

Mise à jour
2018

Métastases cérébrales

4^{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 du cancer des Hospices Civils de Lyon.

Dr Michael Duruisseaux

Service de Pneumologie
Hôpital Cardio-Vasculaire et Pneumologique Louis Pradel, Hospices civils de Lyon.

Dr Pierre Fournel

Institut de cancérologie de la Loire.

Dr Julian Biau

Département de radiothérapie
Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand.

Consultant neurochirurgie

Pr Emmanuel Jouanneau

Service de Neurochirurgie B
Hôpital Neurologique et Neuro-chirurgical Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon.



COMITE DE RÉDACTION

Participants de la région Auvergne Rhône-Alpes

Dominique ARPIN (Villefranche sur Saône)
 Virginie AVRILLON (Lyon)
 Anne BARANZELLI (Chambéry)
 Sophie BAYLE BLEUEZ (Saint-Etienne)
 Aurélie BELLIERE (Clermont-Ferrand)
 Michèle BERTOCCHI (Annecy)
 Pascal BEYNEL (Bourg -en-Bresse)
 Anne Sophie BLANCHET LEGENS (Lyon)
 Philippe BRUN (Valence)
 Bruno CAILLET (Lyon)
 Jean-Baptiste CHADEYRAS (Clermont-Ferrand)
 Cyrille CONFAVREUX (Lyon)
 Sébastien COURAUD (Lyon)
 Jade CUILLERON (Lyon)
 Eric DE LA ROCHE (Lyon)
 Chantal DECROISSETTE (Annecy)
 Sarah DEMIR (Lyon)
 Marine DESSEIGNE (Firminy)
 Jean-Marc DOT (Lyon)
 Claire DU VIGNAUX (Lyon)
 Pascale DUBRAY-LONGERAS (Clermont-Ferrand)
 Isabelle DUMAS (Grenoble)
 Michael DURUISSEAUX (Lyon)
 Lionel FALCHERO (Villefranche sur Saône)
 Eric FAUCHON (St Julien en Genevois)
 Léonie FERRER (Grenoble)
 Clara FONTAINE-DELARUELLE (Lyon)
 Pierre FOURNEL (Saint-Etienne)
 Cléa FRAISSE (Lyon)
 Gil FREY (Grenoble)
 Claire-Marine GAILLARD (Lyon)
 Géraud GALVAING (Clermont-Ferrand)
 Mateo GIAJ LEVRA (Grenoble)
 Cécilia GIBELIN (Lyon)
 Marylise GINOUX (Lyon)
 Yassine HAMMOU (Lyon)
 Stéphane HOMINAL (Annecy)
 Henri JANICOT (Clermont-Ferrand)
 Gaëlle JEANNIN (Clermont-Ferrand)
 Mathilde JOUAN (Lyon)
 Lize KIAKOUAMA (Lyon)
 Claire LAFITE (Lyon)
 Alexandre LE BON (Lyon)
 Marielle LE BON (Lyon)
 Myriam LOCATELLI SANCHEZ (Lyon)
 Antoine LUCHEZ (Saint-Etienne)
 Stéphanie LUCIANI (Bourgoin Jallieu)
 Catherine MARICHY (Vienne)
 Isabelle MARTEL-LAFAY (Lyon)
 Bénédicte MASTROIANNI (Lyon)
 Patrick MERLE (Clermont-Ferrand)
 Denis MORO-SIBILOT (Grenoble)
 Pierre MULSANT (Caluire)
 Luc ODIER (Villefranche sur Saône)
 Maurice PEROL (Lyon)
 Loïc PERROT (Clermont-Ferrand)

Emilie Perrot (Lyon)
 Julian PINSOLLE (Grenoble)
 Anne-Claire RAVEL (Lyon)
 Gaétane ROQUET (Lyon)
 Linda SAKHRI (Grenoble)
 Christian SANSON (Montbrison)
 Camille SIMON (Lyon)
 Pierre-Jean SOUQUET (Lyon)
 Elsie STAUB-SARRAZIN (Lyon)
 Aurélie SWALDUZ (Lyon)
 Mayeul TABUTIN (Lyon)
 Bruno TAVIOT (Vénissieux)
 Dorine TEMPLEMENT (Annecy)
 Régis TEYSSANDIER (Montluçon)
 Lise THIBONNIER (Clermont-Ferrand)
 Claire TISSOT (Saint-Etienne)
 Anne-Claire TOFFART (Grenoble)
 François TRONC (Lyon)
 Martin VEAUDOR (Lyon)
 Brigitte VELAY (Aubenas)
 Julie VILLA (Grenoble)
 Emmanuel WATKIN (Lyon)
 Virginie ZARZA (Valence)

Participants représentant les réseaux de cancérologie des régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand Est.

Pascal FOUCHER (Dijon)
 Gille GONZALEZ (Macon)
 Aurélie GROUET (Chalon sur Saône)
 Myriam KHADIGE (Nancy)
 Sébastien LARIVE (Macon)
 Etienne MARTIN (Dijon)
 Assaad NAKAD (Bar Le Duc)
 Elisabeth QUOIX (Strasbourg)
 Angelica TIOTIU (Nancy)
 Virginie WESTEEL (Besançon)

Participants invités :

Clarisse AUDIGIER VALETTE (Toulon)
 Mariette BAUD (Paris)
 Henri BERARD (Toulon)
 Marie BERNARDI (Aix-en-Provence)
 Marie DARRASON (Paris)
 Nicolas GIRARD (Paris)
 Laurent GREILLIER (Marseille)
 Jacques LE TREUT (Marseille)
 Nathalie ROZENSZTAJN (Paris)
 Louis TASSY (Marseille)
 Gérard ZALCMAN (Paris)



L'édition 2018 des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique est labellisée par les réseaux de cancérologie Rhône-Alpes, Oncauvergne, Carol, Oncobourgogne, Oncocha, Oncoli, et Oncolor.





