

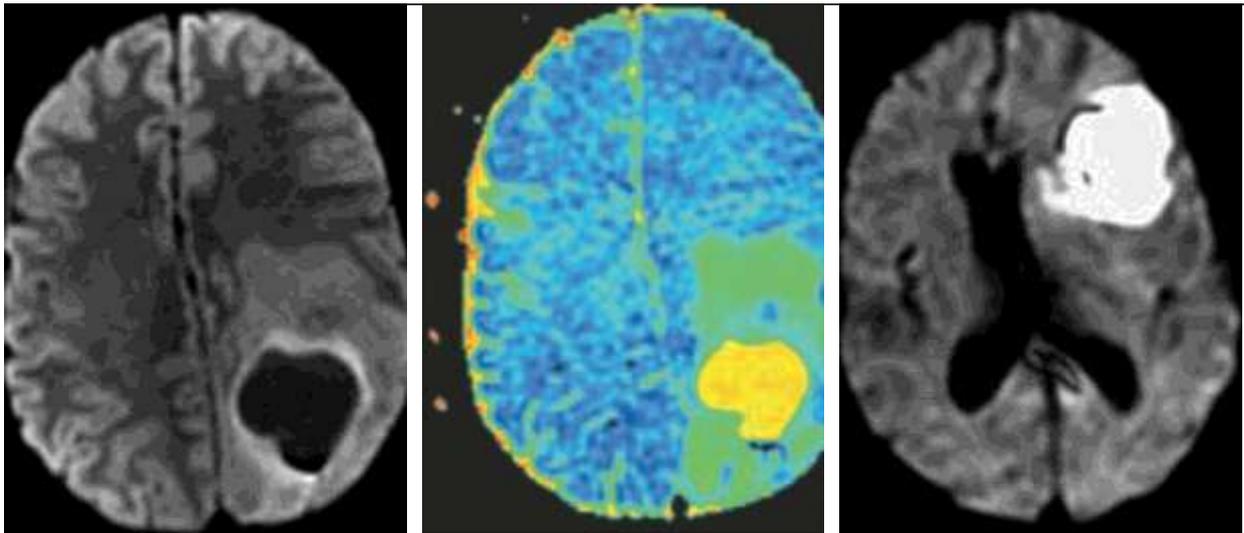
[2015/2016]

Université Abou Bakr Belkaid –Tlemcen-

Faculté de médecine Tlemcen

CHU Tlemcen

Service de neurochirurgie



[prise en charge des métastases cérébrales]

Chef de service : Dr. Benallal

L'encadreur : Dr medjdoub

Fait par : l'interne Zenasni Rachid

TABLE DES MATIERES

-GENERALITES

1. Epidémiologie
 - 1.a) métastases cérébrales de cancer du sein
 - 1.b) métastases cérébrales de cancer broncho-pulmonaire
2. Imagerie des métastases cérébrales
3. Analyse histologique et moléculaire
4. diagnostic
5. Traitements focaux
 - 5.1 chirurgie
 - 5.2 radiothérapie en conditions stéréotaxiques
6. Irradiation encéphalique totale
7. Traitements systémiques
8. Qualité de vie

-RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES METASTASES PARENCHYMATEUSES

1. Définitions
2. Métastases parenchymateuses de cancer du sein ou du poumon
 - 2.1 Patient sans indication chirurgicale
 - 2.1.1 Espérance de vie supposée du patient inférieure à 3 mois
 - 2.1.2 Espérance de vie supposée du patient supérieure à 3 mois
 - 2.2 Prise en charge post-opératoire
 - 2.2.1 Patient ayant une localisation cérébrale unique opérée
 - 2.2.2 Patient avec des métastases cérébrales multiples dont une opérée

- LISTE DES ESSAIS EN COURS

- ANNEXES

- REFERENCES

Introduction

Le cancer métastatique est un cancer qui s'est propagé à partir de son lieu d'origine (tumeur primitive) vers une nouvelle partie du corps. On parlera de métastases cérébrales lorsque le cancer se propage de son foyer initial à l'encéphale. Celles-ci sont différentes d'un cancer qui prend naissance dans l'encéphale, c'est-à-dire d'un cancer du cerveau primitif lequel est beaucoup moins fréquent que les métastases cérébrales. Il est à noter qu'on emploie ici le terme plus courant "cancer du cerveau" plutôt que "cancer de l'encéphale", le cerveau occupant la majeure partie de l'encéphale. Les métastases cérébrales sont relativement fréquentes chez les personnes atteintes de cancer. On estime que 20 à 40 % des tumeurs intracrâniennes sont des métastases.

Les métastases cérébrales se développent seulement chez les personnes qui sont déjà atteintes d'un cancer. N'importe quel cancer peut se propager au cerveau. Certains types de cancer sont plus susceptibles d'atteindre le cerveau que d'autres. Les cancers qui suivent sont ceux qui se propagent le plus souvent au cerveau : poumon, sein, mélanome, colorectal, testicule

Un cancer qui prend naissance dans le cerveau reste habituellement dans un seul lieu. S'il y a plus d'une tumeur au cerveau, il s'agit probablement de tumeurs métastatiques.

Les métastases cérébrales peuvent se manifester à :

- la surface de l'encéphale (du cerveau)
 - métastases qui surviennent dans les membranes qui revêtent et protègent l'encéphale et la moelle épinière (méninges et leptoméninges)
 - cancer qui s'est propagé aux méninges (appelé méningite carcinomateuse, carcinome leptoméningé ou métastases leptoméningées); il s'agit d'un cancer peu courant, mais on semble l'observer plus souvent
 - certains types de cancer dont le cancer du poumon, le cancer du sein, la leucémie et le lymphome qui se propagent à la surface de l'encéphale
- l'intérieur de l'encéphale
 - métastases qui se manifestent dans le cerveau, le cervelet ou le tronc cérébral
 - environ 80 % des métastases cérébrales surviennent dans le cerveau (la partie la plus volumineuse de l'encéphale), 15 % dans le cervelet et 5 % dans le tronc cérébral

Epidémiologie:

L'incidence des métastases cérébrales a été longtemps sous-estimée, mais il apparaît qu'elles représentent la plus fréquente des tumeurs intracérébrales, dépassant l'incidence de 12 cas /100 000 habitants par an. En fonction des séries, 25-35 % des patients porteurs d'un cancer vont développer une ou plusieurs localisations cérébrales. La fréquence des interventions neurochirurgicales a également augmenté avec le temps pour passer de 3,5 à près de 12 % plus récemment. Une étude de la littérature permet de connaître la fréquence des métastases cérébrales en fonction du cancer. Quelques données épidémiologiques comme la fréquence de l'association à d'autres métastases ou le délai de survenue après la découverte du cancer primitif sont utiles pour mieux juger de l'intérêt d'un geste chirurgical. Il est ainsi possible de distinguer des cancers à très forte probabilité de métastases cérébrales qui seront rarement opérées, des cancers donnant lieu tardivement à des métastases cérébrales pour lesquelles l'indication chirurgicale dépendra de l'état général du patient et finalement des cancers à faible taux de métastases cérébrales, plus volontiers chirurgicales

Environ 2/3 des métastases cérébrales sont secondaires à :

- Cancer broncho-pulmonaire : 40-50%
- Cancer du sein : 05-15%
- Mélanome malin : 15-50%

1.1 Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer du sein

a) Incidence des métastases cérébrales

Une femme sur huit est atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie, 5 à 15 % d'entre elles présentent une métastase cérébrale (Barnholtz-Sloan 2004, Schouten 2002).

Les données autopsiques objectivent une prévalence nettement plus élevée, autour de 30 %, chez les femmes ayant un cancer métastatique laissant supposer une sous-estimation de la fréquence des métastases cérébrales dans les séries publiées (Tsukada 1983).

L'incidence des métastases cérébrales varie selon le sous-type moléculaire de cancer du sein (Arslan 2011, Kennecke 2010, Lin 2008) :

- 25-46 % pour les cohortes de phénotype basal, triples négatives (HER2 non surexprimé (HER2-), récepteurs aux estrogènes négatifs (RE-) et récepteurs à la progestérone négatifs (RP-))
- 25-49 % pour les cohortes avec des tumeurs surexprimant HER2 (HER2 surexprimé, quelque soit le statut RE ou RP)

- 7,6 % pour les cohortes avec des tumeurs lumineuses A (HER2 non surexprimé, RE+, RP+, index de prolifération faible)
- 10,8 % pour les cohortes avec des tumeurs lumineuses B (HER2 non surexprimé, RE+, RP+, index de prolifération élevé).

b) Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales

Des facteurs de risque ont été identifiés :

- diagnostic de cancer du sein avant l'âge de 40 ans (Slimane 2004, Evans 2004)
- Négativité des récepteurs aux œstrogènes (RE) (Slimane 2004, Evans 2004), statut triple négatif (RE-, RP-, HER2-) (Lin 2008).
- Surexpression du récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) (Slimane 2004, Brufsky 2011, Lai 2004, Kennecke 2010, Clayton 2004, Bendell 2003)
- présence de métastases extra-cérébrales (pulmonaires, hépatiques et lymphatiques) (Slimane 2004, Evans 2004).
- taux pré thérapeutique de lactodéshydrogénase (LDH) élevé (Ryberg 2005).

c) Délai médian de survenue après le diagnostic du primitif

Après le diagnostic de cancer, les délais médians de survenue des métastases cérébrales sont de (Sperduto, 2013) :

- 27,5 mois pour les cohortes avec des tumeurs triples négatives
- 35,8 mois pour les cohortes avec des tumeurs sur-exprimant HER2 • 47,4 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineuses A
- 54,4 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineuses B.

d) Pronostic

Les facteurs identifiés comme de bon pronostic au moment du diagnostic de métastases cérébrales sont (Diener West 1989 ; Altundag 2007 ; Sperduto, 2012) :

- âge jeune (<60 ans)
- bon ECOG-Performance Status (PS)
- sous-type moléculaire : sous type de tumeur RH+ et/ou sur-exprimant HER2
- métastase unique
- maladie systémique contrôlée.

e) Survie

Les médianes de survie vont de 3 à 25 mois à partir du diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) (Sperduto, 2013):

- 7,3 mois pour les cohortes avec des tumeurs triples négatives.
- 17,9 mois pour les cohortes avec des tumeurs HER2 positives • 10,0 mois pour les cohortes avec des tumeurs luminales A
- 22,9 mois pour les cohortes avec des tumeurs luminales B.

1.2) Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer broncho-pulmonaire

a) Incidence des métastases cérébrales

Le cancer broncho-pulmonaire est la 1ère cause de métastases cérébrales (à l'origine de 40-50 % de toutes les métastases cérébrales) (Nussbaum, 1996). Un scanner cérébral systématique chez les patients chez qui un cancer broncho-pulmonaire vient d'être diagnostiqué retrouve des métastases cérébrales dans 3-10 % des cas (Yokoi, 1999 ; Salbeck, 1990).

Le scanner cérébral injecté ou l'IRM cérébrale est systématique dans le bilan d'extension initial des cancers bronchiques à petites cellules et dans les carcinomes non-épidermoïdes du fait de la fréquence des métastases

asymptomatiques dans ces deux sous-type histologiques (Zalcman 2008, Westeel 2011).

Carcinome bronchique à petites cellules (CBPC)

10-15 % des CBPC présentent des métastases cérébrales au diagnostic.

50 % des patients qui ne reçoivent pas d'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) développeront des métastases cérébrales, généralement dans les 2 ans (Aupérin, 1999 ; Hirsch, 1982).

Pour les CBPC, on note 33,3 % de métastases cérébrales après IPC (Arriagada, 1995 ; Aupérin, 1999).

Carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC)

10-18 % des CBNPC présentent des métastases cérébrales au diagnostic. La prévalence varie de 13% à 30 % au cours de l'évolution de la maladie suivant les études (Schouten., 2002 ; Barnholtz-Sloan, 2004 ; Sanchez de Cos, 2009 ; Jacot, 2001 ; Gaspar, 2004).

Dans les séries autopsiques, des métastases cérébrales sont retrouvées chez 30-55 % des patients atteints de CBNPC (Posner, 1978 ; Soffiatti, 2006).

Pour les CBNPC localisés, 9 à 37 % des rechutes après exérèse chirurgicale surviennent dans le cerveau (Bajard, 2004).

Pour les stades localement avancés de CBNPC (stades III), les métastases cérébrales représentent le 1ersite de rechute tumorale dans 23 % des cas et 50 % des patients présentent des métastases cérébrales à un moment de la maladie (Stuschke, 1999).

b) Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales

Les facteurs de risque identifiés sont les suivants (Bajard, 2004 ; Ceresoli, 2002):

- histologie : CBPC > adénocarcinome > carcinome épidermoïde
- stade TNM

c) Délai médian de survenue après le diagnostic du primitif

Dans les CBPC en rémission complète, le risque cumulé de métastases cérébrales à 3 ans est de 58 % (Aupérin, 1999).

Dans les CBNPC de stade III traités, le risque de survenue de métastases cérébrales à 1 an est de 18 % (Gore, 2011).

Dans les CBNPC métastatiques, 30 à 40 % des métastases cérébrales sont synchrones. Le délai médian d'apparition de métastases cérébrales métachrones est d'environ 14 mois (Chaubet-Houdu, 2013).

d) Pronostic

Les facteurs de mauvais pronostic à partir du moment du diagnostic de métastases cérébrales sont décrits ci-dessous : (Jacot, 2001)

- absence de contrôle de la tumeur primitive
- sexe masculin
- PS \geq 2
- âge > 63 ans
- taux de sodium sérique <132 mmol/L et taux de NSE sérique > 12,5 ng/mL
- CBPC.

e) Survie

En l'absence de traitement, la survie médiane des patients présentant des métastases cérébrales d'origine pulmonaire est de 4 à 11 semaines (Zimm, 2012).

