

Métastases cérébrales des cancers bronchiques

Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels de santé des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (**OncoBFC**), du Grand Est (**NEON**) et d'Île-de-France (**ONCORIF**), en tenant compte des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 3 mai 2021.

1. Généralités

- **Situation très fréquente :**
 - dans 30 à 50 % des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (majoritairement des adénocarcinomes plutôt que des carcinomes épidermoïdes)
 - dans 70 à 80 % des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC).
- Impact sur la **survie globale** et la **qualité de vie**.
- **Examens paracliniques :**
 - **IRM cérébrale :** en cas de lésion unique ou multiples accessibles à un traitement local à une chirurgie et/ou à une radiothérapie stéréotaxique.
 - **TDM cérébrale :** elle peut suffire en cas de métastases cérébrales multiples non accessibles à une chirurgie et/ou à une radiothérapie stéréotaxique.

2. Prise en charge

2.1. Prise en charge spécifique

- Selon :
 - **l'histologie et la biologie moléculaire :** CBNPC (présence de mutations ou non) et CBPC
 - **le nombre de métastases cérébrales**
 - leurs **caractéristiques cliniques et radiologiques :** présence de symptômes, aspect kystique, méningite carcinomateuse associée
 - **l'état général**
 - **l'espérance de vie :**
 - **la situation clinique :**
 - oligométastatique : le cerveau est le seul site métastatique
 - synchrone (tumeur bronchique primitive en place)
 - métachrone (tumeur primitive traitée) et le délai par rapport à la prise en charge initiale
 - multimétastatique.

2.2. Index pronostique pour les CBNPC : Lung-molGPA

(Sperduto, 2017)

- **Objectif :** évaluer le pronostic des patients avec des métastases d'un CBNPC.
- Etabli à partir de 2186 patients atteints d'un CBNPC traités entre 2006 et 2014.
- Il prend en compte la présence d'une mutation EGFR ou d'un réarrangement ALK pour les adénocarcinomes.

Score	0	0,5	1
Âge	≥ 70 ans	<70 ans	-
KPS	<70 ans	80	90-100
Métastases extra-crâniennes	oui	-	non
Nombre de métastases cérébrales	>4	1-4	-
Statut oncogénique	Pas d'altération EGFR ou ALK	-	Altération EGFR ou ALK

Valeur du score Lung-molGPA		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

2.3. Moyens thérapeutiques

Chirurgie

(ANOCEF, 2018; Olson, 2019)

- Elle doit permettre l'exérèse radicale de la lésion, idéalement avec une marge de sécurité, avec une préservation fonctionnelle satisfaisante.
- La résecabilité est décidée par un neurochirurgien.
- Elle doit être systématiquement discutée :
 - en cas de lésion cérébrale unique, notamment en situation métachrone
 - pour des lésions de grande taille pour lesquelles un traitement combiné par chirurgie + radiothérapie est préférable à une radiothérapie stéréotaxique seule
 - en cas de lésion menaçante ou symptomatique, notamment au niveau de la fosse cérébrale postérieure.
- Elle peut également être discutée en cas de lésion kystique.
- Il est recommandé de réaliser :
 - une exérèse en bloc, en utilisant des outils de repérage tridimensionnel (neuronavigation, échographie...)
 - des biopsies des berges
 - une IRM ou à défaut un scanner de contrôle dans les 48 heures suivant la chirurgie
 - une recherche d'anomalie moléculaire ciblable et une recherche du statut PDL-1.

