



REFERENTI EL REGIONAL 2006

NEURO-ONCOLOGIE

PARTIE METASTASES CEREBRALES

**STRATEGIES DE DIAGNOSTIC,
DE TRAITEMENT ET DE SURVEILLANCE**

Texte validé le 20 janvier 2006

Ce document a été rédigé et validé le **20 janvier 2006 à Nantes.**

Rédacteurs

- **Dr Bernard Isabelle**, Centre Hospitalier Cholet
- **Dr Campone Mario**, Centre René Gauducheau – Nantes
- **Dr Douadi-Gaci Zineb**, Centre Catherine de Sienne – Nantes
- **Dr Jadaud Eric**, Centre Paul Papin – Angers
- **Dr Loussouarn Delphine**, CHU Nantes
- **Dr Menegalli Dominique**, CHU Nantes
- **Pr Menei Philippe**, CHU Angers
- **Dr Michalak-Provost Sophie**, CHU Angers

ONCO - Pays de la Loire

Réseau de santé régional de cancérologie

QUORUM NEURO-ONCOLOGIE POUR LES R.C.P.

Est **obligatoire**, la présence d'au moins un :

- neurochirurgien
- oncologue (médical ou radiothérapeute)
- anatomopathologiste

METASTASES CEREBRALES

LEXIQUE

- RPA = Recursive Partitioning Analysis (c'est une classification des patients selon différents facteurs pronostiques d'ailleurs cités dans le référentiel, annexe 2)
- SRS = Stereotactic Radio Surgery (ou « radiochirurgie » plus communément)
- CL = Contrôle Local
- MS = Médiane de Survie
- MC = Métastase Cérébrale
- IK = Index de Karnofski (en %) cité autrement « KPS score »
- IET = Irradiation de l'Encéphale en Totalité
- TMZ = Témzolomide
- EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor (récepteur à l'EGF)
- HCSRT = Hypofractionated Conformal Stereotactic Radio Therapy (radiothérapie stérotaxique hypofractionnée)
- SCLC = Squamous Cell Lung Cancer (cancer bronchique à petites cellules)
- RC = Rémission Complète

I. Généralités

- 20 à 45 % des patients ayant un cancer auront une ou plusieurs métastases cérébrales (MC). Elles représentent 30 à 40% des tumeurs cérébrales de l'adulte ^{1,2}.
- 80 % sont sus-tentorielles, 15 % sous-tentorielles, 5 % lepto-meningées.
- Leur pronostic est variable, allant de quelques semaines à plus d'un an, selon différents facteurs séparant les patients en 3 groupes RPA ^{3, 4} : **âge** (< 65 ans), **IK** (< 70 %), topographie et nombre MC, histologie et **contrôle du cancer primitif, autres sites métastatiques**. Pour certains auteurs s'y ajoutent en cas de cancer du sein ou de cancer bronchique non à petites cellules l'intervalle entre le diagnostic du cancer primitif et celui des MC ⁵.
- Lors du diagnostic de MC, on retrouve dans 75 % des cas d'autres sites métastatiques.
- Le cancer primitif est bronchique (40 à 50 %), mammaire (15 à 25 %), colo-rectal (6 %), rénal (5 à 10 %), cutané (mélanome (5 à 20 %), ou inconnu (15 à 20 %) ^{1,2}.
- La moitié des décès ne sont pas d'origine neurologique.
- Lorsqu'un traitement (non limité à une corticothérapie) est possible, l'amélioration neurologique post-thérapeutique est maintenue une fois sur deux jusqu'au décès ^{3,6}.