En fait, les survies varient beaucoup selon le type histologique, la qualité de la prise en charge et les traitements administrés, et les chiffres ci dessous sont donnés à titre indicatif:

- CPC et métastases cérébrales : les médianes de survie varient de 3 à 4 mois (Quan, 2004).
- CBNPC et métastases cérébrales : les médianes de survie varient de 4 à 16 mois (Chaubet-Houdu, 2013 ; Besse, 2013)
- CBNPC EGFR-mutés ou avec réarrangement ALK et métastases cérébrales : les médianes de survie varient de 5 à 18 mois. Pour les patients présentant 1 à 4 métastases cérébrales, après traitement locorégional, la médiane de survie est d'environ 11 mois.
- Pour les patients présentant des métastases cérébrales multiples, la survie médiane varie de 3 à 6 mois selon l'évolution extra-cérébrale.

Diagnostic

Infiltration parenchymateuse

Les manifestations cliniques associées sont variables et dépendent de la topographie de l'atteinte tumorale. Leur mode de révélation peut être une crise convulsive, le plus souvent focale. L'apparition de céphalées est un signe d'appel présent chez près de 50 % des patients. Les troubles du comportement ou un déficit moteur d'un hémicorps sont moins fréquents et présents dans 5 à 50 % des cas. Enfin, près de 3 % des patients ont une présentation initiale mimant un accident vasculaire cérébral. Un scanner (TDM) cérébral sans et avec injection ou mieux une IRM avec injection de gadolinium permettent d'orienter le diagnostic qui devra être affirmé par un examen anatomopathologique. Pour certains auteurs, le rendement diagnostique d'une biopsie stéréotaxique apparaît incertain. La réalisation d'une exérèse chirurgicale d'emblée peut ainsi être discutée face à la suspicion d'une tumeur solide maligne primitive du système nerveux central. Les hémopathies malignes peuvent également faire l'objet d'une atteinte parenchymateuse primitive. Près de 25 % des lymphomes non hodgkiniens ont une implication cérébrale (il s'agit alors essentiellement d'un lymphome B diffus à grandes cellules). Leur localisation est majoritairement multifocale et préférentiellement péri-ventriculaire. Leur mode de révélation est dominé par des troubles cognitifs et du comportement auxquels s'associent fréquemment une hémiparésie, une aphasie et des troubles visuels. Une présentation insidieuse est aussi possible, la recherche d'une anesthésie du menton (signe de la houppie évoquant une infiltration de la base du crâne, en particulier du trijumeau) est alors systématique. Les patients présentent des crises convulsives dans près de 15 % des cas. Le diagnostic est aussi évoqué après découverte de localisations évocatrices à l'IRM. Dans 25 % des cas la ponction lombaire participe au diagnostic en mettant en évidence des cellules lymphomateuses

Métastases cérébrales et épidurales

L'évolution vers une localisation secondaire métastatique au système nerveux central est un mode évolutif fréquent compliquant 20—25 % des cancers [22]. Dans une large série autopsique portant sur 3219 patients décédés après un cancer, 572 étaient atteints de localisations secondaires cérébrales. Toutes les néoplasies étaient concernées et les étiologies étaient dominées par les tumeurs solides pulmonaires, mammaires et les mélanomes cutanés. Certaines tumeurs, comme les cancers de la prostate, étaient en revanche rarement associées à ce type de complication. Le mode de révélation des métastases cérébrales est souvent

l'apparition de troubles cognitifs (34 %) et/ou de céphalées invalidantes (31 %). Elles sont cependant rarement rencontrées sous leur forme typique, à début matinal et s'améliorent progressivement durant la journée. Dans environ 19 % des cas, ces localisations sont révélées par la survenue d'une crise convulsive alors associées à un pronostic particulièrement sombre. Leur diagnostic repose sur la réalisation d'examens d'imagerie cérébrale, idéalement une IRM cérébrale avec injection de contraste et sur leur réponse à la chimiothérapie. Il est important de noter que face à la découverte d'une masse cérébrale suspecte, une origine métastatique est dix fois plus fréquente qu'une tumeur primitive du système nerveux central. Dans 5 à 10 % des cas ces localisations sont inaugurales et il convient alors d'en affirmer l'origine néoplasique et de localiser la tumeur primitive. La réalisation d'une TDM thoraco-abdominale est nécessaire. Si ces explorations restent négatives, elles pourront être complétées par une mammographie et/ou une coloscopie selon les circonstances. La réalisation d'un PETscan peut être beaucoup plus rentable mais sa disponibilité en est un facteur limitant. Il permet cependant de localiser l'origine des métastases cérébrales dans près de 45 % des cas. Dans les cas où l'origine ne peut être affirmée, et si les métastases cérébrales sont isolées, il est recommandé de réaliser une biopsie en conditions stéréotaxiques ou à ciel ouvert, à moins que ce geste n'engage le pronostic vital. Le pronostic associé à la découverte de métastases cérébrales reste sombre et dépend essentiellement de l'investissement thérapeutique ultérieur. Les médianes de survie sont respectivement d'un mois en cas d'abstention, deux à trois mois sous corticoïdes et antiépileptiques, quatre à six mois sous radiothérapie seule et six à 12 mois en cas de chirurgie qui permet alors également de porter un diagnostic de certitude. Les localisations métastatiques peuvent également concerner l'étage épidural et être alors responsable d'un véritable tableau de compression médullaire. Là encore, les tumeurs solides sont plus souvent à l'origine de ces localisations secondaires, concernant en premier lieu les cancers pulmonaires (26 %), prostatiques (19 %), mammaire (13 %), mais aussi de l'appareil génito-urinaire (11 %), gastro-intestinal (6 %) et les mélanomes cutanés (6 %). Les hémopathies malignes représentent une faible proportion de ces localisations impliquant dans 10 % des cas un myélome multiple et 5 % des cas un lymphome. Il existe habituellement une latence diagnostique de plusieurs mois entre les premières manifestations cliniques et la mise en évidence à l'IRM d'une masse comprimant la moelle. La réalisation d'une ponction lombaire est également indispensable en raison de fréquentes colocalisations méningées. Elle ne pourra être réalisée qu'après avoir éliminé une compression médullaire complète sus-jacente

Méningite carcinomateuse

La survenue d'une méningite carcinomateuse est un mode évolutif peu fréquent qui concerne 5—8 % de l'ensemble des pathologies néoplasiques. Dans moins de 10 % des cas c'est le mode révélateur de la maladie néoplasique. On observe ce type de complication dans 6 % des cancers pulmonaires à petites cellules, 3 % des cancers du sein, 1,5 % des mélanomes, 1 % des cancers pulmonaires non à petites cellules, et dans 3 % des cas de tumeurs dont le primitif reste inconnu. En cas de tumeur solide maligne primitive du système nerveux central, l'incidence des méningites carcinomateuses varie de 1 à 10 %. Certaines hémopathies malignes sont également concernées par une possible localisation méningée. Ainsi, 5—15 % des lymphomes non hodgkiniens sont compliqués de méningite carcinomateuse (lymphomes de Burkitt et lymphomes lymphoblastiques). Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont associées à une infiltration méningée au diagnostic de la maladie dans 6 % des cas. Les méningites myélomateuses sont rares et ne concernent que 1 % seulement des patients atteints de myélome multiple. Les manifestations cliniques associées à la survenue d'une méningite carcinomateuse sont variables et dépendent essentiellement du lieu de l'infiltration des méninges. On peut ainsi observer les signes suivants : céphalées 66 %, troubles du comportement 45 %, ataxie 50 %, anomalies des paires crâniennes 75 %, signes d'atteinte spinale 60 %. Il est intéressant de noter qu'un syndrome méningé n'est présent que dans 21 % des cas. Le diagnostic des méningites carcinomateuses fait appel à l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR). Typiquement il s'agit d'un LCR hypertendu (> 200 mmHg) avec hyperprotéinorachie ($> 0,5$ g/dL), hypoglycorachie ($< 0,6$ g/dL) et siège d'une pléiocytose dont l'examen anatomopathologique révèle le caractère néoplasique. L'ensemble de ces éléments est cependant largement inconstant et seuls 50 % des méningites carcinomateuses sont affirmées lors de la première ponction lombaire. Une seconde ponction lombaire permet de porter le taux d'obtention d'un diagnostic à 75 % mais toute ponction ultérieure n'apporte statistiquement que 2 % de diagnostics supplémentaires par ponction. Une hyperprotéinorachie isolée est toutefois un signe d'appel fort incitant à la répétition des analyses du LCR et ce d'autant qu'il s'agit d'un terrain néoplasique connu. La soustraction d'un volume de LCR d'au moins 10 mL aug- 684 S. Legriel, E. Azoulay mente les chances d'aboutir à un diagnostic positif en cas de méningite carcinomateuse sous-jacente. L'imagerie cérébrale est également un outil important permettant d'orienter le diagnostic dans ces circonstances. L'IRM est beaucoup plus sensible que la TDM (70 % versus 30 %) et doit inclure dans ce cas une exploration complète du système nerveux central incluant l'étage médullaire. Elle montre typiquement un rehaussement du signal dans les espaces leptoméningés après injection de produit de contraste. Dans de rares cas une biopsie méningée

S'avère nécessaire pour porter le diagnostic. Elle reste cependant associée à une faible sensibilité et spécificité. Sa réalisation est réservée aux cas où l'imagerie est fortement évocatrice, l'analyse du LCR reste non contributive et où un projet thérapeutique est clairement envisagé en cas de confirmation du diagnostic.

Imagerie des métastases cérébrales

- Le but est de déterminer le nombre, la localisation, la taille et le volume des lésions décrites.
- L'examen de référence est l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Protocole recommandé pour le bilan initial et le suivi des lésions

- Séquence axiale T1 sans injection
- Séquence axiale de diffusion
- Séquence de perfusion avec injection de produit de contraste (0,1 mmol/kg) Séquence axiale en Echo de Gradient T2* ou SWI
- Séquence FLAIR (préférer les séquences 3D aux séquences 2D)
- Séquence 3D T1 après injection de produit de contraste.
- Les séquences utilisées 3D doivent être optimisées en privilégiant les séquences en Spin Echo (SE) ou équivalentes. Le cas échéant, en particulier sur les IRM 1,5 T, des séquences 2D SE seront réalisées dans les plans axial, sagittal et coronal.

La réalisation d'une séquence 2D SE après injection n'est pas nécessaire si une séquence 3D SE est réalisée. Elle est recommandée si la séquence 3D est réalisée en EG

Remarque:

les IRM de surveillance doivent être réalisées sur des IRM de même niveau de champ magnétique, selon les mêmes modalités de réalisation et idéalement doivent être interprétées par le même spécialiste.

Remarques

- Choix de la séquence T1 après injection de produit de contraste (annexe 1)
- Ordre des séquences (annexe 2)
- Dose de gadolinium (annexe 3)
- Intérêt de la séquence de diffusion (annexe 4)

- Intérêt des séquences FLAIR après injection de produit de contraste(annexe 5)

En cas de contre-indication à l'IRM ou si l'IRM ne peut être obtenue dans un délai compatible avec l'état clinique du patient ou que sa réalisation est susceptible de retarder la prise en charge oncologique, un scanner cérébral avec injection peut être réalisé. Le délai entre l'injection de produit de contraste et la réalisation de l'acquisition doit être de 5 minutes au minimum.

Médecine nucléaire

La place de la scintigraphie et de la tomographie par émission de positon (TEP) est très limitée dans la recherche de localisations cérébrales, car la fixation physiologique du cortex cérébral est intense et peut gêner la visualisation d'éventuelles métastases cérébrales. La TEP au 18FDG garde cependant un intérêt majeur pour la recherche de la lésion primitive d'une lésion métastatique cérébrale isolée et l'évaluation de la maladie systémique. Le manque de sensibilité des acquisitions corps entier en TEP au 18FDG réalisées pour la détection de métastases cérébrales dans le bilan d'extension des tumeurs solides est à rappeler, ne dispensant en aucun cas de la réalisation d'une IRM cérébrale.

La place de la scintigraphie au MIBI ou de la TEP aux acides aminés dans le diagnostic différentiel entre progression et radionécrose au cours du suivi des patients est en cours d'évaluation (Chao, 2013).

Scintigraphies conventionnelles et TEP aux acides aminés(annexe 3)

Modes d'atteinte du système nerveux cérébral (SNC)

Les métastases du système nerveux atteignent principalement le parenchyme cérébral (hémisphères cérébraux : 80 à 85 % ; tronc cérébral et cervelet : 10 à 15 %). Les voies de propagation au SNC sont multiples hémotogène, artérielle, est la plus fréquente, ce qui explique la topographie habituelle des métastases cérébrales, à la limite de territoires artériels (3), et à la jonction substance blanche-substance grise, siège d'une réduction brutale du calibre des capillaires (4). Les cancers systémiques sont les plus fréquemment en cause. Il s'agit des cancers des voies respiratoires (35 à 50 %), du sein (15 à 20 %), du rein (10 %), du tractus gastro-intestinal (5 %) et les mélanomes (10,5 %). Dans plus de

10 % des cas, aucun cancer primitif n'est retrouvé, la métastase pouvant même être la seule manifestation d'un cancer non connu (5). Il est possible que la voie veineuse soit impliquée dans la propagation des métastases dans la fosse postérieure à partir des plexus veineux spinaux (cf. cancers génito-urinaires et gastro-intestinaux). Les localisations leptoméningées se font par voie artérielle ou sont secondaires à une dissémination par le liquide cébrospinal (LCS) ; les localisations durales résultent d'une dissémination hémotogène ou d'un envahissement à partir des os du crâne. L'atteinte intracrânienne peut résulter d'une extension périneurale ou par les foramen de la base du crâne (tumeurs ORL).

Métastases cérébrales

1. Clinique

Les métastases cérébrales sont habituellement asymptomatiques au début de leur développement et alors découvertes à l'occasion d'un bilan systématique effectué chez un patient cancéreux (6). L'accroissement tumoral et la nécrose ainsi que les répercussions locorégionales de la métastase (œdème, hydrocéphalie) sont responsables d'une symptomatologie neurologique d'évolution habituellement progressive : céphalées, déficits neurologiques focaux, confusion, troubles du comportement, crises d'épilepsie.

Des modes de découverte aigus, simulant un accident vasculaire cérébral, s'observent en cas d'hémorragie intratumorale.