SOMMAIRE

GRUPE DE TRAVAIL METASTASES CEREBRALES	2
COMITE DE RÉDACTION	3
SOMMAIRE	5
INTRODUCTION.....	6
ABREVIATIONS.....	6
INDEX PRONOSTIQUES	7
1.1 L'index DS-GPA (disease specific-graded prognostic assessment).....	7
1.2 L'index Lung-molGPA (Lung-molecular-graded prognostic assessment)	8
BILAN PRE THERAPEUTIQUE.....	9
CBNPC	10
1 Traitement des métastases métachrones ou synchrones en situation oligométastatique (stades iv m1b) avec tumeur pulmonaire accessible à un traitement local :.....	10
1.1 Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 5	10
1.1.1 <i>Traitement local cérébral</i>	10
1.1.2 <i>Traitement systémique adjuvant</i>	11
1.1.3 <i>Traitement local de la tumeur bronchique (situations synchrones)</i>	11
1.1.4 <i>Ordre des séquences thérapeutiques</i>	11
1.2 Localisations multiples (plus de 5 métastases)	12
1.2.1 <i>Situations métachrones, pas de tumeur bronchique en place</i>	12
1.2.2 <i>Situations synchrones</i>	13
2 Traitement des métastases cérébrales synchrones en situation multi-métastatique	13
2.1 CBNPC sans mutation de l'EGFR ni réarrangement de ALK ou ROS1	13
2.1.1 <i>Métastase unique ou nombre de métastase ≤ 5 avec traitement local cérébral envisageable...</i>	13
2.1.2 <i>Nombre de métastases cérébrales ≥ 5 sans traitement local envisageable</i>	14
2.2 CBNPC avec mutation de l'EGFR	16
2.2.1 <i>En cas de progression cérébrale non accessible à un traitement local sous ITK</i>	16
2.3 CBNPC avec réarrangement de ALK	17
2.3.1 <i>Prise en charge des métastases cérébrales uniques ou des métastases cérébrales dont le nombre est inférieur ou égal à 5</i>	17
2.3.2 <i>Traitement par ITK</i>	17
2.3.3 <i>Progression cérébrale sous ITK</i>	18
CBPC.....	19
1 Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 3 en situation métachrone	19
2 Localisations multiples (plus de 3 métastases) en situation métachrone	19
3 Situations synchrones oligométastatiques	20
4 Situations multi-métastatiques	21
ARBRES DECISIONNELS	22
1 Métastases cérébrales(MC) métachrones ou synchrones en situation oligo-métastatique des CBNPC	22
2 Métastases cérébrales (MC) synchrones des CBNPC en situation multi-métastatique	23
3 <i>Métastases cérébrales des CBPC</i>	24
REFERENCES.....	25
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS	28
MENTIONS LEGALES.....	29



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 tout d'abord les métastases cérébrales des CBNPC puis des CBPC. Pour chacun, il est important d'identifier 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**.

ABREVIATIONS

Les abréviations suivantes seront utilisées :

MC : métastases cérébrales

RTS : radiothérapie stéréotaxique

IET : irradiation encéphalique totale

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CPBC : cancer bronchique à petites cellules

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase



INDEX PRONOSTIQUES

Deux index sont proposés dans la littérature :

1.1 L'index DS-GPA (*disease specific-graded prognostic assessment*)

Il a été publié en 2012 par Sperduto *et al.* (1). Score établi à partir d'une série de 3666 CBNPC et 562 CPC, données recueillies entre 1985 et 2007. Il utilise le score GPA détaillé dans le tableau ci-dessous, avec des survies analysées spécifiquement dans les cancers bronchiques : index DS-GPA ou « Lung GPA »

	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
Tous	7	4,9

Tableau 1- Index DS Lung GPA

Le tableau 1 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.



1.2 L'index Lung-molGPA (Lung-molecular-graded prognostic assessment)

Ce nouveau score publié en 2017 (2) élaboré à partir de 2186 patients, concerne uniquement les CBNPC, en les séparant en 2 groupes : adénocarcinomes et non adénocarcinomes. Par ailleurs ce score analyse des données plus récentes, recueillies entre 2006 et 2014. De plus, il ajoute dans les facteurs pronostiques la présence d'une mutation de l'*EGFR* ou d'un réarrangement d'*ALK*, qui comptent comme un point dans le score. Seuls les patients avec une mutation de l'*EGFR* ou un réarrangement d'*ALK* peuvent avoir un score à 4 (Tableau 2).

Score	0	0,5	1
Age	≥70 ans	< 70 ans	////
KPS	< 70	80	90-100
Métastases extra crâniennes	OUI	////	NON
Nombre de MC	>4	1 à 4	////
Statut oncogénique	Pas d'altération <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i>	////	Altération <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i>

Valeur du score Lung-molGPA	Type histologique	0-1	1,5-2,5	2,5-3,5	3,5-4	Tout
Médiane de survie globale (mois)	Non ADK	5,3	9,8	12,8	NA	9,2
	ADK	6,9	13,7	26,5	46,8	15,2

Tableau 2- Score Lung-molGPA : calcul (haut) et survie globale selon la valeur du score.

Les survies globales selon le score montrent des survies significativement plus élevées que le score DS-GPA, atteignant 46 mois pour les patients avec un score entre 3,5 à 4 et un ADK (ce groupe comprend les patients avec mutation *EGFR* ou réarrangement de *ALK*). Il faut donc utiliser ce score de préférence, surtout chez les patients avec une addiction oncogénique *EGFR* ou *ALK*.



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).

Recommandation

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.



CBNPC

1 Traitement des métastases métachrones ou synchrones en situation oligométastatique (stades iv m1b) avec tumeur pulmonaire accessible à un traitement local :

La question d'un traitement local dédié des métastases cérébrales du cancer bronchique se pose le plus souvent dans deux types de situations :

- la situation où les métastases cérébrales sont métachrones : elles sont le seul site de la maladie (métastases inauguraux sans primitif retrouvé ou rechute cérébrale seule après traitement local de la tumeur bronchique)
- la deuxième situation, plus fréquente où sont les métastases cérébrales synchrones : la tumeur bronchique est en place, et le cerveau est le seul site métastatique de la maladie : situation oligométastatique, avec une tumeur pulmonaire accessible à un traitement local.

L'accessibilité au traitement local dépendra aussi du score lung-molGPA(2)

1.1 Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 5

1.1.1 Traitement local cérébral

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 :

o Pour les situations de métastase unique

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.

o Pour les situations avec 2 à 5 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 des autres lésions peut être proposé. Une recherche de mutation en biologie moléculaire et une recherche du statut PDL1 doit être réalisée sur la pièce opératoire.

- Radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS)

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 5 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).



Le nombre de métastases traitées par RTS peut aller au-delà de 3 chez les patients en bon état général, à fortiori avec un score Lung-molGPA 3 ou 4 (à discuter en RCP).

L'essai prospectif de Yamamoto *et al.* publié en 2014 (13) 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 :

- radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire (option privilégiée par rapport à l'IET)
- 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 n'est plus recommandée de manière systématique. Si elle est réalisée, après décision en RCP, l'épargne hippocampique doit être envisagée.

En effet, les études récentes confirment une amélioration du contrôle local et une diminution du risque d'apparition d'autres métastases cérébrales grâce à l'IET mais sans augmentation de la survie et avec une détérioration possible des fonctions cognitives et de la qualité de vie.(14) (15) L'étude Alliance publiée en 2016 (16) 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 . Deux schémas sont alors consensuellement retenus :

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

1.1.2 Traitement systémique adjuvant

Un traitement systémique complémentaire sera discuté en RCP en fonction du nombre de métastases. Une bithérapie à base de sels de platine adaptée à l'histologie sera proposée (4 cycles) .Une immunothérapie par pembrolizumab chez les patients avec une IHC PDL1 $\geq 50\%$ pourra aussi être proposée dans le respect de l'AMM (on sera particulièrement attentif à la survenue d'œdème cérébral dans cette indication), les recommandations étant identiques au référentiel des CBNPC stade 4 en première ligne (cf. référentiel CBNPC). Pour les situations métachrones, l'indication du traitement systémique adjuvant dépendra du délai entre le traitement de la tumeur primitive et de la récurrence cérébrale, et de la réponse tumorale après le traitement local.

1.1.3 Traitement local de la tumeur bronchique (situations synchrones)

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.

La présence ou non d'un envahissement ganglionnaire médiastinal est un élément essentiel de la décision thérapeutique : dans les cas avec 2 à 5 métastases cérébrales associés à un envahissement ganglionnaire N2-multisite ou N3, le traitement local de la tumeur bronchique est à discuter en RCP

1.1.4 Ordre des séquences thérapeutiques

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.



Recommandations

-Devant une métastase cérébrale métachrone ou synchrone (avec tumeur pulmonaire accessible à un traitement local) unique ou de nombre inférieur à 3, un traitement local cérébral 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.

-Un complément d'irradiation (stéréotaxie sur le lit opératoire en priorité) doit être discuté.

-Une chimiothérapie complémentaire sera discutée en RCP en fonction de l'âge, du PS, des comorbidités. Une bithérapie à base de sels de platine adaptée à l'histologie ou une immunothérapie par pembrolizumab chez les patients avec statut PDL1 supérieur à 50% sera alors proposée dans le respect de l'AMM, les protocoles étant identiques au référentiel des CBNPC stade 4 en première ligne.

-Une recherche de mutation en biologie moléculaire et IHC PDL1 doivent être réalisées sur les prélèvements biopsiques et/ou sur l'ADN circulant.

1.2 Localisations multiples (plus de 5 métastases)

1.2.1 Situations métachrones, pas de tumeur bronchique en place

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) :

Deux schémas sont consensuellement retenus :

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

- 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 lung-molGPA 3 ou 4.

L'essai prospectif de Yamamoto et coll. publié en 2014 (13) 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.

- Traitements systémiques :

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 ou une immunothérapie par pembrolizumab chez les patients avec statut PDL1 supérieur à 50% sera alors proposée dans le respect de l'AMM, 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 une IET sont à discuter systématiquement

-Un traitement systémique complémentaire sera discuté 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 ou la RTS.

OPTION : le traitement systémique peut être réalisé en premier ou être le seul traitement chez les patients asymptomatiques.

1.2.2 Situations synchrones

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 Traitement des métastases cérébrales synchrones en situation multi-métastatique

2.1 CBNPC sans mutation de l'EGFR ni réarrangement de ALK ou ROS1

2.1.1 Métastase unique ou nombre de métastase ≤ 5 avec traitement local cérébral 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 Lung-molGPA 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 :

- Pour les situations de métastase unique :
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 multi-métastatiques.
 - 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 peut être discutée avec le chirurgien en RCP et peut rarement être réalisée en situation de multimétastatique (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.
- Une recherche d'altérations moléculaires et du statut PDL1 sur les prélèvements histocytologiques doit systématiquement être demandée, en cas d'insuffisance de tissus ou d'échec de l'analyse, une recherche d'altération sur ADN circulant doit être demandée

- 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).



De manière consensuelle les métastases \leq à 3 cm et $>$ à 5mm peuvent être traitées en conditions stéréotaxiques(12). Entre 1 et 5 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).

N.B : Le nombre de métastases traitées par RTS peut aller au-delà de 3 chez les patients en bon état général, à fortiori avec un score Lung-molGPA 3 ou 4. Cette option est à discuter en RCP.

L'essai prospectif de Yamamoto *et al.* publié en 2014 (13) 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.

- **L'IET** en complément de la radiothérapie stéréotaxique n'est plus recommandée de manière 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 (15).

2.1.2 Nombre de métastases cérébrales \geq 5 sans traitement local envisageable

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

- Les traitements systémiques

En première ligne thérapeutique et en l'absence d'altération moléculaire, une chimiothérapie par doublet à base de sel de platine est le plus souvent recommandée. Une immunothérapie par pembrolizumab chez les patients avec statut PDL1 \geq 50% dans le respect de l'AMM(17–19)(20). Les recommandations sont identiques à celles des stades 4 en général (cf. référentiel CBNPC P.21).

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 (21), montrant que les taux de réponses cérébraux à la chimiothérapie sont globalement identiques aux taux de réponse sur les métastases extra-crâniennes.

Les protocoles pour les patients avec métastases cérébrales en 2^{ème}, 3^{ème} ligne ou plus sont identiques à ceux du CBNPC (cf. référentiel CBNPC).

