

Mise à jour
2021

Métastases cérébrales

**7^{ème}
édition**



**Référentiels Auvergne Rhône-Alpes
en oncologie thoracique**

Dr. Emilie Perrot
Coordinatrice

Dr. Etienne Martin – Pr. Pierre Fournel
Et le comité de rédaction de l'édition 2021

Une édition



Sous licence *Creative Commons* BY-NC-ND 4.0

SOMMAIRE

→ Ce sommaire est interactif : cliquez sur les titres pour accéder à la page. Cliquez sur « SOMMAIRE » en haut de page pour revenir au sommaire.

SOMMAIRE	2
GROUPE DE TRAVAIL METASTASES CEREBRALES	4
COMITE DE RÉDACTION	5
INTRODUCTION	6
ABREVIATIONS	6
INDEX PRONOSTIQUES	7
1. L'index DS-GPA (disease specific-graded prognostic assessment)	7
2. L'index Lung-molGPA (Lung-molecular-graded prognostic assessment).....	8
BILAN PRE-THERAPEUTIQUE	9
MOYENS THERAPEUTIQUES	9
1. Exérèse chirurgicale.....	9
2. Radiothérapie	10
2.1 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS)	10
2.2 Irradiation encéphalique totale (IET)	11
3. Traitement systémique :.....	11
CBNPC	12
1. Traitement des métastases métachrones ou synchrones en situation oligométastatique (stades IV M1b, cerveau seul site métastatique) avec tumeur pulmonaire accessible à un traitement local :.....	12
1.1. Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 4	12
1.2. Localisations multiples (plus de 4 métastases)	13
2. Traitement des métastases cérébrales synchrones en situation multi-métastatique pour les CBNPC sans mutation de l'EGFR ni réarrangement de ALK ou ROS 1	14
2.1. Métastase unique ou nombre de métastase ≤ 4	14
2.2. Nombre de métastases cérébrales > 4.....	15
3. CBNPC avec mutation de l'EGFR.....	18
3.1. PEC avec MC inaugurales, au diagnostic	18
3.2. Progression cérébrale sous ITK (apparition de MC ou progression de MC préexistantes).....	19
3.3. Traitement concomitant par radiothérapie cérébrale et ITK de l'EGFR.....	19
4. CBNPC avec réarrangement de ALK.....	20
4.1. Traitement par ITK.....	20
4.2. Progression cérébrale sous ITK.....	21
CBPC	22
1. Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 3 en situation métachrone.....	22
2. Localisations multiples (plus de 3 métastases) en situation métachrone	23
3. Situations synchrones oligométastatiques et multimétastatiques.....	23
ARBRES DECISIONNELS	25

1. CBNPC sans altération ciblable En situation OLIGO-METASTATIQUE (cerveau seul site métastatique) et metachrone	25
2. CBNPC sans altération ciblable en situation MULTI-METASTATIQUE (existence d'autres sites métastatiques que le cerveau).	26
3. CBNPC avec mutation EGFR en situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE, prise en charge inaugurale	27
4. CBNPC avec mutation EGFR En situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE, en progression cérébrale sous ITK.....	28
5. CBNPC avec réarrangement ALK en situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE, prise en charge inaugurale	29
6. Cancers à PETITES cellules en situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE.....	30
REFERENCES	31
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS.....	35
MENTIONS LEGALES	36

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 Etienne Martin

Département de radiothérapie
Centre Georges François Lerclerc, Dijon.

Dr Pierre Fournel

Institut de cancérologie de la Loire.

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 AURA

Dr. ARCHINARD Camille, Lyon
Dr. AVRILLON Virginie, Lyon
Dr. BARANZELLI Anne, Chambéry
Dr. BAYLE BLEUEZ Sophie, St Etienne
Dr. BEAUFILS Fabien, Lyon
Dr. BELLIERE Aurélie, Clermont-Ferrand
Dr. BOMBARON Pierre, Lyon
Dr. BOSSET Matthieu, Valence
Dr. BOUSSAGEON Maxime, Lyon
Pr. BREVET Marie, Lyon
Dr. BRUN Philippe, Valence
Dr. CHALABREYSSE Lara, Lyon
Dr. CHALBET Sophie, Valence
Pr. CONFAVREUX Cyrille, Lyon
Pr. COURAUD Sebastien, Lyon
Dr. DANHIER Serge, Chambéry
Dr. DARRASON Marie, Lyon
Dr. DE LA ROCHE Eric, Lyon
Dr. DEMIR Sarah, Lyon
Dr. DESAINTJEAN Charène, Lyon
Dr. DUBRAY-LONGERAS Pascale, Clermont- Ferrand
Dr. DUPONT Clarisse, Lyon
Dr. DURUISSEAU Michael, Lyon
Dr. FALCHERO Lionel, Villefranche
Dr. FILAIRE Marc, Clermont- Ferrand
Dr. FONTAINE-DELARUELLE Clara, Lyon
Pr. FOURNEL Pierre, Saint-Etienne
Dr. FOURNERET Philippe, Chambéry
Dr. FREY Gil, Grenoble
Dr. GALVAING Géraud, Clermont-Ferrand
Dr. GAUTHIER Florent, Lyon
Dr. GERINIERE Laurence, Lyon
Dr. GIBELIN Cécilia, Lyon
Dr. GRIMA Renaud, Lyon
M. GROLLEAU Emmanuel, Lyon
Dr. HERREMAN Chloé, Chambéry
Dr. JANICOT Henri, Clermont-Ferrand
Dr. JEANNIN Gaëlle, Clermont-Ferrand
Dr. JOUAN Mathilde, Lyon
Dr. KIAKOUAMA Lize, Lyon
Pr. LANTUEJOULS Sylvie, Lyon
Dr. LE BON Marielle, Lyon
Dr. LOCATELLI SANCHEZ Myriam, Lyon
Dr. MARICHY Catherine, Vienne
Dr. MARTEL-LAFAY Isabelle, Lyon
Dr. MAS Patrick, Vénissieux
Dr. MASTROIANNI Bénédicte, Lyon
Dr. MAUGUIN Pauline, Lyon
Dr. MAURY Jean Michel, Lyon

Dr. MERLE Patrick, Clermont-Ferrand
Pr. MORO-SIBILOT Denis, Grenoble
Dr. MOULET Isabelle, Lyon
Dr. ODIER Luc, Villefranche sur Saône
Dr. PAULUS Valérie, Valence
Dr. PEROL Maurice, Lyon
Dr. PERROT Emilie, Lyon
Dr. PIERRET Thomas, Grenoble
Dr. RANCHON Florence, Lyon
Dr. SAKHRI Linda, Grenoble
Dr. SANSON Christian, Montbrison
Pr. SOUQUET Pierre-Jean, Lyon
Dr. SWALDUZ Aurélie, Lyon
Dr. TABUTIN Mayeul, Lyon
Dr. TANGUY Ronan, Lyon
Dr. TAVIOT Bruno, Villeurbanne
Dr. TEMPLEMENT Dorine, Annecy
Dr. TEYSSANDIER Régis, Montluçon
Dr. THIBONNIER Lise, Clermont Ferrand
Dr. TISSOT Claire, St Etienne
Dr. TOFFART Anne-Claire, Grenoble
Pr. TRONC François, Lyon

Participants invités des autres régions

Dr. AUDIGIER VALETTE Clarisse, Toulon
Dr. BERNARDI Marie, Aix-en-Provence
Dr. DELCLAUX Bertrand, Troyes
Dr. FAVIER Laure, Dijon
Dr. GROUET Aurélie, Chalon Sur Saone
Dr. KARDEBAI COURECHE Guillaume, Dijon
Dr. MARTIN Etienne, Dijon
Dr. MASCAUX Céline, Strasbourg
Pr. SCHERPEREEL Arnaud, Lille
Pr. ZALCMAN Gérard, Paris

INTRODUCTION

Les cancers bronchiques sont les tumeurs solides les plus pourvoyeuses de métastases cérébrales (MC).

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), on observe :

- Environ 15% de MC inaugurales découvertes au diagnostic, entre 9 et 17% dans une revue récente (1) *Alexander et al.* Ce chiffre a tendance à augmenter grâce à la meilleure détection (imageries plus performantes) et à la recherche plus systématique des MC lors du bilan initial du cancer. Les études récentes retrouvent des taux de MC allant jusqu'à 38% au diagnostic (patients avec réarrangement ALK dans l'étude ALEX (2)) ;
- 40 à 50% de MC au cours du suivi (3) ;
- Les MC sont classiquement plus fréquentes dans les adénocarcinomes que dans les cancers épidermoïdes (3) ;
- Dans les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), elles surviennent dans 70 à 80% des cas au cours du suivi (3).

Les métastases cérébrales 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 tumorale 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) en **situation oligo métastatique : le cerveau est le seul site métastatique de la tumeur bronchique.**
- et enfin les métastases cérébrales **synchrones** en **situation multi métastatique.**
- Enfin, nous aborderons plus particulièrement les situations avec métastases cérébrales chez les patients avec **mutation de l'EGFR ou réarrangement de ALK** dans des paragraphes dédiés.

ABREVIATIONS

Les abréviations suivantes seront utilisées :

MC : métastases cérébrales

RTS : radiothérapie stéréotaxique

IET : irradiation encéphalique totale

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CBPC : cancer bronchique à petites cellules

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

INDEX PRONOSTIQUES

Deux index sont proposés dans la littérature :

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

Il a été publié en 2012 par Sperduto *et al.* (4). 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.

2. L'index Lung-molGPA (*Lung-molecular-graded prognostic assessment*)

Ce nouveau score publié en 2017 (5) 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 1 point dans le score. Ainsi, 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 ce 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 pour les patients avec un CBNPC, surtout chez les patients avec une addiction oncogénique *EGFR* ou *ALK*.

BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

Une imagerie cérébrale doit être systématiquement réalisée lors du bilan inaugural des cancers bronchiques. Il est recommandé d'effectuer une IRM cérébrale plutôt qu'un scanner 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 (6,7). Une étude de 2008 sur 481 CPC montre un taux de MC qui passe de 10% avec une TDM à 24% avec l'IRM (8).

Une TDM cérébrale peut suffire en cas de métastases multiples en situation multi métastatique, si le délai d'obtention du scanner est plus rapide.

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 → Réf. CBNPC).

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 (avec injection) peut suffire en cas de métastases multiples en situation multi métastatique, si le délai d'obtention du scanner est plus rapide.

MOYENS THERAPEUTIQUES

1. Exérèse chirurgicale

Malgré des progrès majeurs dans les traitements systémiques et les techniques de radiothérapie, la résection neurochirurgicale demeure un outil primordial dans le traitement des métastases cérébrales (MC). Ceci est particulièrement vrai pour les métastases cérébrales uniques, accessibles, et à distance des zones fonctionnelles.

Des guidelines actualisées en 2019 ont été rédigées par l'association américaine des neurochirurgiens (9). Ainsi, 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 de grande taille pour lesquelles un traitement combiné par chirurgie + radiothérapie stéréotaxique (RTS) est probablement préférable à une RTS seule lorsqu'il est possible.
- pour les lésions de la fosse cérébrale postérieure, à fortiori en cas de lésion symptomatique avec hypertension intracrânienne.
- Une recherche d'anomalie moléculaire ciblable et une recherche du statut PDL1 doit être réalisée sur la pièce opératoire.

N.B : Trois études princeps mais anciennes (datant des années 90) ont randomisé chirurgie + IET versus IET seule. Les deux premières (10,11) ont conclu à une augmentation de la survie globale de 2 à 6 mois et à une diminution des récives avec la chirurgie. La troisième (12) était négative mais les patients n'avaient pas d'IRM préopératoire et étaient en moins bon état général (KPS sup à 50%).

2. Radiothérapie

2.1 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS)

Technique d'irradiation permettant de délivrer de fortes doses de radiothérapie en peu de fractions avec un important gradient de dose afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique (13).

La RTS peut être réalisée :

- Soit en 1 séance : radiothérapie mono fractionnée aussi appelée « radiochirurgie »,
- Soit en plusieurs séances (2 à 10) : 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)

Une surveillance rapprochée par IRM régulière est préconisée après une RTS (13).

2.1.1 La RTS peut être le principal traitement de la métastase

Dans ce cas elle est classiquement indiquée lorsque le nombre de lésions est inférieur ou égal à 4, mais peut être envisagée pour un nombre plus important de lésions au cas par cas.

De manière consensuelle, les métastases de taille \leq à 3 cm et $>$ à 5mm peuvent être traitées en conditions stéréotaxiques (14). La RTS peut être réalisée pour des lésions plus volumineuses au cas par cas.

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 (15) (16). Une revue Cochrane est parue en 2018 pour comparer RTS vs chirurgie pour les MC uniques (chirurgie vs RTS (17)) : seuls 85 patients ont été trouvés dans la base de données et aucune différence n'a été mise en évidence sur ce petit nombre de patients concernant la survie globale ou de la PFS.

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

L'essai prospectif de Yamamoto *et al.* publié en 2014 (18) 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. Les données matures de ce même essai ont été publiées fin 2018 (19) avec un recul 60 mois pour le sous-groupe des patients avec primitif pulmonaire non à petites cellules (784 patients): la survie globale et les effets secondaires sont les mêmes dans les groupes avec 2 à 4 et avec 5 à 10 métastases avec un volume total cumulé qui va jusqu'à 15 cm³. Ces résultats incitent à irradier en RTS des patients avec plus de 4 métastases, au cas par cas et après discussion en RCP.

Par ailleurs le volume total cumulé des métastases cérébrales (exprimé en millilitres ou cm³) devient de plus en plus utilisé pour décider de la possibilité ou non d'une RTS, avec différentes valeurs seuils proposées dans la littérature : pas plus de 7 cm³ (soit une sphère de 2,4 cm de diamètre) dans les guidelines de l'association américaine des neurochirurgiens (9) pas plus 15 cm³ dans l'étude de Yamamoto *et al.* (18) et pas plus de 30cm³ dans le référentiel Anocéf (20) (soit une sphère de 3,9 cm de diamètre).

L'IET en complément après traitement par RTS n'est pas recommandée : L'étude Alliance publiée en 2016 (21) a confirmé de nouveau ces données : l'IET après traitement local par RTS 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.

2.1.2 La RTS peut aussi être utilisée comme traitement adjuvant après neurochirurgie pour irradiation du lit opératoire.

Plusieurs études récentes montrent que la RTS du lit opératoire améliore le contrôle local après chirurgie. Une étude de 2017 de Mahajan *et al.* (22) vient conforter cette recommandation : étude randomisée qui compare chez 132 patients neurochirurgie seule versus chirurgie + RTS de la cavité d'exérèse avec un meilleur contrôle local mais aucune différence de survie globale. Ceci est également la conclusion de la méta analyse de Lamba *et al* (23). La RTS après chirurgie doit être privilégiée par rapport à l'IET : plusieurs études montrent une amélioration du contrôle local et une diminution du risque d'apparition d'autres métastases cérébrales après traitement local grâce à l'IET mais sans augmentation de la survie et avec une détérioration possible des fonctions cognitives et de la qualité de vie (24)(25)(23)(26). On précise d'ailleurs que ni la RTS, ni l'IET utilisées en post opératoire n'améliorent la survie globale des patients dans ces différentes études (24)(25)(23).

2.2 Irradiation encéphalique totale (IET)

Elle est désormais utilisée essentiellement pour le traitement des MC multiples (plus de 4) dans certaines situations métachrones ou synchrones. Deux schémas sont principalement utilisés :

- 30 Gy en 10 fractions (schéma classique)
- 37,5 Gy en 15 fractions (schéma optimisé pour diminuer le risque de complication tardive)
Une étude de phase 3 a été publiée cette année, comparant chez 92 patients le schéma 37,5 Gy/15fr versus 30 Gy/10fr en situation adjuvante après chirurgie d'exérèse (27). Il n'y a pas de bénéfice démontré en termes d'efficacité et de diminution des troubles cognitifs du schéma en 15 fractions.
- L'épargne hippocampique est une technique qui a montré son intérêt pour la diminution des troubles cognitifs liés à l'irradiation encéphalique totale (26). Elle doit être discutée en cas d'IET chez des patients oligométastatiques, en bon état général, et pour l'ICP chez les patients avec un cancer à petites cellules. Plusieurs études randomisées sont en cours afin d'évaluer le bénéfice de cette technique (étude PREMIER pour IPC et cancer à petites cellules (28) ; et étude NRG oncology CC001 (NCT02360215) évaluant l'épargne hippocampique quel que soit le primitif).
L'étude de phase III NRG Oncology CC001 ayant inclus 518 patients (dont 60% de primitif pulmonaire) a montré une réduction de 26 % des troubles cognitifs à 6 mois, sans différence en termes de contrôle carcinologique (29).
L'étude de phase III PREMIER, évaluant l'épargne hippocampique pour l'IPC des cancers à petites cellules, a été présentée à l'ASTRO 2020. Celle-ci permet une réduction du risque de troubles de mémoire à 3 et 6 mois (5 fois moins).

3. Traitement systémique :

L'importance du traitement systémique dans la prise en charge des métastases cérébrales a beaucoup augmenté avec l'arrivée de nouvelles drogues de chimiothérapie, puis des thérapies ciblées chez les patients avec addiction oncogénique, puis de l'immunothérapie.

Il sera systématiquement proposé soit avant le traitement local, soit après en fonction des situations. 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 lorsqu'il est possible, mais le traitement systémique est parfois la seule thérapeutique de prise en charge des MC. (Cf. référentiels CBNPC et CPC). Les différentes situations seront détaillées dans la suite du document.

CBNPC

1. Traitement des métastases métachrones ou synchrones en situation oligométastatique (stades IV M1b, cerveau seul site métastatique) 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 les métastases cérébrales sont **synchrones en situation oligométastatique** : la tumeur bronchique (synchrones) 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 (5).

1.1. Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 4

1.1.1 Traitement local cerebral

- Pour les situations de métastase unique :
 - **Exérèse chirurgicale*** : Lorsqu'elle est possible, l'exérèse chirurgicale des métastases uniques est recommandée à fortiori en situation métachrone ou oligométastatique, suivie d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire* (**option privilégiée** par rapport à l'IET)(24) (22)(23).
Une recherche des biomarqueurs doit être réalisée, sur les prélèvements biopsiques et /ou sur l'ADN tumoral circulant.
 - **Radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS)*** : La RTS est doit être systématiquement proposée dans cette situation lorsque la chirurgie n'est pas l'option retenue.
L'IET 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.
 - **IET*** : elle est optionnelle et à réserver aux rares lésions uniques ne pouvant bénéficier ni d'une chirurgie ni d'une RTS. Dans cette situation, l'épargne hippocampique est à discuter.
- Pour les situations avec 2 à 4 métastases :
 - **La RTS*** de toutes les lésions est l'option à privilégier dans cette situation.
L'IET 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.
 - **Exérèse chirurgicale*** : un traitement combiné par chirurgie d'une des lésions et RTS du lit opératoire et des autres lésions peut parfois être proposé. Elle 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), à fortiori pour les patients symptomatiques. Une recherche des biomarqueurs doit être réalisée, sur les prélèvements biopsiques et /ou sur l'ADN tumoral circulant.
 - **IET*** : elle est à réserver aux patients ne pouvant pas bénéficier d'une RTS. Dans cette situation, l'épargne hippocampique est à discuter.