2. Données anatomo-pathologiques

Les métastases cérébrales sont des lésions nodulaires bien circonscrites de taille variable (quelques millimètres à quelques centimètres) ; leur centre se nécrose fréquemment lorsqu'elles augmentent de taille. Les métastases sont habituellement entourées par une réaction œdémateuse importante, dont la taille est parfois disproportionnée par rapport à celle de la tumeur. Une hémorragie complique les métastases très vascularisées telles que les choriocarcinomes, les cancers thyroïdiens et rénaux et les mélanomes. Les métastases calcifiées sont rares avant traitement et s'observent surtout en cas de métastases d'ostéosarcome (1 à 6,6 % des cas rapportés) (7). Au moment du diagnostic, le nombre de métastases cérébrales est très variable suivant les séries, allant de la lésion unique à la « miliaire » carcinomateuse (8).

Les métastases cérébrales uniques représenteraient environ 30 % des cas dans les études autopsiques (1). Les études faites à l'aide du scanner retrouvent une plus grande fréquence de métastases cérébrales solitaires (50 %) (9). Dans les deux cas, le nombre varie nettement en fonction du cancer primitif ; les métastases uniques. La voie

sont plus fréquemment observées en cas de cancers de la prostate, de l'utérus, du sein, du tractus gastro-intestinal, alors que les métastases multiples s'observent plus volontiers en cas de cancers primitifs non connus, de mélanomes, de cancers du poumon. Ainsi, la moitié des patients de Takakura et al. ayant des métastases cérébrales de mélanome ont plus de cinq localisations (10).

3. Imagerie

3.1. Technique d'examen

Dans la majorité des cas, les métastases sont très nettement opa- cifiées après injection de produit de contraste et de nombreux travaux ont porté sur la technique d'injection la plus adaptée pour la détection des lésions.

3.1.1. Scanner

L'injection d'une double dose de produit de contraste associée à une acquisition retardée améliore de façon significative la sensi- bilité de l'examen (11). Des faux négatifs ont été retrouvés chez

11,5 % des patients chez lesquels l'examen a été fait immédiate- ment après l'injection d'une dose simple de produit (12).

3.1.2. IRM

La sensibilité de l'IRM après injection de chélates de Gadolinium est plus importante que celle du scanner effectué après double dose et coupes retardées (12). L'intérêt des acquisitions retardées a été étudié à la fois pour les tumeurs primitives et pour les métastases. L'intensité maximale de la prise de contraste s'observe entre 3,5 et 20 minutes. L'acquisition ne doit donc pas être effectuée de façon trop précoce (fig. 1) après l'injection, et à l'inverse du scanner, les images retardées ne semblent pas utiles (4). La quantité de produit injecté joue, en revanche, un rôle pour améliorer le contraste entre cerveau et métastase. Yuh et al. (13) ont montré une augmentation de 32 % du nombre de lésions détectées selon qu'était utilisée une demi dose (0,05 mmol/kg) ou une triple dose de produit (0,3 mmol/kg). L'utilisation d'une triple dose de produit de contraste peut êtreL'utilisation d'une triple dose de produit de contraste peut être source d'erreurs diagnostiques, les vaisseaux plus visibles pouvant être confondus avec des métastases. La dose optimale n'est pas définie ; la dose habituelle (0,1 mmol/kg) semble adéquate dans la majorité des cas, mais des doses plus fortes (0,2 ou 0,3 mmol/kg) pourraient être utilisées en cas de métastase supposée « unique », lorsqu'un traitement chirurgical ou une radiothérapie stéréotaxique sont possibles. Afin de ne pas augmenter le coût des examens, l'association transfert de magnétisation-simple dose (fig. 2), comparable à la « triple dose » pour la détection des métastases, pourrait être utilisée (14).

3.2. Aspects en imagerie

3.2.1. Scanner

Les métastases ont une densité identique ou légèrement inférieure à celle du parenchyme cérébral, et en l'absence de signes indi- rects (réaction œdémateuse, compression ventriculaire et des es- paces sous-arachnoïdiens), ne sont habituellement pas visibles sur un scanner sans injection de produit de contraste (fig. 3). El- les sont hyperdenses lorsqu'elles sont le siège de phénomènes hé- morragiques ou de calcifications et en cas de tumeurs hypercel- lulaires, à rapport nucléocytoplasmique élevé (cancer du poumon à petites cellules, lymphome, mélanome) (4). Le re- haussement après injection de produit de contraste est intense et divers aspects sont observés : prise de contraste punctiforme, no- dulaire homogène ou en anneau en général irrégulier, en cas de métastases nécrosées (tableau I). L'atteinte corticale pure est ra-

re, les lésions sont alors de petite taille, sans œdème ou avec une très faible réaction œdémateuse et ne sont visibles qu'après injection.

3.2.2. IRM

Comme l'indique le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale (15), il s'agit de la méthode de choix pour la détection des métastases cérébrales.

- Sur les séquences pondérées en T1, le signal des métastases est en général identique ou légèrement inférieur à celui de la substance grise (fig. 4). Un hyposignal s'observe en cas de nécrose intratumorale ou d'œdème périlésionnel ; un hypersignal traduit la présence d'hémorragie ou de mélanine (fig. 5).
- Sur les séquences en écho de spin T2 et FLAIR, les métastases sont typiquement hyperintenses par rapport à la substance grise. La séquence FLAIR est plus sensible que la séquence en écho de spin T2 pour la détection des petites localisations corticales, proches du LCS (fig. 6) ; le signal en FLAIR est en général moins intense que celui de l'œdème périlésionnel (16). En cas de lésions multiples, l'aspect en T2 peut simuler les foyers d'hypersignal observés dans la substance blanche, en particulier chez les sujets âgés (16) ; si aucun rehaussement n'est observé après injection de chélates de Gadolinium, la probabilité pour qu'il s'agisse de métastases est faible. Certaines métastases sont en hyposignal ou en isosignal ; il s'agit de lésions sécrétant de la mucine (adénocarcinome gastrointestinal), de tumeurs à forte densité cellulaire (rapport nucléocytoplasmique élevé) ou de lésions hémorragiques.
- En écho de gradient T2, des hyposignaux sont retrouvés en cas d'hémorragie intratumorale et/ou de calcifications.
- L'IRM après injection de produit de contraste est la technique la plus sensible pour la détection des métastases intracrâniennes même de très petite taille (de l'ordre de 2 mm) (4). Des petites métastases qui ne s'accompagnent pas d'œdème, peuvent d'ailleurs être méconnues si aucune injection n'est effectuée. L'aspect des lésions est variable : rehaussement intense, nodulaire, en anneau ou mixte, mieux visible en SpT1 qu'en SPGR (SPoiled Gradient Recalled acquisition).
- En séquence de diffusion, le signal de la portion tissulaire dépend du T2 et du coefficient apparent de diffusion (CAD) ; il est similaire à celui des autres tumeurs cérébrales et est probablement le reflet de la cellularité de la métastase (17-18) (fig. 7). Le signal de la portion nécrosée ou kystique est faible et le CAD augmenté. Ces caractéristiques sont utiles pour distinguer tumeurs nécrosées et abcès, mais ne sont pas formelles (18-19) ; une augmentation de signal et un abaissement du CAD sont observés en présence de méthémoglobine extracellulaire ou d'augmentation de la viscosité (17).
- En imagerie de perfusion, un débit sanguin cérébral élevé est observé en cas de métastases très vascularisées entraînant une néoangiogenèse (cf. cancers du rein, mélanome). Cette hyperperfusion prédomine très nettement au sein des zones de rehaussement maximal visibles

sur l'IRM injectée. L'étude de la perfusion contribue au diagnostic différentiel entre métastase nécrotique et lésion gliale de haut grade qu'on ne peut différencier avec les techniques conventionnelles d'IRM. Le volume sanguin cérébral péri-tumoral semble significativement plus élevé dans les tumeurs gliales de haut grade que dans les métastases (19) (fig. 7). La spectroscopie par résonance magnétique peut être un outil diagnostique utile, mais non spécifique pour différencier un processus tumoral d'une lésion d'autre origine. Le profil métabolique obtenu au sein de la lésion montre une augmentation du pic de choline et du rapport choline/créatine ainsi que la présence fréquente de lipides ou de lipides/lactates en cas de nécrose. En revanche, l'absence d'augmentation de la choline dans l'hypersignal péri-lésionnel (fig. 8) est un des critères permettant de différencier une métastase d'une lésion gliale infiltrante dont les aspects en IRM peuvent être similaires (20-21).

Tableau I Diagnostic des prises de contraste en anneau. Table I Diagnosis of ring enhancement.	
Tumorales	Non tumorales
Métastase	Abcès
Glioblastome (cf. nécrose)	Radionécrose
Lymphome *	Infarctus (phase subaiguë)
	Sclérose en plaques
	Hématome (cf. granulome de régénération...)

* en cas de SIDA.

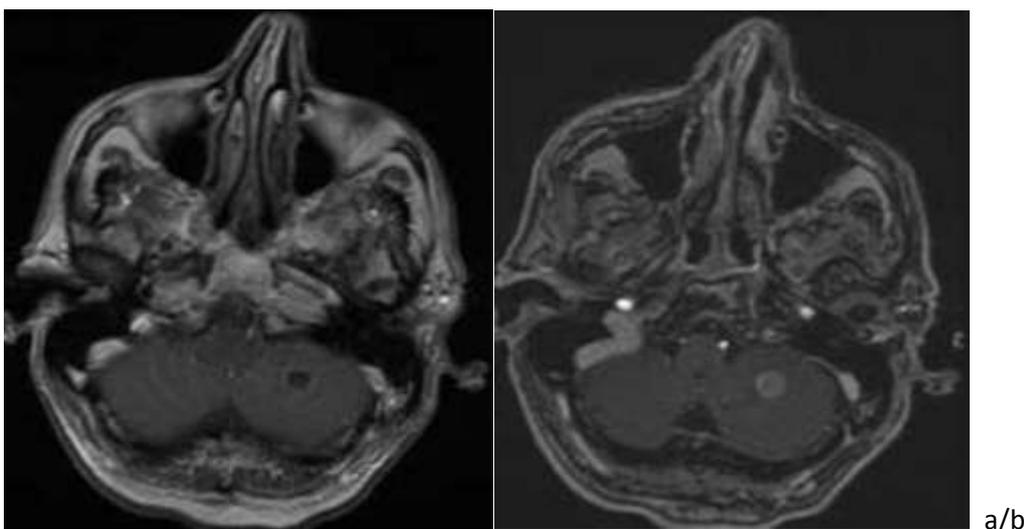


Fig. 1 : Métastase cérébelleuse d'un adénocarcinome rénal.

Patient âgé de 51 ans, cancer du rein opéré. Apparition d'un syndrome cérébelleux.

Lésion unique, intra-parenchymateuse, hémisphérique cérébelleuse inférieure gauche, en hyposignal en séquence pondérée FLAIR, discrètement en hypersignal spontané en séquence pondérée T1, prenant le contraste à sa périphérie, sur une séquence pondérée en T1 réalisée immédiatement après injection de gadolinium (a). La reconstruction en coupe axiale d'une séquence 3D SPGR (b) réalisée plus tardivement (10 minutes), montre un rehaussement plus franc de la localisation secondaire. Cet exemple souligne l'importance de ne pas réaliser la séquence trop précocement après l'injection la séquence pondérée en T1.

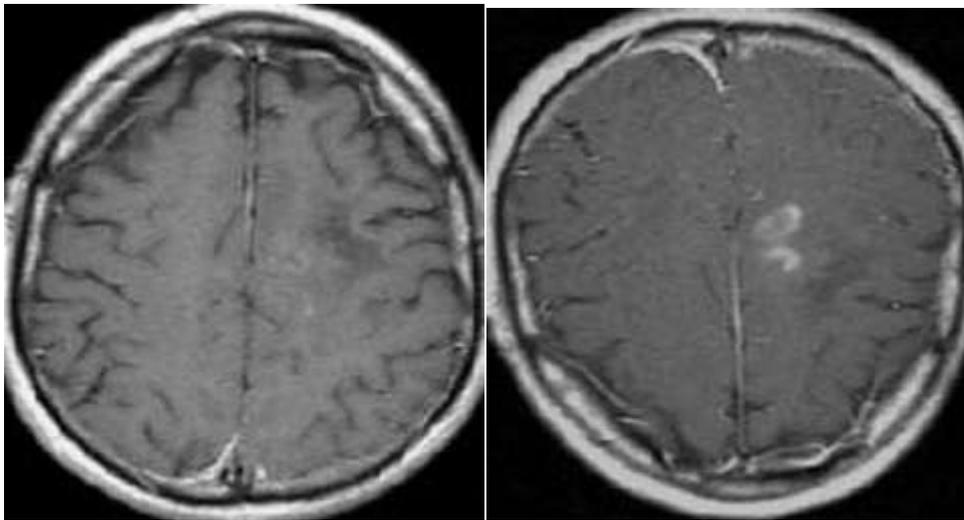
aIRM, coupe axiale en séquence pondérée T1, 3 minutes après injection de chélates de Gadolinium.

bIRM, coupe axiale en séquence pondérée T1, 10 minutes après injection de chélates de Gadolinium.

Fig. 1: Cerebellar metastasis from a renal adenocarcinoma.

51 year-old man, antecedent of neoplasia of the kidney treated by surgery. Cerebellar symptoms. MRI showed a solitary parenchymal lesion, with peripheral rim enhancement 3 minutes after injection (a) Ten minutes after injection, lesion is markedly enhanced (b).

aMRI, axial T1-weighted image, 3 minutes after injection of contrast media.



a/b

Fig. 2 : IRM avec transfert de magnétisation

après injection de contraste. La prise de contraste para-centrale gauche est nettement plus visible avec transfert de magnétisation.

aIRM, coupe axiale en séquence pondérée T1, avec injection de chélates de Gadolinium (0,3 mmol/kg).

bIRM, coupe axiale en séquence pondérée T1, avec transfert de magnétisation.

Fig. 2: Magnetization transfer saturation on gadolinium-enhanced MRI.

With magnetization transfer, enhancement of paracentral lesion is more conspicuous.

aMRI, axial T1-weighted image, after injection of contrast media (0,3 mmol/kg).

bMRI, axial T1-weighted image, with magnetization transfer.