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 (22,23). 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. Le bevacizumab n'est pas recommandé en cas de métastases cérébrales symptomatiques avec un risque hémorragique important.**

L'essai BRAIN (24) 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 (25) ET Chekmate 057 (26) ont inclus des patients avec métastases cérébrales asymptomatiques et/ou contrôlés.** 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 docetaxel avec le nivolumab (27).

- **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 (28).
- **Atezolizumab** : l'étude OAK (étude de phase 3 randomisée)(29) a retrouvé une différence de survie globale très nette en faveur de l'atezolizumab 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 contrôlées.
- Une étude sur 17 patients(30) a montré l'absence de toxicité aiguë avec une RTS cérébrale et un traitement par nivolumab de manière concomitante.
- **L'IET** : si le nombre de lésions dépasse 5, 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 (31) (32).
 - Si l'espérance de vie attendue du patient est inférieure à 3 mois, l'IET n'est pas recommandée et des soins de support adaptés doivent être proposés.
 - 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.
 - 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).

L'étude QUARTZ (32) 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 (17).

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. (33)(34).



Recommandations

En cas de métastases cérébrales asymptomatiques, un traitement systémique par chimiothérapie première à base de sels de platine ou immunothérapie par pembrolizumab chez les patients avec statut PDL1 supérieur à 50% est recommandé.

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 (uniquement chez les patients en progression cérébrale après chimiothérapie).

2.2 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 5 et accessibles à une radiothérapie stéréotaxique ou à une chirurgie doit être identique à celle décrite pour les CBNPC en général. La question d'un traitement local doit toujours être posée en premier (35), avec mise sous ITK par la suite.

En cas de métastases cérébrales multiples non accessibles à un traitement local en situation oligo- ou multi-métastatique, en première ligne, les recommandations sont les mêmes que dans tous les CBNPC de stade 4 (Cf. référentiel CBNPC) : Il est recommandé de débiter la stratégie thérapeutique par Afatinib (40 mg/j), Erlotinib (150 mg/j) ou Gefitinib (250 mg/j) comme pour tous les CBNPC de stade 4 (cf. référentiel CBNPC).

- les ITK (Inhibiteurs de Tyrosine Kinase) de l'EGFR de première et deuxième génération 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 (36–38). Les données de la littérature suggèrent une pénétration des ITK de première et deuxième génération équivalents au niveau du SNC : il n'y a donc pour l'instant pas de recommandation pour utiliser une ITK plutôt qu'une autre chez les patients porteurs de MC.

On notera cependant que le coefficient de pénétration intra-cérébral semble plus important avec l'Erlotinib puis l'Afatinib puis le Gefitinib (39)(40)(41)(42).

- l'Osimertinib (ITK de troisième génération), a un meilleur coefficient de pénétration intra-cérébral que les ITK de première et deuxième génération (42). Par ailleurs, l'étude FLAURA (43), montre un meilleur contrôle cérébral, une diminution du risque de progression cérébrale et une amélioration de la survie sans progression avec l'Osimertinib par rapport à l'Erlotinib ou au Gefitinib. Par conséquent, l'Osimertinib (pas d'AMM dans cette indication à la date de rédaction de ce document) pourra être indiqué en première intention chez les patients porteurs de MC dès l'obtention de son AMM en première ligne.

L'IET n'est pas recommandée en première intention chez ces patients avec une survie prolongée. Une étude publiée en 2016 chez 167 patients mutés EGFR ne montre aucun bénéfice en survie grâce à l'IET chez ces patients(44).

2.2.1 En cas de progression cérébrale non accessible à un traitement local sous ITK

- **En cas de mutation T790M**, un traitement par Osimertinib est recommandé, à fortiori en cas de progression cérébrale. L'étude AURA 3 (45) montre un gain de survie sans progression sous Osimertinib, particulièrement net chez les patients porteurs de MC. **En cas de progression cérébrale exclusive, avec mutation T790M positive, l'option privilégiée est le traitement par Osimertinib par rapport à l'IET.**



- **En l'absence de mutation T790M**, une IET doit être discutée en cas de progression cérébrale sous ITK, notamment en cas de symptôme neurologique. La prise en charge ultérieure est identique aux cas des CBNPC en général (cf. référentiel CBNPC).

Recommandations

En cas de MC avec mutation de l'*EGFR*, accessibles à un traitement local (MC \leq 5), celui-ci doit être envisagé de manière systématique avant la mise sous ITK.

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

En cas de progression cérébrale sous ITK, un traitement par osimertinib est recommandé en première intention chez les patients porteurs d'une mutation T790M.

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* (46) 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 (47) 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 de l'ITK pendant l'irradiation encéphalique ne peut être recommandée (48). Un arrêt de l'ITK avant l'irradiation avec une reprise après semble raisonnable. Les délais peuvent être réduits à 48h au cas par cas.

2.3 CBNPC avec réarrangement de ALK

2.3.1 Prise en charge des métastases cérébrales uniques ou des métastases cérébrales dont le nombre est inférieur ou égal à 5

Si les lésions sont accessibles à une radiothérapie stéréotaxique ou à une chirurgie, la prise en charge doit être identique à celle décrite pour les CBNPC en général. La question d'un traitement local doit toujours être posée en premier, avant la mise sous ITK.

Une radiothérapie des métastases cérébrales accessibles à un traitement en condition stéréotaxique doit systématiquement être discutée, à fortiori quand le nombre de métastase est \leq 5 (score Lung-molGPA 3 à 4, patients avec survies prolongées).

Dans l'étude PROFILE 1014(49), les patients avec métastases cérébrales devaient bénéficier d'une irradiation cérébrale avant inclusion.

L'étude de Costa *et al.*(50) a étudié les patients avec des métastases cérébrales inclus dans les études PROFILE 1005 et 1007. Cette étude montre un taux de réponse et un taux de contrôle allongé chez les patients traités par radiothérapie cérébrale avant crizotinib comparés aux patients non traités par radiothérapie (taux de réponse intracérébraux à 33% vs. 18% et taux de contrôle de la maladie intracérébrale à 12 semaines à 62% vs. 56%).

2.3.2 Traitement par ITK

-Crizotinib : l'indication du crizotinib en première ligne chez les patients avec réarrangement d'*ALK* peut concerner aussi les patients porteurs de métastases cérébrales.