II. Traitements et médianes de survie

La médiane de survie (MS) varie selon les possibilités thérapeutiques :

- Abstention : 1 mois.
- Corticoïdes, anti-épileptiques : 2 à 3 mois.
- Radiothérapie exclusive ^{7, 8, 9, 10, 11, 12} : 4 à 6 mois avec 50 % de contrôle local (CL). La MS est indépendante de la dose totale délivrée et du fractionnement utilisé, mais le risque de démence secondaire augmente si la dose/fraction dépasse 3 Gy et lorsque l'espérance de vie estimée est supérieure à 5 mois ¹³.
La radiosensibilité varie selon l'histologie, et reconnue comme médiocre pour les cancers urothéliaux et quasi nulle avec un fractionnement conventionnel pour les mélanomes ¹⁴.

- Chirurgie ^{15, 16, 17, 18, 19, 20, 21} : 6 à 12 mois . Elle permet d'obtenir un diagnostic histologique (11% de faux +).
- Chimiothérapie systémique ^{9, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28}, Inhibiteurs de l'EGRF ²⁹, radiosensibilisants ^{30, 31, 32, 33, 34} : ils n'apportent pas de bénéfice en survie / RTE exclusive. En cas de chimiosensibilité probable (tumeurs germinales, lymphomes), une chimiothérapie permet de différer la radiothérapie.
- Chimiothérapie in situ (gliadel) : bénéfice possible sur le CL, voire en survie ^{35, 36}. A évaluer en phase III.

☞ **En pratique**, la prise en charge des MC est rendue parfois difficile par l'hétérogénéité des traitements et multiplicité des filières de soins ³⁷. L'objectif reste, malgré les progrès thérapeutiques réalisés, essentiellement palliatif et doit donc privilégier la **qualité de vie** ⁹.

III. Indications thérapeutiques et recommandations

Elles dépendent des critères pronostiques décrits ci-dessus et du moment de la prise en charge au cours de l'évolution tumorale.

Une prise en charge thérapeutique activiste est recommandée pour tout patient RPA1 avec MC unique.

Les propositions émises le seront en lien avec la RCP d'origine.

☞ **A présenter de principe en RCP de neuro-oncologie** les situations suivantes :

- **MC unique,**
- **MC unique ou multiples d'origine rénale,**
- **MC ≤ 4 et RPA 1**

1) MC unique :

Les données de la littérature nous révèlent les résultats suivants :

- **La chirurgie suivie d'une irradiation de l'encéphale en totalité (IET)** apporte un bénéfice significatif en terme de CL et de MS si IK \geq 70 et en l'absence de métastases extra-cérébrales évolutives^{15, 16, 17, 38} / IET exclusive.
- **Un boost par radiochirurgie (SRS) après IET** améliore le CL et la MS²⁰ / IET exclusive.
- **L'IET post-opératoire précoce** améliore le taux de CL et réduit le taux de décès par échec cérébral^{13, 38} / IET post-opératoire différée à la récurrence.
- **Si cancer primitif = rein ou mélanome : le taux de réponse par SRS est plus élevée que par IET**^{39, 40}.

☞ Les **recommandations** sont en conséquence les suivantes :

- **Chirurgie seule** : patients classés dans RPA 1 et vol. MC < 10 cc (possibilité IET en rattrapage)^{9, 10, 13, 14, 16, 17}.
- **Chirurgie puis IET** : patients classés dans RPA 2 ou 3 (↗ CL sans ↗ MS / chirurgie exclusive^{38, 41}).
- **SRS** : alternative à la chirurgie^{18, 19, 20, 42, 43, 44} ⇨ La chirurgie sera cependant préférée s'il est nécessaire d'obtenir une histologie ou en cas d'urgence fonctionnelle ou vitale, ou bien si la taille de la lésion dépasse 3 à 4 cm.
- **SRS + IET**^{20, 26, 45, 46, 47, 48} : ↗ CL sans ↗ MS / SRS exclusive quelque soit le groupe RPA. Boost par RT conformationnelle si SRS contre-indiquée ou non réalisable
- **Radiothérapie stéréotaxique fractionnée (HCSRT) ± associée à une IET** : si taille MC > 10 cc. L'ajout d'une IET améliore le CL sans augmenter la MS / HCSRT exclusive^{49, 50}.
- **IET exclusive ?** A réserver en cas mauvais pronostic et/ou si l'extension extracérébrale est évolutive⁵¹.
- **Gliadel** post-opératoire ? 100% de CL à moyen terme mais évaluation en cours^{35, 36, 51}.

