

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 Dispositifs Spécifiques Régionaux du Cancer 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 25 juin 2024.

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 <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i>	-	Altération <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i>

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

Ce score a été réactualisé récemment avec les données de 4183 patients, en intégrant les CBPC et les taux de PDL1 pour les adénocarcinomes (Sperduto 2022). Le calcul du score peut être effectué via une application : <http://brainmetgpa.com/>.

Worksheet for calculation of the 2022 lung graded prognostic assessment (Lung GPA) :

NSCLC adenocarcinoma	Prognostic factor	0	0,5	1,0	1,5	2,0	Patient score	Total score	Median survival (IQR)
	KPS at BM dx	≤ 70	80	90-100	NA	NA		0,0-1,0	6 (2, 13)
	Age at BM dx	≥ 70	<70	NA	NA	NA		1,5-2,0	15 (5, 38)
	Number BM	≥ 5	1-4	NA	NA	NA		2,5-3,0	30 (12, NR)
	ECM at BM dx	Present	NA	Absent	NA	NA		3,5-4,0	52 (25, 69)
	EGFR and ALK	Both negative or unknown	EGFR or ALK positive	NA	NA	NA			
	PD-L1	Negative or unknown	Positive	NA	NA	NA			
						Sum =			
NSCLC non adenocarcinoma	Prognostic factor	0	0,5	1,0	1,5	2,0	Patient score	Total score	Median survival (IQR)
	KPS at BM dx	≤ 60	NA	70	80	90-100		0,0-1,0	2 (1, 4)
	Age at BM dx	≥ 70	<70	NA	NA	NA		1,5-2,0	5 (3, 12)
	Number BM	≥ 5	1-4	NA	NA	NA		2,5-3,0	10 (4, 21)
	ECM at BM dx	Present	NA	Absent	NA	NA		3,5-4,0	19 (8, 33)
						Sum =			
Small cell lung cancer	Prognostic factor	0	0,5	1,0	1,5	2,0	Patient score	Total score	Median survival (IQR)
	KPS at BM dx	≤ 60	70	80	90	100		0,0-1,0	4 (2, 8)
	Age at BM dx	≥ 75	<75	NA	NA	NA		1,5-2,0	8 (4, 15)
	Number BM	≥ 8	4-7	1-3	NA	NA		2,5-3,0	13 (7, 23)
	ECM at BM dx	Present	Absent	NA	NA	NA		3,5-4,0	23 (11, NR)
						Sum =			

Abbreviations : ALK = anaplastic lymphoma kinase ; BM = brain metastases ; dx = diagnosis ; ECM = extracranial metastases ; EGFR = epidermal growth factor receptor ; GPA = graded prognostic assessment ; IQR = interquartile range ; KPS = Karnofsky performance status ; NA = not available ; NR = not reached ; NSCLC = non-small cell lung cancer ; PD-L1 = programmed death ligand 1. PD-L1 positive is defined as ≥ 1%.

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

(Latorzeff, 2016)

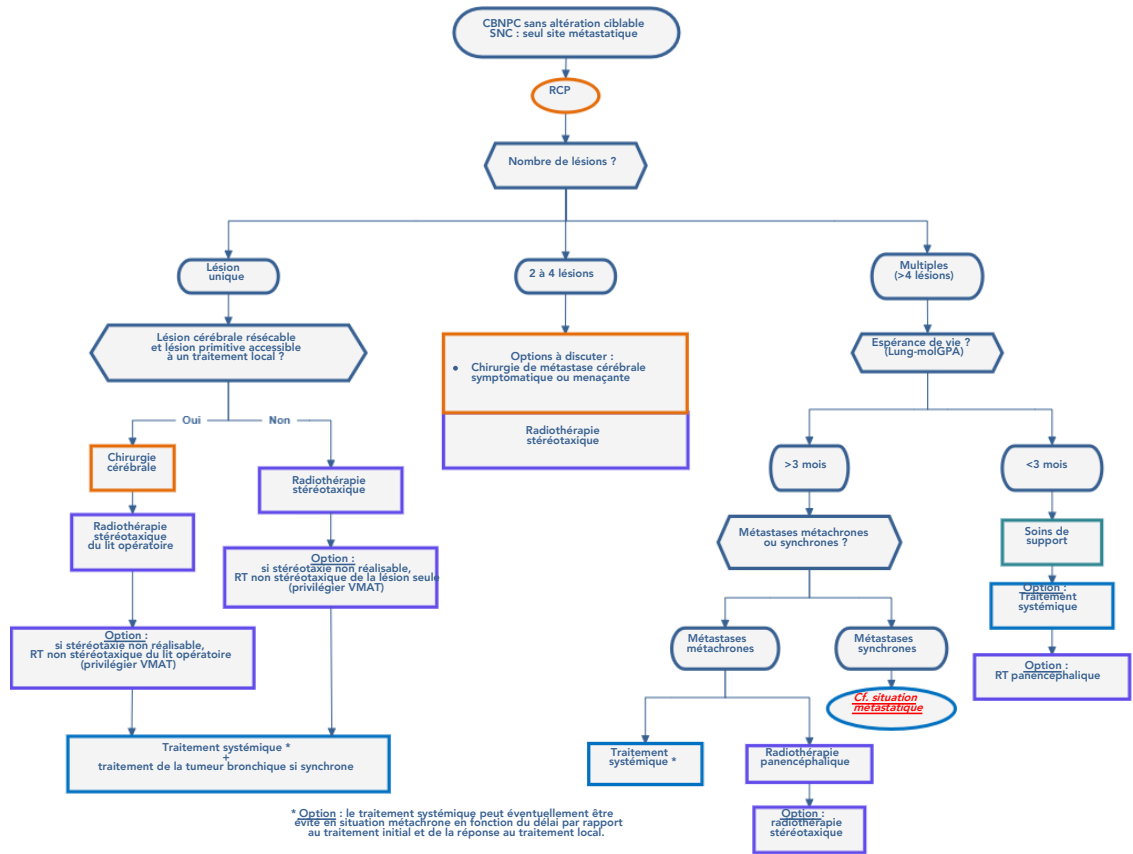
- **Technique à privilégier : radiothérapie stéréotaxique :**
 - Technique d'irradiation de haute précision (inframillimétrique) consistant à délivrer de fortes doses dans un petit volume, avec un gradient de dose, tout en limitant l'irradiation des tissus sains.
 - Elle est généralement réalisée entre 1 et 5 fractions.
 - 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). Le volume total des métastases est à prendre en compte.
 - 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.
 - Pour une métastase cérébrale symptomatique ou avec un risque fonctionnel en cas de majoration non accessible à une chirurgie, la radiothérapie stéréotaxique est à discuter en RCP dès le début de la prise en charge oncologique ou lors du changement de traitement systémique pour une métastases oligo-progressive.
- **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

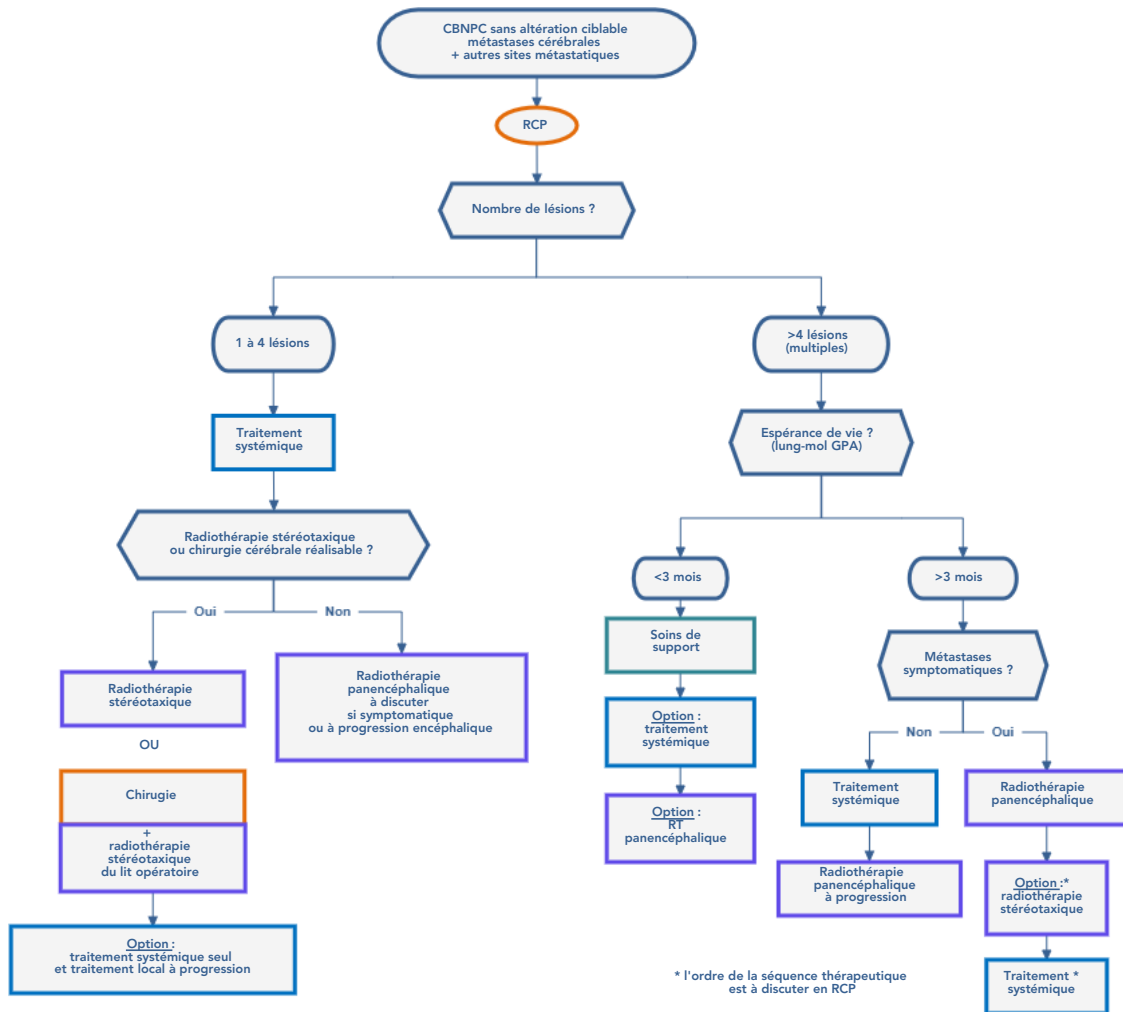
- La chimiosensibilité des métastases cérébrales est documentée, les molécules passant la barrière hémato-encéphalique étant à privilégier.
- La place du traitement systémique dans la prise en charge des métastases cérébrales est augmentée grâce à l'arrivée des thérapies ciblées chez les patients avec 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. références [CBNPC stade IV](#) et [CBPC stade IV](#)).

3. Arbres décisionnels

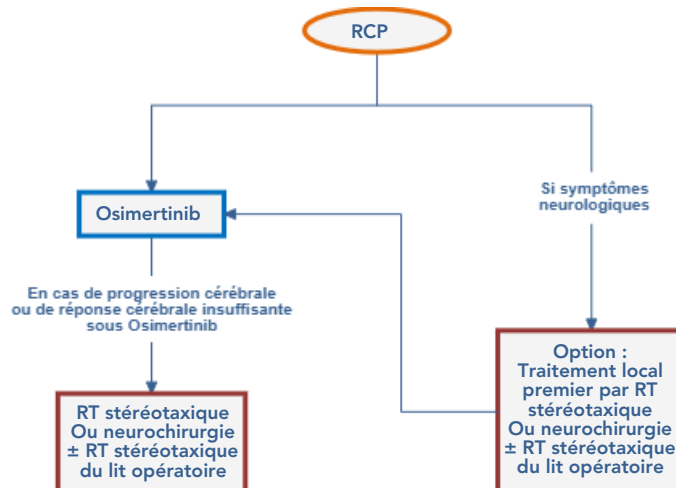
3.1. CBNPC sans altération ciblable : situation oligométastatique (cerveau : seul site métastatique)



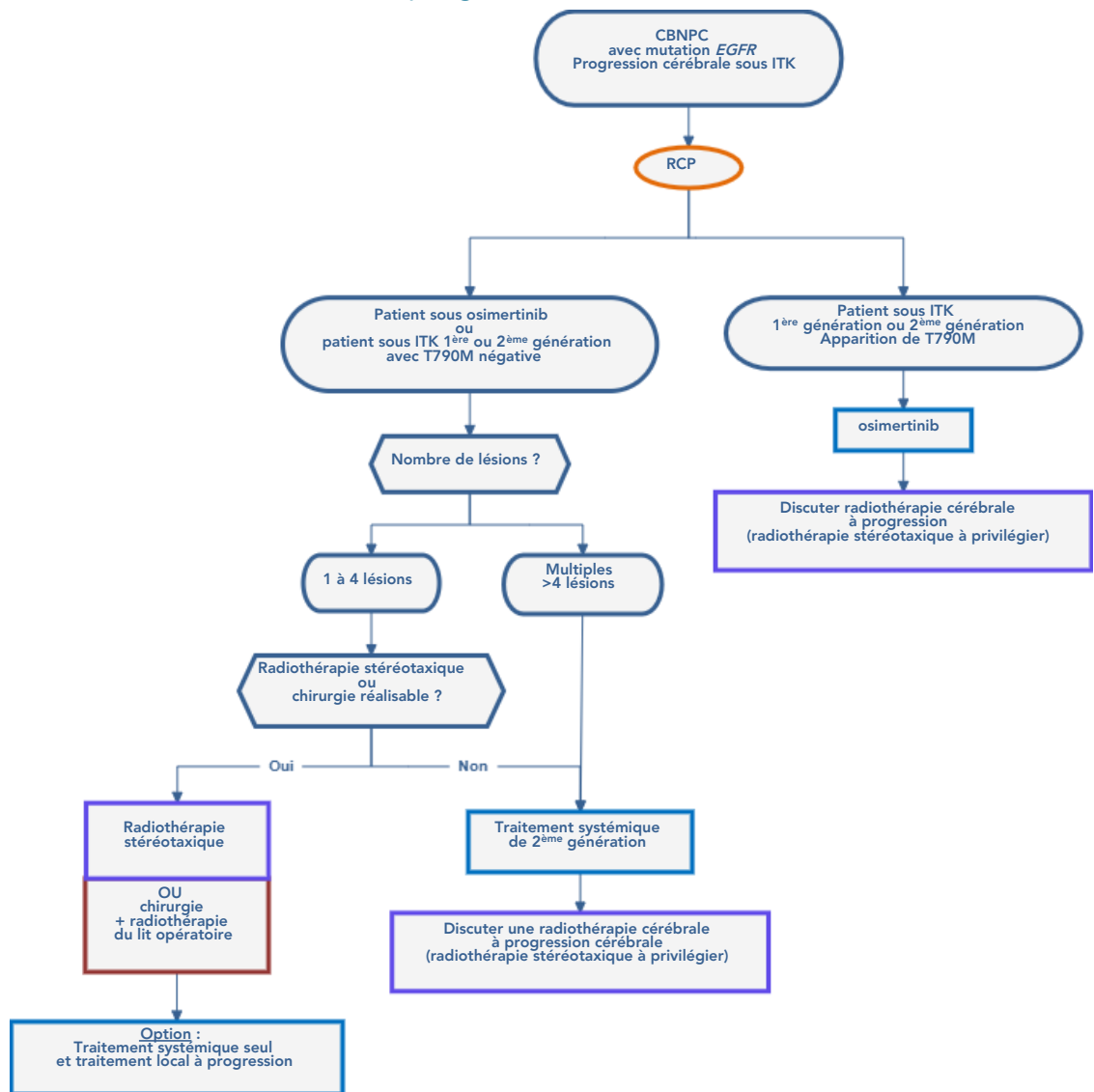
3.2. CBNPC sans altération ciblable : situation multi-métastatique (existence d'autres sites métastatiques que le cerveau)



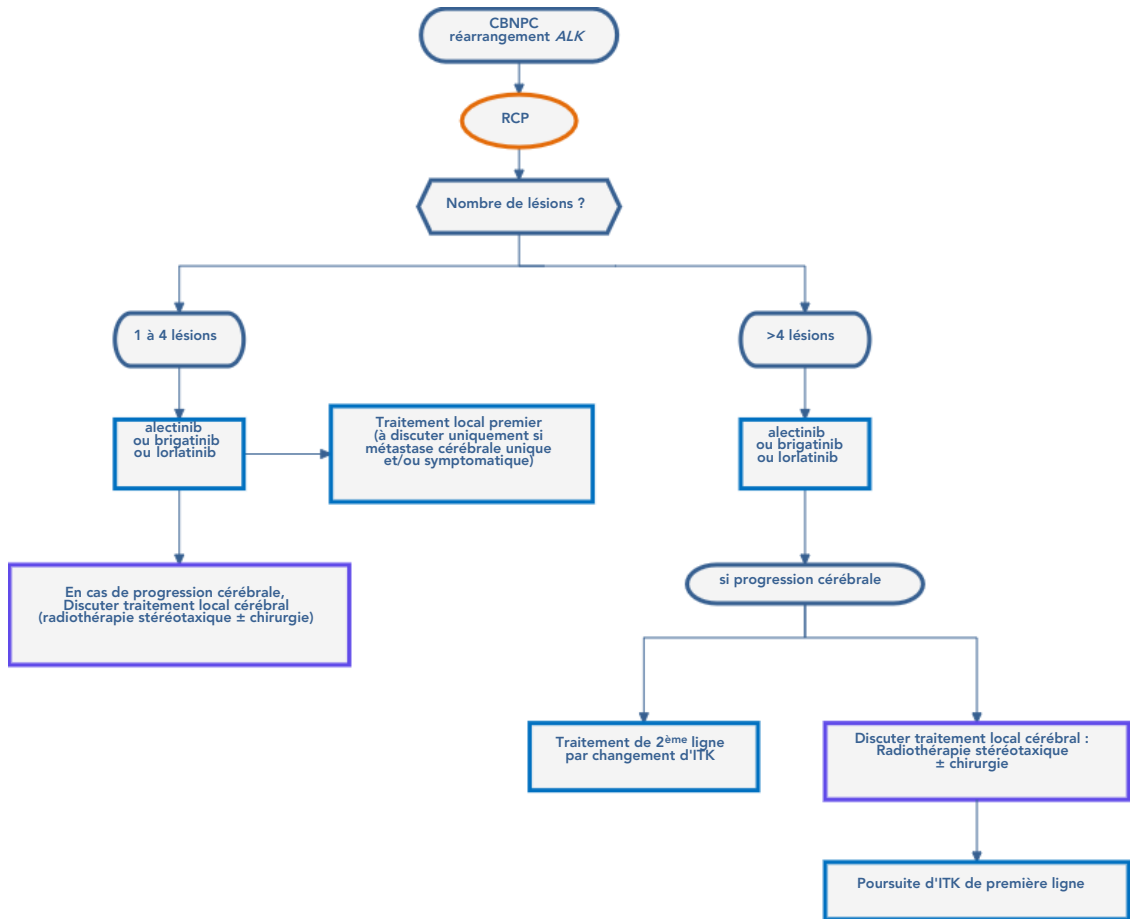
3.3. CBNPC avec mutation EGFR : prise en charge inaugurale



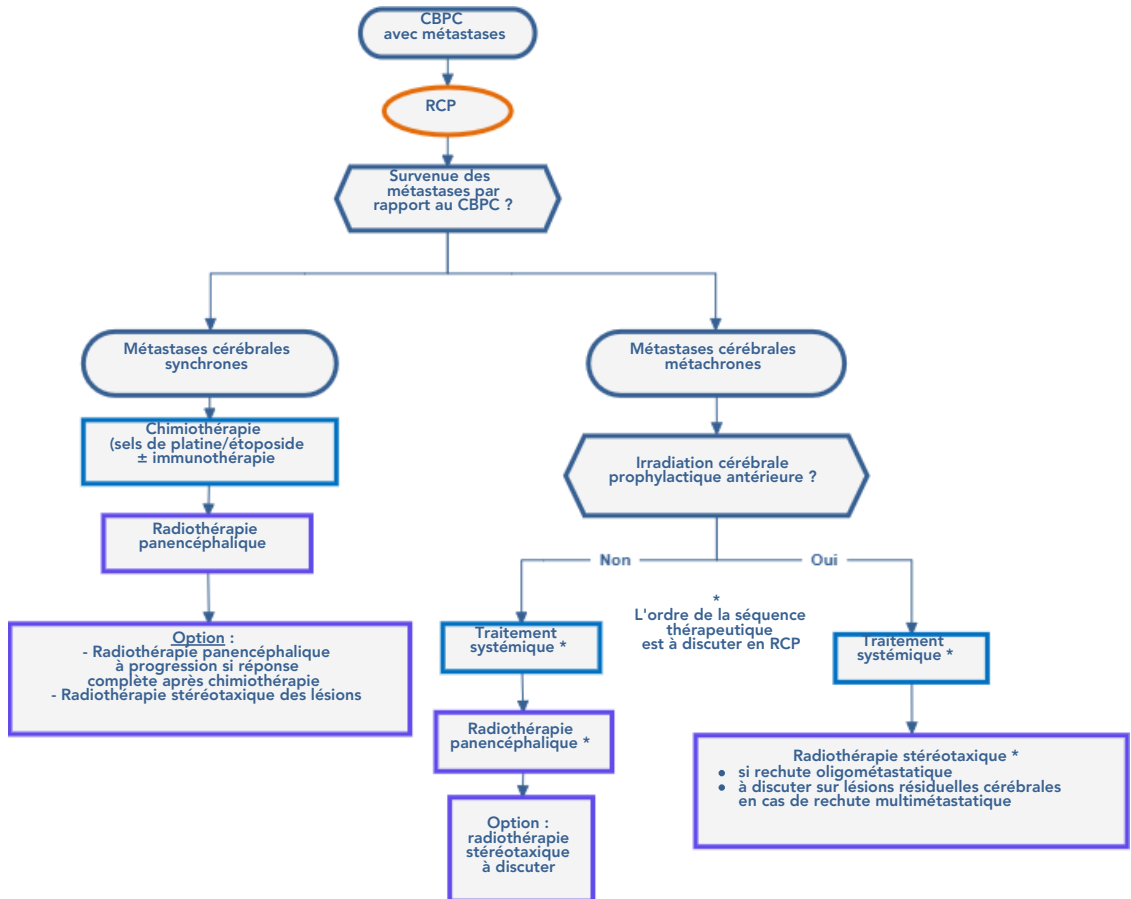
3.4. CBNPC avec mutation *EGFR* et progression sous TKI



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>

- **STEP** : Etude de phase II évaluant la radiothérapie stéréotaxique hypo-fractionnée préopératoire des métastases cérébrales
 - Statut : Ouvert (04-02-2021 - 28-02-2025)
 - Promoteur : UNICANCER

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, 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.
- Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, 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.
- 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.
- Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, et al.
Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis.
Cochrane Database Syst Rev. 2018 ; 8 : CD012086.
- Gondi V, Paulus R, Bruner DW, 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.
- Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC, et al.
Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis.
Radiat Oncol. 2017 ; 12 : 106.
- Latorzeff I, Antoni D, Gaudaire-Josset S, et al.
Radiothérapie des métastases cérébrales [Radiotherapy for brain metastases].
Cancer Radiother. 2016 ; 20 Suppl : S80-S87.
- Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, 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.
- Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, 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.
- 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.
- 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.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al.

Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC.

N Engl J Med. 2020 ; 382 : 41-50.

- 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 (JLGK0901 study-NSCLC).
J Neurosurg. 2018 ; 129(Suppl1) : 86-94.
- Soffiotti 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.
- 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.
- Sperduto PW, De B, Li J, Carpenter D, Kirkpatrick J, Milligan M, et al.
Graded Prognostic Assessment (GPA) for Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: Initial Report of the Small Cell Lung Cancer GPA and Update of the Non-Small Cell Lung Cancer GPA Including the Effect of Programmed Death Ligand 1 and Other Prognostic Factors.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022;114(1):60-74.
- Truc G, Martin E, Mirjolet C, Chamois J et al.
The role of whole brain radiotherapy with hippocampal-sparing.
Cancer Radiother. 2013 ; 17 : 419-423.
- 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 : 387-395.