* Ces éléments sont détaillés dans le paragraphe « [MOYENS THERAPEUTIQUES](#) »

1.1.2 Traitement systémique adjuvant

Un traitement systémique complémentaire adapté à l'histologie et au PDL1 sera systématiquement discuté en RCP, 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 +/- un TEP scanner 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 4 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 en situation oligométastatique, unique ou de nombre inférieur ou égal à 4, un traitement local cérébral par neurochirurgie suivi d'une RTS du lit opératoire ou par radiothérapie stéréotaxique exclusive doit être proposé. La décision sera prise en RCP (idéalement dédiée) après avis d'un radiothérapeute et d'un neurochirurgien.

- L'IET complémentaire n'est plus recommandée de manière systématique

-Un traitement systémique complémentaire sera discuté en RCP en fonction de l'âge, du PS, des comorbidités, les protocoles étant identiques au référentiel des CBNPC stade 4 en première ligne (Cf. référentiel CBNPC).

- Une recherche d'anomalie moléculaire ciblable sur la pièce opératoire ou ADNt circulant doit être réalisée pour les cancers non-épidermoïdes, ainsi que l'expression de PD-L1 en IHC sur la tumeur.

1.2 Localisations multiples (plus de 4 métastases)

1.2.1 Situations métachrones, pas de tumeur bronchique en place

- **Irradiation Encéphalique in Toto (IET)*** : 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.
- **Radiothérapie en conditions stéréotaxiques RTS*** :
Le nombre de métastases traitées par RTS peut aller au-delà de 4 en fonction de différents critères à discuter en RCP, à fortiori dans cette situation métachrone et chez les patients en bon état général avec score lung-molGPA 3 ou 4.
Plusieurs études prospectives sont en cours pour évaluer IET vs RTS pour les patients ayant plus de 4 MC (30,31).
L'essai prospectif de Yamamoto et coll. publié en 2014 (18) 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. Les données matures de cette étude montrent que la survie et la préservation des fonctions cognitives sont comparable entre les deux groupes (19).

Ce traitement peut donc être discuté en RCP chez les patients en bon état général.

- **Traitements systémiques :**

Un traitement systémique complémentaire adapté à l'histologie et au PDL1 sera systématiquement discuté en RCP, les recommandations étant identiques au référentiel des CBNPC stade 4 en première ligne (cf. référentiel CBNPC).

Les indications d'un traitement systémique varient 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.

Recommandations

-En cas de localisations cérébrales métachrones multiples, une IET est à discuter systématiquement. Une ou une radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être proposée au-delà de 4 lésions chez les patients en bon état général, avec score lungmolGPA 3 à 4.

-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 oligométastatiques cérébrales

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 pour les CBNPC sans mutation de l'EGFR ni réarrangement de ALK ou ROS 1

2.1 Métastase unique ou nombre de métastase ≤ 4

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 :

- **Radiothérapie en conditions stéréotaxiques RTS*** de toutes les lésions. L'IET 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 discutée.
- **Exérèse chirurgicale ***: Elle peut être proposée chez les patients avec une métastase unique, en bon état général avec index lung molGPA 3 à 4, ou encore pour les métastases uniques de la fosse cérébrale postérieure.
- **IET*** : Pour les patients ne pouvant pas bénéficier ni d'une RTS ni d'une chirurgie, L'IET peut être proposée d'emblée chez les patients symptomatiques, ou en cas de progression cérébrale prédominante après traitement systémique.
- **Traitement systémique (détaillé ci-après).**

2.2 Nombre de métastases cérébrales > 4

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

- **Les traitements systémiques :**

Ils peuvent être proposés en première intention, notamment chez les patients pauci ou asymptomatiques.

Les données de la littérature ne recommandent pas de débiter par le traitement systémique ou par la radiothérapie cérébrale (32).

En première ligne thérapeutique et en l'absence d'altération moléculaire, un traitement systémique adapté à l'histologie et au PDL1 sera systématiquement discuté en RCP, les recommandations étant identiques au référentiel des CBNPC stade 4 en première ligne (→ référentiel CBNPC).

Cependant, nous pouvons apporter les précisions suivantes suite à l'analyse des données de la littérature concernant les patients atteints de MC :

CHIMIOThERAPIE :

-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 (33), 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 (→ 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 (34,35). 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 (36) a montré des taux de réponses cérébraux de 61,2% avec carboplatine-paclitaxel-bevacizumab chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïdes en 1^{ère} ligne de traitement avec des métastases cérébrales asymptomatiques. Ces données confirment qu'une chimiothérapie première associée au bevacizumab est une bonne option chez les patients avec MC asymptomatiques, l'IET ou la RTS pouvant être différées.

Traitement par IMMONOTHÉRAPIE :

Il n'y a pas de contre-indication pour les patients avec métastases cérébrales asymptomatiques

- **Nivolumab :**

Les 2 études CheckMate 017 (37) ET CheckMate 057 (38) ont inclus des patients avec métastases cérébrales asymptomatiques et/ou contrôlées. 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 Checkmate 063, 057 et 017 montre l'absence de toxicité sur le SNC et des taux de réponse cérébraux équivalents au docetaxel avec le nivolumab (39).

L'étude Checkmate 227 (40) (nivolumab+ ipilimumab vs nivolumab seul vs chimiothérapie) a montré un bénéfice du bras nivo+ipilimumab intéressant chez les patients avec MC avec un hazard ratio à 0,68 en faveur de cette association chez les patients avec un PDL1 supérieur à 1%.

-Aucune toxicité supplémentaire, notamment neurologique n'a été décrite dans ces études chez les patients avec MC.

○ **Pembrolizumab :**

-une étude 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 (41).

-les résultats d'une étude poolée de tous les patients avec MC issus des études Keynote 001, 010, 024 et 042 (293 patients avec MC sur 3170) a été présentée à l'ESMO en septembre 2019 (non publiée à ce jour¹), montrant un bénéfice du pembrolizumab versus chimiothérapie chez 293 patients avec des MC issus de ces études, HR à 0,78 suggérant une efficacité cérébrale du pembrolizumab chez ces patients, dont la survie globale est d'ailleurs identique à ceux sans MC (19,7 mois dans les deux groupes).

-De plus dans l'étude Keynote 189 (42), 17% des patients avaient des MC asymptomatiques, le bénéfice de l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie (patients ADK tous PDL1) est identique pour les patients avec et sans MC.

-Dans l'étude KEYNOTE 407 comparant chimiothérapie + pembrolizumab à chimiothérapie + placebo dans les cancers épidermoïdes 7% des patients avaient des métastases cérébrales asymptomatiques dans le bras chimio-immuno contre 8,5% dans le bras chimio (43).

-Aucune toxicité supplémentaire, notamment neurologique n'a été décrite dans ces études chez les patients avec MC.

○ **Atezolizumab :**

L'étude OAK (étude de phase 3 randomisée CNPC en 2^{ème} ligne) (44) a retrouvé une différence de survie globale très nette en faveur de l'atezolizumab pour le sous-groupe des patients avec CBNPC et métastases cérébrales : 11,9 mois dans le bras docetaxel vs 20,1 mois dans le bras atezolizumab seul, 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 probablement intéressante de l'atezolizumab chez les patients CBNPC porteurs de métastases cérébrales contrôlées.

Une étude rétrospective a été publiée en 2019 par Hendriks *et al.* (45) regroupant 1025 patients dont 255 patients avec des MC de CBNPC traités par immunothérapies (différents agents dont ipilimumab). Les auteurs concluent à une survie globale identique entre les patients avec et sans MC, à un taux de réponse intracérébral à 27,3% contre 20,6% en ORR global (données chez 73 d'entre eux) et à un effet délétère des corticoïdes. 27,4% étaient sous corticoïdes (donc probablement symptomatiques), sans toxicité neurologique supplémentaire décrite par les auteurs chez ces patients pour qui une analyse spécifique de ces données est en cours.

IMMUNOTHERAPIE ET RADIOTHERAPIE CEREBRALE CONCOMITANTE :

Plusieurs études de phase 2 décrivent l'utilisation de l'immunothérapie avec RT stéréotaxique cérébrale concomitante pour des patients atteints de MC de mélanomes malins, avec des taux de réponse intéressants et l'absence de toxicité neurologique supplémentaire décrite (368 patients issus de 10 études rétrospectives différentes, Tallet *et al.* (46)). Il s'agit cependant d'études de phase 2 avec un petit nombre de patients. Peu de données existent pour les patients avec des MC de cancers bronchiques (17 patients dans l'étude de Shepard *et al.* (47), 28 patients dans l'étude de Chen *et al.*(48)). Le référentiel ANOCEF (20) recommande la poursuite de l'immunothérapie en cas de RT cérébrale tous primitifs confondus: « il n'est pas recommandé de suspendre l'immunothérapie pendant le traitement par radiothérapie » (recommandation 2018).

¹ A.S. Mansfield, R.S. Herbst, G. Castro, R. Hui, N. Peled, D. Kim, S. Novello, M. Satouchi, Y. Wu, E.B. Garon, M. Reck, A.G. Robinson, A. Samkari, B. Piperdi, V. Ebianna, J. Lin, T.S. Mok. Outcomes With Pembrolizumab (Pembro) Monotherapy In Patients (Pts) With Pd-L1-Positive Nsclc With Brain Metastases: Pooled Analysis Of Keynote-001, -010, -024, And -042. ESMO 2019, #14820.

Ces différentes données nous permettent de recommander de ne pas interrompre les inhibiteurs de *checkpoints* en cas de radiothérapie cérébrale stéréotaxique, avec une surveillance clinique étroite des effets secondaires neurologiques.

- **L'IET*** : si le nombre de lésions dépasse 4, une IET doit être discutée en RCP (49). 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, ce qui a été confirmé par l'étude Quartz (50,51).

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).
- État général et comorbidités.
- Délai entre la survenue de 2 événements tumoraux.