Fig. 3 : Métastase temporale droite d'un cancer du sein.

Patiente âgée de 48 ans, cancer du sein traité. À 18 mois, apparition de céphalées rebelles. Un scanner cérébral sans injection ne montre pas d'anomalie (a). En IRM, anomalie cortico-sous-corticale du gyrus temporal moyen, mal limitée, bien visible en T2 (b) et en FLAIR (c). Après injection (d), on met en évidence une lésion prenant le contraste en cocarde, centimétrique, correspondant à une localisation secondaire.

a Scanner cérébral sans injection en coupes axiales.

b IRM, coupe coronale en séquence pondérée T2.

c IRM, coupe axiale en séquence pondérée FLAIR.

d IRM, séquence pondérée T1 après injection de chélates de Gadolinium.

Fig. 3: Right temporal metastasis from breast cancer.

48 year-old woman, breast cancer. 18 months after treatment, apparition of progressive headache. CT scan exam is normal (a). On

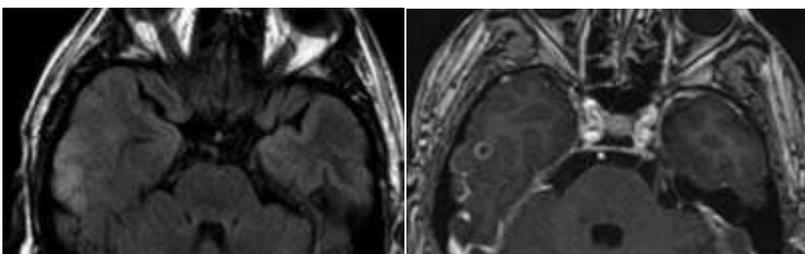
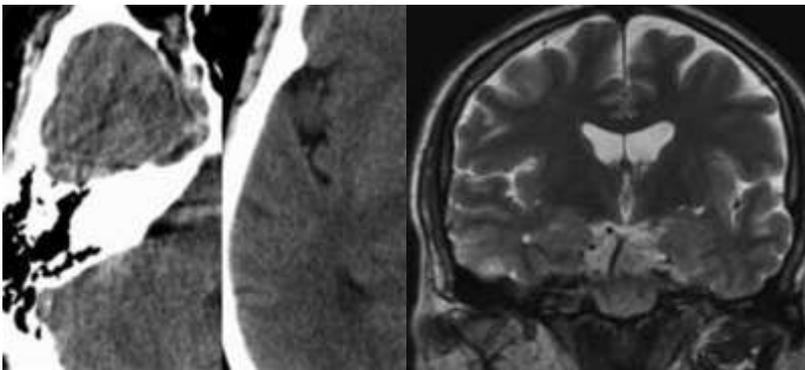
MRI, a cortical and subcortical lesion of the middle temporal gyrus is T2W (b) and FLAIR hyperintense (c), with peripheral enhancement (d).

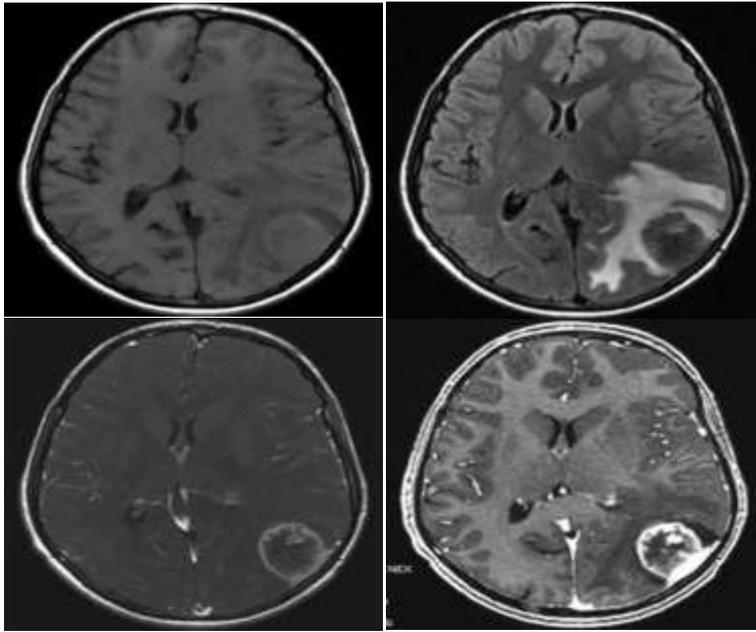
aAxial CT scan.

b MRI, coronal T2.

c MRI, axial FLAIR.

d MRI, T1-weighted images, after injection of contrast media.





a/b/c/d

Fig. 4 : Métastase d'un carcinome épidermoïde pulmonaire. Patient âgé de 61 ans, carcinome épidermoïde pulmonaire traité. Apparition de céphalées à 6 mois. Deux épisodes de crises convulsives. Sur la séquence pondérée en T1, la portion charnue de cette localisation secondaire paraît de signal identique à celui de la substance blanche. À sa périphérie, oedème péri-lésionnel apparaissant en hyposignal en T1. À noter, après injection de chélates de Gadolinium, un aspect d'épaississement méningé.

a IRM, coupe axiale en séquence pondérée T1.

b IRM, séquence FLAIR.

c IRM, séquence T1 après injection de chélates de Gadolinium et transfert de magnétisation.

d Reconstruction axiale d'une séquence 3D SPGR après injection de chélates de Gadolinium.

Fig. 4: Metastasis from squamous cell carcinoma of the lung. 61 year-old man, squamous cell carcinoma of the lung. 6 months after treatment, headaches and seizures. Metastasis is T1W isointense with peripheral hypointense oedema. After injection of contrast media, thickening and abnormal enhancement of dura-matter: pachymeningitis.

a MRI, axial T1.

b MRI, axial FLAIR.

c MRI, T1-weighted images with magnetization transfer and injection of contrast media.

d Axial reconstruction of 3D spoiled gradient echo with injection of contrast media.

3.3. Diagnostic différentiel

- Du fait sa grande fréquence, le diagnostic de métastase est à évoquer de principe devant toute lésion prenant le contraste. En effet, la spécificité de l'imagerie reste relativement faible et l'histoire clinique peut être l'élément diagnostique le plus fiable.

3.3.1. Lésion unique

- Un abcès présente un aspect similaire à celui d'une métastase : processus expansif prenant le contraste de façon annulaire et entouré d'une réaction oedémateuse. Les signes suivants sont utiles, mais non formels (4) pour distinguer les deux types de lésions : la paroi prenant le contraste est habituellement plus fine et régulière en cas d'abcès ; en T2, les parois de l'abcès sont relativement hypointenses du fait de la présence d'éléments paramagnétiques dans le tissu inflammatoire ; l'abcès est habituellement en hypersignal sur la séquence de diffusion et son CAD est diminué (22) (fig. 9) ; en spectroscopie, une élévation des acides aminés et des lactates s'observe dans la portion cavitaire et il n'y a pas d'élévation de la choline.
- Un granulome (tuberculose, sarcoïdose) peut se traduire par une prise de contraste nodulaire, à limites en général moins nettes que celles d'une métastase. Les calcifications sont plus habituelles, en particulier après une longue évolution (fig. 10).

- Un gliome malin (astrocytome anaplasique, glioblastome, oligodendrogliome de type B) a une forte tendance à infiltrer le parenchyme cérébral et sa topographie est habituellement plus profonde. De plus, la prise de contraste est plus arrondie et plus régulière en cas de métastases (fig. 11).

- Un hématome au stade subaigu se distingue d'une métastase hémorragique par les éléments suivants : aspect plus homogène, effet de masse et oedème moins importants, évolution différente du signal (fig. 12).

Un cavernome a, du fait de sa composition, un signal mixte. Il ne présente pas de caractère expansif et n'est pas entouré d'oedème, sauf en cas de saignement récent. Un accident vasculaire ischémique a une topographie « artérielle ». Le CAD est abaissé à la phase aiguë et la prise de contraste

est gyriiforme. Une lésion démyélinisante s'observe chez des sujets plus jeunes et se distingue en imagerie d'une métastase par les signes suivants : topographie surtout périventriculaire ; aspect en « pelures d'oignon » sur la séquence pondérée en T2 ; prise de contraste en anneau incomplet (16).

3.3.2. Lésions multiples

En cas de métastases multiples, les caractéristiques précédemment décrites sont utiles au diagnostic différentiel avec des abcès à germes banals, des lésions parasitaires et des lésions démyélinisantes. La gliomatose cérébrale, tumeur oligodendrogliale, se traduit par une plage en hyposignal en T1 et en hypersignal en T2, atteignant la substance blanche hémisphérique de façon diffuse, les noyaux gris centraux et le cortex. Une prise de contraste peut s'observer, mais elle n'a pas le caractère nodulaire retrouvé en cas de métastase.

4. Formes topographiques particulières

4.1. Métastases hypophysaires

Les métastases symptomatiques de l'hypophyse sont retrouvées chez 1 à 5 % des patients cancéreux (23). Elles sont responsables de signes endocriniens (4) (diabète insipide, panhypopituitarisme) et d'une atteinte des nerfs (III, IV, VI) en cas d'extension à la loge caverneuse.

En IRM, les métastases hypophysaires se traduisent par une masse de signal variable, le plus souvent en isosignal en T1 et en isosignal ou légèrement en hypersignal en T2, prenant le contraste de façon intense, mais pas toujours homogène. Le diagnostic différentiel avec un adénome hypophysaire peut être difficile. Une symptomatologie endocrinienne, une destruction osseuse, une extension à la tige pituitaire et au troisième ventricule sont alors évocatrices du diagnostic.

4.2. Métastases pinéales

Les métastases de la glande pinéale sont rares. Il s'agit surtout de métastases de cancers du poumon (adénocarcinome, cancer à petites cellules). Le tableau clinique associé à des degrés divers, des signes d'hypertension intracrânienne, des troubles de la conscience voire une démence, des troubles de la motricité oculaire. En imagerie, les métastases pinéales ont une présentation peu spécifique : processus expansif, prenant le contraste, parfois responsables

d'une hydrocéphalie (24). Ce diagnostic doit appartenir à la gamme des tumeurs pinéales, en particulier chez le sujet âgé.

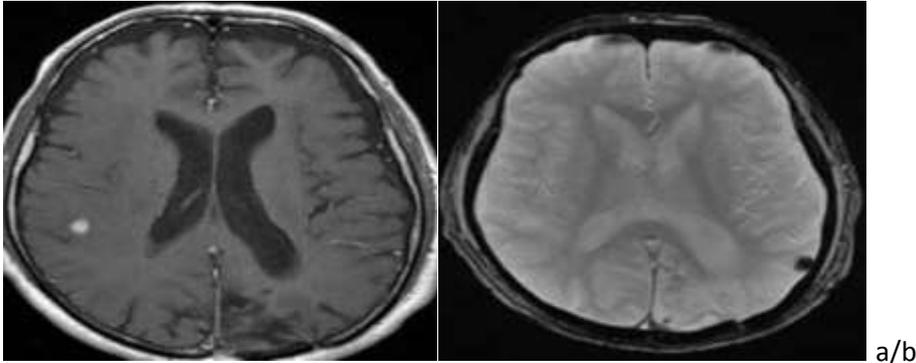


Fig. 5 : Métastases d'un mélanome malin.

Patient âgé de 39 ans, mélanome malin. Après injection de chélates de Gadolinium, présence d'une localisation secondaire d'apparence unique sur le plan de coupe proposé, de la partie postérieure et haute de l'insula droite. La séquence en écho de gradient T2 permet de mettre en évidence une seconde localisation, cortico-souscorticale gauche, non visible après injection de chélates de Gadolinium, apparaissant en hyposignal profond, liée à l'importante charge mélanique de cette métastase.

a IRM, coupe axiale en séquence pondérée T1 après injection de chélates de Gadolinium.

b IRM, séquence pondérée en écho de gradient T2.

Fig. 5: Metastases from a malignant melanoma.

39 year-old man, malignant melanoma. After injection of gadolinium, there is only one insular lesion. Gradient echo T2-weighted sequence shows a second hypointense melanin containing metastasis.

a MRI, axial T1 after injection of contrast media.

b MRI, gradient echo T2-weighted images

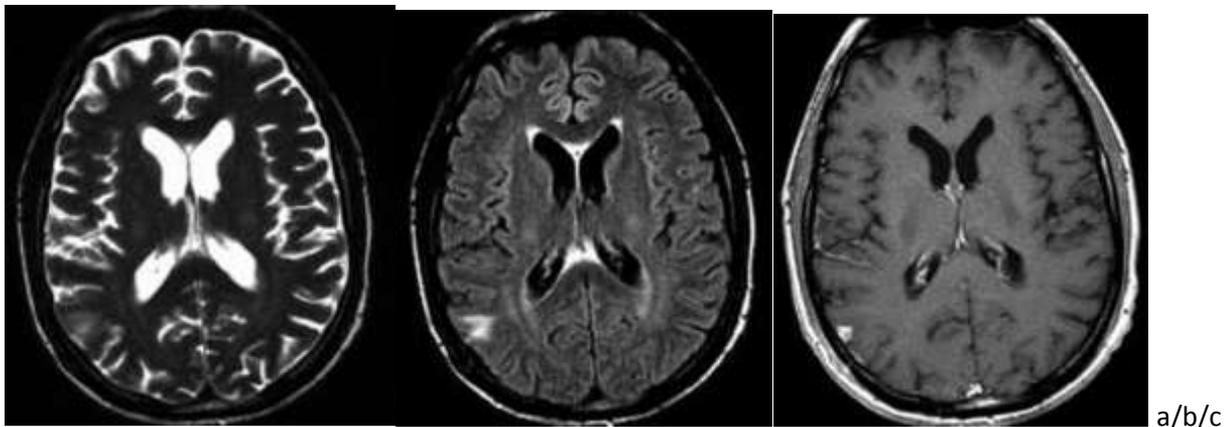


Fig. 6 : Métastase cortico-sous-corticale d'un cancer du sein. Patiente âgée de 41 ans, cancer du sein. Sur la séquence pondérée en T2, il existe

unhypersignal cortico-sous-cortical en regard du carrefour ventriculaire droit, à la limite de la visibilité, nettement mieux apprécié sur la séquence en FLAIR. L'annulation du signal du liquide sur la séquence FLAIR explique sa meilleure sensibilité pour la détection des lésions périphériques, corticales et péri-ventriculaires. Rehaussement de la métastase après injection de chélates de Gadolinium.

a IRM, coupe axiale en séquence pondérée T2.

b IRM, séquence FLAIR.

c IRM, séquence T1 après injection de chélates de Gadolinium.