Les patients porteurs de MC au diagnostic représentent environ 25% de la population totale et doivent bénéficier d'un traitement par crizotinib d'emblée (cf. référentiel CBNPC).



L'étude PROFILE 1014 (49) montre une amélioration de la PFS et de la survie globale avec le crizotinib en première ligne y compris chez les patients avec des MC.

Cependant il conviendra cependant d'être particulièrement attentif en cas de MC au diagnostic : cette même étude PROFILE 1014 rapporte 43% de progression cérébrale chez les patients avec métastases cérébrales au diagnostic et 22% chez patients sans métastases cérébrales au diagnostic, ce qui suggère un passage de la barrière hémato encéphalique par le crizotinib possiblement insuffisant.

En conséquence, Une réévaluation cérébrale de ces patients doit donc être régulière (tous les 3 mois) et réalisée par IRM cérébrale.

-Ceritinib : l'AMM récente du ceritinib en première ligne permet son utilisation chez les patients ayant des MC au diagnostic. Cette molécule pourrait être indiquée plutôt que le crizotinib en cas de MC au diagnostic, au vu des données de la littérature (taux de réponse cérébral à 46,3% dans l'étude ASCEND 4(51))

-Alectinib : L'étude ALEX (52) publiée en 2017, randomisant alectinib versus crizotinib en première ligne de traitement montre une nette diminution des progressions cérébrales avec l'alectinib par rapport au crizotinib : 12% versus 45%, (*cause-specific hazard ratio* 0,16, $p < 0,001$), suggérant une bien meilleure efficacité cérébrale de cette molécule. **L'alectinib est sera donc l'ITK à privilégier en première ligne chez les patients avec réarrangement de ALK et MC dès que cette molécule sera disponible.** Cette molécule n'est pas disponible en routine actuellement¹.

2.3.3 Progression cérébrale sous ITK

En cas de progression cérébrale sous ITK, la place d'une RTS doit être discutée systématiquement en RCP. En l'absence de données, l'ITK doit être arrêté 48h avant et repris 48 heures après la radiothérapie.

Si la progression cérébrale est isolée, asymptomatique et accessible à un traitement local, une poursuite de l'ITK après traitement local cérébral peut être proposée avec surveillance étroite de la maladie cérébrale.

En cas de progression avec MC multiples non accessibles à une RTS, un ITK de deuxième ligne est à privilégier par rapport à une IET du fait de la survie habituellement prolongée de ces patients. L'IET est à éviter ou à discuter au cas par cas en RCP, et la préservation hippocampique doit être réalisée chez ces patients.

OPTION : On peut parfois proposer la recherche des mutations de résistance aux ITK d'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.

Recommandations

-En cas de métastases cérébrales au diagnostic avec réarrangement ALK, accessibles à un traitement local (MC≤5), celui-ci doit être envisagé de manière systématique avant la mise sous ITK (RTS++ ou chirurgie).

-Un traitement de première ligne par ITK est recommandé, par alectinib lorsqu'il sera disponible, ou ceritinib, ou crizotinib.

-En cas de progression cérébrale isolée, une RTS sur les sites cérébraux évolutifs doit être discutée avec la poursuite de l'ITK (qui sera suspendu pendant le temps de la radiothérapie).

-En cas de progression cérébrale et des autres sites métastatiques, le changement d'ITK et la recherche des mutations de résistance aux ITK d'ALK sur re-biopsie tissulaire ou ADN tumoral circulant est recommandée.

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



CBPC

1 Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 3 en situation métachrone

Dans les rares cas de métastase unique métachrones inauguraux, 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 CBPC 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-étoposide. En cas de contre-indication au cisplatine (âge supérieur à 70 ans, PS >2 , insuffisance rénale, comorbidités), on peut proposer une chimiothérapie par carboplatine-étoposide 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 étoposide 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 (ré-évolution 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 Localisations multiples (plus de 3 métastases) en situation métachrone

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 ≤ 2 .
 - o L'association sel de platine et étoposide 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.
- **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 $PS \leq 2$.

- L'association sel de platine et étoposide sera privilégiée en cas de rechute survenue au-delà de 3 mois après la première ligne thérapeutique.
- En cas de ré-évolution précoce (à moins de 3 mois), les associations C.A.V, carboplatine-paclitaxel ou une monothérapie par topotécan seront préconisées (cf. référentiels CBPC). Ceci doit faire l'objet d'une discussion en RCP.
- Une chimiothérapie sera discutée en RCP, suivant le PS, le contexte et les résultats de l'IET.

Recommandations

En cas d'IPC antérieure, une chimiothérapie est recommandée, par l'association sel de platine et étoposide 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.

3 Situations synchrones oligométastatiques

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 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 étoposide 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-étoposide 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.
 - 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 (pour des patients sélectionnés en bon état général)
- 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 étoposide.
-Une IET est préconisée à la fin de la chimiothérapie.

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



4 Situations multi-métastatiques

Chimiothérapie première par 4 à 6 cycles de cisplatine-étoposide. En cas de contre-indication au cisplatine (âge supérieur à 70 ans, PS>2, insuffisance rénale, comorbidités), on peut proposer une chimiothérapie par carboplatine-étoposide 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(MC) métachrones ou synchrones en situation oligo-métastatique des CBNPC