Radiothérapie

(Recommandations RECORAD, 2016)

- **Technique à privilégier : radiothérapie stéréotaxique :**
 - technique d'irradiation de haute précision (inframillimétrique) consistant à délivrer de fortes doses dans un petit volume, avec un gradient de dose, tout en limitant l'irradiation des tissus sains
 - peut être réalisée en 1 ou plusieurs fractions (1 à 10)
 - elle peut être le traitement exclusif de la ou des métastase(s) :
 - classiquement indiquée pour les lésions de moins de 3 cm mais peut être réalisée pour des lésions plus volumineuses au cas par cas
 - classiquement indiquée jusqu'à 4 lésions synchrones mais un nombre supérieur peut être envisagé au cas par cas chez les patients en bon état général, a fortiori avec un score Lung-mol GPA de 3 à 4 (à discuter en RCP)
 - l'irradiation panencéphalique en complément de la stéréotaxie n'est pas recommandée.
 - elle peut être aussi utilisée comme traitement adjuvant après neurochirurgie
 - surveillance par IRM tous les 3 mois les 2 premières années puis tous les 6 mois.
- **Quand la radiothérapie stéréotaxique n'est pas possible : radiothérapie panencéphalique :**
 - 2 schémas sont principalement utilisés :
 - 30 Gy en 10 fractions (schéma classique)
 - 37,5 Gy en 15 fractions (schéma optimisé pour diminuer le risque de complications tardives).
 - l'épargne hippocampique est une technique qui a montré son intérêt pour la diminution des troubles cognitifs liés à l'irradiation encéphalique totale (IET). Elle peut être envisagée en cas d'IET chez des patients oligométastatiques, en bon état général.