2) MC multiples :

- **IET** (\pm TMZ si NSCLC, < 60 ans et $IK \geq 90\%$)^{23, 24, 26, 27, 37}.

- **SRS \pm IET** si 1 à 3 MC ?

Le pronostic est corrélé au RPA ; à noter l'absence de bénéfice sur le CL et la survie dans l'essai RTOG 9508^{4, 10, 20, 46, 47, 52}.

- **IET+SRS si moins de 5 MC ?**

↗ CL / IET mais absence de bénéfice en survie si MC multiples^{18, 35, 53}.

- **Chirurgie ?**

A discuter si $N \leq 3$ MC⁵⁴.

3) IET prophylactique :

SCLC en RC : réduit le taux de MC et ↗ la survie^{55, 56, 57}.

4) Récidives :

- **Chirurgie ?**

Elle permet l'obtention d'un diagnostic histologique ; elle augmente la MS et améliore la qualité de vie^{58, 59}.

- **IET différée après échec SRS ?**

CL \approx IET + SRS d'emblée^{60, 61}

👉 Tableau décisionnel

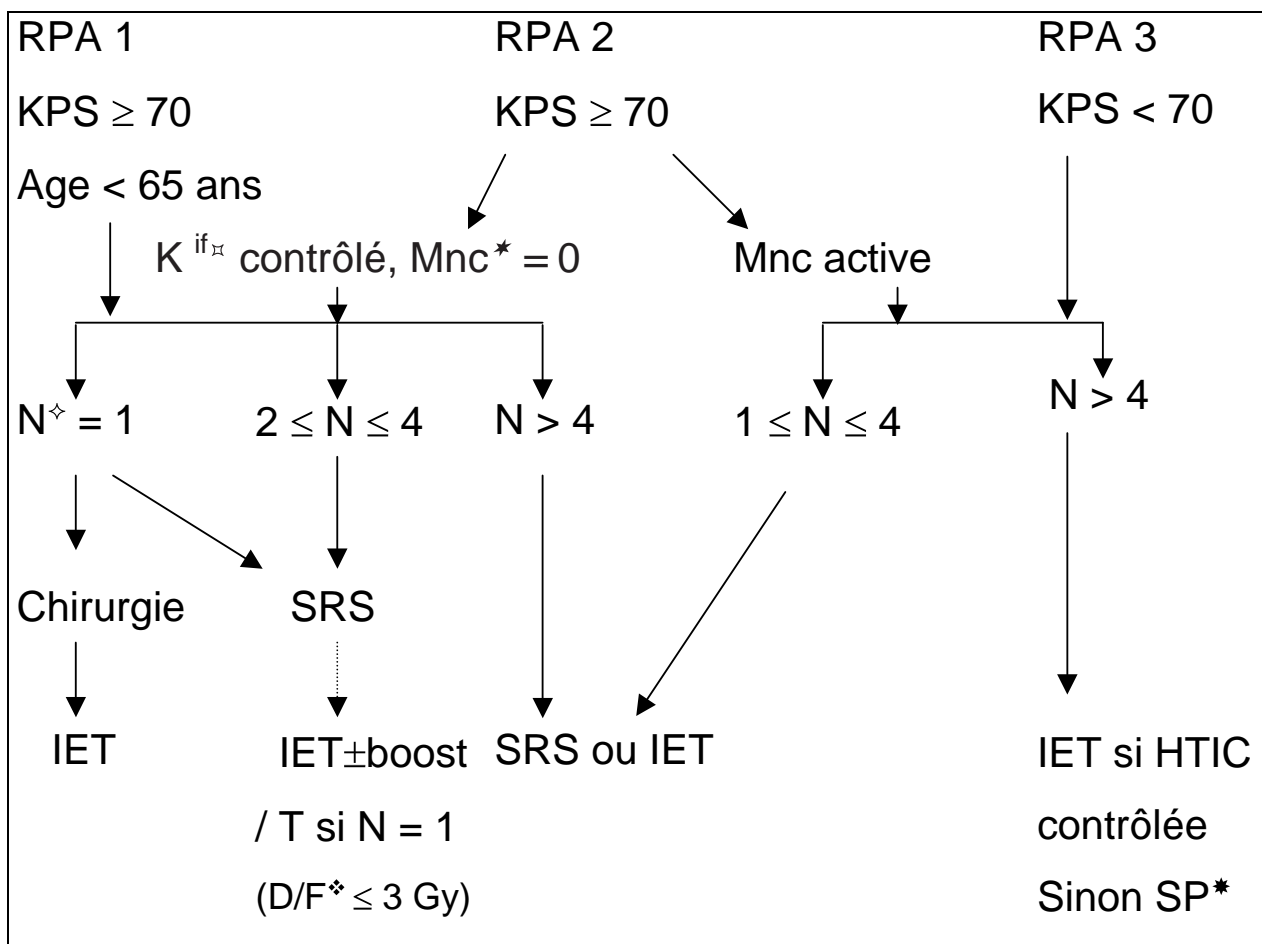
(*) = métastase non cérébrale

(^{pr}) = cancer primitif

(^{*}) = dose par séance

(*) = soins palliatifs

([♦]) = nombre de métastase



IV. Essais phase III en cours