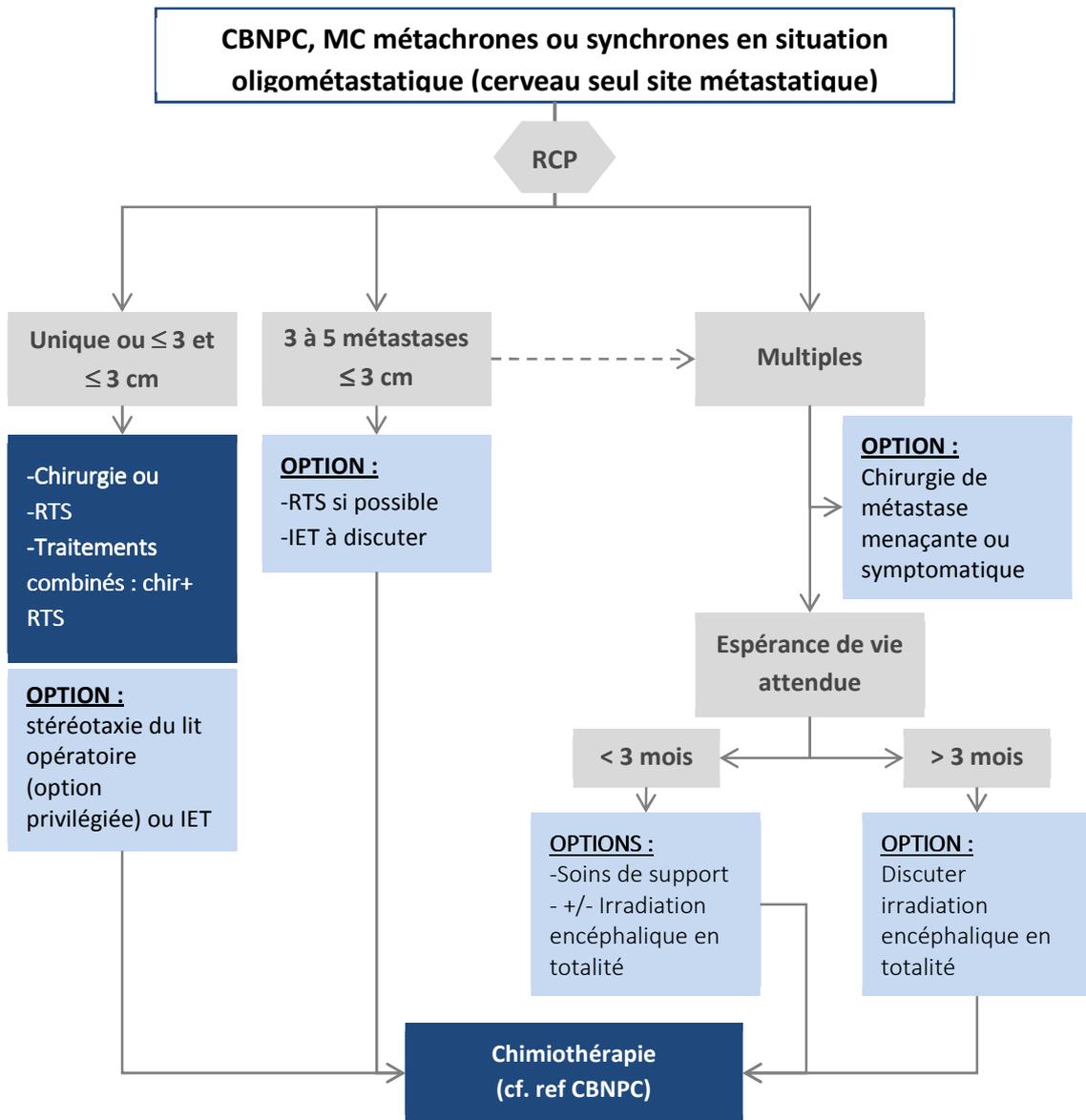
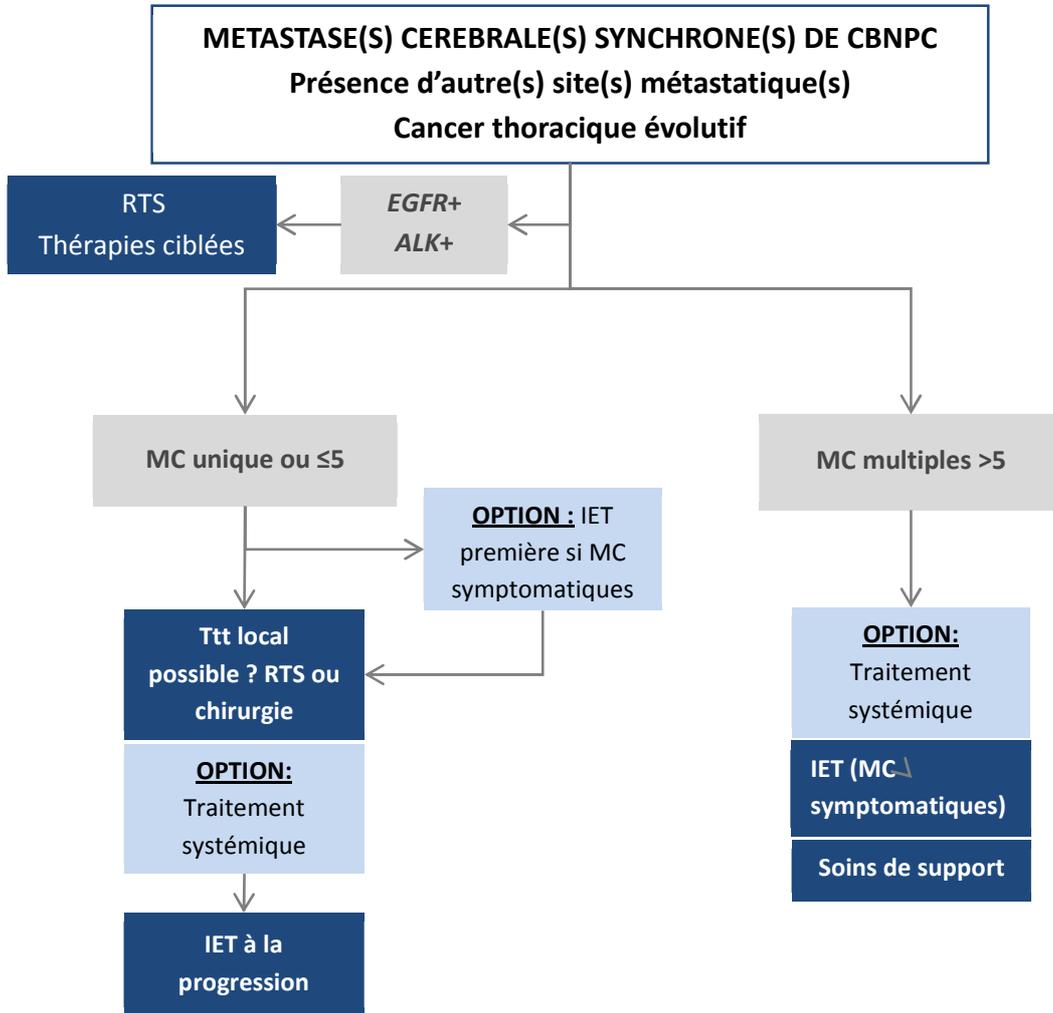