Fig. 6: Cortical-subcortical metastasis from a breast cancer.

41 year-old woman, breast cancer. On FLAIR sequence, attenuation of the signal from fluid explains the improved sensitivity for detection of cortical, periventricular and peripheral lesions compared to T2-weighted images. Enhancement of metastasis after contrast media injection.

aMRI, axial T2.

b MRI, FLAIR.

c MRI, T1- weighted images after injection of contrast media.

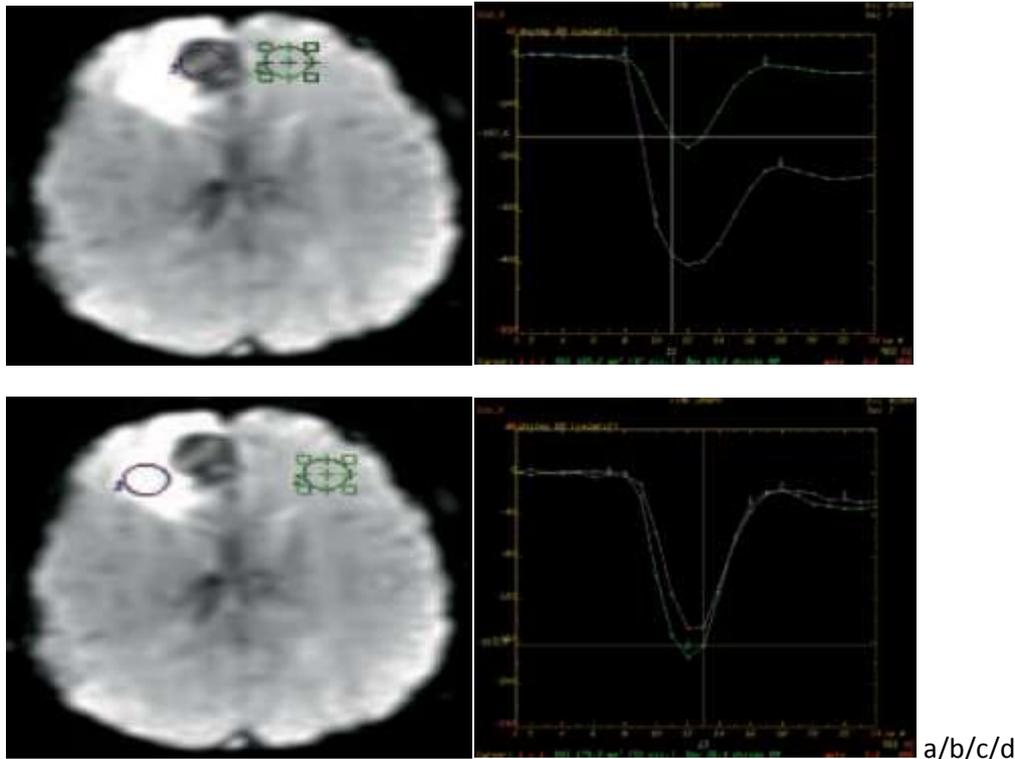


Fig. 7 : IRM de perfusion.

a Séquence de perfusion après injection de chélates de Gadolinium.

b Le positionnement de la région d'intérêt au niveau de la portion tissulaire de la métastase et au niveau de la région contro-latérale saine, met en évidence une nette augmentation des paramètres de perfusion au sein de la lésion, témoignant de l'hypervascularisation.

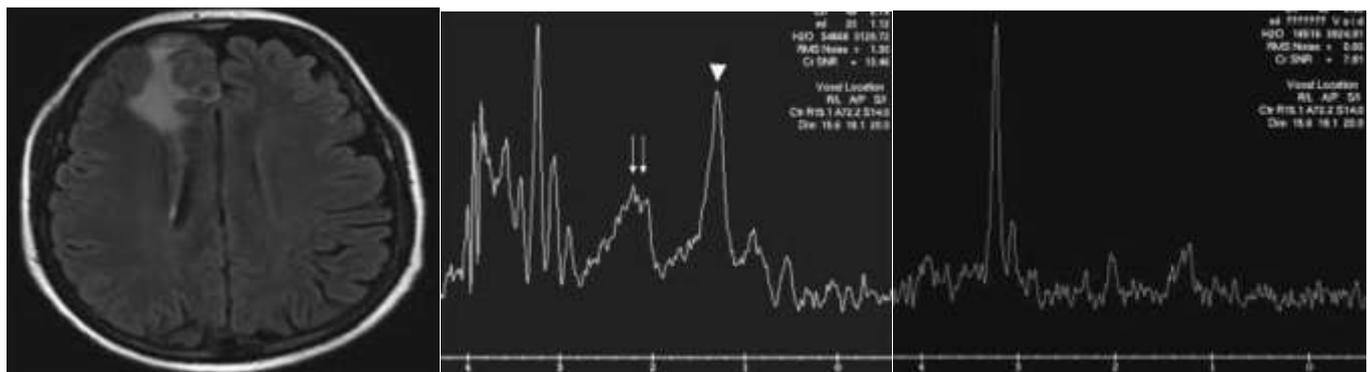
c-d En revanche, la mesure réalisée au niveau de l'hyposignal en périphérie de la portion tissulaire de la métastase ne met pas en évidence d'hyperperfusion. Cette particularité pourrait permettre de distinguer localisation secondaire et lésion gliale de haut grade, à la périphérie de laquelle peut exister une hyperperfusion.

Fig. 7: Perfusion MRI.

a Contrast material-enhanced perfusion-weighted MRI imaging.

b Regions of interest over solid part of the tumor and contralateral normal appearing brain. Elevated perfusion parameters in the lesion, reflecting hypervascularization.

c-d The peritumoral region was defined as the area in the white matter immediately adjacent to the enhancing portion of the tumor (hyperintense on T2-weighted images, but not enhancing on postcontrast T1-weighted images). In this region, there is no elevated perfusion parameter in our case. Perfusion-weighted MR imaging enable distinction between solitary metastasis and primary high-grade gliomas.



a/b/c

Fig. 8 : Spectroscopie par IRM d'une métastase frontale.

La spectroscopie par résonance magnétique est réalisée au niveau de la portion tissulaire de la métastase frontale para-médiane d'un cancer du sein. A TE bas (**b**), il existe un pic de choline (flèche), une chute du NAA (double flèche) et une augmentation du pic lactate-lipide (tête de flèche).

A TE = 135 (**c**), on note essentiellement la présence d'un pic de choline (flèche) et l'effondrement du NAA (double flèche).

a IRM, coupe axiale en séquence pondérée FLAIR.

b Spectroscopie par IRM à TE = 35.

c Spectroscopie par IRM à TE = 135.

Fig. 8: Frontal metastasis spectroscopic imaging.

Region of interest of spectroscopic imaging is in the solid portion of the frontal metastasis from breast cancer. Spectroscopic imaging (TE = 35) demonstrated (**b**) elevated choline (arrow) and lactate-lipids levels (arrow head), decreased NAA (double arrows). Spectroscopic imaging (TE = 135) demonstrated (**c**) elevated choline (arrow) and decreased NAA (double arrows) (TE = 135).

a MRI, axial FLAIR-weighted.

b Proton spectroscopic MR imaging, TE = 35.

c Proton spectroscopic MR imaging, TE = 135.

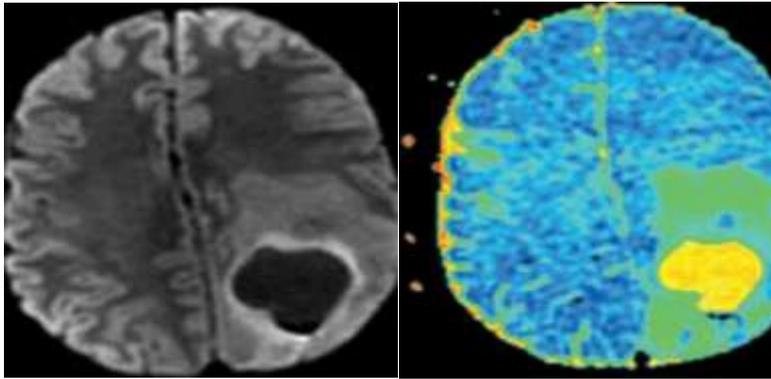


Fig. 9 : Métastase et abcès cérébral. La séquence de diffusion permet de distinguer une métastase nécrotique d'un abcès cérébral. En effet, en cas de métastase nécrotique, la partie liquidienne apparaît en hyposignal en diffusion (a) avec augmentation du coefficient de diffusion apparent (b), alors qu'un abcès apparaîtrait en hypersignal en diffusion (c) avec chute du CDA (d).

a et c IRM, coupes axiales en séquence pondérée diffusion.

b et d IRM, cartographie du coefficient de diffusion apparent (CDA).

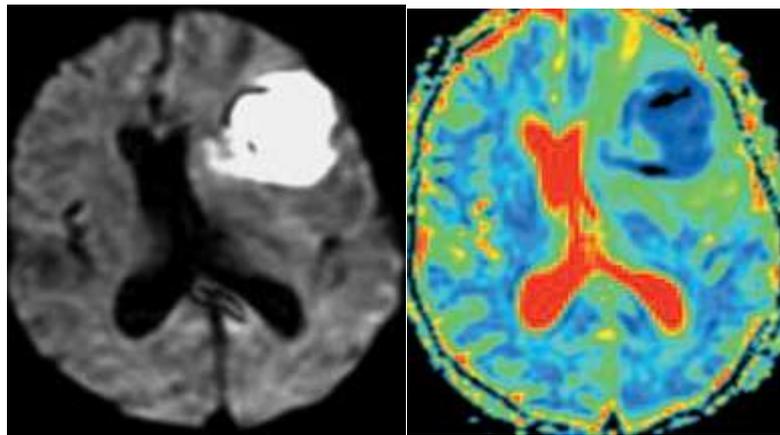
Fig. 9: Metastasis and cerebral abscess.

Diffusion-weighted imaging is able to discriminate brain abscess from necrotic metastasis.

A necrotic metastasis shows low signal intensity on diffusion-weighted imaging, indicating a high apparent diffusion coefficient (a-b). In contrast, high signal intensity was observed in the abscess, associated with low ADC (c-d).

a and c MRI, axial diffusion-weighted imaging.

b and d MRI, apparent diffusion coefficient map.



a/b/c/d

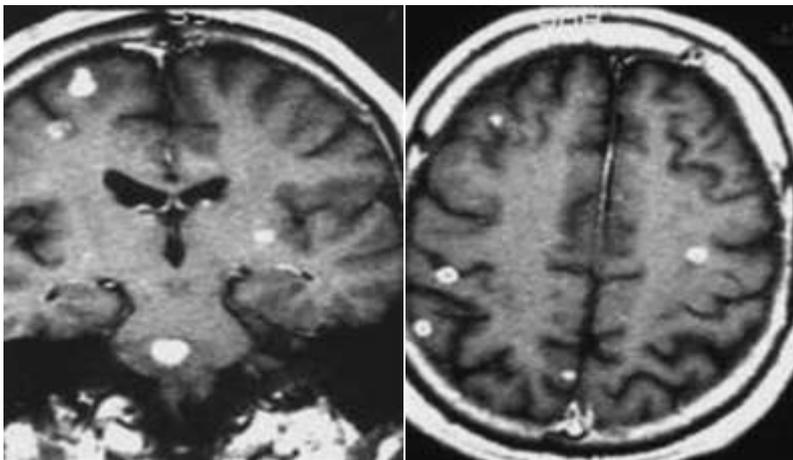


Fig. 10 : Granulomes tuberculeux.

Multiples lésions

intra-axiales, infra et supra-tentorielles, prenant le contraste après injection de chélates de Gadolinium, très bien limitées, certaines présentant un centre en hyposignal. Quasi-absence d'effet de masse péri-lésionnel.

aIRM, coupe coronale en séquence pondérée T1

après injection de chélates de Gadolinium.

bIRM, coupe axiale en séquence pondérée T1

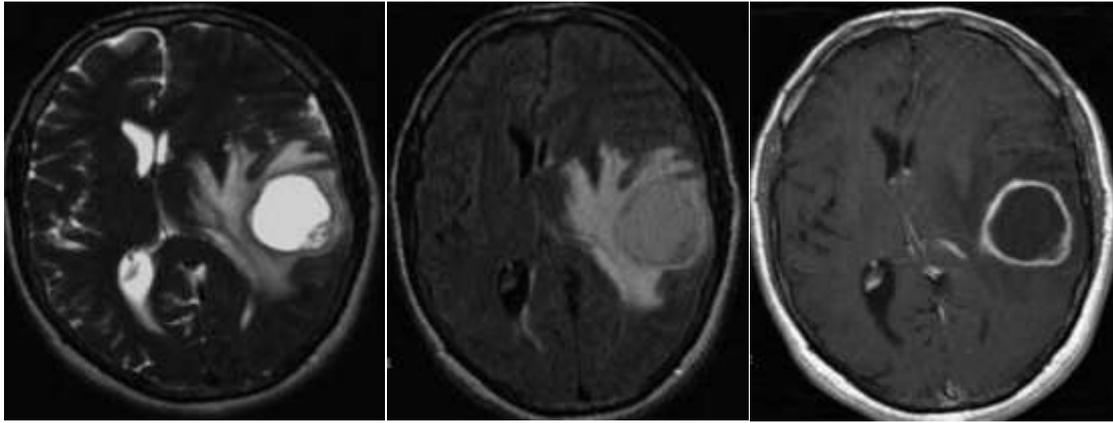
après injection de chélates de Gadolinium.

Fig. 10: Tuberculomas.