L'étude QUARTZ (51) publiée en 2016 a randomisé 538 patients avec des métastases cérébrales de CBNPC 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.

- **Option : radiothérapie stéréotaxique RTS*** : le nombre de métastases traitées par RTS peut aller au-delà de 4 chez les patients en bon état général, à fortiori avec un score Lung-moIGPA 3 ou 4 (à discuter en RCP).

L'essai prospectif de Yamamoto *et al.* publié en 2014 (18) 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. Les données matures de ce même essai ont été publiées fin 2018 (19) avec un recul 60 mois pour le sous-groupe des patients avec primitif pulmonaire non à petites cellules: la survie globale et les effets secondaires sont les mêmes dans les groupes avec 2 à 4 et avec 5 à 10 métastases avec un volume total cumulé qui va jusqu'à 15 cm³.

- **Ordre des séquences thérapeutiques**

Les données de la littérature ne recommandent pas de débiter par le traitement systémique ou par la radiothérapie cérébrale (32).

Il est recommandé de débiter par le traitement systémique si les autres sites métastatiques sont menaçants et/ou nombreux et si le patient n'a pas de symptôme neurologique. L'IET sera alors proposée en cas de progression cérébrale sous traitement systémique.

A l'inverse si le patient présente des symptômes neurologiques, l'IET peut être réalisée en première intention, suivie du traitement systémique comme cité ci-dessus.

Recommandations

En cas de métastases cérébrales synchrones asymptomatiques en situation multimétastatique, un traitement systémique adapté à l'histologie et au PDL1 est recommandé, les recommandations étant identiques aux CBNPC de stade 4.

L'adjonction de bevacizumab pourrait améliorer l'efficacité chez des patients sélectionnés avec un bon PS et l'absence de symptôme neurologique, sans risque supplémentaire.

L'immunothérapie par pembrolizumab peut être utilisée seule ou en association avec la chimiothérapie chez des patients présentant des MC asymptomatiques en fonction du niveau d'expression de PD-L1 avec une tolérance et une efficacité similaire à celle observée sur les autres sites

Une radiothérapie cérébrale est réalisable soit d'emblée notamment en cas de symptômes neurologiques, soit secondairement chez les patients en progression cérébrale après chimiothérapie.

Une RTS cérébrale n'impose pas l'arrêt du traitement par immunothérapie.

3 CBNPC avec mutation de l'EGFR

3.1 PEC avec MC inaugurales, au diagnostic

- **MC uniques ou dont le nombre est inférieur ou égal à 4**

Mise sous ITK de 3^{ème} génération : l'osimertinib est le TKI recommandé dans cette situation, les recommandations étant identiques au référentiel des CBNPC de stade 4 (selon les données de l'étude FLAURA (52,53) montrant une amélioration de la survie globale à 38,6 vs. 31,8 mois avec l'osimertinib). La prise en charge des MC accessibles à une radiothérapie stéréotaxique ou à une chirurgie doit être identique à celle décrite pour les CBNPC sans addiction oncogénique. La question d'un traitement local doit toujours être posée en premier, par RTS* ou neurochirurgie* ou traitement combiné par neurochirurgie d'une des lésions et RTS des autres. Les études rétrospectives récentes de Magnusson *et al.* (54), ainsi que Miyawaki *et al.* (55) et Lee *et al.* (56) sont en faveur du traitement local dans cette situation.

- **Métastases cérébrales multiples, nombre > 4**

Les recommandations sont les mêmes que dans les CBNPC de stade 4 avec mutation de l'EGFR (Cf. référentiel CBNPC) : il est/ sera recommandé de débiter la stratégie thérapeutique par osimertinib dont l'efficacité sur les localisations cérébrales est bonne selon les données de la littérature (taux de réponse intra cérébral de 91%) (57).

L'osimertinib (ITK de 3^{ème} génération) a un meilleur coefficient de pénétration intra cérébral que les ITK de première et deuxième génération (58). Par ailleurs, l'étude FLAURA (52), montre un meilleur contrôle cérébral, une diminution du risque de progression cérébrale et une amélioration de la survie globale (amélioration de la survie globale à 38,6 vs 31,8 mois) avec l'osimertinib par rapport à l'erlotinib ou au gefitinib (53).

Le traitement par ITK en première intention permet par ailleurs le traitement des métastases systémiques dans le même temps (52,58-60).

L'IET* n'est pas recommandée en première intention chez ces patients avec une survie prolongée (lungMol GPA 3 ou 4) du fait du risque de l'apparition de troubles cognitifs à long terme (61,62).

Une RTS peut être indiquée chez des patients oligométastatiques avec plus de 4 MC, à fortiori en bon état général avec un score LungMolGPA de 3 à 4 (18)(19).

3.2 Progression cérébrale sous ITK (apparition de MC ou progression de MC préexistantes)

- **Chez un patient qui était sous osimertinib :**

La question d'un traitement local doit toujours être posée en premier (54), par RTS* ou neurochirurgie* ou traitement combiné par chirurgie d'une des lésions et RTS des autres.

Mise sous traitement systémique de 2^{ème} ligne, les recommandations sont les mêmes que dans les CBNPC de stade 4 avec mutation de l'*EGFR* (→ référentiel CBNPC).

Option : l'IET peut être discutée en cas de MC multiples notamment chez les patients très symptomatiques.

- **Chez un patient qui était sous TKI de 1^{ère} ou 2^{ème} génération (afatinib, erlotinib ou gefitinib) :**

La question d'un traitement local doit toujours être posée (54), par RTS ou chirurgie ou traitement combiné par chirurgie d'une des lésions et RTS des autres.

En cas d'apparition d'une mutation T790M, un traitement par osimertinib est recommandé, à fortiori en cas de progression cérébrale. L'étude AURA 3 (59) montre un gain de survie sans progression sous osimertinib, particulièrement net chez les patients porteurs de MC. **En cas de progression cérébrale exclusive, avec apparition d'une mutation T790M positive, l'option privilégiée est le traitement par osimertinib par rapport à l'IET.**

En l'absence de mutation T790M, la PEC est identique aux cas de progression sous osimertinib :

- La question d'un traitement local doit toujours être posée en premier (54), par RTS ou chirurgie ou traitement combiné par chirurgie d'une des lésions et RTS des autres.
- Mise sous traitement systémique de 2^{ème} ligne, les recommandations sont les mêmes que dans les CBNPC de stade 4 avec mutation de l'*EGFR* (→ référentiel CBNPC).

Option : l'IET peut être discutée en cas de MC multiples notamment chez les patients très symptomatiques.

3.3 Traitement concomitant par radiothérapie cérébrale et ITK de l'*EGFR*

Une méta analyse publiée en octobre 2018 (60) Wang *et al.* a regroupé 24 études et 2810 patients mutés *EGFR* avec des MC, dont 1027 patients issus de 20 études différentes ont été traités par ITK et radiothérapie cérébrale concomitante. Les conclusions de cette méta analyse sont une augmentation de la PFS intracrânienne et de l'OS grâce à la radiothérapie cérébrale par rapport aux patients traités par ITK seule, et un bénéfice de l'OS et de la PFS intracrânienne chez les patients traités en concomitant par rapport aux patients traités en séquentiel.

Ces données de la littérature permettent d'autoriser la radiothérapie cérébrale stéréotaxique concomitante au traitement par ITK pour les patients mutés *EGFR*.

Recommandations

En cas de MC inaugurale avec mutation de l'*EGFR*, accessibles à un traitement local (MC \leq 4), celui-ci doit être envisagé de manière systématique avant la mise sous Osimertinib. La radiothérapie cérébrale stéréotaxique peut être réalisée de manière concomitante au traitement par ITK.

L'osimertinib 80mg/j à privilégier chez les patients atteints de métastases cérébrales lorsqu'il sera remboursé en France dans cette indication.

En cas de progression cérébrale sous ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, un traitement par osimertinib est recommandé en première intention chez les patients avec apparition d'une mutation T790M.

4 CBNPC avec réarrangement de ALK

4.1 Traitement par ITK

-Alectinib : L'étude ALEX (2) 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, $p < 0,001$), et un taux de réponse intra cérébral de 88% pour l'alectinib vs 50% pour le crizotinib suggérant une bien meilleure efficacité cérébrale de cette molécule. Par ailleurs l'alectinib améliore la survie globale des patients avec des données matures présentées en 2019 à l'ESMO : 34,8 mois dans le bras alectinib versus 10,9 mois dans le bras crizotinib².

-Brigatinib : une étude publiée dans le JCO en septembre 2018 a repris 203 patients issus de 2 études de phase 2 (étude ALTA et une autre) avec des MC, le taux de réponse intracérébral des patients ALK traités par brigatinib est entre 46 et 67%, les auteurs concluent à une bonne efficacité du brigatinib au niveau cérébral, qui est meilleure chez les patients traités avec 180mg/j plutôt que 90mg/j (63). L'essai d'enregistrement du Brigatinib en première ligne était à la dose de 90Mg/j pendant 7 jours puis 180mg/j (64).

L'alectinib et le brigatinib (lorsque son prix sera obtenu dans cette indication) sont donc les ITK à privilégier en première ligne chez les patients avec réarrangement d'ALK avec MC. Leur efficacité au niveau cérébral doit faire privilégier la mise sous ITK par rapport au traitement local qui sera discuté dans un second temps. Le traitement local premier peut quand même être discuté en RCP, notamment en cas de métastase cérébrale unique et/ou symptomatique.

-Lorlatinib : ce TKI de 3ème génération a montré une activité importante au niveau cérébrale chez des patients déjà traités par crizotinib et/ou chimiothérapie et/ou un autre TKI avec des taux de réponse objective intracérébrale de l'ordre de 50 à 60% (65). Actuellement il bénéficie d'une AMM et d'un remboursement chez des patients précédemment traités par alectinib ou ceritinib, ou crizotinib et un autre TKI anti ALK

Dans l'étude CROWN présentée à l'ESMO 2020 (BJ.Solomon et al. LBA2) comparant le lorlatinib en première ligne au crizotinib, 27% des pts présentaient des MC asymptomatiques (65). Le taux de réponse objective intracranienne était de 82% dont 71% de réponse complète pour le lorlatinib contre respectivement 23% et 8% pour le crizotinib (66).

-Ceritinib : l'AMM du ceritinib en première ligne permet son utilisation chez les patients ayant des MC au diagnostic mais cette molécule ne doit plus être utilisée en première ligne (cf. référentiel CBNPC). Le taux de réponse cérébrale à 46,3% dans l'étude ASCEND 4 (67), et a donc une efficacité sur le SNC probablement inférieure à l'alectinib (88%). Les résultats préliminaires de l'étude ASCEND 7 montrent un taux de réponse au ceritinib de 51%, taux de contrôle cérébral de 75% chez des patients traités par ceritinib, sans RT ni autre TKI reçu auparavant³.

-Crizotinib : un traitement par crizotinib en première ligne chez les patients avec réarrangement d'ALK n'est pas recommandé chez les patients porteurs de MC. L'étude PROFILE 1014 (68) 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.

² T.S.K. Mok, A.T. Shaw, R.D. Camidge, S.M. Gadgeel, R. Rosell, R. Dziadziuszko, D. Kim, M. Perol, S. Ou, W. Bordogna, V. Smoljanović, M. Hilton, S. Peters. Final PFS, Updated OS And Safety Data From The Randomised, Phase III ALEX Study Of Alectinib (Alc) Versus Crizotinib (Crz) In Untreated Advanced ALK+ NSCLC. ESMO 2019 – Abs.# 1484PD

³ L.Q. Chow, F. Barlesi, E.M. Bertino, M.J. van den Bent, H. Wakelee, P.Y. Wen, C. Chiu, S. Orlov, M. Majem, R. Chiari, M. McKeage, C. Yu, F.K. Hurtado, P. Cazorla Arratia, Y. Song, F. Branle, M. Shi, D. Kim. Results Of The Ascend-7 Phase Ii Study Evaluating ALK Inhibitor (Alki) Ceritinib In Patients (Pts) With ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Metastatic To The Brain. ESMO 2019 – Abs.# 1478O

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 et inférieur à l'alectinib.

4.2 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.

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

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

- Un traitement de première ligne par alectinib ou brigatinib (lorsque le prix sera obtenu dans cette indication) est recommandé.
- 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 est recommandé et la recherche des mutations de résistance aux ITK d'ALK sur re-biopsie tissulaire ou ADN tumoral circulant peut être proposée.

CBPC

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

Dans les rares cas de métastase unique métachrone inaugurale, le traitement chirurgical est en règle générale réalisé en première intention et permet le diagnostic de cancer à petites cellules *à 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 :**

IET : 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).

RTS : Néanmoins, une radiothérapie stéréotaxique peut éventuellement être discutée au cas par cas, en cas de délai long par rapport à la prise en charge initiale, et en l'absence d'évolution extra-cérébrale (69). En cas d'antécédent d'IPC, une irradiation en mode stéréotaxique est à privilégier.

En cas d'antécédent d'IPC, une irradiation en mode stéréotaxique est à privilégier.

- **Chimiothérapie :**

Suite aux résultats de l'étude IMPower 133 (70) et de l'étude CASPIAN (71), le traitement de référence des patients présentant un cancer bronchique à petites cellules métastatique, PS 0 à 2 est aujourd'hui la chimiothérapie par platine-etoposide associée à l'atezolizumab ou le durvalumab ou la chimiothérapie par cisplatine-etoposide associée au durvalumab, 4 cycles. Chez les patients non progressifs il est recommandé une maintenance par immunothérapie seule jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Dans l'étude IMPower 133, 8,5 et 8,9% des patients respectivement avaient déjà des MC traitées et stables à l'inclusion. Il n'a pas été observé de bénéfice à l'ajout de l'atezolizumab chez ces patients mais le nombre de patients est faible (N=35), de même dans l'étude CASPIAN ou 10% des patients des 2 bras présentaient des MC asymptomatiques traitées ou non traitées.

En cas de rechute cérébrale seule chez un patient ayant déjà reçu une première ligne par sels de platine-etoposide, 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 (→ 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 \leq 2.
 - L'association sel de platine et étoposide +/- atezolizumab 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 topotecan seront préconisées (cf. référentiels CBPC). Ceci doit faire l'objet d'une discussion en RCP.
- **En l'absence d'IPC antérieure**
 - 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 topotecan 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 et multimétastatiques

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), les recommandations étant identiques au référentiel 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. L'ajout de l'atezolizumab à la chimiothérapie par carboplatine étoposide est désormais autorisée (à harmoniser avec référentiel CPC) : dans l'étude IMPower 133 (72)(atezolizumab-carbo-étoposide vs carbo-étoposide) 8,5 et 8,9% des patients respectivement avaient déjà des MC traitées et stables à l'inclusion (IPC autorisée mais les données sur l'IPC ne sont pas rapportées). Ces patients avec MC n'avaient pas de bénéfice de l'ajout de l'atezolizumab (Hazard Ratio à un peu plus de 1), avec cependant un petit nombre de patients (35 patients) sans toxicité neurologique supplémentaire rapportée dans le bras avec atezolizumab. Au moment de l'écriture de ce référentiel, l'atezolizumab n'a pas obtenu d'AMM dans cette pathologie.
- 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 +/- atezolizumab.
-Une IET est préconisée à la fin de la chimiothérapie.

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

ARBRES DECISIONNELS

1. CBNPC sans altération ciblable En situation OLIGO-METASTATIQUE (cerveau seul site métastatique) et metachrone

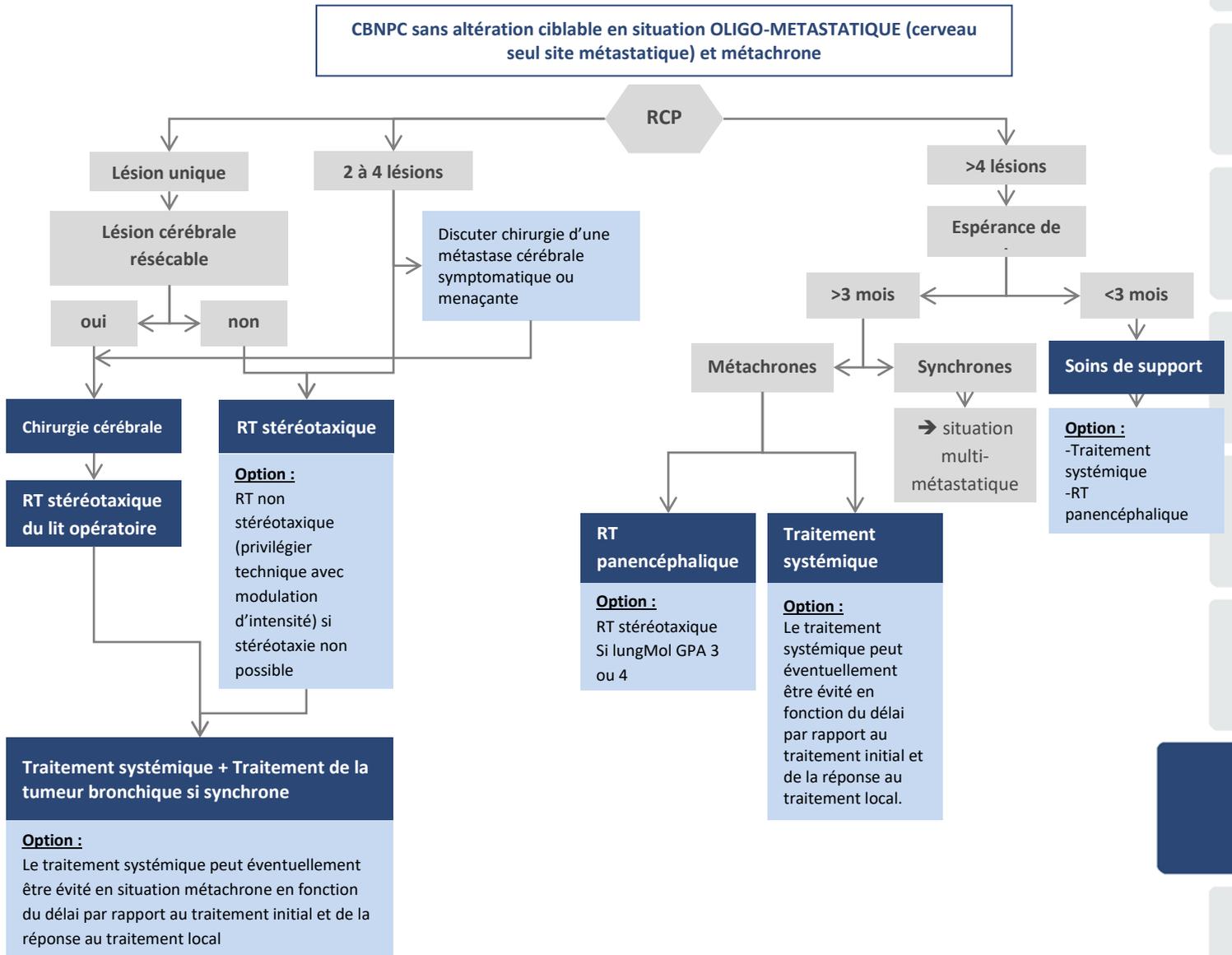


Figure 1 – Arbre d’aide à la décision pour la prise en charge des métastases cérébrales chez les patients présentant un CBNPC sans altération ciblable en situation OLIGO-METASTATIQUE cérébrale et métachrone.