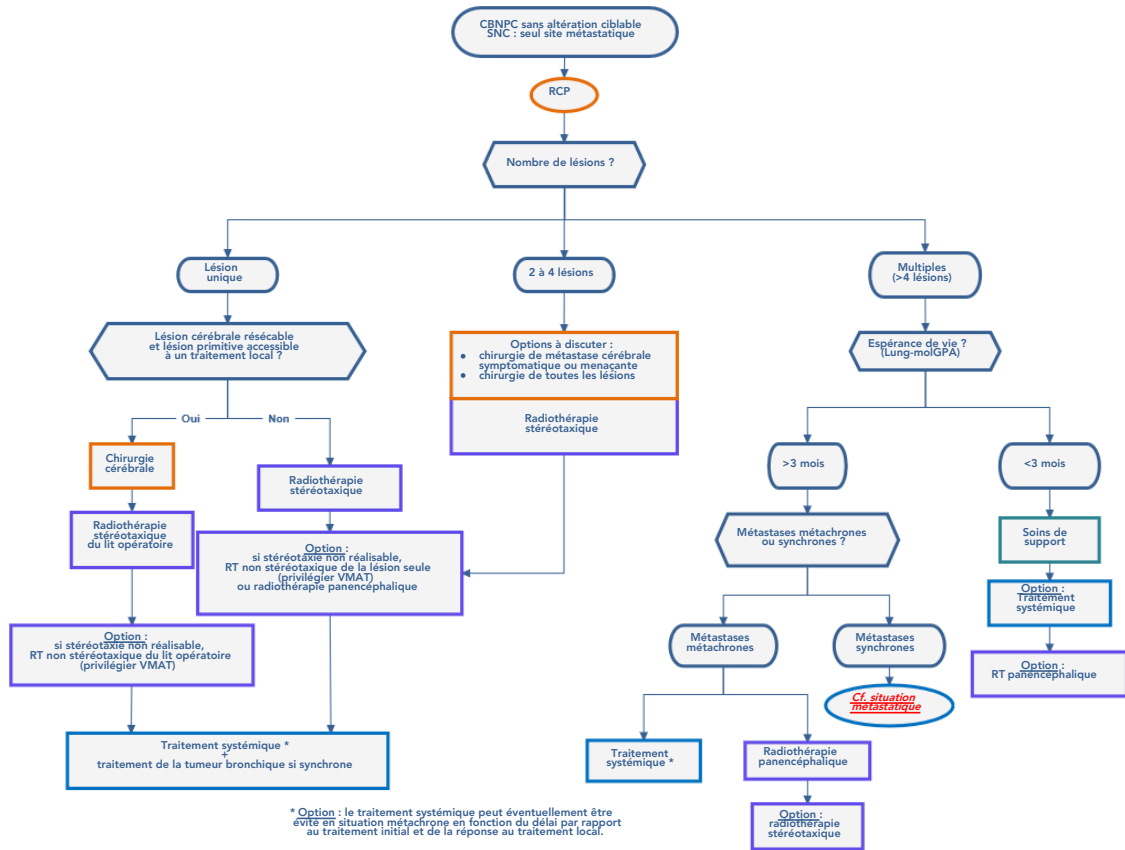
Traitement systémique

- La chimiosensibilité des métastases cérébrales est documentée, les molécules passant la barrière hémato-encéphalique étant à privilégier.
- La place du traitement systémique dans la prise en charge des métastases cérébrales est augmentée grâce à l'arrivée des thérapies ciblées chez les patients avec addiction oncogénique puis de l'immunothérapie.
- Le traitement local de la métastase cérébrale est à privilégier en premier lorsqu'il est possible, mais le traitement systémique est parfois la seule thérapeutique de prise en charge des métastases cérébrales.
- L'ordre de réalisation de ces séquences thérapeutiques dépendra de leur accessibilité et des symptômes neurologiques.
- Le traitement systémique correspond à celui de la prise en charge des stades IV (Cf. référentiels [CBNPC stades IV](#) et [CBPC stade IV](#)).

3. Arbres décisionnels

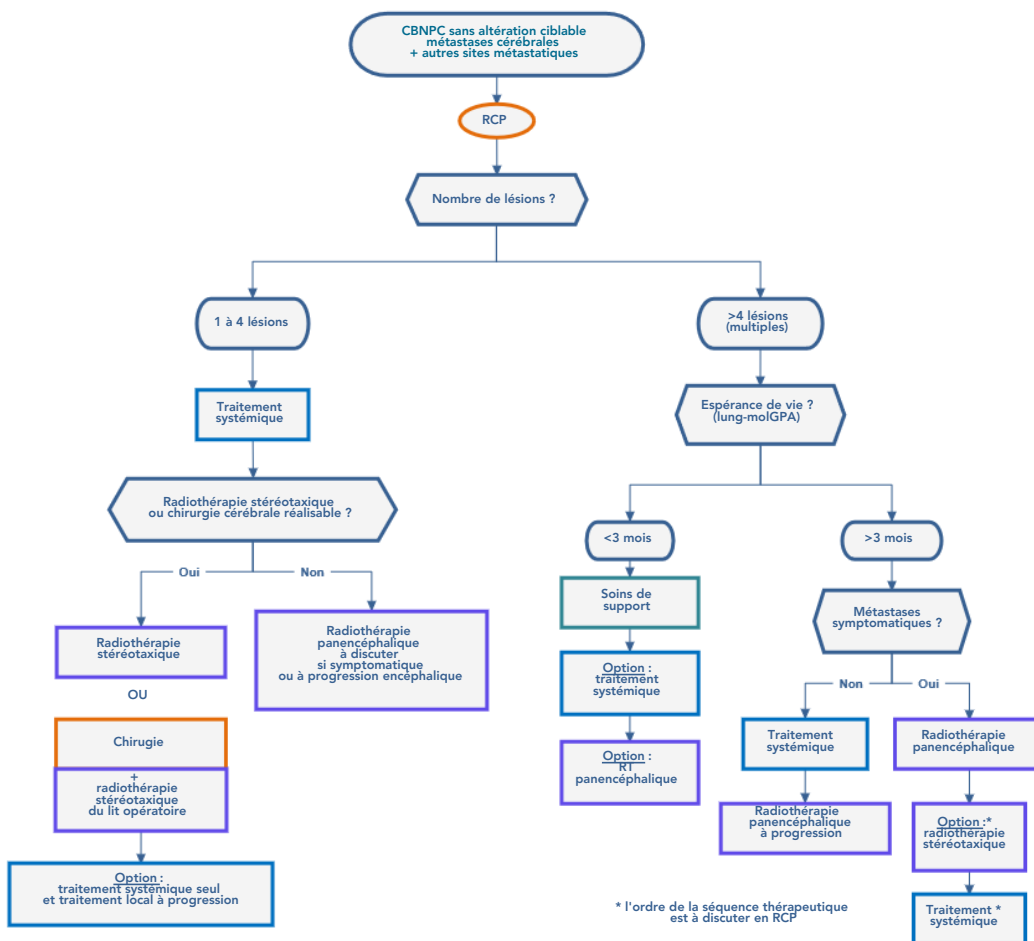
3.1.