Figure 1 – Algorithme décisionnel en cas de métastases cérébrales métachrones d'un CBNPC



2 Métastases cérébrales (MC) synchrones des CBNPC en situation multi-métastatique

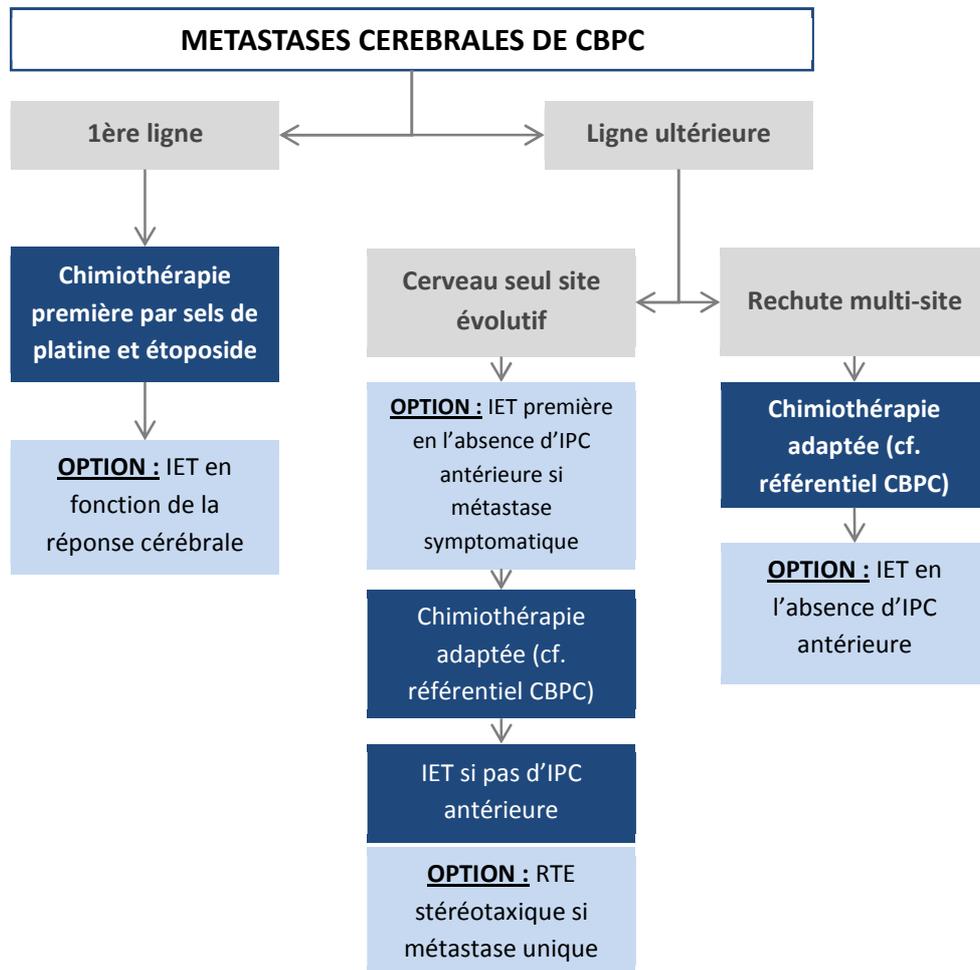


IET – Irradiation Encéphalique en totalité

Figure 2 – Algorithme décisionnel en cas de métastases cérébrales synchrones d'un CBNPC en situation multi-métastatique



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 CBPC



REFERENCES

1. 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.
2. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 2017 Jun 1;3(6):827–31.
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):e463–8.
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. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.



19. 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.
20. 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.
21. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureauux 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubska 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.
26. 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;
27. 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.
28. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Szno 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.
29. 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;
30. Ahmed KA, Kim S, Arrington J, Naghavi AO, Dilling TJ, Creelan BC, et al. Outcomes targeting the PD-1/PD-L1 axis in conjunction with stereotactic radiation for patients with non-small cell lung cancer brain metastases. *J Neurooncol.* 2017 May 2;
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, Yang TJ, Lockney NA, Gerber NK, et al. Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017 Apr 1;35(10):1070–7.
36. Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, Massutí B, Reguart N, Mayo C, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J.* 2011 Mar;37(3):624–31.
37. 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.
38. 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.
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. Ballard P, Yates JWT, Yang Z, Kim D-W, Yang JC-H, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2016 Oct 15;22(20):5130–40.
 43. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 18;
 44. 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.
 45. 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;
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 2017 Mar 4;389(10072):917–29.
 52. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 31;377(9):829–38.



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 : BMS, Boehringer Ingelheim, BMS, Roche, MSD

ARPIN D. : BMS (Rémunération personnelle) ; Amgen (Congrès)

AVRILLON V. : Roche (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (Congrès) ;

BARANZELLI A. : BMS (Rémunération personnelle) ; Amgen, AstraZeneca, GSK, Lilly, MSD (Support non financier) ; Amgen (Congrès)

BAUD M. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Roche (Congrès) ; Pfizer (Autre- dont brevet, intéressement...)