2. CBNPC sans altération ciblable en situation MULTI-METASTATIQUE (existence d'autres sites métastatiques que le cerveau).

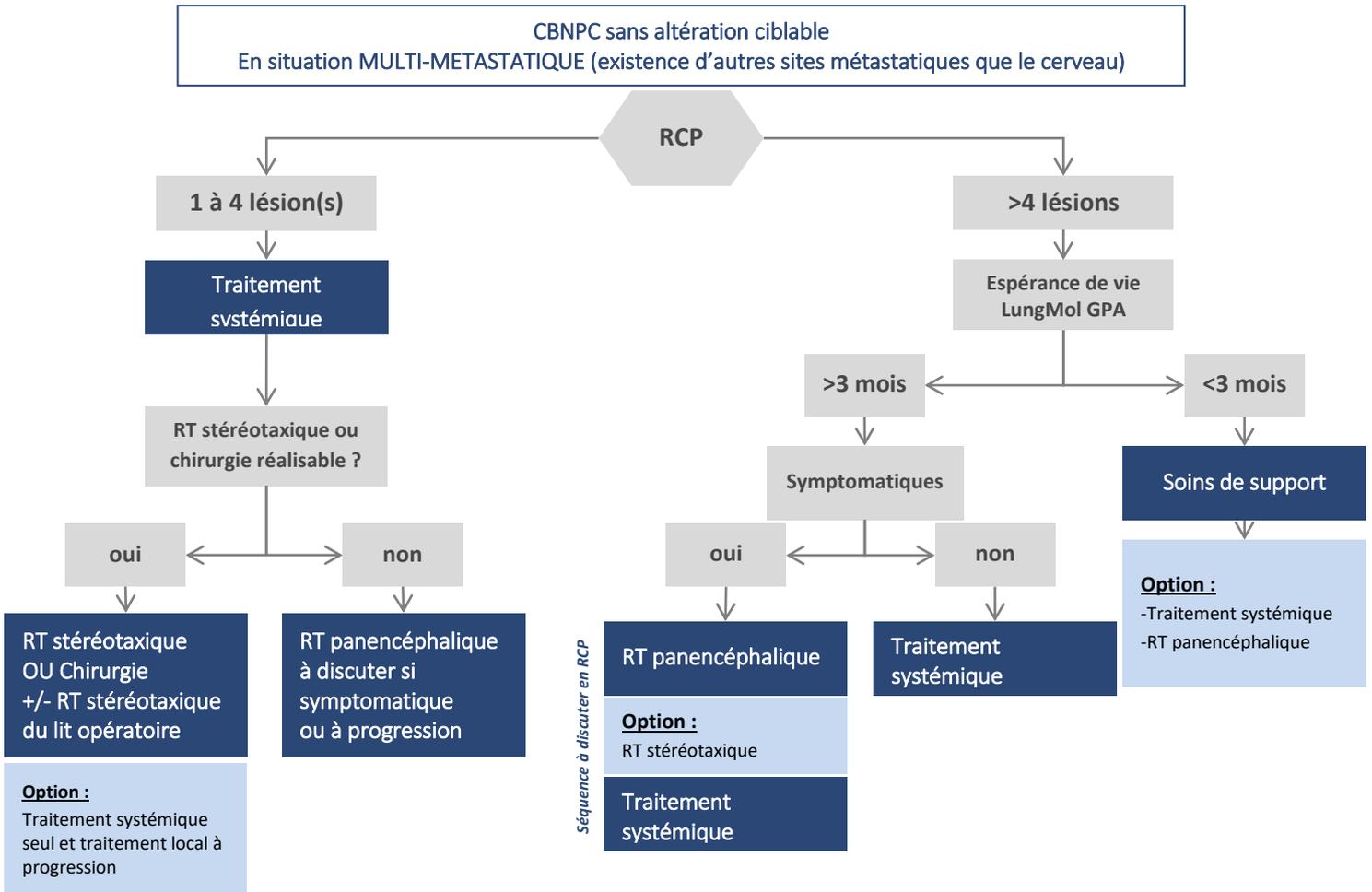


Figure 2 – Arbre d’aide à la décision pour la prise en charge des métastases cérébrales chez les patients présentant un CBNPC sans altération ciblable en situation MULTI-METASTATIQUE dont cérébrale.

3. CBNPC avec mutation *EGFR* en situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE, prise en charge inaugurale

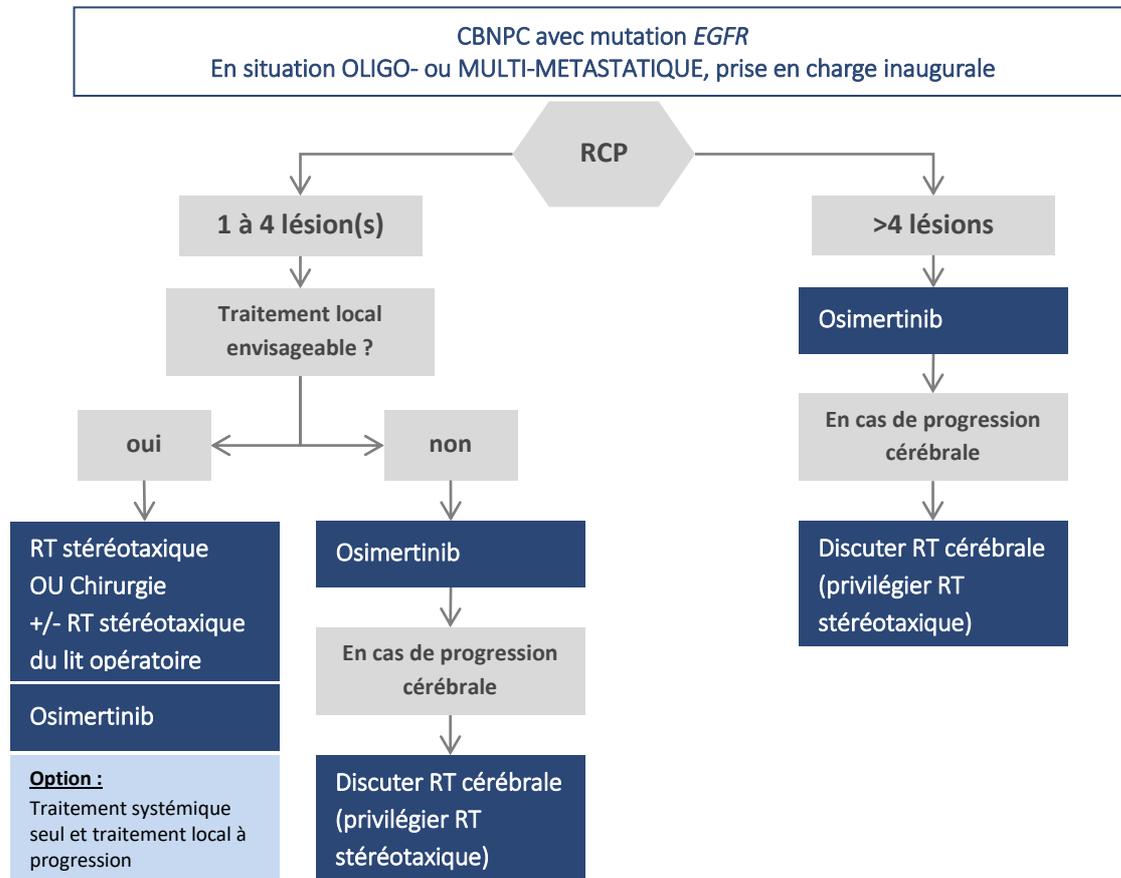


Figure 3 – Arbre d’aide à la décision pour la prise en charge des métastases cérébrales chez les patients présentant un CBNPC avec mutation *EGFR* en situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE (prise en charge inaugurale).

4. CBNPC avec mutation *EGFR* En situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE, en progression cérébrale sous ITK

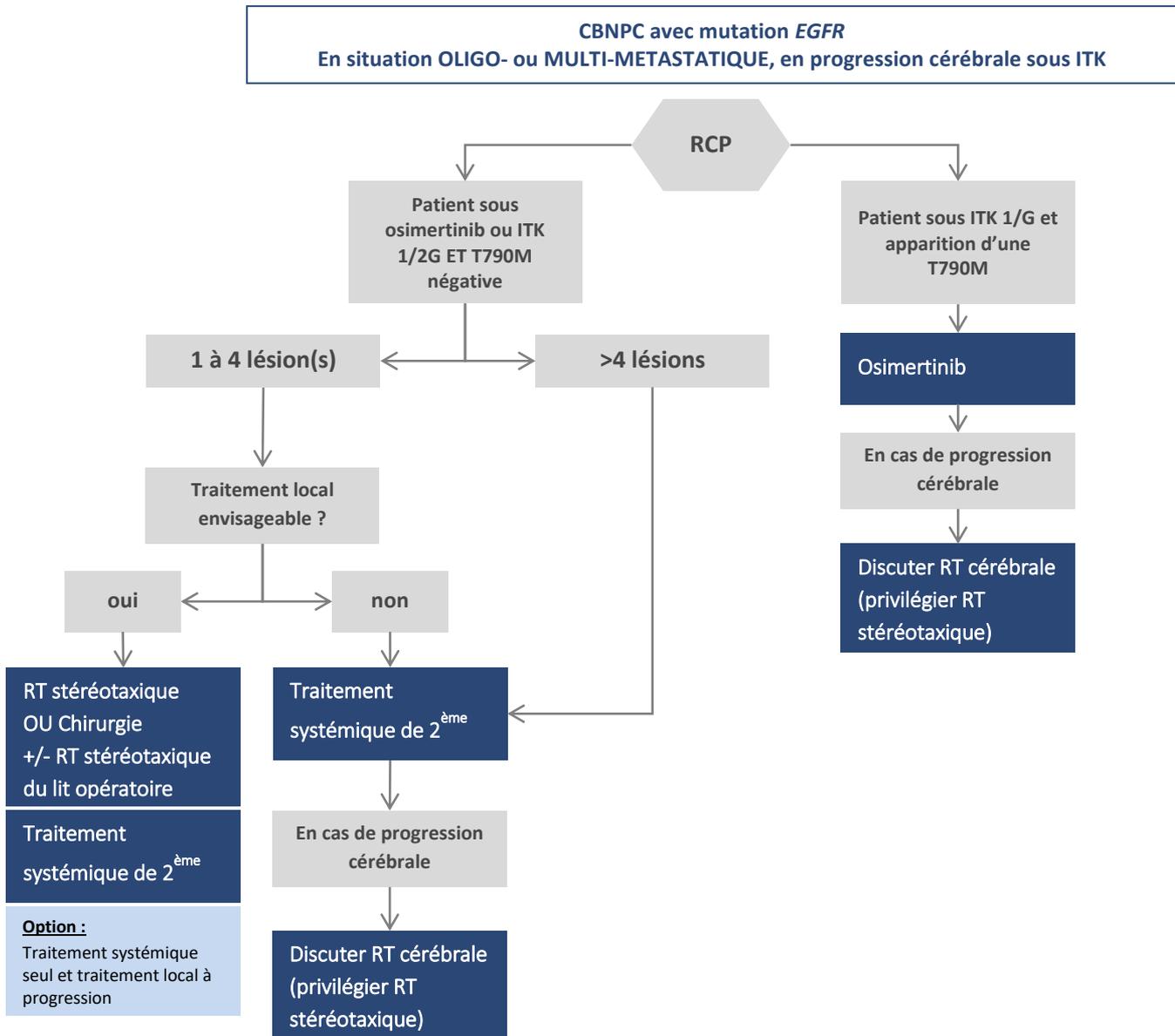


Figure 4 – Arbre d’aide à la décision pour la prise en charge des métastases cérébrales chez les patients présentant un CBNPC avec mutation *EGFR* en situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE (progression cérébrale sous ITK).

5. CBNPC avec réarrangement *ALK* en situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE, prise en charge inaugurale

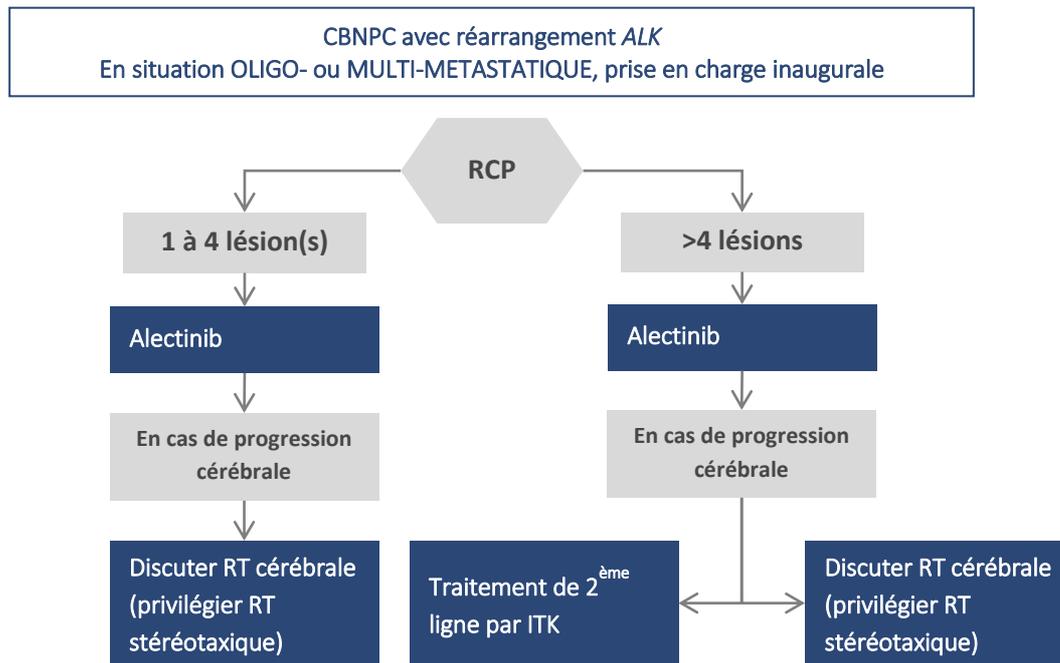


Figure 5 – Arbre d’aide à la décision pour la prise en charge des métastases cérébrales chez les patients présentant un CBNPC avec réarrangement *ALK* en situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE.

6. Cancers à PETITES cellules en situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE

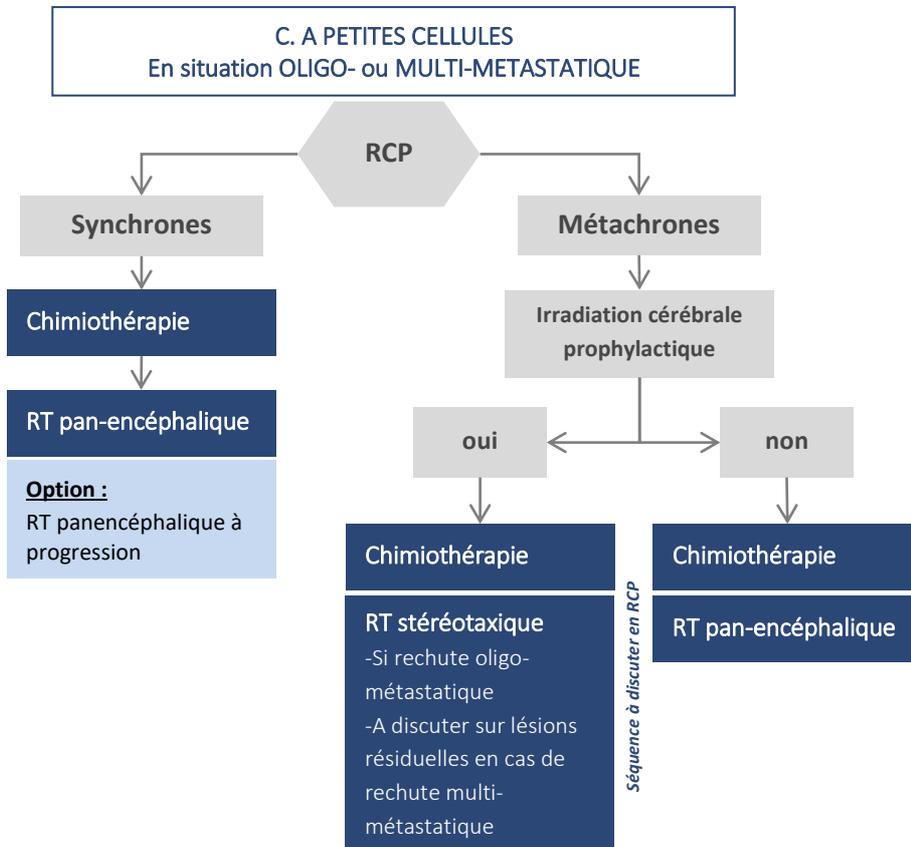


Figure 6 – Arbre d’aide à la décision pour la prise en charge des métastases cérébrales chez les patients présentant un cancer bronchique à petites cellules en situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE.

REFERENCES

- Alexander BM, Brown PD, Ahluwalia MS, Aoyama H, Baumert BG, Chang SM, et al. Clinical trial design for local therapies for brain metastases: a guideline by the Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases working group. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):e33-42.
- 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.* 31 2017;377(9):829-38.
- Chargari C, Dhermain F. Métastases cérébrales d'un cancer bronchique non à petites cellules: du traitement standardisé au traitement personnalisé. *Rev Mal Respir Actual.* 2013;5(5):547-56.
- 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.* 1 févr 2012;30(4):419-25.
- 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.* 1 juin 2017;3(6):827-31.
- 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.
- Sighvatsson V, Ericson K, Tómasson H. Optimising contrast-enhanced cranial CT for detection of brain metastases. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. nov 1998;39(6):718-22.
- 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.* 15 avr 2008;112(8):1827-34.
- 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.* 01 2019;84(3):550-2.
- 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.* 22 févr 1990;322(8):494-500.
- 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.* 1 juill 1994;29(4):711-7.
- 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.* 1 oct 1996;78(7):1470-6.
- Latorzeff I, Antoni D, Gaudaire-Josset S, Feuvret L, Tallet-Richard A, Truc G, et al. Radiothérapie des métastases cérébrales. *Cancer/Radiothérapie.* sept 2016;20:S80-7.
- 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.* 15 mars 2015;91(4):710-7.
- 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.* janv 2005;102 Suppl:75-80.
- 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.* 15 nov 2011;81(4):e463-468.
- Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, Simancas-Racines D, Martínez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 2018;8:CD012086.
- Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):387-95.
- Shuto T, Akabane A, Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, 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.* 01 2018;129(Suppl1):86-94.
- Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. [ANOCEF guidelines for the management of brain metastases]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* févr 2015;19(1):66-71.
- 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.* 26 juill 2016;316(4):401-9.
- Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* août 2017;18(8):1040-8.
- Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC, Meijer L, Briceno V, Edrees H, et al. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol Lond Engl.* 24 juin 2017;12(1):106.
- Soffiotti 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.* 1 janv 2013;31(1):65-72.

25. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. 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(8):1049-60.
26. Ma TM, Grimm J, McIntyre R, Anderson-Keightley H, Kleinberg LR, Hales RK, et al. A prospective evaluation of hippocampal radiation dose volume effects and memory deficits following cranial irradiation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2017;125(2):234-40.
27. Trifiletti DM, Ballman KV, Brown PD, Anderson SK, Carrero XW, Cerhan JH, et al. Optimizing Whole Brain Radiation Therapy Dose and Fractionation: Results From a Prospective Phase 3 Trial (NCCTG N107C [Alliance]/CEC.3). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2020;106(2):255-60.
28. Rodríguez de Dios N, Couñago F, López JL, Calvo P, Murcia M, Rico M, et al. Treatment Design and Rationale for a Randomized Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for SCLC: PREMIER Trial on Behalf of the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer/Spanish Radiation Oncology Group-Radiation Oncology Clinical Research Group. *Clin Lung Cancer.* sept 2018;19(5):e693-7.
29. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2020;38(10):1019-29.
30. Zindler JD, Bruynzeel AME, Eekers DBP, Hurkmans CW, Swinnen A, Lambin P. Whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for 4-10 brain metastases: a phase III randomised multicentre trial. *BMC Cancer.* 25 juill 2017;17(1):500.
31. Roberge D, Brown PD, Whitton A, O'Callaghan C, Leis A, Greenspoon J, et al. The Future Is Now-Prospective Study of Radiosurgery for More Than 4 Brain Metastases to Start in 2018! *Front Oncol.* 2018;8:380.
32. 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.* janv 2001;12(1):59-67.
33. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux 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.* nov 2011;22(11):2466-70.
34. 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.* 1 janv 2010;16(1):269-78.
35. 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.* 1 nov 2009;27(31):5255-61.
36. 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.* 15 avr 2015;21(8):1896-903.
37. 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.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
38. 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.* 27 sept 2015;
39. 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.* oct 2016;11(10S):S238-9.
40. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-W, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 28 sept 2019;
41. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Szol 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.* juill 2016;17(7):976-83.
42. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2078-92.
43. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2040-51.
44. 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.* 12 déc 2016;
45. Hendriks LEL, Henon C, Auclin E, Mezquita L, Ferrara R, Audigier-Valette C, et al. Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol.* juill 2019;14(7):1244-54.
46. Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun E, Noël G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 déc 2017;28(12):2962-76.
47. Shepard MJ, Xu Z, Donahue J, Eluvathingal Muttikkal TJ, Cordeiro D, Hansen L, et al. Stereotactic radiosurgery with and without checkpoint inhibition for patients with metastatic non-small cell lung cancer to the brain: a matched cohort study. *J Neurosurg.* 26 juill 2019;1-8.

48. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, Ye X, Marciscano AE, Forde PM, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2018;100(4):916-25.
49. 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.* janv 2010;96(1):45-68.
50. 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.* mars 2013;25(3):e23-30.
51. 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.* 22 oct 2016;388(10055):2004-14.
52. 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.* 18 nov 2017;
53. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 02 2020;382(1):41-50.
54. 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.* 1 avr 2017;35(10):1070-7.
55. Miyawaki E, Kenmotsu H, Mori K, Harada H, Mitsuya K, Mamesaya N, et al. Optimal Sequence of Local and EGFR-TKI Therapy for EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer With Brain Metastases Stratified by Number of Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2019;104(3):604-13.
56. Lee C-C, Hsu SPC, Lin C-J, Wu H-M, Chen Y-W, Luo Y-H, et al. Epidermal growth factor receptor mutations: association with favorable local tumor control following Gamma Knife radiosurgery in patients with non-small cell lung cancer and brain metastases. *J Neurosurg.* 21 juin 2019;1-8.
57. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 28 août 2018;JCO2018783118.
58. 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.* 15 oct 2016;22(20):5130-40.
59. 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.* 6 déc 2016;
60. Wang X, Xu Y, Tang W, Liu L. Efficacy and Safety of Radiotherapy Plus EGFR-TKIs in NSCLC Patients with Brain Metastases: A Meta-Analysis of Published Data. *Transl Oncol.* oct 2018;11(5):1119-27.
61. 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.* nov 2009;10(11):1037-44.
62. 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.* 1 janv 2013;31(1):65-72.
63. Camidge DR, Kim D-W, Tiseo M, Langer CJ, Ahn M-J, Shaw AT, et al. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 2018;36(26):2693-701.
64. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2027-39.
65. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* déc 2018;19(12):1654-67.
66. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 19 nov 2020;383(21):2018-29.
67. 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.* 4 mars 2017;389(10072):917-29.
68. 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.* 4 déc 2014;371(23):2167-77.
69. Pereira I, Slotman B, Rusthoven CG, Katz MS, Simcock R, Saeed H. Stereotactic radiosurgery (SRS) - A new normal for small cell lung cancer? *Clin Transl Radiat Oncol.* nov 2020;25:10-5.
70. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 25 sept 2018;

71. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. oct 2019;S0140673619322226.
72. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 6 déc 2018;379(23):2220-9.

DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt 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 dans les 3 dernières années :

AUDIGIER-VALETTE C: Roche, Abbvie, BMS, MSD, Takeda, Boehringer, AstraZeneca, Pfizer, Novartis, IPSEN.
BARANZELLI A. : BMS, Astra Zeneca
BAYCE BLEUEZ S: Roche, AMGEN, Training
BOMBARON P : Roche, AstraZeneca, BMS, Boehringer.
BREVET M : Astra Zeneca
CONFAVREUX C : Amgen, Lilly, MSD
COURAUD S. : Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, Laidet, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics, Takeda, Vitalaire.
DARRASON M : BMS, CCC
DELCLAUX B : BMS, Boehringer, AstraZeneca, MSD, Roche.
FALCHERO L: Amgen, Roche, Boehringer, AstraZeneca, Pfizer, MSD, BMS, Novartis.
FAVIER L: Takeda, MSD, AstraZeneca, Roche.
FOURNEL P.: ABBEVIE, Lilly, Amgen, BMS, MSD, Roche, Pfizer, AstraZeneca, Takeda, Novartis.
JANICOT H: Boehringer, MSD.
KARDEBAI COURECHE G: Boehringer
LOCATELLI SANCHEZ M: Roche, BMS, AstraZeneca, LFB.
MARTEL LAFFAY I: Lilly, Astrazeneca, Roche
MASCAUX C: Astrazeneca, Roche, Pfizer, BMS, MSD, Kephren, BI, Takeda
MASTROIANNI B: Amgen, Roche, BMS, Astra Zeneca, Vifor, Merk, Takeda, Novartis
MORO-SIBILOT D: Roche, Pfizer, Lilly, MSD, BMS, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Abbvie
ODIER L: Pfizer.
PEROL M: Roche, AstraZeneca, Boehringer, Takeda, BMS, MSD, Pfizer, Chugai, Amgen, Novartis, Illumina, Gritstone.
PIERRET T : BMS
SAKHRI L: Pfizer, BMS, MSD, Vitalaire.
SCHERPEREEL A: Astrazeneca, BMS, MSD, Roche, Trizell, Amphera, Boehringer, Pfizer.
SOUQUET P-J: Amgen, AstraZeneca, BI, Chugai, P Fabre, Lilly, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Roche, Takeda, Bayer, Merck, Regeneron, Mylan, Leopharma.
SWALDUZ A: BMS, Lilly, Pfizer, Roche, Takeda, Boehringer, Astra Zeneca
TAVIOT B: Ellivie, BMS.
THIBONNIER L: Chugai, AIRRA, Roche, Vivisol, Boehringer, Astra Zeneca
TISSOT C: BMS, Amgen, Astrazeneca, MSD, Roche.
TOFFART AC: Roche, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Astra Zeneca, Boehringer.
ZALCMAN G: Roche, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Amgen, Abbvie, Takeda, Novartis, GSK.

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 2021) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2021 d'ARISTOT sont : **Astra Zeneca, MDS, Roche**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2021 sont coordonnés et mis en forme par Sébastien Couraud, assisté de Mme Christelle Chastand. Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par le(s) partenaire(s) dûment autorisé(s) et mandaté(s) par ARISTOT.

Pour citer le référentiel :

 Perrot E, Martin E, Fournel P et le comité de rédaction des référentiels Auvergne-Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur les Métastases cérébrales : actualisation 2021. ARISTOT 2021. Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

 Perrot E, Martin E, Fournel P on behalf of the editing committee of Auvergne-Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Brain Metastasis of Lung Cancers: 2021 Update] ARISTOT 2021 [French], Available from <http://referentiels-aristot.com/>

Licence :



Cette œuvre est mise à disposition sous licence CC BY-NC-ND 4.0 :
Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

-Avertissement-

Ceci est un résumé (et non pas un substitut) de la licence.

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- L'Offrant ne peut retirer les autorisations concédées par la licence tant que vous appliquez les termes de cette licence.

Selon les conditions suivantes :

- Attribution — Vous devez créditer l'Œuvre, intégrer un lien vers la licence et indiquer si des modifications ont été effectuées à l'Œuvre. Vous devez indiquer ces informations par tous les moyens raisonnables, sans toutefois suggérer que l'Offrant vous soutient ou soutient la façon dont vous avez utilisé son Œuvre.
- Pas d'Utilisation Commerciale — Vous n'êtes pas autorisé à faire un usage commercial de cette Œuvre, tout ou partie du matériel la composant.
- Pas de modifications — Dans le cas où vous effectuez un remix, que vous transformez, ou créez à partir du matériel composant l'Œuvre originale, vous n'êtes pas autorisé à distribuer ou mettre à disposition l'Œuvre modifiée.
- Pas de restrictions complémentaires — Vous n'êtes pas autorisé à appliquer des conditions légales ou des mesures techniques qui restreindraient légalement autrui à utiliser l'Œuvre dans les conditions décrites par la licence.

Pour voir une copie de cette licence, visitez <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> ou écrivez à Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Pour toute demande d'utilisation commerciale ou de modification, veuillez contacter :

Association ARISTOT
Service de Pneumologie Aiguë et Cancérologie Thoracique
Hôpital Lyon Sud
165 Chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre Bénite CEDEX

Une édition