MRI showed several supra and infra tentorial lesions, with hyperintense rim after injection and with subtle central hypointensity.

aMRI, coronal T1-weighted imaging, after injection of contrast media.

bMRI, axial T1-weighted imaging, after injection of contrast media.



a/b/c

Fig. 11 : Tumeur gliale de haut grade, insulaire gauche, à centre kystique. Cette lésion est difficilement discernable d'une métastase nécrotique.

a IRM, coupe axiale en séquence pondérée T2.

b IRM, coupe axiale en séquence FLAIR.

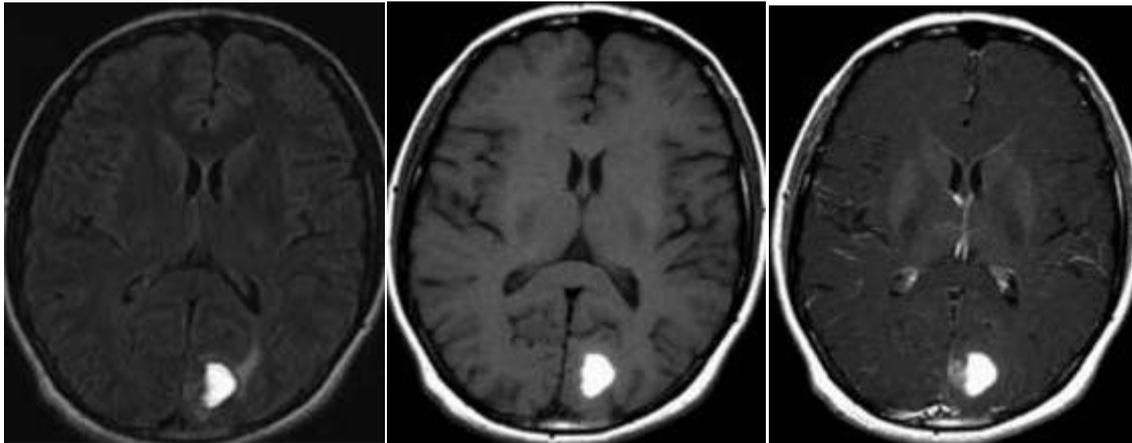
c IRM, coupe axiale en séquence pondérée T1 après injection de chélates de Gadolinium.

Fig. 11: High grade glial tumor in left insula with cystic component. Distinction from necrotic metastasis is very difficult.

aMRI, axial T2-weighted.

bMRI, FLAIR.

MRI, T1-weighted imaging, after injection of contrast media.



a/b/c

Fig. 12 : Métastase hémorragique d'un cancer du rein. Patient âgé de 54 ans, cancer du rein. Aspect d'hématome intra-parenchymateux occipital interne gauche au stade subaigu, apparaissant en hypersignal pondéré FLAIR et T1. Après injection, rehaussement d'une portion tissulaire bordant la ligne médiane.

a IRM, coupe axiale en séquence pondérée FLAIR.

b IRM, coupe axiale en séquence pondérée T1.

c IRM, coupe axiale en séquence pondérée T1, après injection de chélates de Gadolinium et transfert de magnétisation.

Fig. 12: Haemorrhagic metastasis from renal cancer. 54 year-old man, renal cancer. Intracerebral left occipital hematoma at subacute stage, appearing in hypersignal on FLAIR and T1. After injection, enhancement of a solid portion.

a MRI, axial FLAIR.

b MRI, axial T1-weighted imaging.

c MRI, axial T1-weighted imaging, after injection of contrast media and magnetization transfer.

Métastases méningées

Les métastases méningées, observées de plus en plus fréquemment du fait de l'allongement de la survie des patients, représentent environ 8 % des métastases du SNC, les localisations leptoméningées étant plus fréquentes que les localisations dures (25).

1. Métastases leptoméningées

Elles atteignent, isolément ou non, l'arachnoïde et la pie-mère : les métastases arachnoïdiennes siègent surtout dans les citernes de la base et sont plus souvent diffuses que nodulaires ; les métastases piales, en général associées aux précédentes, s'observent plus fréquemment lors de l'extension de tumeurs cérébrales qu'en cas de tumeurs extranévraxiques. Les métastases leptoméningées sont secondaires à des cancers solides, à des tumeurs cérébrales et à des hémopathies, en particulier chez l'enfant (tableau II). Les méningites carcinomateuses sans cancer primitif connu représentent 1 à 7 % des cas.

Tableau II Métastases leptoméningées : étiologies.	
Table II Etiology of leptomeningeal metastases.	
Tumeurs solides extranévraxiques	cancers du sein cancers du poumon (anaplasiques à petites cellules) mélanomes cancers digestifs (côlon, rectum)
Tumeurs primitives du SNC	oligodendrogliome de haut grade glioblastome épendymome médulloblastome pinéalome
Hémopathies (enfant ++)	leucémies aiguës lymphoblastiques maladie de Hodgkin

1.1. Clinique

La symptomatologie n'est pas spécifique : céphalées, signes d'atteinte diffuse du système nerveux périphérique, troubles neuropsychiatriques, syndrome de la « queue de cheval » et exceptionnellement syndrome méningé.

1.2. Biologie

La présence de cellules cancéreuses dans le LCS signe le diagnostic. Toutefois, celles-ci ne sont retrouvées que dans respectivement 50 et 80 % des cas lors des premier et second prélèvements. La recherche de marqueurs tumoraux dans le liquide améliore la sensibilité de la ponction lombaire, mais sa rentabilité diagnostique est imparfaite.

1.3. Imagerie

Le peu de spécificité de la clinique et la faible sensibilité de l'examen du LCS expliquent l'importance de l'imagerie. En raison de la dissémination fréquente des lésions, l'examen doit explorer l'ensemble de l'axe cérébrospinal. L'IRM avec injection de produit de contraste, en particulier de fortes doses (26) est l'examen le plus adapté (tableau III). En cas de contre-indication de l'IRM ou de difficulté d'accès à celle-ci et pour l'exploration des espaces sous-arachnoïdiens rachidiens, un myéloscanner peut être proposé. Le scanner sans injection montre rarement l'atteinte méningée. Seule sera visible la dilatation ventriculaire secondaire à l'oblitération des voies d'écoulement du LCS par feutrage et fibrose des espaces sous-arachnoïdiens. Des signes ne sont retrouvés en IRM que dans 70 % des cas de méningite carcinomateuse avérée, secondaire à un cancer solide et dans 55 % des hémopathies (27). Une IRM normale n'élimine donc pas le diagnostic. En revanche, en présence d'un LCS normal, une prise de contraste nodulaire radiculaire est suffisamment suggestive du diagnostic pour le retenir. La séquence pondérée en T1 est peu contributive en dehors des cas d'atteinte méningée de mélanomes qui se traduit par un épaississement nodulaire en hypersignal. Sur la séquence en densité de protons et surtout la séquence FLAIR, un hypersignal des espaces sous-arachnoïdiens peut être observé (fig. 13) ; il n'est pas spécifique, mais est évocateur du diagnostic dans un contexte de néoplasie. Lee et al. ont retrouvé, chez 25 % des patients porteurs de métastases leptoméningées, un hyposignal sous-cortical en séquence pondérée T2, attribué à la présence de radicaux libres (28). Après injection de produit de contraste, l'atteinte leptoméningée se manifeste par une opacification qui épouse les sillons corticaux et/ou les citernes de la base (fig. 14). L'examen de la région rachidienne peut montrer une prise de contraste nodulaire des racines des nerfs, notamment de la « queue de cheval », une prise de contraste diffuse témoignant d'une hyperhémie pie-mérienne, une adhésion des racines entre elles, réalisant une pseudo-masse fibreuse. Une ventriculite peut s'observer de façon concomitante à une carcinomatose méningée (4) : elle se traduit par un épaississement de la paroi ventriculaire ou des images nodulaires.

Tableau III
Causes des prises de contraste méningées.
Table III
Meningeal enhancement etiologies.

Atteinte pachyméningée	Atteinte leptoméningée
- Aspect post-thérapeutique (crâniotomie, dérivation)	- Méningite aiguë ou chronique (tuberculose)
- Aspect post-PL (Sd d'hypotension intracrânienne)	- Granulomatose inflammatoire (sarcoïdose, Wegener)
- Méningiome (pachyméningite pseudonodulaire)	- Pseudo-prises de contraste d'origine vasculaire
- Méningite aiguë ou chronique	
- Tuberculose	
- Granulomatose inflammatoire (sarcoïdose, Wegener)	
- Thrombophlébite	
- Pachyméningite idiopathique	

2. Métastases pachyméningées

Les métastases dures représentent 5 à 10 % de l'ensemble des métastases intracrâniennes (25) et n'ont pas de symptomatologie spécifique. Elles peuvent être vues sur un scanner sans injection si elles sont de taille suffisante ou si elles sont associées à une atteinte osseuse. En IRM, elles se traduisent par une prise de contraste adjacente aux structures osseuses et aux invaginations dure-mériennes (loges cavernueuses, partie postérieure des rochers), à distinguer des prises de contraste normales (linéaires ou en bandes, discontinues, courtes et d'épaisseur inférieure à un millimètre) ou secondaire à une ponction lombaire (minime épaissement pachyméningé). En pratique, une prise de contraste pachyméningée étendue, continue, d'épaisseur supérieure un millimètre et/ou nodulaire doit être considérée comme suspecte (fig. 15). L'existence de lésions osseuses denses fait évoquer la possibilité d'une origine prostatique ou d'un lymphome. Un hématome sous-dural est une complication rare des métastases dures, en général du sein ou de la prostate (25) ; il serait lié à une obstruction, puis une rupture des vaisseaux durs ou un saignement de la tumeur elle-même (25). Le diagnostic différentiel avec un méningiome peut être impossible. Toutefois, les localisations nodulaires multiples et l'envahissement du cortex sous-jacent sont plus fréquents en cas de métastases.

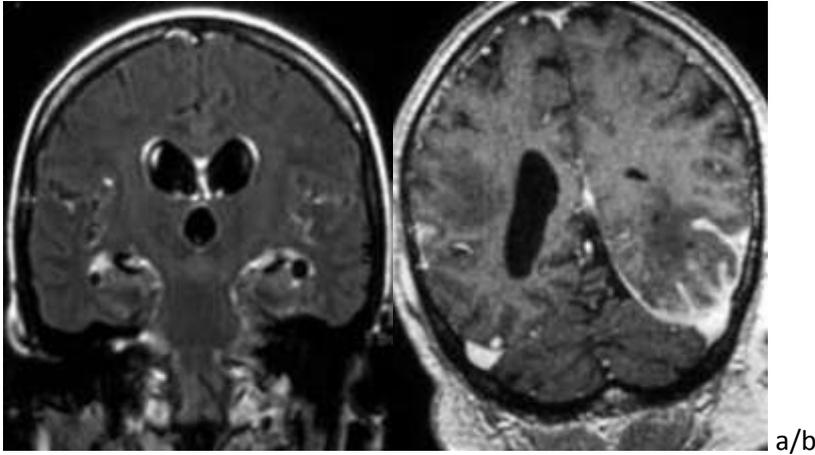


Fig. 13 : Lepto-méningite carcinomateuse.

Patiente âgée de 51 ans, cancer du sein. Hypersignal en séquence pondérée FLAIR des espaces sous-arachnoïdiens associé à une minime dilatation ventriculaire. Après injection, prise de contraste linéaire, épousant la forme des sillons corticaux, témoignant d'une leptoméningite carcinomateuse.

aIRM, coupe coronale en séquence pondérée FLAIR.

bIRM, séquence pondérée T1 après injection de chélates de Gadolinium.

Fig. 13: Leptomeningealcarcinomatosis. 51 year-old women, breast cancer. Subarachnoid spaces appear hyperintense on FLAIR with subtleventricular dilatation. After injection, linear enhancement of leptomeningealcarcinomatosis.

a MRI, coronal FLAIR.

b MRI, T1-weighted imaging, after injection of contrast media.

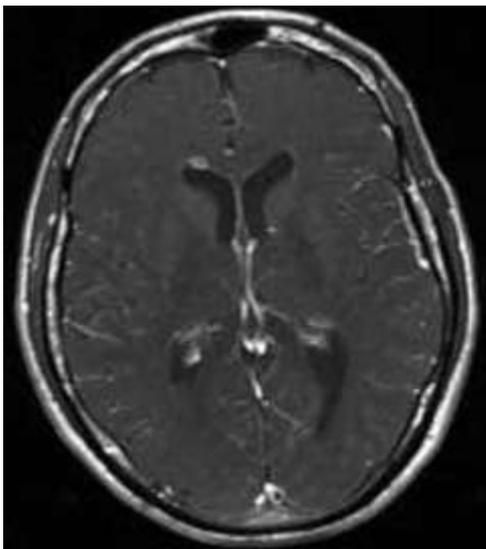


Fig. 14 : Nodule sous épendymaire d'un cancer du sein.

Coupe axiale IRM en séquence pondérée T1 après injection de chélates de Gadolinium et transfert de magnétisation.

Dissémination sous épendymaire d'un cancer du sein. Nodule sousépendymaire prenant le contraste après injection, visible au niveau de la corne frontale droite.

Fig. 14: Sub ependymal metastasis of breast cancer. MRI axial T1-

weighted imaging, after injection of contrast media and magnetization transfer. Sub ependymal metastasis of breast cancer in the right frontal horn

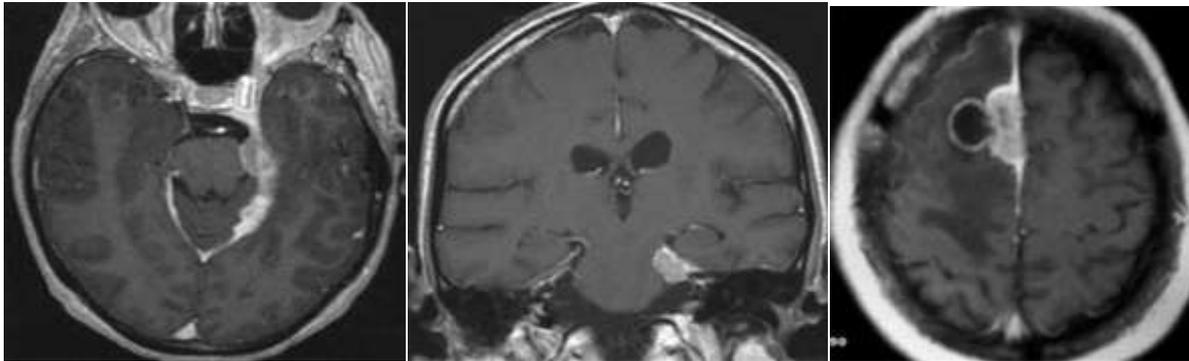


Fig. 15 : Localisation secondaire pachyméningée d'un cancer du sein.

Patiente âgée de 45 ans, cancer du sein. Exemple de localisation secondaire pachyméningée apparaissant sous la forme d'un rehaussement linéaire et nodulaire, extraaxial, affectant essentiellement le bord médian de la tente du cervelet gauche et la partie droite de la faux du cerveau.

a et c IRM, coupe axiale en séquence pondérée T1 après injection de chélates de Gadolinium.

b IRM, coupe coronale en séquence pondérée T1 après injection de chélates de Gadolinium.

Fig. 15: Pachymeningeal metastasis. 45 year-old women, breast cancer. Pachymeningeal(dural) metastasis.

a and c MRI axial T1-weighted imaging after injection of contrast media.

b MRI, coronal T1-weighted imaging, after injection of contrast media.

Cas particuliers

1. Extension péri-neurale

L'extension péri-neurale intracrânienne est une complication bien connue des tumeurs malignes de la sphère ORL : carcinome adénoïde kystique, carcinome épidermoïde, lymphome et mélanomes. Elle se fait le plus souvent le long des nerfs facial et trijumeau, pouvant alors être responsable d'une névralgie du trijumeau. Le diagnostic est évoqué en IRM, principalement sur la séquence T1 après injection de chélates de Gadolinium et suppression de graisse : épaississement concentrique du nerf de part et d'autre de la base du crâne, prise de contraste, érosion d'un canal de la base. Devant cet aspect, d'autres diagnostics doivent être discutés : mycose (aspergillose, mucormycose), schwannome, carcinomatose méningée, lésion inflammatoire (sarcoïdose, maladie de Lyme) (29).

2. Encéphalite limbique paranéoplasique

Il s'agit d'une encéphalite subaiguë, d'origine probablement auto-immune, qui atteint de façon prépondérante les structures limbiques. Elle s'observe chez 2 à 3 % des patients porteurs d'un cancer du poumon à petites cellules (16), mais elle peut être associée à d'autres cancers (carcinome épidermoïde pulmonaire, cancers du testicule, du sein, du thymus ou lymphome).

2.1. Clinique

Cette affection touche l'homme dans 80 % des cas, et le tableau clinique, qui accompagne ou précède la découverte du cancer, comporte des manifestations neuropsychiatriques (troubles mentaux, troubles de la mémoire, confusion, dépression, hallucinations) et, dans plus de 50 % des cas, une ou plusieurs crises (30). Les symptômes peuvent régresser après le traitement de la tumeur primitive.

2.2. Biologie

L'analyse du LCS peut retrouver un syndrome inflammatoire, mais pas de cellules tumorales (30). Des anticorps antineuronaux sont présents dans 60 % des cas dans le sérum.

2.3. Imagerie

Le scanner est normal dans plus de 95 % des cas (16) et c'est la séquence FLAIR qui est la plus sensible. Elle montre un hypersignal unilatéral ou bilatéral de la face médiale des lobes temporaux (formations hippocampiques et amygdales) pouvant gagner les gyrus cingulaires, l'insula et la face orbitaire des lobes frontaux. Une prise de contraste s'observe dans 15 à 20 % des cas.

L'effet de masse est discret et inconstant (fig. 16). L'IRM peut être normale au début. Il est donc important, en cas de suspicion diagnostique, de refaire l'examen à distance.

Devant de tels signes en IRM, d'autres diagnostics sont à discuter :

- une encéphalite herpétique, d'évolution plus aiguë, dont les lésions présentent un effet de masse plus marqué et comportent des foyers hémorragiques ;
- un aspect post-critique, dont l'histoire clinique est différente et au cours duquel une prise de contraste corticale est habituelle ;
- une gliomatose cérébrale, processus plus diffus sans prédilection pour le système limbique.

Le diagnostic d'encéphalite limbique paranéoplasique nécessite la présence des quatre critères suivants : présentation clinique caractéristique ; intervalle de moins de 4 ans entre les symptômes neurologiques et le diagnostic de tumeur ; élimination des autres complications neuro-oncologiques ; au moins un des éléments paracliniques suivants : syndrome inflammatoire sans cellules tumorales à la PL, anomalies de signal en IRM ou activités épileptiques temporales à l'EEG (30).

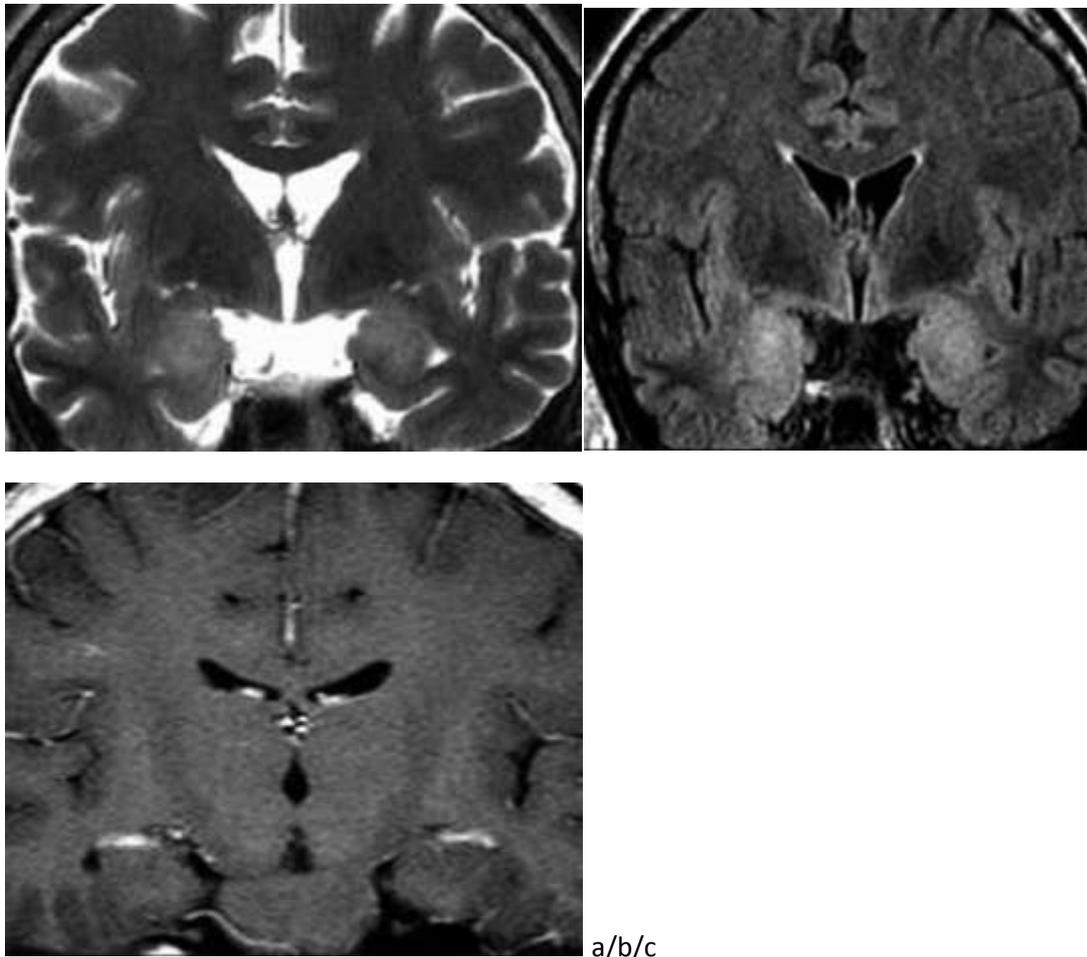


Fig. 16 : Encéphalite limbique paranéoplasique.

Patient âgé de 23 ans, séminome testiculaire. Hypersignal bilatéral de la face médiale des lobes temporaux (hippocampes et amygdales) sans effet de masse patent et sans prise de contraste évidente.

aIRM, coupe coronale en séquence pondérée T2.

bIRM, coupe coronale en séquence pondérée FLAIR.

cIRM, coupe coronale en séquence pondérée T1 après injection de chélates de Gadolinium.

Fig. 16: Paraneoplastic limbic encephalitis.

23 year-old man, seminoma. Both temporal lobes showed hyperintense signal on T2 and FLAIR-weighted images, without suspicious enhancement.

aMRI, coronal T2.

bMRI, coronal FLAIR.

cMRI, coronal T1-weighted imaging, after injection of contrast media.

Analyse histologique et moléculaire

- L'objectif principal du pathologiste est la recherche d'un type histologique tumoral auquel est associé un traitement spécifique
- Afin de donner toutes ses chances thérapeutiques au patient, le statut moléculaire d'une métastase cérébrale révélatrice doit être déterminé.

a) Etape préanalytique

Selon les recommandations de l'Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologique (AFAQAP) (Référentiel INCa, 2011), l'échantillon tissulaire doit être fixé en formol tamponné, pour une durée supérieure à 24 heures et dans la mesure du possible, inférieure à 48 heures puis inclus en paraffine. La cryopréservation à visée sanitaire est recommandée mais non exigée du fait de la validation des tests moléculaires des thérapies ciblées actuelles sur les tissus fixés en formol et inclus en paraffine (Référentiel INCa, 2011). Le pathologiste sélectionne le bloc le plus représentatif pour les investigations complémentaires. La réalisation des techniques moléculaires nécessite un prélèvement suffisamment riche en cellules tumorales. Le seuil critique dépend de l'anomalie moléculaire recherchée et de la technique utilisée. Si cela est nécessaire, une macrodissection peut être réalisée afin d'enrichir l'échantillon en cellules tumorales.

b) Diagnostic anatomopathologique

La corrélation anatomo-clinique (âge, imagerie ...) est nécessaire pour réduire le spectre des diagnostics envisageables (Becher, 2006). Habituellement, la métastase reproduit l'aspect histologique et le phénotype en immunohistochimie (IHC) de la tumeur primitive avec parfois un degré de différenciation moindre.

Lorsque le diagnostic différentiel entre une tumeur primitive du SNC et une localisation secondaire est difficile, l'existence de réactivités croisées d'anticorps de référence utilisés en pathologie générale est à connaître, notamment l'expression de CD56 par de nombreuses tumeurs du SNC, ou celle de marqueurs épithéliaux (EMA, AE1/AE3) par des tumeurs gliales...) (Drlicek, 2004; Lesimple, 2003; Becher 2006).

Le diagnostic de métastase cérébrale repose essentiellement sur l'analyse histologique standard qui permet de préciser le type de « carcinome » : carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à petites/grandes cellules avec différenciation neuroendocrine, carcinome non à petites cellules sans autre spécification (CNPN -SAI).

Le diagnostic de carcinome épidermoïde repose sur l'analyse histologique conventionnelle. Si l'expression en IHC des CK5/6, CK34βE12 ou p40 (plus spécifique que p63) peut être recherchée pour conforter une différenciation épidermoïde (Reis-Filho, 2008), aucun marqueur ne permet d'en préciser l'origine pulmonaire ou ORL.

A noter que les adénocarcinomes du sein « triple négatifs », souvent peu différenciés, expriment dans 80% des cas, les cytokératines 5/6/14 et p63 (marqueurs des cellules basales/myoépithéliales des acini glandulaires).

Devant une métastase cérébrale d'adénocarcinome sans antécédent carcinologique connu, l'étude immunohistochimique (IHC) adaptée aux hypothèses diagnostiques reste l'outil le plus performant pour préciser l'origine (Lesimple 2003. Becher 2006; Preusser 2012).

Cette étude repose sur une batterie restreinte d'anticorps selon un arbre décisionnel inspiré de la pathologie générale mais simplifié, car il convient de rechercher en 1ère intention une origine broncho-pulmonaire (Figure 1) (Lesimple 2003; Becher 2006). Un panel comprenant CK7, CK20 mais surtout TTF-1 (thyroid transcription factor), marqueur des tissus d'origine pulmonaire et thyroïdienne est utilisé en premier intention, TTF1 est exprimé par 80% des adénocarcinomes non mucineux primitifs du poumon (qui expriment par ailleurs la cytokératine CK7 sans expression de la cytokératine CK20 (profil CK7+/CK20-). TTF1 est également exprimé par les carcinomes de la thyroïde. Une expression focale de TTF-1 peut être retrouvée dans des carcinomes mammaires ou pulmonaire (Sturm 2002, Dettmer 2011). Enfin, l'absence d'expression de TTF-1 n'élimine pas une métastase cérébrale de CBNPC, car l'expression de TTF-1 n'est pas toujours conservée entre la tumeur primitive et la métastase cérébrale et que surtout, jusqu'à 20% des adénocarcinomes primitifs pulmonaires ne l'expriment pas. Une métastase cérébrale d'adénocarcinome TTF1+ opérée ou biopsiée, doit donc faire réaliser le bilan moléculaire préconisé par l'INCa pour l'accès à des thérapeutiques ciblées en AMM ou en essai clinique, c'est à dire au minimum la recherche de mutations EGFR et B-Raf et de réarrangements ALK et Ros1, et ce, même si le primitif a déjà fait l'objet d'une telle recherche, du fait de la possibilité, bien que rare, d'une hétérogénéité tumorale entre métastase et primitif. L'absence d'expression de la CK7 ou de TTF1 fait rechercher une expression de la CK20 et/ou cdx2 qui oriente en faveur d'un adénocarcinome d'origine colorectale (profil CK7-CK20+TTF1-). Il faut donc garder à l'esprit qu'il n'existe pas de marqueur absolu. Le diagnostic final se fera davantage sur un faisceau d'arguments que sur l'expression d'un seul marqueur, ce d'autant que les métastases peuvent présenter des phénotypes aberrants (Lesimple 2006, Becher 2006). Si une métastase de cancer du sein est suspectée, l'expression des récepteurs hormonaux (RE et RP,) est recherchée du fait des implications thérapeutiques et à visée diagnostique bien qu'elle ne soit pas spécifique (observée dans les adénocarcinomes de l'ovaire de l'endomètre ou du poumon..) (Becher,

2006 ; Preusser, 2012). Par ailleurs, les cancers du sein expriment fréquemment la mammaglobine et GCDFP15. La surexpression de la protéine HER2 (reflet d'une amplification de l'oncogène HER2/cERBB2) est recherchée à visée thérapeutique. Des discordances entre le statut HER2 (surexpression /amplification) de la tumeur primitive et de la métastase cérébrale étant observées, il est évalué de manière systématique dans les localisations secondaires (Preusser, 2012).