CBNPC sans altération ciblable : situation oligométastatique (cerveau : seul site métastatique)

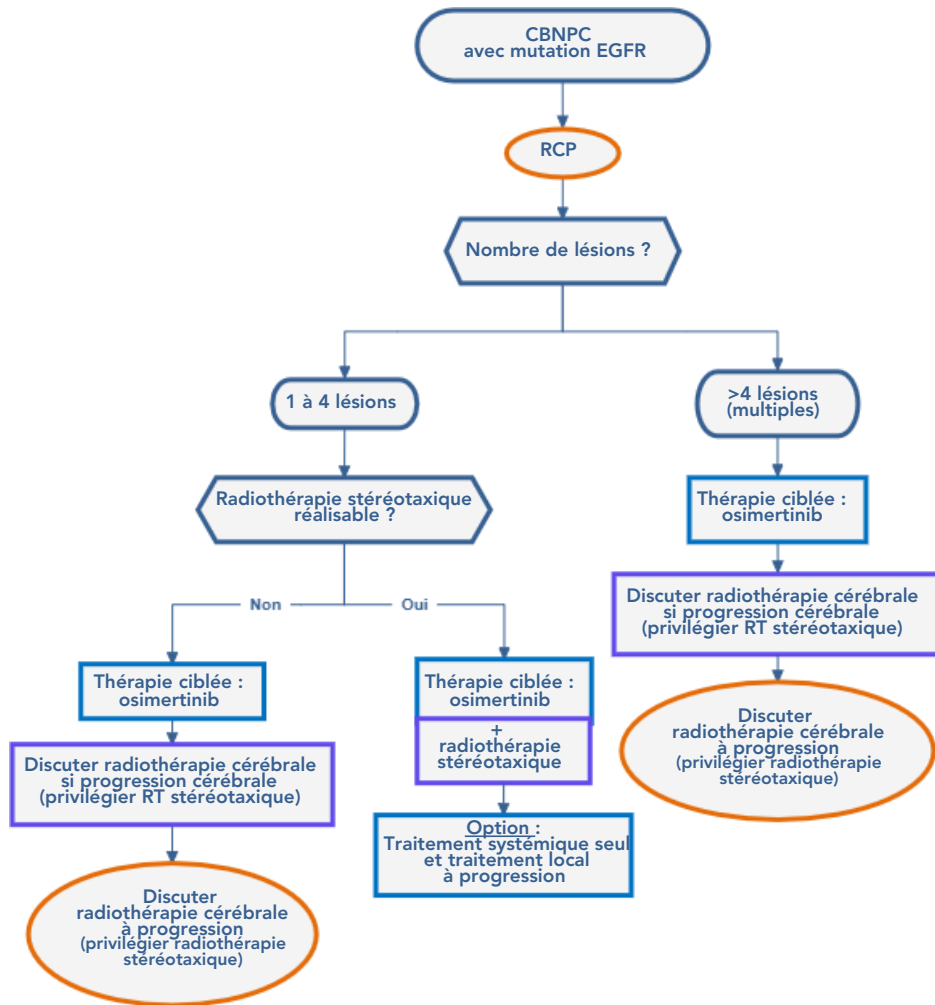


* Option : le traitement systémique peut éventuellement être évité en situation métachrone en fonction du délai par rapport au traitement initial et de la réponse au traitement local.