BAYCE BLEUEZ S. : Roche (Bourse/financement) ; Amgen (Rémunération personnelle) ; Lilly, Pierre Fabre (Support non financier) ; Amgen, Roche (Congrès)

BELLIERE A. : Kyowa Kirin (Congrès)

BERNARDI M. : BMS (Bourse/financement) ; GFPC, IFCT, Roche (Congrès)

BEYNEZ P. : Roche (Congrès)

CADRANEL J. : AstraZeneca, Novartis, Pfizer (Bourse/financement) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle) ; Roche, Boehringer Ingelheim (Congrès)

COURAUD S. : AstraZeneca, Boehringer, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sysmex, Takeda (Bourse/financement) ; AstraZeneca, Boehringer, Chugai, Laidet, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle) ; Sysmex (Support non financier) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, MSD, Pfizer, Roche (Congrès)

DECROISSETTE C. : AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, Pfizer, Pierre Fabre, Roche (Rémunération personnelle) ; BMS, Pierre Fabre, Roche (Congrès)

DESSEIGNE M. : GFPC (Congrès)

DOT J.-M. : Chesi (Congrès) ; Amgen, Boehringer Ingelheim, MSD (Autre- dont brevet intéressement)

DUMAS I. : BMS (Congrès)

DURUISSEAU M. : Novartis, Pfizer (Bourse/financement) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer (Rémunération personnelle)

FALCHERO L. : BMS, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche (Rémunération personnelle) ; Novartis, Roche (Support non financier) ; Amgen, AstraZeneca, BMS, Novartis, Pfizer (Congrès)

FERRER L. : BMS (Congrès)

FONTAINE DELARUELLE C. : Boehringer Ingelheim, MSD (Congrès)

FOUCHER P. : AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Vifor (Support non financier) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD (Congrès)

FOURNEL P. : Amgen, Astellas, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, Pfizer, Roche (Bourse/financement) ; Amgen, AstraZeneca, BMS, Lilly, Novartis, Pfizer (Rémunération personnelle) ; Amgen, Boehringer Ingelheim, GSK, Hospira, Pfizer, Roche, Teva (Support non financier) ; Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Congrès)

GIAJ LEVRA M. : BMS, Roche Diagnostic (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, Roche (Congrès)

GIRARD N. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (Bourse/financement) ; Abbvie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Ignyta, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda (Rémunération personnelle) ; BMS, Roche (Congrès)

GONZALEZ G. : Boehringer Ingelheim, Lilly (Congrès)

GREILLIER L. : Novartis, Roche (Bourse/financement) ; Abbvie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle) ; Abbvie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Support non financier) ; Boehringer Ingelheim, Pfizer, Roche (Congrès)

GROUET A. : Boehringer Ingelheim, Novartis (Rémunération personnelle) ; Boehringer Ingelheim, Novartis (Congrès)

HOMINAL S. : Amgen, AstraZeneca, Lilly, Janssen-Cilag, Roche (Congrès)

JANICOT H. : Amgen (Congrès) ; Novartis (Rémunération personnelle)

JEANNIN G. : Boehringer Ingelheim, Elia Médical, Lilly (Congrès)

JOUAN M. : Amgen (Congrès)

KIAKOUAMA L. : Boehringer Ingelheim (Congrès) ; BMS, Merck (Autre- dont brevet intéressement)

LARIVE S. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Pfizer, Roche (Congrès)

LE TREUT J. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle)

LOCATELLI SANCHEZ M. : Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle) ; Boehringer Ingelheim (Congrès)

LUCHEZ A. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer (Bourse/financement) ; Boehringer Ingelheim, Amgen (Congrès)

MARTEL-LAFAY I. : Pierre Fabre (Rémunération personnelle)

MARTIN E. : Lilly (Rémunération personnelle)

MASTROIANNI B. : BMS, Roche (Bourse/financement) ; Amgen, AstraZeneca (Rémunération personnelle)

MERLE P. : Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Pfizer (Congrès)

MORO-SIBILOT D. : Amgen, Ariad, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, BMS, Lilly, Roche (Congrès) ;



ODIER L. : Lilly (Rémunération personnelle)

PEROL M. : AstraZeneca, Lilly, Roche (Bourse/financement) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Clovis Oncology Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Takeda (Rémunération personnelle) ; Amgen, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Roche (Congrès) ;

PERROT E. : Elivie, Pfizer (Congrès)

PINSOLLE J. : Pfizer, Roche (Bourse/financement) ; Pierre Fabre (Rémunération personnelle) ; Agiradom, Pfizer (Congrès)

QUOIX E. : Abbvie, BMS, Novartis (Rémunération personnelle) ; Amgen, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Pfizer, Roche (Congrès)

SOUQUET P.-J. : Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis (Bourse/financement) ; Lilly, Roche (Support non financier) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, MSD, Pfizer, Novartis (Congrès) ; Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Pfizer, Novartis, Roche (Autre- dont brevet intéressement)

SWALDUZ A. : Roche (Bourse/financement) ; Boehringer Ingelheim, Hospira (Congrès)

TAVIOT B. : Boehringer Ingelheim, Elivie (Congrès)

THIBONNIER L. : Lilly (Rémunération personnelle) ; Boehringer Ingelheim, Chiesi, Roche (Support non financier)

TIOTU A. : Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle)

TOFFART A.-C. : BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, Lilly, MSD, Novartis, Vifor Pharma (Rémunération personnelle) ; Boehringer Ingelheim, BMS, Roche (Congrès)

WATKIN E. : MSD (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Roche (Support non financier)

WESTEEL V. : AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Roche (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novartis, Pierre Fabre, Roche (Congrès)

ZALCMAN G. : AstraZeneca, BMS, Roche (Bourse/financement) ; BMS, Clovis Oncology, MSD (Rémunération personnelle) ; Ariad, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Clovis Oncology, Lilly, MSD, Pfizer, Roche (Support non financier) ; AstraZeneca, BMS, Lilly, Pfizer, Roche (Congrès)

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.

MENTIONS LEGALES

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2018) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels de 2018 d'ARISTOT sont : **Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda**, Chugai et Lilly.

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2018 sont mis en forme par Sébastien Couraud (ARISTOT) et par les équipes de CANCERODIGEST. Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par les Réseaux Espace Santé Cancer Rhône-Alpes et Oncuvergne ainsi que sur le site LeCancer.fr.

Pour citer le référentiel :

Perrot E, Duruisseaux M, Jouanneau E, Biau J et le comité de rédaction des référentiels Auvergne-Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur les Métastases cérébrales : actualisation 2018. ARISTOT ; 2018. téléchargeable sur <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur www.lecancer.fr

Perrot E, Duruisseaux M, Jouanneau E, Biau J on behalf of the editing committee of Auvergne-Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Brain Metastasis of Lung Cancers: 2018 Update]. ARISTOT; 2018 [French]. Available from <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> and from www.lecancer.fr



L'édition 2018 du référentiel AURA en oncologie thoracique est labellisée par:



L'édition 2018 du référentiel AURA en oncologie thoracique est édité par:

