérieure, et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires).
- **Traitement complémentaire par RTS du lit d'exérèse ou par Irradiation Encéphalique in Toto (IET)**
- En postopératoire, ou après RTS à visée curative, 3 options sont possibles :
- radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire (option privilégiée)
 - surveillance par IRM tous les 3 mois. Dans ce cas une IRM cérébrale doit être réalisée dans les 48 heures postopératoires puis tous les 3 mois pendant un an puis tous les 4 à 6 mois et après discussion pluridisciplinaire.
 - L'IET en postopératoire après chirurgie carcinologique ou en complément de la RTS doit être discutée mais n'est plus systématique. Les études récentes confirment une amélioration du contrôle local grâce à l'IET mais sans augmentation de la survie et avec une détérioration possible des fonctions cognitives et de la qualité de vie.(13) (14)
L'étude Alliance publiée en 2016 (15) vient confirmer de nouveau ces données : l'IET après traitement local permet une amélioration du contrôle local sans amélioration de la survie globale avec un déclin des fonctions cognitives significativement augmenté dans le bras avec IET (cf. annexe 3). L'IET doit donc être discutée au cas par cas en RCP.
- **Chimiothérapie**
- Une chimiothérapie complémentaire sera discutée en RCP en fonction de l'âge, du PS, des comorbidités, du délai entre le traitement de la tumeur primitive et de la récurrence cérébrale, et de la réponse tumorale après le traitement local. Une bithérapie à base de sels de platine adaptée à l'histologie sera alors proposée, les protocoles étant identiques au référentiel des CBNPC stade 4 en première ligne.



RECOMMANDATIONS

Devant une métastase cérébrale métachrone unique ou de nombre inférieur à 3, un traitement local par neurochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique doit être proposé. La décision sera prise en RCP (idéalement dédiée) après avis d'un radiothérapeute et d'un neurochirurgien.

Après le traitement local, doit être discuté un complément d'irradiation (stéréotaxie sur le lit opératoire en priorité).

Une chimiothérapie complémentaire sera discutée en RCP en fonction de l'âge, du PS, des comorbidités, du délai entre le traitement de la tumeur primitive et de la récurrence cérébrale, et de la réponse tumorale après le traitement local.

1.2 Localisations multiples (plus de 3 métastases)

L'irradiation encéphalique totale doit systématiquement être discutée dans ce cas, à fortiori du fait qu'il s'agit de métastases métachrones où le cerveau est le seul site de la maladie.

- Irradiation Encéphalique in Toto (IET) :

Il n'existe pas de données prospectives dans la littérature montrant un gain en survie globale grâce à l'IET par rapport aux soins de support (16) (17).

- Si l'espérance de vie attendue du patient est inférieure à 3 mois, deux options se présentent :
 - Soins de support adaptés
 - Seuls ou 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.
- Si l'espérance de vie attendue du patient est supérieure à 3 mois, une IET doit toujours être discutée en tenant compte des points suivants :
 - Caractère symptomatique ou menaçant de la (des) lésion(s) cérébrale(s)
 - Traitement systémique possible (thérapie ciblée et marqueur biologique)
 - Etat général et comorbidités
 - Délai entre la survenue de 2 événements tumoraux.

- Radiothérapie en conditions stéréotaxiques :

Le nombre de métastases traitées par RTS peut aller au-delà de 3 en fonction de différents critères à discuter en RCP, à fortiori en situation métachrone et chez les patients en bon état général avec score GPA 3 ou 4.

L'essai prospectif de Yamamoto et coll. publié en 2014 (18) montre chez 1194 patients une survie globale et un contrôle local identiques entre le groupe des patients ayant 5 à 10 métastases et celui des patients ayant entre 2 et 4 métastases. Ce traitement peut donc être discuté en RCP chez les patients en bon état général.

- Chimiothérapie

Une chimiothérapie complémentaire sera discutée en RCP en fonction de l'âge, du PS, des comorbidités, du délai entre le traitement de la tumeur primitive et de la récurrence cérébrale, et de la réponse tumorale après IET 6 semaines après la fin de la radiothérapie.

Une recherche des biomarqueurs doit être réalisée, sur les prélèvements biopsiques et /ou sur l'ADN tumoral circulant.



Une bithérapie à base de sels de platine adaptée à l'histologie sera alors proposée, les protocoles étant identiques au référentiel des CBNPC stade 4 en première ligne.

RECOMMANDATIONS

En cas de localisations cérébrales métachrones multiples, une radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou en IET est à discuter systématiquement

Une chimiothérapie complémentaire sera discutée en RCP en fonction de l'âge, du PS, des comorbidités, du délai entre le traitement de la tumeur primitive et de la récurrence cérébrale, et de la réponse tumorale 6 semaines après l'IET.

Option : la chimiothérapie peut être réalisée en premier, ou être le seul traitement chez les patients asymptomatiques

Une recherche de mutation en biologie moléculaire doit être réalisée sur les prélèvements biopsiques, et/ou sur l'ADN circulant.

OPTION : la chimiothérapie peut être réalisée en premier ou être le seul traitement chez les patients asymptomatiques.

2. CBPC

2.1 Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 3

Dans les rares cas de métastase unique métachrone inaugurale, le traitement chirurgical est en règle générale réalisé en première intention et permet le diagnostic de cancer à petites cellules *a posteriori*.

Le plus souvent, il s'agit d'une rechute cérébrale seule après CPC traité, et le diagnostic est fait implicitement du fait de l'antécédent de cancer bronchique à petites cellules ou après biopsie chirurgicale.

- Radiothérapie en conditions stéréotaxiques :

Un traitement local par radiothérapie stéréotaxique des lésions peut être discuté lorsque leur nombre est ≤ 3 .

Une radiothérapie cérébrale *in toto* est recommandée dans tous les cas, à la dose de 30 Gy en 10 fractions ou 37,5 Gy en 15 fractions avec éventuellement un *boost* sur le lit d'exérèse chirurgicale, en l'absence d'irradiation cérébrale prophylactique antérieure (IPC).

En cas d'antécédent d'IPC, une irradiation en mode stéréotaxique est à privilégier.

- Chimiothérapie :

Dans le cas d'une première ligne de chimiothérapie, l'association recommandée est 4 cycles de cisplatine-etoposide. En cas de contre-indication au cisplatine (âge supérieur à 70 ans, PS>2, insuffisance rénale, comorbidités), on peut proposer une chimiothérapie par carboplatine-etoposide—ou une abstention thérapeutique.

En cas de rechute cérébrale seule chez un patient ayant déjà reçu une première ligne par sels de platine étoposide, une chimiothérapie de seconde ligne est à discuter, suivant l'âge, le PS, les comorbidités et le délai entre la fin du traitement de première ligne et la rechute cérébrale. La chimiothérapie privilégiera la reprise de l'association de sel de platine VP16 en cas de rechute cérébrale au-delà de 3 mois après la fin de la première ligne thérapeutique. Elle sera réalisée à distance de la radiothérapie cérébrale. Dans les autres cas (révolution à moins de 3 mois), les associations C.A.V, Carboplatine Paclitaxel ou une monothérapie par topotecan seront préconisées (cf. référentiels CBPC)



RECOMMANDATIONS

En cas de métastases cérébrales métachrones d'un CPC :

- En l'absence d'IPC antérieure, une IET est à privilégier.
- En cas d'IPC antérieure, une Irradiation stéréotaxique est à privilégier quand elle est possible.
- Une chimiothérapie doit être réalisée si possible, l'indication et le protocole seront discutés en RCP.

2.2 Localisations multiples (plus de 3 métastases)

La décision thérapeutique dépendra de l'âge, du PS, du délai de la rechute cérébrale après la fin de la première ligne et de la réalisation ou non d'une IPC antérieure.

- **en cas d'IPC antérieure**, une chimiothérapie sera réalisée pour les patients avec un PS \leq 2.
 - o L'association sel de platine et étoposide VP16 sera privilégiée en cas de rechute survenue au delà de 3 mois après la première ligne thérapeutique.
 - o En cas de ré-évolution précoce (à moins de 3 mois), les associations C.A.V, Carboplatine Paclitaxel ou une monothérapie par topotecan seront préconisées (cf. référentiels CBPC). Ceci doit faire l'objet d'une discussion en RCP.

OPTION : Soins palliatifs seuls à privilégier en cas de PS 3 ou 4.

- **En l'absence d'IPC antérieure**
 - o Une IET est préconisée en première intention du fait que le cerveau est le seul site de la maladie, à la dose de 30 Gy en 10 fractions ou 37,5Gy en 15 fractions.
A l'issue de l'IET, une chimiothérapie sera réalisée pour les patients avec un PS \leq 2.
 - o L'association sel de platine et VP16 sera privilégiée en cas de rechute survenue au-delà de 3 mois après la première ligne thérapeutique.
 - o En cas de ré-évolution précoce (à moins de 3 mois), les associations C.A.V, Carboplatine Paclitaxel ou une monothérapie par topotecan seront préconisées (cf. référentiels CBPC). Ceci doit faire l'objet d'une discussion en RCP.
 - o Une chimiothérapie sera discutée en RCP, suivant le PS, le contexte et les résultats de l'IET.

RECOMMANDATIONS

Si IPC antérieure, une chimiothérapie est recommandée, par l'association sel de platine VP16 pour les rechutes au-delà de 3 mois et en l'absence de contre-indication

En l'absence d'IPC, une IET est recommandée, suivie d'une chimiothérapie.



TRAITEMENT DES METASTASES CEREBRALES SYNCHRONES EN SITUATION OLIGO-METASTATIQUE (STADES IV M1B) : LA TUMEUR PULMONAIRE EST EN PLACE ET LE CERVEAU EST LE SEUL SITE METASTATIQUE

1 CBNPC

1.1 Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 3

- Exérèse chirurgicale

o Pour les situations de métastases uniques :

Lorsqu'elle est possible, l'exérèse chirurgicale des métastases uniques est recommandée. Elle augmente la survie de 2 à 6 mois selon les études, néanmoins ces études sont anciennes. (6–8).

Toute lésion opérable dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisantes avec, idéalement, une exérèse complète envisageable peut relever d'une exérèse chirurgicale. L'opérabilité est déterminée par le neurochirurgien. La chirurgie sera particulièrement indiquée :

- pour les métastases uniques dont la taille est supérieure à 3 cm (radiothérapie stéréotaxique non indiquée) (9),
- lorsqu'un diagnostic histologique est nécessaire,
- pour les lésions de la fosse cérébrale postérieure, à fortiori en cas de lésion symptomatique avec hypertension intracrânienne.

o Pour les situations avec 2 à 3 métastases, l'exérèse chirurgicale doit être discutée avec le neurochirurgien en RCP et peut être réalisée en situation de métastases synchrones chez les patients en bon état général (PS 0-1), dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisantes. Un traitement combiné par chirurgie de la plus grosse lésion et RTS de la deuxième et éventuellement troisième lésion doit être proposé.

- Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Il n'y a pas d'étude randomisée comparant la chirurgie à la radiothérapie stéréotaxique, mais plusieurs études non randomisées rapportent des taux de contrôle équivalents à la chirurgie (10) (11).

Consensuellement les métastases ≤ 3 cm et > 5 mm peuvent être traitées en conditions stéréotaxiques (12). Entre 1 et 3 métastases, la RTS comportera :

- o Soit 1 séance de radiothérapie mono fractionnée
- o Soit plusieurs fractions (2 à 10) de radiothérapie hypo fractionnée en conditions stéréotaxiques

La radiothérapie hypo fractionnée sera privilégiée par rapport à la radiothérapie mono fractionnée en cas de métastase plus volumineuse, en cas de proximité d'organe à risque, d'irradiation antérieure, et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires).

OPTION : Le nombre de métastases traitées par RTS peut aller au-delà de 3 chez les patients en bon état général avec score GPA 3 ou 4. Cette option est à discuter en RCP.

L'essai prospectif de Yamamoto *et al.* publié en 2014 (18) montre chez 1194 patients une survie globale et un contrôle local identiques entre le groupe des patients ayant 5 à 10 métastases et celui des patients ayant entre 2 et 4 métastases.

- Traitement complémentaire par RTS du lit d'exérèse ou par Irradiation Encéphalique in Toto (IET)

En postopératoire, ou après RTS à visée curative, 3 options sont possibles:

- o Radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire (option privilégiée).



Mise à jour 2017

- Surveillance par IRM tous les 3 mois. Dans ce cas une IRM cérébrale doit être réalisée dans les 48 heures postopératoires puis tous les 3 mois pendant un an puis tous les 4 à 6 mois et après discussion pluridisciplinaire.
 - L'IET en postopératoire après chirurgie carcinologique ou en complément de la radiothérapie stéréotaxique doit être discutée mais n'est plus systématique. Les études récentes confirment une amélioration du contrôle local grâce à l'IET mais sans augmentation de la survie et avec une détérioration possible des fonctions cognitives et de la qualité de vie (13)(14).
L'étude Alliance publiée en 2016 (15) vient confirmer de nouveau ces données : l'IET après traitement local permet une amélioration du contrôle local sans amélioration de la survie globale avec un déclin des fonctions cognitives significativement augmenté dans le bras avec IET (cf. annexe 3). L'IET doit donc être discutée au cas par cas en RCP.
- **Chimiothérapie adjuvante**
Elle doit être réalisée en l'absence de contre-indication au cisplatine chez les patients de moins de 70 ans. Les protocoles utilisés sont les bithérapies à base de sels de platine. Cette chimiothérapie ne doit pas être concomitante à la radiothérapie. Quatre cycles sont recommandés.
 - **Traitement local de la tumeur bronchique**
Par exérèse chirurgicale si possible, ou par chimio-radiothérapie concomitante (cf référentiel CBNPC). Une réévaluation par IRM cérébrale de contrôle et scanner TAP est nécessaire juste avant le traitement de la tumeur pulmonaire.
L'ordre de réalisation de ces séquences thérapeutiques dépendra de l'accessibilité et des symptômes neurologiques. Le traitement local de la métastase cérébrale est à privilégier en premier.
La présence ou non d'un envahissement ganglionnaire médiastinal est un élément essentiel de la décision thérapeutique : dans les cas avec 2 ou 3 métastases cérébrales associés à un envahissement ganglionnaire N2-multisite ou N3, le traitement local de la tumeur bronchique est à discuter en RCP.

RECOMMANDATIONS

En cas de métastase cérébrale unique ou de nombre inférieur à 3, et en cas de tumeur pulmonaire « curable », la possibilité d'un traitement local bifocal doit être discuté en RCP.

En cas de métastase cérébrale unique et de tumeur pulmonaire opérable, le traitement pourra débuter par le traitement à visée cérébrale : chirurgie suivie d'une irradiation stéréotaxique du lit opératoire, ou irradiation seule en conditions stéréotaxiques.

La suite de la thérapeutique dépendra du contexte et du PS du patient : traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie) de la tumeur pulmonaire suivie d'une chimiothérapie ou l'inverse.

1.2 Localisations multiples (plus de 3 métastases)

Le caractère multiple des métastases cérébrales doit faire considérer qu'il s'agit d'une situation multi métastatique même si le cerveau est le seul site métastatique. La conduite à tenir est donc identique à celle décrite pour les tumeurs multi-métastatiques (cf. ci-après).

2 CBPC

Les situations d'une tumeur bronchique localisée associée à une métastase cérébrale unique sont rares dans les CPC, la règle étant la présence de métastases déjà multiples associées à une tumeur T3 ou T4 avec



Mise à jour 2017

envahissement médiastinal. On ne distinguera de toute façon pas le caractère unique ou multiple des métastases cérébrales des cancers à petites cellules car la conduite à tenir est la même dans tous les cas :

- La chimiothérapie première par 4 à 6 cycles de cisplatine VP 16 demeure le standard (cf. référentiel des CPC). En cas de contre-indication au cisplatine (âge supérieur à 70 ans, PS>2, insuffisance rénale, comorbidités), on peut proposer une chimiothérapie par carboplatine-vépéside ou une abstention thérapeutique. Ceci doit faire l'objet d'une discussion en RCP.
- Une IET sera discutée après chimiothérapie, elle doit être réalisée si progression cérébrale après chimiothérapie.
 - o 30 Gy en 10 fractions sur 2 semaines (schéma classique)
 - o 20 Gy en 5 fractions sur 1 semaine (schéma type RT palliative)
 - o 37,5 Gy en 15 fractions (pour des patients sélectionnés en bon état général)

OPTION : l'IET peut être réalisée en premier chez les patients symptomatiques.

- une radiothérapie thoracique doit être discutée en situation oligo-métastatique, en cas de réponse complète cérébrale notamment, si la tumeur bronchique est localisée chez les patients PS 0 ou 1.

RECOMMANDATIONS

En cas de métastases cérébrales comme seul site métastatique d'un CBPC, le traitement doit débuter par une association de sels de platine et VP16.

Une IET est préconisée à la fin de la chimiothérapie.



TRAITEMENT DES METASTASES CEREBRALES SYNCHRONES EN SITUATION MULTIMETASTATIQUE

1 CBNPC

1.1 CBNPC sans mutation de l'EGF R ni réarrangement de ALK ou ROS 1

1.1.1 Métastase unique ou nombre de métastase ≤ 3 avec traitement local envisageable

Le traitement local cérébral n'est pas la règle, mais la possibilité d'un traitement local doit être discutée en RCP et évaluée en fonction de l'état général et de l'index DS-GPA du patient (cf § index pronostic) qui prend en compte l'âge, l'état général, et les autres sites métastatiques.

Si un traitement local est envisageable, ou nécessaire compte tenu de la localisation et/ou des symptômes, il peut être réalisé soit par chirurgie, soit par radiothérapie stéréotaxique (RTS). La littérature ne permet pas de recommander une option plutôt que l'autre.

- Exérèse chirurgicale (cf. annexe 1) :

- o Pour les situations de métastases uniques :

Lorsqu'elle est possible, l'exérèse chirurgicale des métastases uniques est recommandée. Elle augmente la survie de 2 à 6 mois selon les études, néanmoins ces études sont anciennes((6)(7)(8) Toute lésion opérable dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisante avec, idéalement, une exérèse complète envisageable peut relever d'une exérèse chirurgicale. L'opérabilité est déterminée par le neurochirurgien. La chirurgie sera particulièrement indiquée :

- lorsqu'un diagnostic histologique est nécessaire, ce qui est rarement le cas dans les situations multimétastatiques.
- pour les métastases uniques dont la taille est supérieure à 3 cm (radiothérapie stéréotaxique non indiquée) (9).
- pour les lésions de la fosse cérébrale postérieure, à fortiori en cas de lésion symptomatique avec hypertension intracrânienne.

- o Pour les situations avec 2 à 3 métastases, l'exérèse chirurgicale peut être discutée avec le chirurgien en RCP et peut rarement être réalisée en situation de multiétastatique (patients en très bon état général, PS 0-1, métastases de la fosse cérébrale postérieure). Un traitement combiné par chirurgie d'une des lésions et RTS de la deuxième et éventuellement troisième lésion peut parfois être proposé.

- Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Il n'y a pas d'étude randomisée comparant la chirurgie à la radiothérapie stéréotaxique, mais plusieurs études non randomisées rapportent des taux de contrôle équivalents à la chirurgie (10) (11)

Consensuellement les métastases \leq à 3 cm et $>$ à 5mm peuvent être traitées en conditions stéréotaxiques(12). Entre 1 et 3 métastases, la RTS comportera :

- o Soit 1 séance de radiothérapie mono fractionnée
- o Soit plusieurs fractions (2 à 10) de radiothérapie hypo fractionnée en conditions stéréotaxiques

La radiothérapie hypo fractionnée sera privilégiée par rapport à la radiothérapie mono fractionnée en cas de métastase plus volumineuse, en cas de proximité d'organe à risque, d'irradiation antérieure, et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires).

- L'IET en complément de la radiothérapie stéréotaxique n'est plus systématique. Les études récentes montrent une amélioration du contrôle local sans augmentation de la survie, avec une détérioration



possible des fonctions cognitives et de la qualité de vie (14) (cf. Annexe 2). Elle doit donc être discutée au cas par cas en RCP.

1.1.2 Nombre de métastases cérébrales ≥ 3 ou ≤ 3 sans traitement local envisageable

Il s'agit d'une situation fréquente, avec métastases cérébrales et autres sites métastatiques concomitants.

- La chimiothérapie

En première ligne thérapeutique et en l'absence d'altération moléculaire, une chimiothérapie par doublet à base de sel de platine est recommandée (19–21)(22). Les protocoles sont identiques à ceux des stades 4 en général (cf. référentiel CBNPC).

L'hyperhydratation liée à l'utilisation du cisplatine peut entraîner une majoration de l'œdème cérébral. On utilisera de préférence le carboplatine en cas d'œdème cérébral menaçant sur l'imagerie. Un essai de phase II du GFPC a montré des taux de réponse intéressants avec le pemetrexed dans les CBNPC non épidermoïdes (23), montrant que les taux de réponses cérébraux à la chimiothérapie sont globalement identiques aux taux de réponse sur les métastases extra-crâniennes.

ADJONCTION DE BEVACIZUMAB à la chimiothérapie de première ligne en cas de métastases cérébrales :

Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation du bevacizumab en cas de métastases cérébrales d'un CBNPC non-épidermoïde (24,25). Cette molécule peut être utilisée en l'absence de contre-indication pour le traitement des patients multi métastatiques en association à un doublet à base de platine. **Les précautions d'emploi et la sélection des patients candidats à recevoir du Bevacizumab doivent tenir compte des recommandations de l'AMM (Cf. annexe 4).**

L'essai BRAIN(26) a montré des taux de réponses cérébraux de 61,2% avec carboplatine paclitaxel bevacizumab chez des patients atteints de CBPNC non épidermoïdes en 1^{ère} ligne de traitement avec des métastases cérébrales asymptomatiques.

Ces données confirment qu'une chimiothérapie première est une bonne option chez les patients asymptomatiques, l'IET ou la RTS pouvant être différées.

- Immunothérapie par anti-PD1 /anti-PDL1 :

Il n'y a pas de contre-indication pour les patients avec métastases cérébrales asymptomatiques :

- **Nivolumab : les 2 études Chekmate 017 (27) ET Chekmate 057 (28) ont inclus des patients avec métastases cérébrales asymptomatiques.** Il n'y a pas eu plus de complications dans les sous-groupes de patients et les résultats sont identiques aux autres sous-groupes. Le traitement par nivolumab chez les patients ayant des métastases cérébrales asymptomatiques est donc possible, dans le respect de l'AMM.

Une analyse des patients avec métastases cérébrales stables inclus dans Chekmate 063, 057 et 017 montre l'absence de toxicité sur le SNC et des taux de réponse cérébraux équivalents au Docétaxel avec le nivolumab (29).

- **Pembrolizumab** : une étude récente de phase II chez 34 patients avec MC et CBNPC montre des taux de réponses cérébraux et une sécurité d'utilisation satisfaisante avec le pembrolizumab (30).
- **Atezolizumab** : l'étude OAK (étude de phase 3 randomisée)(31) a retrouvé une différence de survie globale très nette en faveur de l'atézolizumab pour le sous-groupe des patients avec métastases cérébrales : 11,9 mois dans le bras taxotère vs 20,1 mois dans le bras atezolizumab, cette différence étant moins nette dans le groupe des non-fumeurs (16,3 mois vs 12,6mois). Ces résultats suggèrent une sécurité d'emploi et une efficacité très satisfaisante des anti-PL1 chez les patients porteurs de métastases cérébrales.



Mise à jour 2017

- **L'IET** : si le nombre de lésions dépasse 3, Une IET doit être discutée en RCP (9). Sa place dans la séquence thérapeutique dépend surtout des symptômes neurologiques, du PS et de la maladie extra crânienne.

Il n'existe pas de données prospectives dans la littérature montrant un gain en survie globale grâce à l'IET par rapport aux soins de support (16) (17).

- o Si l'espérance de vie attendue du patient est inférieure à 3 mois, deux options se présentent :
 - Soins de support adaptés,
 - Seuls ou associés à une irradiation encéphalique en totalité (IET) :
 - 30 Gy en 10 fractions sur 2 semaines (schéma classique) ou 37,5 en 15 fractions
 - 20 Gy en 5 fractions sur 1 semaine (schéma type RT palliative).
- o Si l'espérance de vie attendue du patient est supérieure à 3 mois, une IET doit toujours être discutée en tenant compte des points suivants :
 - Caractère symptomatique ou menaçant de la (des) lésion(s) cérébrale(s).
 - Traitement systémique possible (thérapie ciblée et marqueur biologique).
 - Etat général et comorbidités.
 - Délai entre la survenue de 2 événements tumoraux.

L'étude QUARTZ (17) publiée en 2016 a randomisé 538 patients avec des métastases cérébrales non accessibles à un traitement local entre soins de supports seuls ou avec une IET. Il n'y a aucune différence au niveau des symptômes, de la qualité de vie et de la survie globale entre les deux groupes. L'IET doit donc être discutée au cas par cas et réservée aux patients symptomatiques et en bon état général.

- **Ordre des séquences thérapeutiques**

Les données de la littérature ne recommandent pas de débiter par la chimiothérapie ou par la radiothérapie cérébrale (19).

Il est recommandé de débiter par la chimiothérapie si les autres sites métastatiques sont menaçants et/ou nombreux et si le patient n'a pas de symptôme neurologique. L'IET sera alors réalisée en cas de progression cérébrale sous chimiothérapie.

A l'inverse si le patient présente des symptômes neurologiques, l'IET peut être réalisée en première intention, suivie d'une chimiothérapie comme cité ci-dessus.

Les données de la littérature ne recommandent pas la concomitance de la radiothérapie encéphalique et du traitement systémique (chimiothérapie ou thérapeutiques ciblées), en l'absence d'effet démontré sur la survie et en raison du risque d'augmentation des toxicités, en dehors d'essai thérapeutique. (32)(33).

RECOMMANDATIONS

En cas de métastases cérébrales asymptomatiques, une chimiothérapie première à base de sels de platine est recommandée.

L'adjonction de bevacizumab pourrait améliorer l'efficacité chez des patients sélectionnés avec un bon PS et l'absence de symptômes neurologiques, sans risque supplémentaire.

Une IET est réalisable soit d'emblée notamment en cas de symptômes neurologiques, soit secondairement (de principe ou uniquement chez les patients en progression cérébrale après chimiothérapie).



1.2 Cas particuliers des CBNPC avec mutation de l'EGFR

La prise en charge des métastases cérébrales uniques ou des métastases cérébrales dont le nombre est inférieur ou égal à 3 et accessibles à une radiothérapie stéréotaxique doit être identique à celle décrite pour les CBNPC en général.

Pour les autres cas : situation avec métastases cérébrales multiples en situation oligo- ou multi-métastatique, les ITK de l'EGFR ont une bonne efficacité sur les métastases cérébrales dans les quelques études de phase II rapportées dans la littérature, avec des taux de réponse équivalents aux autres sites, entre 60 et 88% selon les études. Le traitement par ITK en première intention permet par ailleurs le traitement des métastases systémiques dans le même temps (34–36).

L'IET sera donc à proposer en 2^{ème} intention c'est à dire en cas de progression sous ITK, ce qui est conforté par une étude récente chez 167 patients mutés EGFR qui ne montre pas de bénéfice en survie grâce à l'IET chez ces patients (37).

Il n'y a pas de recommandation particulière sur une molécule plutôt qu'une autre dans le traitement des métastases cérébrales des patients mutés EGFR.

- Une étude et plusieurs case reports suggèrent que l'erlotinib aurait une meilleure efficacité et un meilleur passage de la barrière hématoencéphalique que le gefitinib (38).
- Il n'y a pas de différence entre l'utilisation des ITK de première génération et l'afatinib. Les taux de réponse cérébrale dans les études ne diffèrent pas de ceux des ITK de première génération (66% une étude rétrospective sur 32 patients (39)). Il n'y a donc pas de recommandation particulière (Cf. annexe 5) (40)(41).
- Osimertinib : son AMM a été obtenue en 2016 pour les patients porteurs d'une mutation EGFR T790M. L'étude de Mok *et al.* suggère une bonne efficacité de l'osimertinib sur les localisations cérébrales (42). Il peut donc être utilisé chez les patients porteurs d'une mutation de T790M avec localisations cérébrales.

RECOMMANDATIONS

En cas de métastases cérébrales multiples chez les patients mutés EGFR un traitement par ITK (gefinitib ou erlotinib ou afatinib) est recommandé en première intention.

Une irradiation en conditions stéréotaxiques ou une IET peut être réalisée en cas de progression cérébrale sous ITK.

Plusieurs études de phase 2 ont réalisé une IET de façon concomitante au traitement par ITK de l'EGFR.

L'étude de phase 2 de Welsh *et al* (43) publiée dans le JCO en 2013 évaluait la radiothérapie cérébrale associée à l'erlotinib chez 40 patients et concluait à un taux de contrôle cérébral de 86% sans majoration de la toxicité. Il n'y a pas d'étude avec l'afatinib.

Cependant l'étude de phase 3 de Sperduto (44) n'est pas en faveur de la radiothérapie concomitante avec l'erlotinib (mais les patients recevaient une IET+ une RTS).

En l'absence de données claires de la littérature en terme de contrôle local, de survie et de toxicités notamment à long terme, la poursuite du TKI pendant l'irradiation encéphalique ne peut être recommandée (45). Un arrêt du TKI avant l'irradiation avec une reprise après semble raisonnable. Les délais peuvent être réduits à 48h au cas par cas.



1.3 Cas particulier des CBNPC avec réarrangement de ALK

Les patients porteurs de métastases cérébrales doivent bénéficier d'un traitement par crizotinib d'emblée (cf. référentiel CBNPC).

L'étude PROFILE 1014 (46) montre une amélioration de la PFS et de la survie globale avec le crizotinib en première ligne y compris chez les patients avec des métastases cérébrales. L'indication du crizotinib en première ligne chez les patients avec ré-arrangement d'ALK concernera donc aussi les patients porteurs de métastases cérébrales.

L'étude de Costa *et al.* (47) a étudié les patients avec des métastases cérébrales inclus dans les études PROFILE 1005 et 1007. Cette étude suggère des taux de réponse cérébraux au crizotinib plutôt bas (18%) chez les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie préalable. Ce taux de réponse est meilleur en cas de radiothérapie préalable (33%). D'autres données de la littérature suggèrent un passage de la barrière hémato encéphalique par le crizotinib possiblement insuffisant.

La ré-évaluation cérébrale de ces patients doit donc être régulière et précautionneuse.

La place d'une RTS préalable au traitement par crizotinib ou en cas de progression cérébrale sous crizotinib doit être proposée systématiquement. En l'absence de données, ce dernier doit être arrêté 48h avant et repris 48 heures après la radiothérapie.

En cas de progression avec métastases multiples, un TKI de deuxième ligne (ceritinib) est à privilégier par rapport à une IET du fait de la survie prolongée de ces patients. L'IET est à éviter ou à discuter au cas par cas en RCP.

Les anti ALK de deuxième génération (ceritinib) ont démontré leur efficacité en cas de métastases cérébrales progressant sous crizotinib (48). Quel que soit le traitement général décidé, il est nécessaire de discuter en RCP d'un traitement local cérébral par radiothérapie stéréotaxique. Il est recommandé de surveiller ces patients par IRM cérébrale plutôt que par tomographie.

OPTION : On peut parfois proposer la recherche des mutations de résistance aux ITK de ALK sur rebiopsie tissulaire ou ADN tumoral circulant. En cas de mise en évidence d'une mutation de résistance, le dossier doit être discuté en RCP de recours, pour inclusion dans un essai si disponible.

L'étude J-ALEX présentée à l'ASCO en 2016 montre une meilleure efficacité cérébrale de l'alectinib par rapport au crizotinib, cependant cette molécule n'est pas disponible en routine actuellement¹.

Il n'y a pas d'études spécifiques sur métastases cérébrales et lorlatinib ou brigatinib.

¹ Nokihara H *et al.* ASCO 2016, Oral #9008.



RECOMMANDATIONS

En cas de ré-arrangement ALK, le traitement par crizotinib, dans le cadre de l'AMM est licite en cas de métastase cérébrale.

En cas de progression cérébrale et contrôle des autres sites métastatiques, une irradiation en mode stéréotaxique sur les sites cérébraux évolutifs est recommandée avec la poursuite du crizotinib (qui sera suspendu pendant le temps de la radiothérapie).

En cas de progression cérébrale et des autres sites métastatiques, l'utilisation des anti ALK de deuxième génération (ceritinib) est recommandée.

2 CBPC

Chimiothérapie première par 4 à 6 cycles de cisplatine VP 16. En cas de contre-indication au cisplatine (âge supérieur à 70 ans, PS>2, insuffisance rénale, comorbidités), on peut proposer une chimiothérapie par carboplatine-vépéside ou une abstention thérapeutique. Ceci doit faire l'objet d'une discussion en RCP.

L'IET peut être proposée après chimiothérapie et en l'absence d'ICP antérieure (ne peut pas être recommandée en concomitant avec la radiothérapie en l'absence de données dans la littérature:

- 30 Gy en 10 fractions sur 2 semaines (schéma classique)
- 20 Gy en 5 fractions sur 1 semaine (schéma type RT palliative).



ARBRES DECISIONNELS

1. Métastases cérébrales métachrones des CBNPC

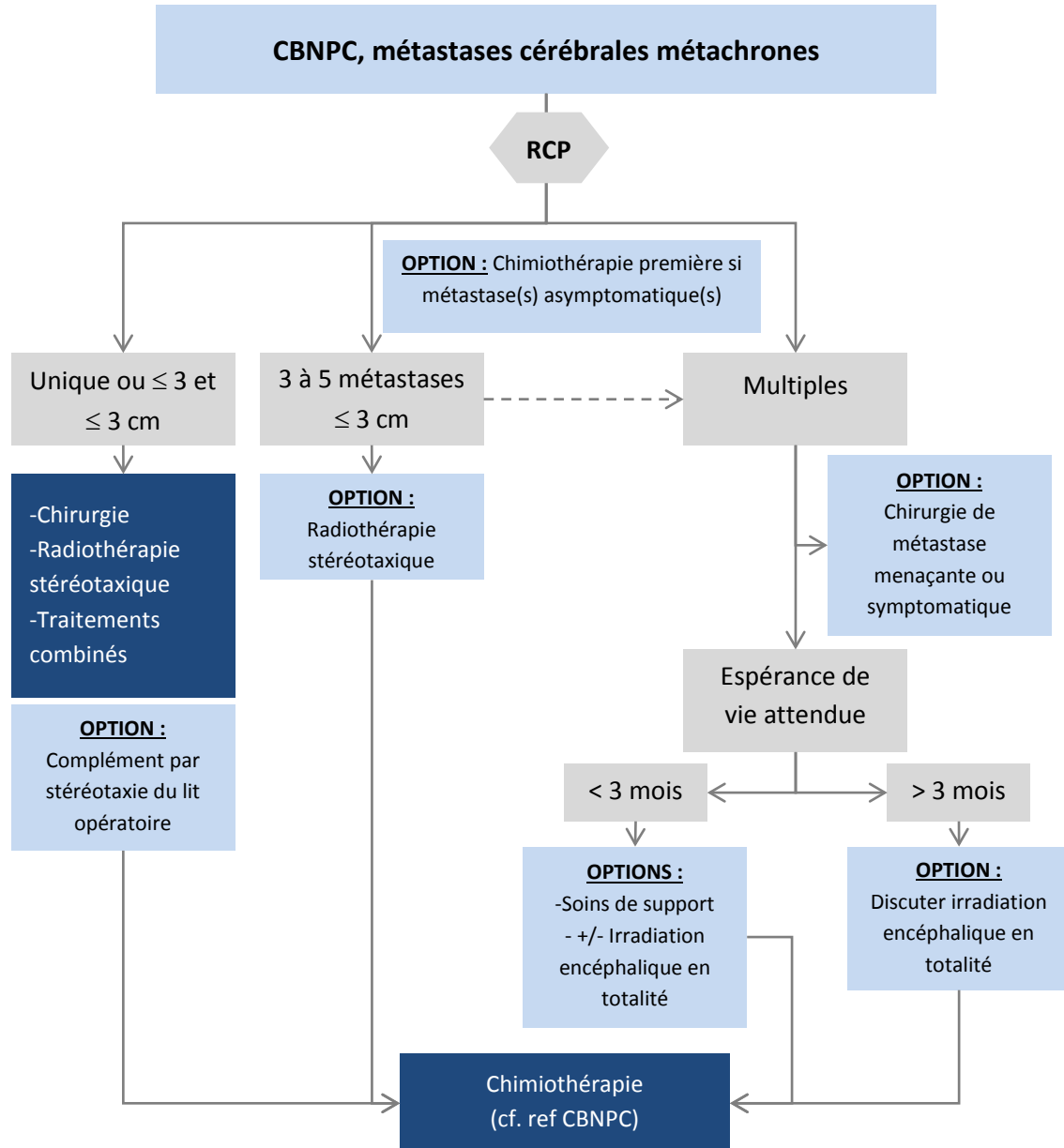
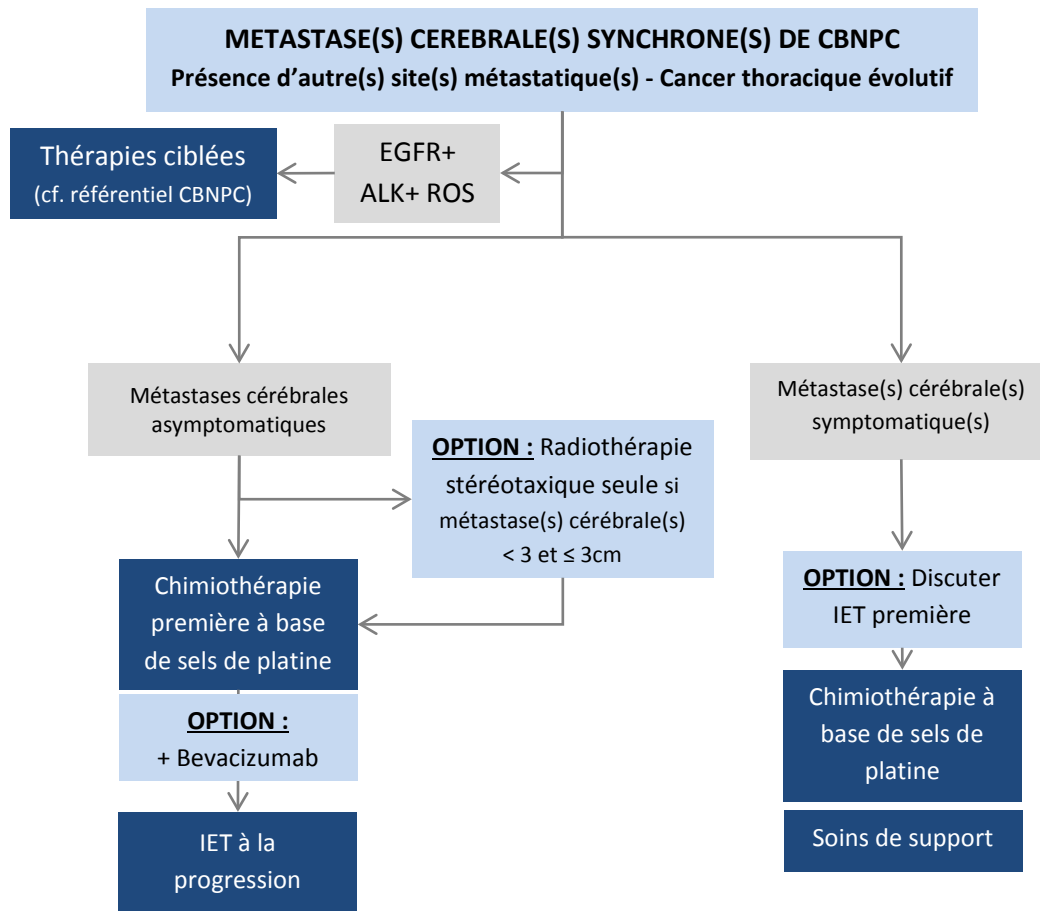


Figure 1 – Algorithme décisionnel en cas de métastases cérébrales métachrones d'un CBNPC



2. Métastases cérébrales synchrones des CBNPC

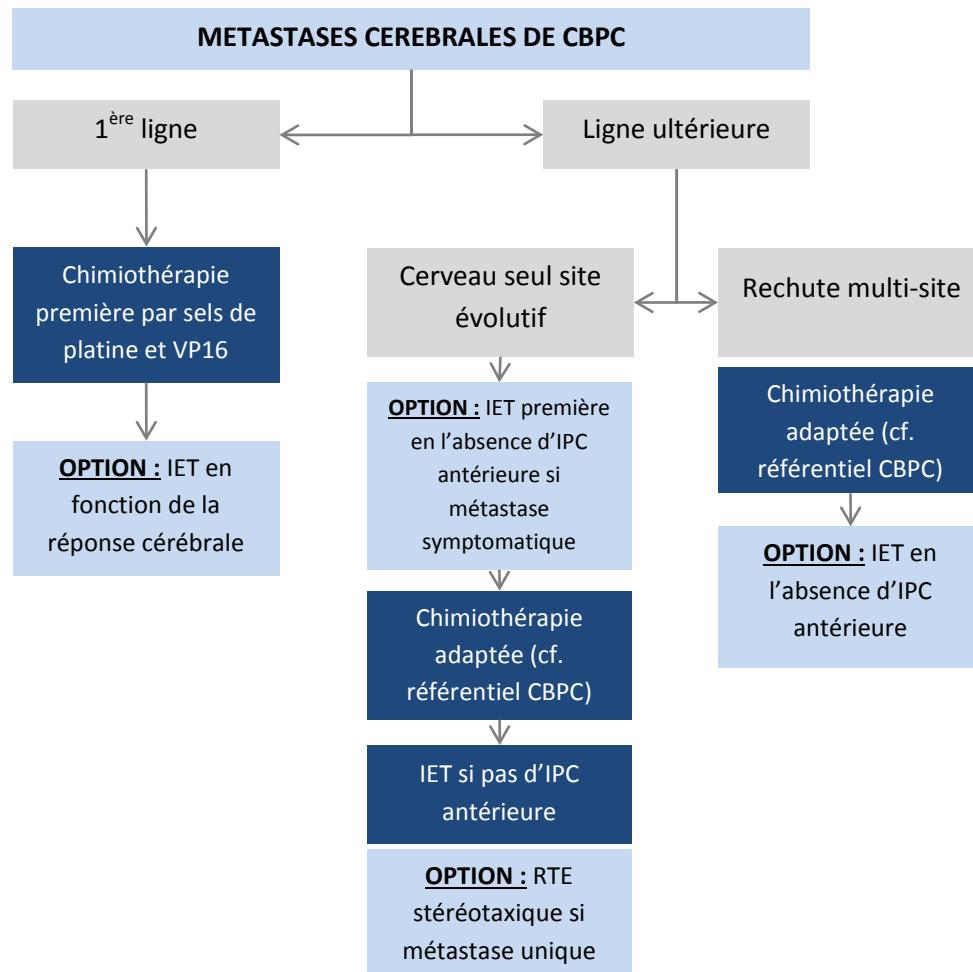


IET – Irradiation Encéphalique en totalité

Figure 2 – Algorithme décisionnel en cas de métastases cérébrales synchrones d'un CBNPC



3. Métastases cérébrales des CBPC



IET- Irradiation Encéphalique Totale ; IPC - Irradiation Prophylactique Cérébrale.

Figure 3 – Algorithme décisionnel en cas de métastases cérébrales synchrones d'un CBNPC



ANNEXES



ANNEXE 1 - Références bibliographiques pour la chirurgie d'exérèse

Malgré des progrès majeurs dans les chimiothérapies ciblées et les techniques de radiothérapie, la résection neurochirurgicale demeure un outil primordial dans le traitement des métastases cérébrales. Ceci est particulièrement vrai pour les métastases cérébrales uniques accessibles et à distance des zones fonctionnelles. Trois études princeps datant des années 90 ont randomisé chirurgie + IET *versus* IET seule. Les deux premières (49,50) ont conclu à une augmentation de la survie globale et à une diminution des récives avec la chirurgie. La troisième (51) était négative mais les patients n'avaient pas d'IRM pré-opératoire et étaient en moins bon état général (KPS sup à 50%).

Le traitement neurochirurgical, décidé lors d'une RCP dédiée incluant au moins un radiothérapeute et un neurochirurgien ayant une expertise en neurochirurgie des tumeurs intra parenchymateuses, doit viser une exérèse « supra totale » c'est-à-dire incluant une collerette millimétrique de parenchyme sain lorsque la localisation tumorale le permet. Cette résection est souvent assistée par la neuronavigation, l'aspiration ultrasonique, le monitoring cortico-sous-cortical électrophysiologique voire parfois les techniques de chirurgie éveillée. Certaines fois la résection neurochirurgicale trouve sa justification dans l'absence de preuve histologique par ailleurs.



ANNEXE 2 - Généralités et modalités de radiothérapie

Généralités sur la radiothérapie

La radiothérapie a significativement évolué depuis ces dernières années, notamment avec le développement de techniques en conditions stéréotaxiques qui permettent un traitement plus ciblé. Aucun consensus national ni international n'a été édité en termes d'indications, de doses, ou d'équipements. La place de l'irradiation encéphalique totale (IET) doit être systématiquement discutée car elle reste une référence pour le contrôle locorégional et le traitement symptomatique même si elle est aujourd'hui remise en question devant le risque de détérioration cognitive (49,52,53).

L'engouement pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques a fait nettement diminuer les indications chirurgicales. Il n'existe aucune étude de niveau de preuve A comparant la chirurgie à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

Le scanner cérébral injecté inclus dans le bilan d'extension est insuffisant pour la décision thérapeutique et l'IRM cérébrale doit être rapidement réalisée afin d'en avoir un décompte exact (3). Selon les organisations, cette IRM peut être utilisée pour la dosimétrie de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques le cas échéant. Compte tenu de la précision millimétrique du traitement, et des marges faibles, le délai entre la réalisation de l'IRM dosimétrique et le démarrage du traitement en conditions stéréotaxiques doit être court (en général inférieur ou égal à une semaine pour la plupart des équipes). La disponibilité et l'encombrement des machines ne doivent pas retarder la prise en charge des symptômes du patient.

La limite supérieure en taille pour une stéréotaxie est majoritairement de 3 cm (jusqu'à 5 cm selon certains cas). La limite pour la taille inférieure raisonnable semble de 5 mm.

Les différentes modalités de la radiothérapie

1. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

1.1 Définition

Technique d'irradiation de haute précision avec utilisation de multiples faisceaux permettant de délivrer de fortes doses de radiothérapie avec un important gradient de dose afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être délivrée en :

- Une fraction définissant ainsi la radiothérapie mono fractionnée en conditions stéréotaxiques appelée « **radiochirurgie** ».
- Plusieurs fractions (2 à 10) définissant ainsi la radiothérapie hypo fractionnée en conditions stéréotaxiques.

1.2 Radiothérapie hypo fractionnée en conditions stéréotaxiques vs radiochirurgie :

La radiothérapie hypo fractionnée en conditions stéréotaxiques sera privilégiée par rapport à la radiochirurgie en cas de métastase volumineuse [sans qu'une limite de taille ne soit clairement définie dans la littérature, de métastase à proximité d'organe à risque, d'irradiation antérieure et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires)].

- 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) (54). Cependant le cumul de dose équivalente est difficile à effectuer du fait de l'absence de données claires pour transformer les doses de stéréotaxie en équivalent 2 Gy (recommandé par le groupe de travail).
- Pour les lésions de plus de 3 cm et de moins de 5 voire 6 cm de diamètre, la radiothérapie mono fractionnée ne doit pas être proposée, en raison des risques trop importants de radionécrose (55). Dans



cette situation, il est préférable de réaliser une radiothérapie hypo fractionnée en conditions stéréotaxiques ou une IET.

- Le risque de radionécrose en fraction unique a été évalué. Le volume cérébral sain 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) (56).
- 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 (57).
- En cas d'irradiation en conditions stéréotaxiques du lit tumoral, les mêmes principes que ceux liés aux procédures sans chirurgie doivent être utilisés (58). 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 (59).

1.3 Surveillance après radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Une surveillance par IRM tous les 3 mois doit être réalisée. Les IRM seront idéalement réalisées dans la même unité de radiologie pour reproductibilité des conditions d'examen. La comparaison des examens par rapport à l'IRM précédente et à l'IRM pré thérapeutique par une équipe habituée aux images induites par les thérapeutiques est préférable.

2. Irradiation encéphalique totale (IET)

2.1 Irradiation encéphalique totale pour métastases

Trois schémas sont consensuellement retenus :

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

2.2 Radiothérapie à visée prophylactique

-Carcinome pulmonaire à petites cellules

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 (60–63). Elle a démontré son efficacité en termes de réduction du taux de rechute cérébrale, survie sans progression et survie globale chez les patients présentant une réponse complète pour un CBPC localisé. 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.

-Carcinome pulmonaire non à petites cellules

Dans les autres cas, l'IPC ne doit être réalisée que dans le cadre d'essais cliniques.

2.3 Epargne hippocampique

Au sein du circuit limbique, les formations hippocampiques ont un rôle important en ce qui concerne la mémoire et la construction d'images mentales. Ces structures sont rarement (3 %) le siège de métastase et leur irradiation est à l'origine d'un déclin des fonctions cognitives. L'irradiation de l'encéphale en totalité avec épargne hippocampique reste une technique du domaine de la recherche.

Cette protection est à présent réalisable grâce aux techniques de **radiothérapie rotationnelle en modulation d'intensité** (Tomothérapie, VMAT ou Rapid'Arc). L'utilisation de cette technique nécessite un entraînement au



préalable dans le contournage hippocampique avec un travail commun avec un neurochirurgien ou un radiologue (courbe d'apprentissage). Le radiothérapeute pourra s'aider de l'atlas du RTOG. Les travaux actuels concluent que la D40 % aux deux hippocampes ne devrait pas dépasser la dose seuil équivalente de 7,4 Gy (64). Ces techniques peuvent même permettre un complément de dose dans les différentes localisations métastatiques (65).



ANNEXE 3 - IET après traitement local par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique

Une irradiation complémentaire doit être discutée après traitement local par chirurgie ou par radio-chirurgie. L'indication d'IET après traitement local est controversée car la radiothérapie améliore le contrôle local (grade A) en diminuant les récurrences cérébrales, mais n'augmente pas la survie globale dans les différentes études (13,66,67). De plus, la dernière étude de L'EORTC parue en 2013 (14) ainsi que l'étude Chang montrent une détérioration des fonctions cognitives et une moins bonne qualité de vie chez les patients bénéficiant d'une IET après traitement local.

Ces données ont été confirmées à l'ASCO en 2015 par l'étude Alliance (15) : étude randomisée comportant 213 patients ayant entre 1 et 3 métastases cérébrales de moins de 3 cm traités par RTS seule *versus* RTS + IET. Cette étude montre un déclin des fonctions cognitives significativement plus élevé dans le bras avec IET, un meilleur contrôle local avec l'IET mais une survie globale identique dans les bras.

Il est donc probable que les pratiques changent avec de moins en moins d'indication d'IET après traitement local. L'irradiation en RTS du lit d'exérèse après chirurgie est à privilégier.

Le nombre de lésion, la taille de la plus grosse lésion sup ou inf. à 3 cm, et les facteurs de risque de toxicité neurocognitive radique doivent être pris en compte pour la décision.



ANNEXE 4 - Utilisation du bevacizumab dans les métastases cérébrales

Les deux études princeps de Sandler *et al.* et AVAIL (68,69) ont exclu les patients avec des métastases cérébrales du fait du risque théorique de saignement.

Cependant, par la suite d'autres études de phase 2 (25) ont montré que le bevacizumab pouvait être utilisé en cas de métastases cérébrales ne comportant pas de caractère hémorragique sur l'IRM sans risque majoré de saignement.

L'article de Besse *et al.* (24) reprend les données de tous les patients ayant reçu du bevacizumab et ayant des métastases cérébrales dans les différents essais de phase II ou III. Le résultat de cette analyse montre qu'il n'y a aucune toxicité hémorragique supplémentaire due au bevacizumab chez plus de 600 patients.

L'essai de phase 2 BRAIN (en cours de publication) montre une efficacité très intéressante sans toxicité du bevacizumab dans les métastases cérébrales de cancer bronchique non à petites cellules en association au carbo taxol ou à l'erlotinib. Le taux de réponse objective cérébrale est à plus de 60% sans toxicité notable de l'association carboplatine paclitaxel et bevacizumab.

L'essai SAIL ne montre pas non plus de toxicité supplémentaire avec l'adjonction de bevacizumab (70).



REFERENCES

1. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 1;47(4):1001–6.
2. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Feb 1;30(4):419–25.
3. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol*. 1999;44(3):275–81.
4. Sighvatsson V, Ericson K, Tómasson H. Optimising contrast-enhanced cranial CT for detection of brain metastases. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 1998 Nov;39(6):718–22.
5. Seute T, Leffers P, ten Velde GPM, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer*. 2008 Apr 15;112(8):1827–34.
6. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990 Feb 22;322(8):494–500.
7. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jul 1;29(4):711–7.
8. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996 Oct 1;78(7):1470–6.
9. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, 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 Jan;96(1):45–68.
10. Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, Tomazzoli L, Bricolo A. Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastases treated by gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg*. 2005 Jan;102 Suppl:75–80.
11. Motta M, del Vecchio A, Attuati L, Picozzi P, Perna L, Franzin A, et al. Gamma knife radiosurgery for treatment of cerebral metastases from non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e463-468.
12. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Mar 15;91(4):710–7.
13. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1037–44.
14. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):65–72.
15. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jul 26;316(4):401–9.
16. Langley RE, Stephens RJ, Nankivell M, Pugh C, Moore B, Navani N, et al. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2013 Mar;25(3):e23-30.
17. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain



- metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2016 Oct 22;388(10055):2004–14.
18. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):387–95.
 19. Robinet G, Thomas P, Breton JL, Léna H, Gouva S, Dabouis G, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2001 Jan;12(1):59–67.
 20. Ansari RH, Socinski MA, Edelman MJ, Belani CP, Gonin R, Catalano RB, et al. A retrospective analysis of outcomes by age in a three-arm phase III trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel vs. paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011 May;78(2):162–71.
 21. Bailon O, Chouahnia K, Augier A, Bouillet T, Billot S, Coman I, et al. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma. *Neuro-Oncol.* 2012 Apr;14(4):491–5.
 22. Lee DH, Han J-Y, Kim HT, Yoon SJ, Pyo HR, Cho KH, et al. Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first : result of a randomized pilot study. *Cancer.* 2008 Jul 1;113(1):143–9.
 23. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J, Berard H, Paillot D, 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 Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2011 Nov;22(11):2466–70.
 24. Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr U-P. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2010 Jan 1;16(1):269–78.
 25. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, Kolb MM, Compton P, Wang L, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Nov 1;27(31):5255–61.
 26. Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C, et al. Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2015 Apr 15;21(8):1896–903.
 27. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123–35.
 28. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Sep 27;
 29. Goldman JW, Crino L, Vokes EE, Holgado E, Reckamp K, Pluzanski A, et al. P2.36: Nivolumab (nivo) in Patients (pts) With Advanced (adv) NSCLC and Central Nervous System (CNS) Metastases (mets): Track: Immunotherapy. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2016 Oct;11(10S):S238–9.
 30. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):976–83.
 31. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2016 Dec 12;
 32. Barlesi F, Spano J-P, Cortot AB, Carpentier AF, Robinet G, Besse B. [Systemic treatment of brain metastases from lung cancer]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* 2015 Feb;19(1):43–7.
 33. Noël G, Tallet A, Truc G, Bernier V, Feuvret L, Assouline A, et al. [Whole brain radiation therapy for brain metastases: Advantages and controversies]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* 2015 Feb;19(1):30–5.
 34. Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, Massutí B, Reguart N, Mayo C, et al. Brain metastases from lung