- RTOG - 0320 (IET vs IET + TMZ, vs IET + IRESSA) pour NSCLC et 1 à 3 MC.
- ACOSOG -Z- 0300 (SRS vs SRS + IET) : cloturé précocément pour recrutement insuffisant.
- SMART : IET vs IET + MGd (NSCLC)
- ENRICH : IET vs IET + RSR13 (sein).
- Schering-Plough-P03247 : IET vs IET + TMZ (NSCLC).
- EORTC 22952-26001 : Chir ou SRS \pm IET pour Nombre MC = 1-3.

V. Annexes

✓ Annexe 1 : Score index pour la radiochirurgie^{6, 39}

score	Age (ans)	IK (%)	Statut K ^{lf}	V max (cm ³)	N	Total	MS (mois)
0	≥ 60	≤ 50	↗	>13	≥ 3	1-3	2.9
1	51-59	51-70	↔ ou ↘	5-13	2	4-7	7
2	≤ 50	>70	RC	<5	1	8-10	31.4

✓ **Annexe 2 : Groupes RPA** ^{3, 7, 12}

Groupe I	IK \geq 70% + âge < 65 ans + absence de métastase extra-crânienne + tumeur primitive contrôlée
Groupe II	autres que I et III
Groupe III	IK < 70%

✓ **Annexe 3 : Médiane de survie en fonction du RPA**

RPA	MS (mois)
I	
<i>MC unique</i>	13.5
<i>MC multiples</i>	6
II	
<i>MC unique</i>	8.1
<i>MC multiples</i>	4.1
III	2.3

VII. Références bibliographiques

- 1 Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB : Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988 ; 45 : 741-44
- 2 Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH et al : Brain metastases : histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996 ; 78 : 1781-88
- 3 Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al : Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 37 : 745-51
- 4 Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA et al : Radiosurgery for brain metastases : a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 46 : 1155-61
- 5 Pieper DR, Hess KR, Sawaya RE et al : Role of surgery in treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997 ; 4 : 481-90
- 6 Lagerwaard FJ, Nowak PJ, Eijfenboom WM, et al : Identification of prognostic factors in patients with brain metastases : A review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 43 : 795-803
- 7 Lutterbach J, Bartelt S, Ostertag C : Long-term survival in patients with brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002 ; 128 : 417-25
- 8 Metha MP, Khuntia D : Current Strategies in whole- brain radiation therapy for brain metastases. *Neurosurgery* 2005 ; 57 (5 Suppl) : S33-44
- 9 Langer CJ, Metha MP : Current Management of Brain Metastases, With a Focus on Systemic Options. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6207-19
- 10 Kaal ECA, Niël CGJH, Vecht CJ : Therapeutic management of brain metastases. *Lancet Neurol* 2005 ; 4 : 289-98
- 11 Kepka L, Cieslak E, Bujko K, Fijuth J, Wierzchowski M : Results of the whole-brain radiotherapy for patients with brain metastases from lung cancer : the RTOG RPA intra-classes analysis. *Acta Oncol* 2005 ; 44 : 389-98
- 12 Borgelt B, Gelbert R, Kramer S, et al : The palliation of brain metastases : Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980 ; 6 : 1-9
- 13 Patchell RA, Regine WF : The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2003 ; 2 : 111-15
- 14 Nieder C, Berberich W, Schnabel K : Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 39 : 25-30
- 15 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al : A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Eng J Med* 1990 ; 322 : 494-500
- 16 Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP et al : A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patient with single cerebral metastases. *Cancer* 1996 ; 78 : 1470-76
- 17 Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al : Treatment of single brain metastases : Radiotherapy alone or combined with neurosurgery ? *Ann Neurol* 1993 ; 33 : 583-90
- 18 Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al : Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 : 427-34
- 19 Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S, et al : Randomized treatment of brain metastases with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 (suppl ; abstr 7) : 114
- 20 Andrews DW, Scott C, Sperduto PW, et al : Phase III randomized trial comparing whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases : Results of the RTOG 9508 trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 1665-73
- 21 Modha A, Shepard SR, Gutin PH : Surgery of brain metastases – Is there still a place for it ? *J Neurooncol* 2005 ; 75 : 21-9
- 22 Postman PE, Haaxma-Reiche H, Smith EF, et al : Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer : comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy : a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3400-08

- 23** Antonadou D, Paraskevaïdis M, Sarris G, et al : Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3644-50
- 24** Verger E, Gil M, Yaya R, et al : Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases : a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 61 :185-91
- 25** Mornex F, Thomas L, Mohr P, et al : A prospective randomized multicentre phase III of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003 ; 13 : 97-103
- 26** Peereboom DM : Chemotherapy in brain metastases. *Neurosurgery* 2005 ; 57 (suppl) : S54-65
- 27** Antonadou D, Coliarakis N, Paraskevaïdis M, et al : Whole brain radiotherapy alone or in combination with temozolomide : a phase III study. *Neurooncol* 2002 ; 4 (abstr) : S4
- 28** Robinet G, Thomas, P Breton JL, et al : Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in operable metastases of non-small-cell lung cancer. Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol* 2001 ; 12 : 59-67
- 29** Ceresoli GL, Cappuzzo F, Gregorc V, et al : Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer : A prospective trial. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 1042-47
- 30** Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CHJ, et al : Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2529-36
- 31** Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al : Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium : Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 157-65
- 32** Suh JH : A phase 3, randomized, open-label, comparative study of standard whole brain radiation therapy (WBRT) with supplemented oxygen(O₂), with or without RSR13, in patients with brain metastases. *Neurooncology* 2003 ; 5 : 345-46
- 33** Philipps TL, Scott CB, Liebel SA, et al : Results of a randomized comparison of radiotherapy and bromodeoxyuridine with radiotherapy alone for brain metastases : Report of RTOG trial 89-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 33 : 339-48
- 34** Stea B, Suh J, Shaw E, et al : Efaproxiral (EFAPROXYN) as an adjunct to whole brain radiation therapy for the treatment of brain metastases originating from breast cancer : updated survival results of the randomized REACH (RT-009) study. *Breast Cancer Res Treat* 2004 ; 88 (suppl 11) : abstr 4046
- 35** Mehta MP, Khuntia D : Current strategies in whole-brain radiation therapy for brain metastases. *Neurosurgery* 2005 ; 57 : S4-33-S4-44
- 36** Brem S, Staller A, Wotoczeck-Obadia M : Interstitial chemotherapy for local control of CNS metastases. *ASCO* 2004 (abstr)
- 37** Ewend MG, Elbabaa S, Carey LA : Current treatment paradigms for the management of patients with brain metastases. *Neurosurgery* 2005 ; 57 (suppl) : S66-77
- 38** Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF : Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain : a randomized trial. *JAMA* 1998 ; 280 :1485-89
- 39** Brown PD, Brown CA, Pollock BE et al : Stereotactic radiosurgery for patients with « radioresistant » brain metastases. *Neurosurgery* 2002 ; 51 : 656-65
- 40** Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford D et al : A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 28 : 797-802
- 41** Regine WF, Rogozinska A, Kryscio RJ et al : Recursive partitioning analysis classifications I and II : applicability evaluated in a randomized trial for resected single brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2004 ; 27 : 505-09
- 42** O'Neill BP, Iturria NJ, Linf MJ et al : A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 :1169-76
- 43** Nam TK, Lee JI, Jung YJ, et al : Gamma knife surgery for brain metastases in patients harboring four or more lesions : survival and prognostic factors. *J Neurosurg* 2005 ; 102 (suppl) : 147-50
- 44** McDermott MW, Sneed PK : Radiosurgery in metastatic brain cancer. *Neurosurgery* 2005 ; 57 (suppl) : S45-53

- 45** Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, et al : A multi-institutional review of radiosurgery alone versus radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53 : 519-26
- 46** Aoyama H, Shirato H, Nakagawa K, et al : Interim report of the JRSOG99-1 multi-institutional randomized trial, comparing radiosurgery alone versus radiosurgery plus whole brain irradiation for 1-4 brain metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 ; 23 (abstr) :108
- 47** Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, et al : Radiosurgery for patients with brain metastases : a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 : 426-34
- 48** Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjan A, et al : The impact of whole-brain radiation therapy on the long-term control and morbidity of patients surviving more than one year after gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 1125-32
- 49** Lindvall P, Bergström P, Löfroth PO, et al : Hypofractionated conformal stereotactic radiotherapy alone or in combination with whole-brain radiotherapy in patients with cerebral metastases. *Int J Clin Oncol Biol Phys* 2005 ; 61 : 1460-66
- 50** Chen JC, Petrovich Z, O'Day S, et al : Stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic disease to the brain. *Neurosurgery* 2000 ; 47 : 268-81
- 51** McDermott MW, Sneed PK : Radiosurgery in metastatic brain cancer. *Neurosurgery* 2005 ; 57 (S4) : 45-53
- 52** Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, et al : Radiosurgery for the treatment of brain metastases : estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 60 : 218-24
- 53** Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RR et al : Stereotactic radiosurgery for the definitive noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 : 34-40
- 54** Bindal RK, Sawaya RE, Leavens ME et al : Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993 ; 79 : 210-16
- 55** Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al : Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 476-84
- 56** Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al : Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer : a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001 ; 1 : 5
- 57** Cao KJ, Huang HY, Tu MC, Pan GY : Long term results of prophylactic cranial irradiation for limited-stage small-cell lung cancer in complete remission. *Chin Med* 2005 ; 118 : 1258-62
- 58** Arbit E, Wronski M, Burt M et al : The treatment of patients with recurrent brain metastases : a retrospective analysis of 109 patients with non small cell lung cancer. *Cancer* 1995 ; 76 : 765-73
- 59** Bindal RK, Sawaya RE, Leavens ME et al : reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 1995 ; 83 : 600-4
- 60** Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM et al : Radiosurgery for brain metastases : is whole brain radiotherapy necessary ? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 43 : 549-58
- 61** Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL et al : Survival and pattern of failure in brain metastases treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002 ; 97 : 499-506*