

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 PD-L1 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)
	<i>EGFR</i> and <i>ALK</i>	Both negative or unknown	<i>EGFR</i> or <i>ALK</i> 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 PD-L1.

Radiothérapie

(Latorzeff, 2016)

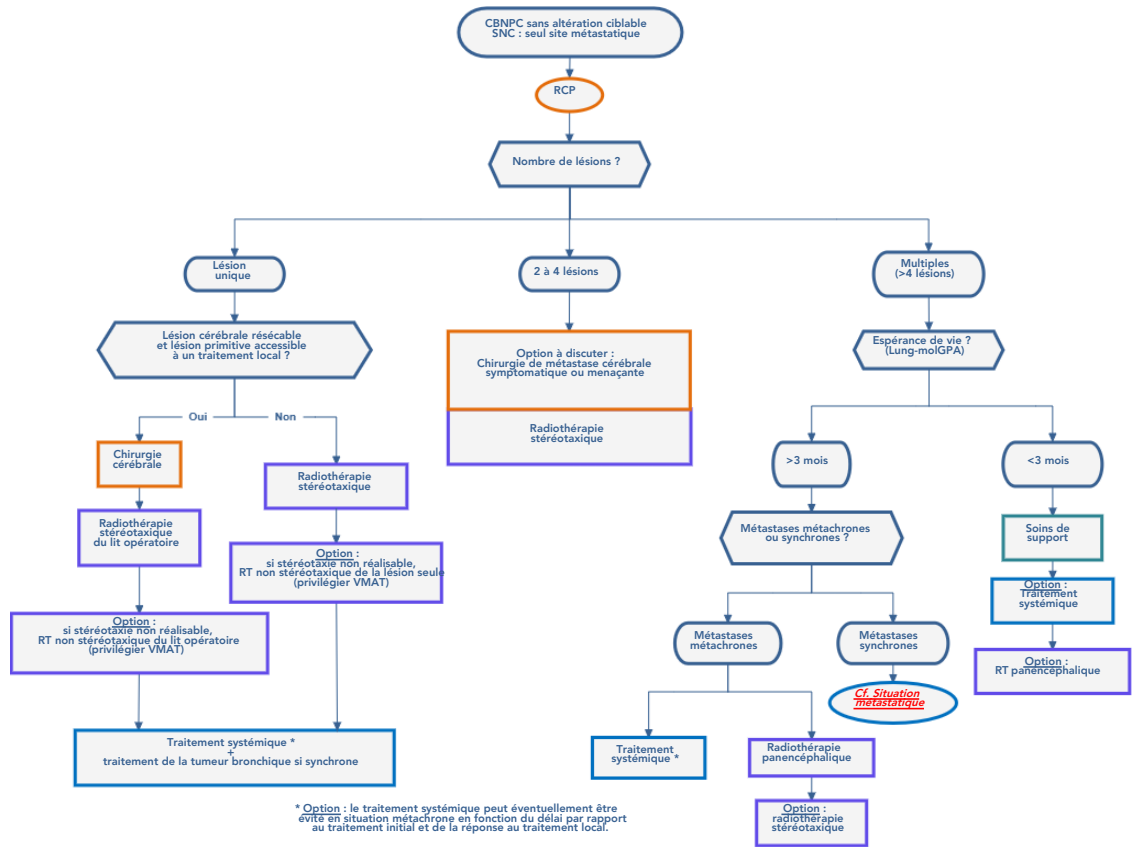
- **Technique à privilégier : radiothérapie stéréotaxique :**
 - Technique d'irradiation de haute précision (inframillimétrique) consistant à délivrer de fortes doses dans un petit volume, avec un gradient de dose, tout en limitant l'irradiation des tissus sains.
 - Elle est généralement réalisée entre 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

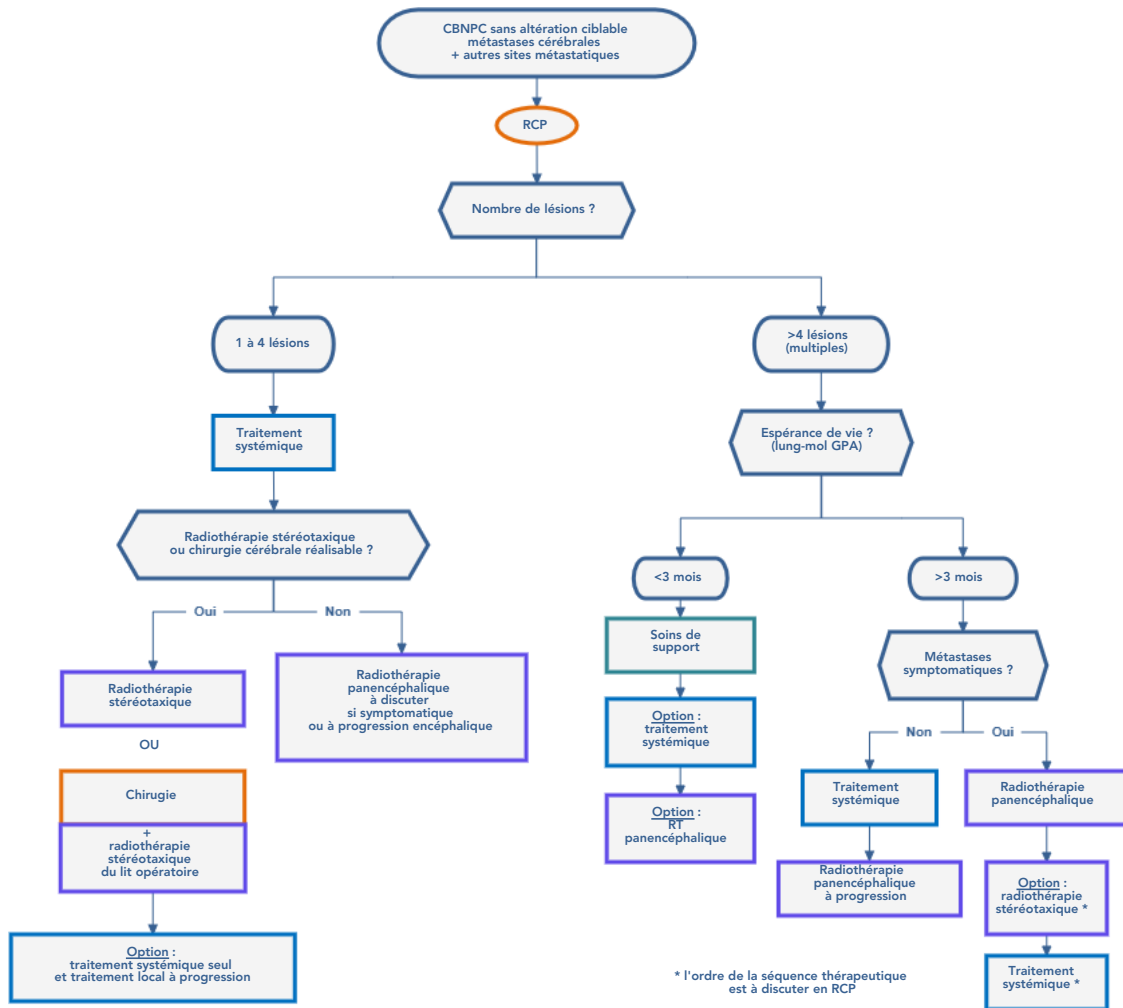
- La chimiosensibilité des métastases cérébrales est documentée, les molécules passant la barrière hémato-encéphalique étant à privilégier.
- La place du traitement systémique dans la prise en charge des métastases cérébrales est augmentée grâce à l'arrivée des thérapies ciblées chez les patients avec 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

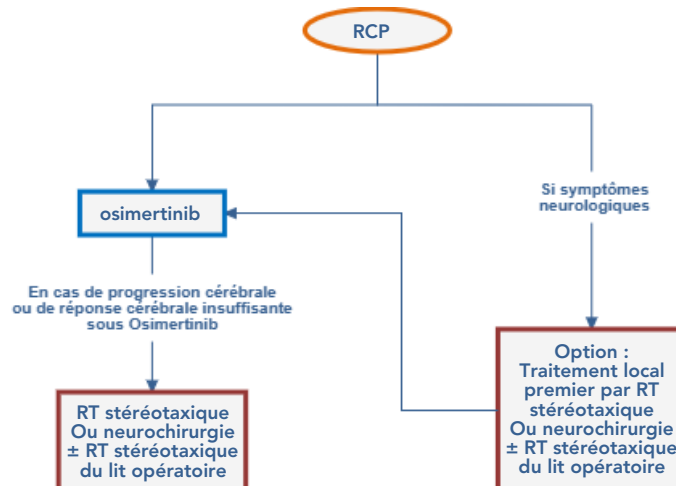
3.1. CBNPC sans altération ciblable : situation oligométastatique (cerveau : seul site métastatique)



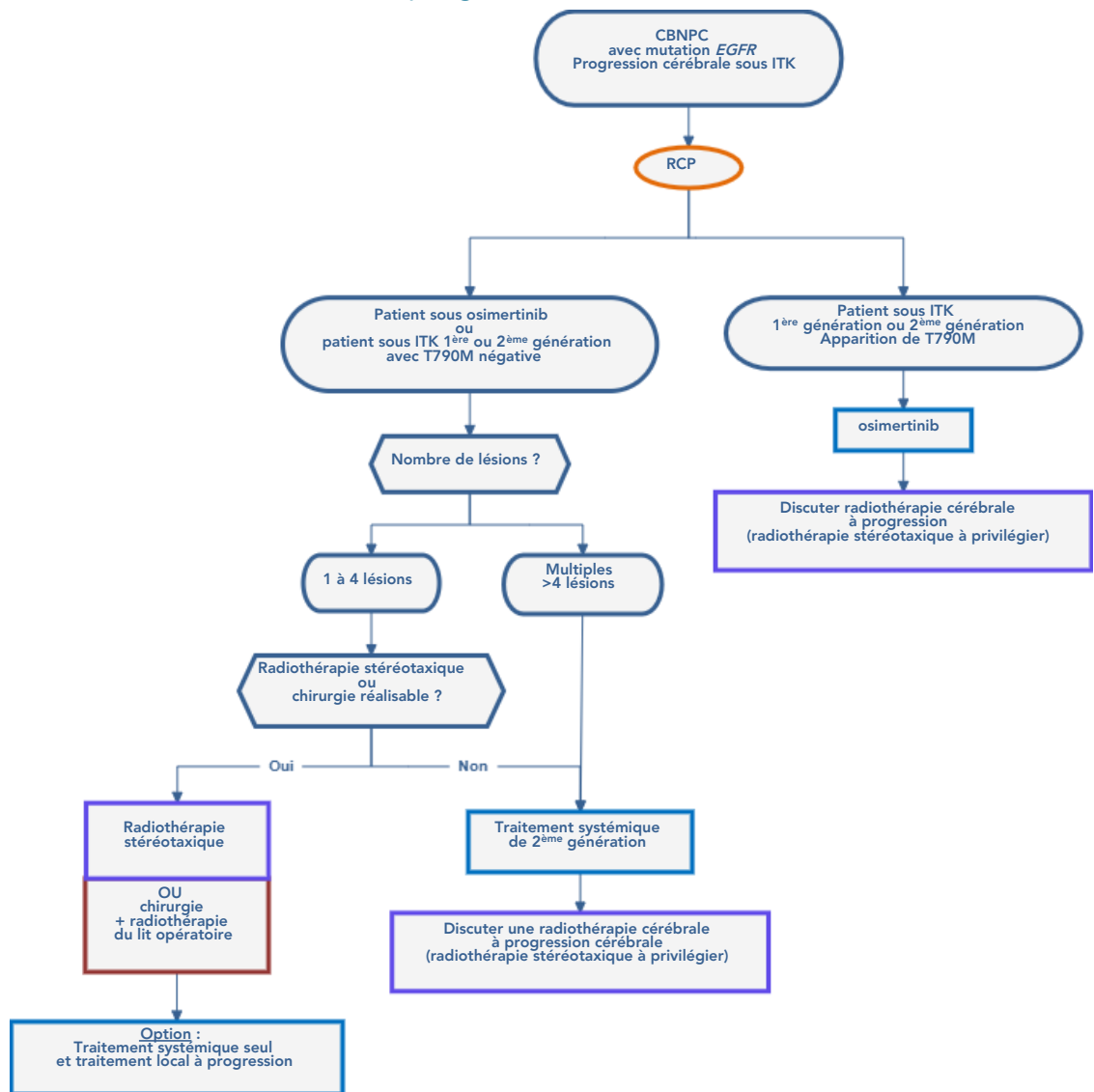
3.2. CBNPC sans altération ciblable : situation multi-métastatique (existence d'autres sites métastatiques que le cerveau)



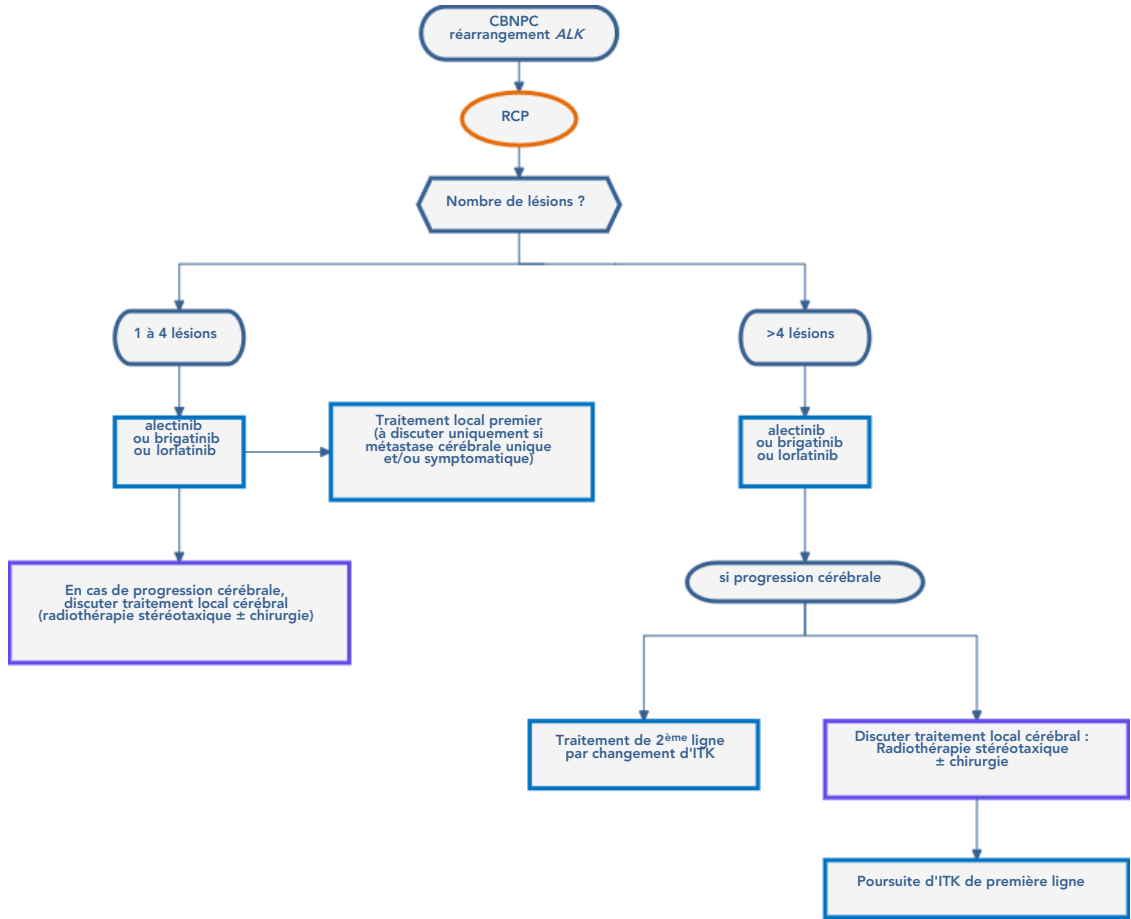
3.3. CBNPC avec mutation *EGFR* : prise en charge inaugurale



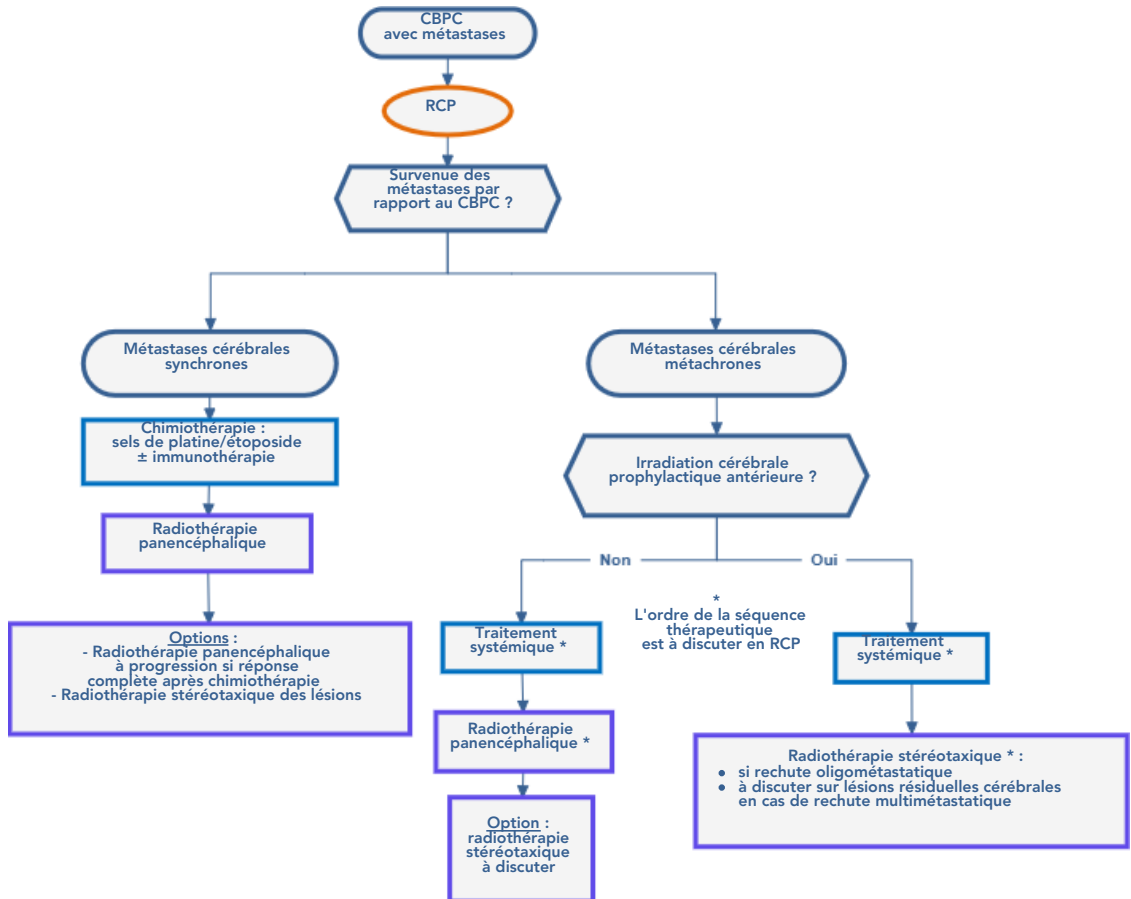
3.4. CBNPC avec mutation *EGFR* et progression sous ITK



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.
- 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.
- 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.