Mise à jour 2017

- cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J*. 2011 Mar;37(3):624–31.
35. Wu C, Li YL, Wang ZM, Li Z, Zhang TX, Wei Z. Gefitinib as palliative therapy for lung adenocarcinoma metastatic to the brain. *Lung Cancer Amst Neth*. 2007 Sep;57(3):359–64.
36. Cai L, Zhu J-F, Zhang X-W, Lin S-X, Su X-D, Lin P, et al. A comparative analysis of EGFR mutation status in association with the efficacy of TKI in combination with WBRT/SRS/surgery plus chemotherapy in brain metastasis from non-small cell lung cancer. *J Neurooncol*. 2014 Nov;120(2):423–30.
37. Jiang T, Su C, Li X, Zhao C, Zhou F, Ren S, et al. EGFR TKIs plus WBRT Demonstrated No Survival Benefit Other Than That of TKIs Alone in Patients with NSCLC and EGFR Mutation and Brain Metastases. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2016 Oct;11(10):1718–28.
38. Ohara S, Ushijima T, Gunji M, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, et al. Brain metastasis effectively treated with erlotinib following the acquisition of resistance to gefitinib: a case report. *J Med Case Reports*. 2014;8:64.
39. Hoffknecht P, Tufman A, Wehler T, Pelzer T, Wiewrodt R, Schütz M, et al. Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2015 Jan;10(1):156–63.
40. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):213–22.
41. Hoffknecht P, Tufman A, Wehler T, Pelzer T, Wiewrodt R, Schütz M, et al. Efficacy of the Irreversible ErbB Family Blocker Afatinib in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-pretreated Non-small Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases or Leptomeningeal Disease. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2014 Sep 22;
42. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Dec 6;
43. Welsh JW, Komaki R, Amini A, Munsell MF, Unger W, Allen PK, 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 Mar 1;31(7):895–902.
44. Sperduto PW, Wang M, Robins HI, Schell MC, Werner-Wasik M, Komaki R, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Apr 1;85(5):1312–8.
45. Thariat J, Kirova Y, Milano G, Mornex F. [Combination of stereotactic irradiation and chemotherapy or targeted therapies: state of the art and preliminary recommendations]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2014 Aug;18(4):270–9.
46. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167–77.
47. Costa DB, Shaw AT, Ou S-HI, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn M-J, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1881–8.
48. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1189–97.
49. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990 Feb 22;322(8):494–500.
50. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jul 1;29(4):711–7.
51. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996 Oct 1;78(7):1470–6.



Mise à jour 2017

52. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Jul 1;29(4):711–7.
53. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer.* 1996 Oct 1;78(7):1470–6.
54. Tsao MN, Lloyd N, Wong RKS, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD003869.
55. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 May 1;47(2):291–8.
56. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2011;6:48.
57. Gans JH, Raper DMS, Shah AH, Bregy A, Heros D, Lally BE, et al. The role of radiosurgery to the tumor bed after resection of brain metastases. *Neurosurgery.* 2013 Mar;72(3):317-325-326.
58. Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Lanzetta G, Salvati M, 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 Jul 15;86(4):623–9.
59. Prabhu R, Shu H-K, Hadjipanayis C, Dhabaan A, Hall W, Raore B, et al. 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.* 2012 May;83(1):e61–6.
60. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007 Aug 16;357(7):664–72.
61. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1999 Aug 12;341(7):476–84.
62. Le Péchoux C, Dhermain F, Bretel J-J, Laplanche A, Dunant A, Tarayre M, et al. [Modalities of radiotherapy in small cell lung cancer: thoracic radiotherapy and prophylactic cerebral irradiation]. *Rev Pneumol Clin.* 2004 Nov;60(5 Pt 2):3S91-103.
63. Russell AH, Pajak TE, Selim HM, Paradelo JC, Murray K, Bansal P, 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 Aug;21(3):637–43.
64. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014 Dec 1;32(34):3810–6.
65. Rodrigues G, Eppinga W, Lagerwaard F, de Haan P, Haasbeek C, Perera F, et al. A pooled analysis of arc-based image-guided simultaneous integrated boost radiation therapy for oligometastatic brain metastases. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2012 Feb;102(2):180–6.
66. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998 Nov 4;280(17):1485–9.
67. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):134–41.
68. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542–50.
69. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1227–34.



Mise à jour 2017

70. Crinò L, Dansin E, Garrido P, Griesinger F, Laskin J, Pavlakis N, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):733–40.



DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt potentiels en oncologie thoracique pour des participations à des congrès, séminaires ou formations ; des bourses ou autre financement ; des rémunérations personnelles ; des intéressements ; ou tout autre lien pertinent :

AUDIGIER-VALETTE C. : BMS, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Roche, MSD
BARANZELLI A. : Janssen
BELLIERE A. : Prostrakan
BERARD H. : Roche, Pfizer, GlaxoSmithKline
CADRANEL J. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche
CHUMBI FLORES W. : Merck
COURAUD S. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, Exact Science, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics
DECROISSETTE C. : Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Pierre Fabre, Roche
ETIENNE-MASTROIANNI B. : Merck, Roche
FALCHERO L. : Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche
FOURNEL P. : Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, MSD
GERINIERE L. : Cours du Golf, Lilly, Olympus, D'Medica
GIRARD N. : Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Clovis, Hopsira, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Roche, Teva
GONZALEZ G. : Boehringer Ingelheim
GREILLIER L. : Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Lilly, Pfizer, Roche
JANICOT H. : Boehringer Ingelheim, Expertise auprès de l'Assurance Maladie
JEANNIN G. : Boehringer Ingelheim
KIAKOUAMA L. : Merck
LARIVE S. : Boehringer Ingelheim
LE TREUT J. : AstraZeneca
MENNECIER B. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, MSD, Novartis, Roche, Sandoz,
MERLE P. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib
MORO-SIBILOT D. : Ariad, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche
ODIER L. : Amgen, Lilly
PEROL M. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche
PERRICHON M. : Boehringer Ingelheim, Lilly
PINSOLLE J. : Pfizer, Roche
SOUQUET P.J. : Amgen, Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chugay, Clovis, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre fabre, Roche, Sandoz
TIOTU A. : Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squib, Lilly, Roche, Sandoz

Les autres participants et membres des groupes de travail n'ont déclaré aucun lien d'intérêt en oncologie thoracique. Aucun participant ou membre d'un groupe de travail n'a rapporté de lien d'intérêt avec l'industrie du tabac.

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2017) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT). Les partenaires institutionnels 2017 d'ARISTOT sont : Amgen, Astra Zeneca, Bristol Myers Squib, MSD, Novartis, Pfizer, Roche et Boehringer Ingelheim et Lilly

MENTIONS LEGALES

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2017 sont mis en forme par Le Cancer.fr. Ils sont édités par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT). Ils sont diffusés à titre gratuit par le Réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes et Le Cancer.fr

Pour citer le référentiel :

Perrot E, Peloni J-M, Biau J, Bellière A, Berhouma M et le comité de rédaction des référentiels Auvergne-Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur les Métastases cérébrales : actualisation 2017. ARISTOT ; 2017. Téléchargeable sur <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur www.lecancer.fr

Perrot E, Peloni J-M, Biau J, Bellière A, Berhouma M on behalf of the editing committee of Auvergne-Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Brain Metastasis of Lung Cancers: 2017 Update]. ARISTOT; 2017 [French]. Available from <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> and from www.lecancer.fr