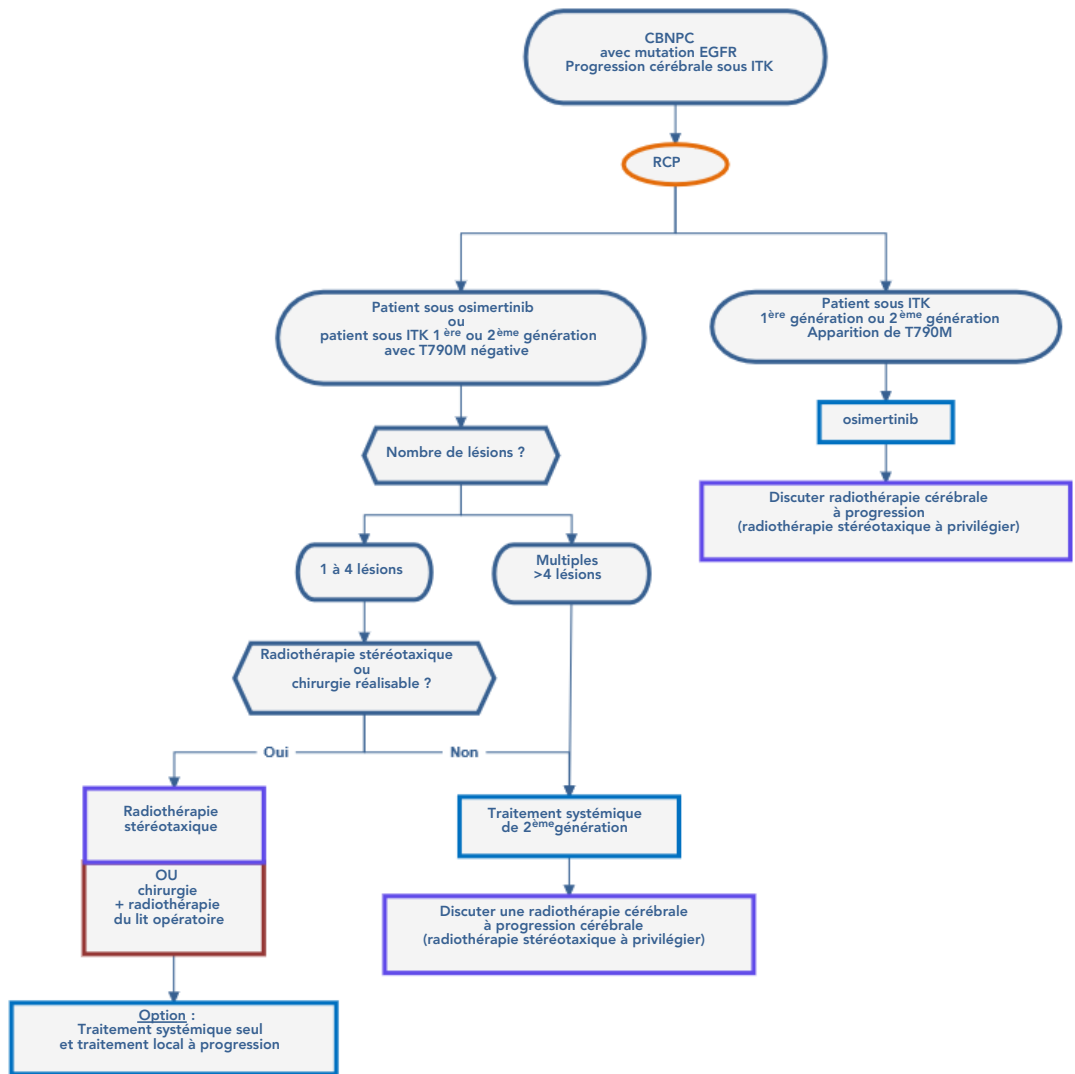
3.2. CBNPC sans altération ciblable : situation multi-métastatique (existence d'autres sites métastatiques que le cerveau)



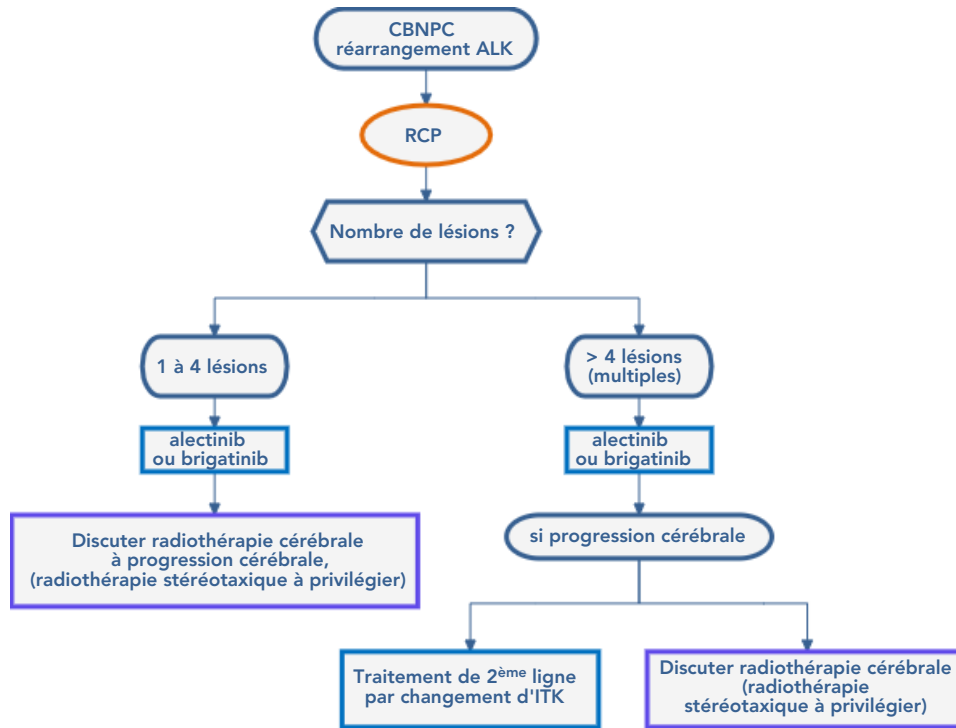
3.3. CBNPC avec mutation EGFR : prise en charge inaugurale



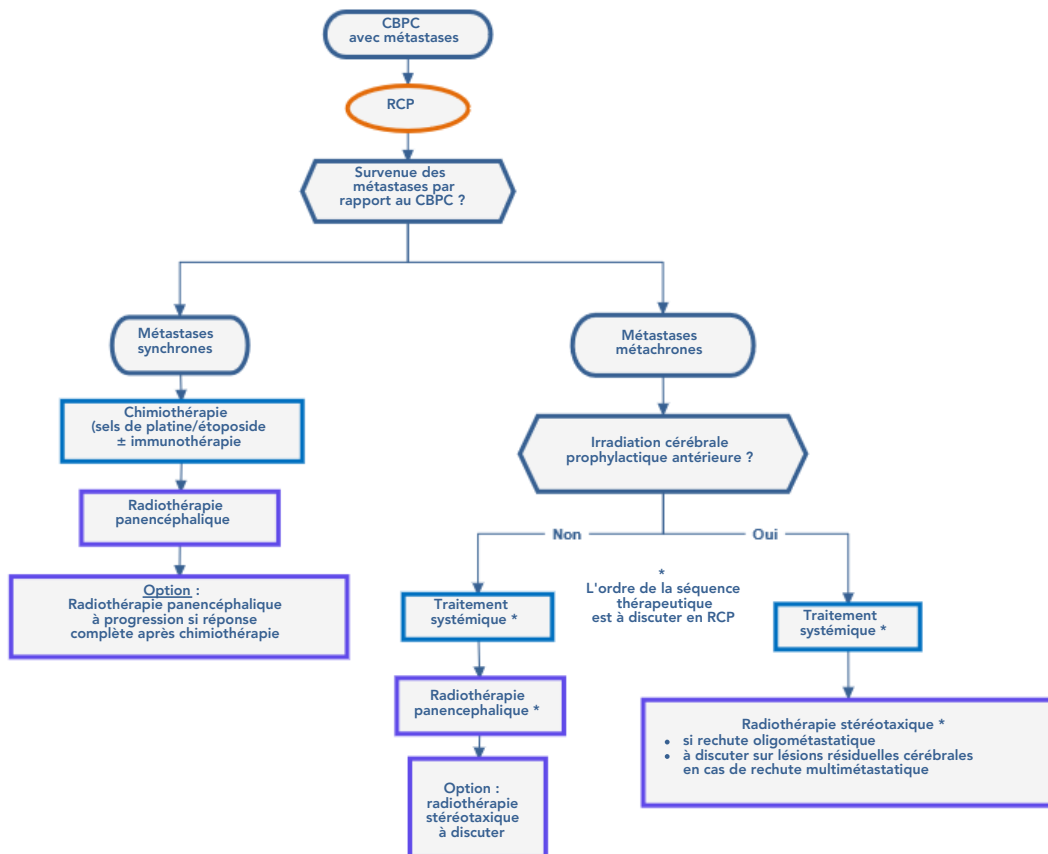
3.4. CBNPC avec mutation EGFR et progression sous TKI



3.5. CBNPC avec réarrangement ALK



3.6. CBPC



4. Essais cliniques



Mises à jour via le site HECTOR (Hébergement des Essais Cliniques et Thérapeutiques en Oncologie Régional) : <http://hector-essais-cliniques.fr>

5. Bibliographie

- Association Nationale des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF)
Référentiel : métastases cérébrales de l'adulte
anocef.org 2018
- Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA et al.
Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001.
[J Clin Oncol. 2020 ;38:1019-1029.](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.84.1111)
- Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E 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 ;316:401-409.](https://doi.org/10.1001/jama.2016.1111)
- Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK.
Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial.
[Lancet Oncol. 2017 ;18:1049-1060.](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30106-0)
- Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, Simancas-Racines D et al.
Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis.
[Cochrane Database Syst Rev. 2018 ;8:CD012086.](https://doi.org/10.1002/1471-1875.2018.012086)
- Gondi V, Paulus R, Bruner DW, Meyers CA et al.
Decline in tested and self-reported cognitive functioning after prophylactic cranial irradiation for lung cancer: pooled secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group randomized trials 0212 and 0214.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 ; 86 : 656-64.](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.001)
- Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC, Meijer L et al.
Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis.
[Radiat Oncol. 2017;12:106.](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.12.106)
- Latorzeff I, Antoni D, Gaudaire-Josset S *et al.*
Radiothérapie des métastases cérébrales
[Cancer/Radiothérapie, 2016; 20 : S80-S87.](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.02.001)
- Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N et al.
Recommandations de l'Anocef pour la prise en charge des métastases cérébrales [ANOCEF guidelines for the management of brain metastases].
[Cancer Radiother. 2015 ;19:66-71.](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.09.001)
- Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C 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. 2016 ;388\(10055\):2004-2014.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00555-2)
- Olson JJ, Kalkanis SN, Ryken TC.
Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors: Executive Summary.
[Neurosurgery. 2019 ;84:550-552.](https://doi.org/10.1227/WON.2019.01.001)
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ.
A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain.
[N Engl J Med. 1990 ;322:494-500.](https://doi.org/10.1056/NEJM.1990.02.22)
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC et al.
Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC.
[N Engl J Med. 2020 ;382:41-50.](https://doi.org/10.1056/NEJM.2020.01.22)
- Shuto T, Akabane A, Yamamoto M, Serizawa T et al.
Multiinstitutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases from non-small cell lung cancer (JLKG0901 study-NSCLC).

[J Neurosurg. 2018 ;129\(Suppl1\):86-94.](#)

- Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S et al.
A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results.
[J Clin Oncol. 2013 ;31:65-72.](#)
- Sperduto PW, Yang TJ, Beal K *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;3:827-831.](#)
- Susko MS, Garcia MA, Ma L, Nakamura JL et al.
Stereotactic Radiosurgery to More Than 10 Brain Metastases: Evidence to Support the Role of Radiosurgery for Ideal Hippocampal Sparing in the Treatment of Multiple Brain Metastases.
[World Neurosurg. 2020 ;135:e174-e180.](#)
- Truc G, Martin E, Mirjolet C, Chamois J et al.
The role of whole brain radiotherapy with hippocampal-sparing.
[Cancer Radiother. 2013; 17:419-23.](#)
- Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A et al.
Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study.
[Lancet Oncol. 2014;15:387-95.](#)