Une différenciation neuroendocrine d'un carcinome est confortée par l'expression en « dot » de la pancytokératine AE1/AE3, de la chromogranine ou de la synaptophysine en IHC. La distinction entre un carcinome neuroendocrine peu différencié type CBPC repose sur la morphologique. A noter que TTF-1 est exprimé par 90% des carcinomes neuroendocrines à petites cellules d'origine pulmonaire, et 50% des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules d'origine pulmonaire.

Devant une métastase révélatrice de carcinome sans différenciation morphologique typique (CNPC- SAI), la probabilité d'une **métastase cérébrale** d'origine broncho-pulmonaire est très élevée et ce, quel que soit le sexe. La démarche diagnostique nécessite le recours à un panel d'IHC comprenant TTF-1, CK5/6 et p40 et la recherche de mucines. Selon les recommandations proposées en oncologie thoracique, la négativité des CK5/6 et de p40 permet d'éliminer un CBNPC épidermoïde (Travis 2013).

Dans ce contexte, comme pour une **métastase cérébrale** d'adénocarcinome, le pathologiste transmet sans délais les échantillons à la plateforme de biologie moléculaire (Figure 1) même si l'origine broncho-pulmonaire ou la différenciation glandulaire n'est pas prouvée (TTF-1 négatif). La coexistence de critères morphologiques et /ou IHC de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome fait évoquer la possibilité d'un carcinome adénoquameux d'origine pulmonaire ou gynécologique basse.

L'utilisation des anticorps anti-MART-1/melan-A, -PLN2 ou -HMB-45 est préconisée pour confirmer le diagnostic de mélanome ; la protéine S100, plus sensible (exprimée par plus de 90% des tumeurs mélanocytaires) mais peu spécifique, ne présente qu'un intérêt limité (Becher, 2006).

traitement

Traitements focaux

La chirurgie et l'irradiation en conditions stéréotaxiques sont les 2 piliers du traitement focal des patients oligométastatiques sur le plan cérébral. La place de l'irradiation encéphalique totale (IET) doit être systématiquement discutée car elle reste une référence pour le contrôle local et le traitement symptomatique même si elle est aujourd'hui remise en question devant l'absence de gain en survie et le risque de détérioration cognitive (Chang, 2009 ; Kocher, 2011 ; Soffiatti, 2013).

a) Chirurgie

- L'impact significativement bénéfique de la chirurgie en terme de survie globale a été parfaitement démontrée en 1990 (Patchell, 1990) puis en 1993 (Vecht, 1993) pour les métastases cérébrales uniques. Une troisième étude ne retrouvait pas d'impact significatif de la chirurgie sur la survie globale (Mintz, 1996). Cependant dans cette étude, aucun patient n'avait bénéficié d'une IRM cérébrale rendant discutable le caractère unique de la métastase cérébrale et par ailleurs seulement 21% vs plus de 60% (Patchell, 1990 ; Vecht, 1993) des patients avaient une maladie extra-encéphalique contrôlée. Ainsi, il est important de noter que la méthodologie employée dans cette étude est moins rigoureuse que celle utilisée pour les deux précédentes.
- Au début des années 2000, l'engouement pour la radiochirurgie va faire nettement diminuer les indications chirurgicales.
- Il n'existe aucune étude solide randomisée de niveau de preuve de type 1 comparant la chirurgie à la radiochirurgie (Linskey, 2010).

a.1) Indications de la chirurgie

- Toute lésion accessible chirurgicalement dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisante permettant une exérèse radicale avec, idéalement, une marge de sécurité peut relever d'une exérèse (Yoo, 2009).
- Pour des lésions dont la situation nécessiterait de sacrifier, lors de l'accès chirurgical, une connectivité essentielle au fonctionnement cérébral (Ius, 2011), la chirurgie doit être refusée, afin de préserver la qualité de vie du patient. Il n'existe pas pour le moment d'outil permettant de standardiser la notion d'opérabilité fonctionnelle d'une métastase cérébrale, et actuellement, seul un neurochirurgien spécialisé dans les lésions intraparenchymateuses peut être à même de refuser la chirurgie.

- Dans toutes les autres situations, les deux options – chirurgie et radiothérapie en conditions stéréotaxiques – seront à discuter au cas par cas.

a.2) Situation curative

- L'objectif est de traiter l'ensemble des localisations du patient (lésion tumorale primitive + lésion(s) cérébrale(s) + autre(s) localisation(s)), quel que soit leur nombre, tout en préservant la qualité de vie du patient.
- Dans l'optique de pouvoir prendre une marge satisfaisante, la chirurgie en condition éveillée peut être discutée pour des lésions en zone éloquente (Kamp, 2012).

a.3) Situation palliative

- Est considéré patient en situation palliative celui dont l'espérance de vie estimée en RCP est inférieure à 3 mois (Sperduto 2012). Cette estimation reste sujette à discussion (Zindler 2013).
- L'objectif est ici de maintenir la qualité de vie du patient et de lui donner la possibilité de recevoir d'autres lignes de traitement.
- L'indication opératoire pourra donc porter soit sur une lésion dont l'effet de masse entraîne un déficit, que l'on espère pouvoir améliorer par la chirurgie, soit sur une lésion menaçante pour le pronostic vital, soit sur une lésion même de petit volume mais à proximité d'une zone fonctionnelle et qui est à risque de devenir rapidement symptomatique (par exemple fosse postérieure), soit sur une localisation de volume ou de structure faisant craindre une action limitée des autres traitements disponibles et utilisés seuls. Dans ce cas, un dialogue constant et une coordination parfaite sont nécessaires entre les équipes médicales impliquées.

a.4) Technique opératoire

- L'utilisation d'outils de repérages tridimensionnels (neuronavigation, échographie...) est recommandée. Il faut insister sur la nécessité, dans la mesure du possible, de pratiquer une exérèse en bloc (en particulier pour les lésions de moins de 10 cc, soit moins de 2,7 cm de diamètre), sans utilisation du cavitron, afin de limiter les risques de récidives locales et lepto-méningées (Ahn, 2012 ; Patel, 2010). En effet, le risque de récurrence locale est significativement corrélé à la méthode de résection ($p=0.03$; HR1.7 IC 95%), « en bloc » vs « par fragmentation » (Patel, 2010). Enfin, le volume tumoral est également associé significativement au risque de récurrence locale. Dans

l'étude de Patel et al., un volume >9.7 cm³ était associé significativement à un risque plus élevé de récurrence locale (p=0.002 ; HR1.7 IC95%).

- La prise d'une marge de sécurité en périphérie directe de la métastase, quand elle est possible dans des zones non éloquentes, peut être discutée. En effet, dans l'étude de Yoo et al., une exérèse « microscopiquement » complète (incluant du tissu cérébral adjacent dont l'analyse histologique ne retrouvait pas de cellules tumorales) était associée significativement (p=0.04) à un meilleur contrôle local que l'exérèse macroscopiquement complète (sans marge de sécurité) (Yoo, 2009).
- La réalisation de biopsies (>6) sur les berges de l'exérèse est recommandée (Yoo, 2009)

a.5) Évaluation postopératoire

Il est recommandé d'évaluer la qualité de l'exérèse chirurgicale par :

- **la réalisation d'une IRM dans les 48 heures postopératoires afin de** s'assurer du caractère macroscopiquement complet de l'exérèse (recommandé par le groupe de travail), ou à défaut ou en cas d'inaccessibilité à l'IRM dans ce délai de 48 heures, un scanner cérébral sans et avec injection.
- **B) radiothérapie en conditions stéréotaxiques**

b.1) Définition

- Il s'agit d'une technique d'irradiation de haute précision (précision minimale : 1 mm) avec utilisation de multifaisceaux permettant de délivrer de fortes doses de radiothérapie avec un important gradient afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique.
- La précision du positionnement et la haute reproductibilité d'une séance à l'autre permettent de diminuer les marges habituellement prises pour assurer la bonne couverture du volume-cible (PTV ou planning target volume – lié aux incertitudes systématiques et/ou aléatoires de la technique).
- En ce qui concerne les métastases cérébrales, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être délivrée :

✚ en 1 fraction unique définissant ainsi la radiothérapie monofractionnée en conditions stéréotaxiques (**RMCS**) usuellement appelée « **radiochirurgie** »

✚ ☐ en plusieurs fractions (2 à 10) définissant ainsi la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (**RHCS**). La radiochirurgie (ou radiothérapie stéréotaxique monofractionnée) n'est pas réservé à un type de matériel. La radiothérapie stéréotaxique peut être indifféremment délivrée par :

✚ photons X par accélérateur linéaire dédié (Novalis®)

✚ photons X par accélérateur linéaire équipé et spécifiquement adapté (Linac)

✚ photons X par accélérateur dédié et robotisé (Cyberknife®)

✚ photons gamma par sources fixes (Gammaknife®).

b.2) Doses proposées

- **Pour la radiochirurgie ou RMCS**, des recommandations ont fait suite à une étude du RTOG. Les doses dépendaient du volume de la métastase afin de limiter le risque de toxicité pour les métastases volumineuses (radionécrose) ou proche d'un organe à risque (RTOG 90-05) (Shaw, 2000). Il faut rappeler cependant que cette étude n'était pas dédiée aux métastases cérébrales et n'intéressait que des re-traitements:
 - ✚ □ 0-20 mm : dose périphérique* 1 x 24 Gy
 - ✚ 20-30 mm : dose périphérique* 1 x 18 Gy
 - ✚ □ >30 mm : dose périphérique* 1 x 15 Gy (mais dans ce cas, schéma fractionné recommandé).
- Dans la littérature, les doses sont éminemment variables de même que l'isodose de prescription. La communauté des radiothérapeutes est dans l'attente des recommandations de l'ICRU (prévues pour 2014).

- Il est cependant conseillé de prescrire dans une isodose d'enveloppe et non pas un point (comme les autres prescriptions de radiothérapie).
- **Contraintes pour 1 fraction** : (Lawrence, 2010)
 - ✚ V12 Gy < 3.4 cm³ (risque de radionécrose quasi nul)
 - ✚ □ tronc cérébral : D Max : 15 Gy D seuil : 10 Gy Volume max au dessus du seuil : <0,5 cm³
 - ✚ □ voies optiques : D Max : 10 Gy D seuil : 8 Gy Volume max au dessus du seuil : <0,2 cm³.

RT hypo-fractionnée :

- □ à privilégier si :
 - ✚ métastase > 30 mm de plus grand diamètre
 - ✚ et/ou proximité organe à risque
 - ✚ et/ ou irradiation antérieure
 - ✚ et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires)
 - ✚ si on ne respecte pas les contraintes du monofractionnement en particulier du V12 Gy :
 - ✚ V12 Gy >8.5 cc (Blonigem, 2010) ou V12 Gy > 7.9 cc et V10 Gy > 10.5cc (Minniti, 2011).
- □ La dose doit respecter un équivalent radiobiologique de 40 Gy (rapport alpha beta =12) selon les indications de (Wiggenraad, 2011) : dose marginale : $3 \times 8,5 \times 10^{**} \text{ Gy}$

*dose obtenue par calcul théorique

**dose Publiée pour des lésions jusqu'à 50mm.

- **Contraintes pour 3 fractions** : (Emami, 1991 ; Lawrence, 2010)
 - ✚ □ diamètre maximal 45- 50 mm (risque de radionécrose faible)
 - ✚ tronc cérébral : D Max : 23,1 Gy D seuil : 18 Gy Volume max au dessus du seuil : < 0,5 cm³
 - ✚ voies optiques : D Max : 17,4 Gy D seuil : 15,3 Gy Volume max au dessus du seuil : <0,2 cm³.
- L'utilisation de marges autour du GTV > 1 mm ne peut pas être recommandée (Wiggenraad, 2011; Gans, 2013; Noel, 2003).

- La dose périphérique semble pertinente pour les prescriptions (Wiggenraad, 2011).
- En cas d'irradiation encéphalique totale préalable, les doses devront tenir compte des doses déjà délivrées aux organes à risque (tronc cérébral, voies optiques, moelle épinière, cochlée) (Tsao, 2006).. Cependant le cumul de dose équivalente est difficile à effectuer du fait de l'absence de données claires pour transformer les doses de RMCS ou RHCS en équivalent 2 Gy (recommandé par le groupe de travail).
- Pour les lésions de plus de 3 cm de diamètre, la radiochirurgie ne saurait être proposée, en raison des risques trop importants de radionécrose (Shaw, 2000). Dans cette situation, il est préférable de réaliser un hypofractionnement.

- Le risque de radionécrose en fraction unique a été évalué. Le volume ayant reçu une dose de 12 Gy (V12 Gy) en une fraction semble prédictif à 1 an (risque : 0 % si V12 < 3,4 cm³, risque > 10 % si V12 Gy > 8.5 cm³) (Minniti, 2011). Peu de données sont disponibles pour estimer le risque de radionécrose à un an en hypofractionnement. En tri-fractionnement, le risque de radionécrose à un an est estimé pour le V21 Gy à 14% si >20,9 cc versus 4% si < 20,9 cc (Minniti, 2014), et en penta-fractionnement : Si V28,8 Gy <3cc, on observe seulement un oedème symptomatique, mais si V28,8 Gy
- Le risque toxique sur les organes à risque comme le tronc cérébral et les voies optiques est aujourd'hui bien codifié. Les données de l'AAPM (American Association of Physicists in Medicine) sont robustes et ont l'avantage de s'appliquer pour des doses fractionnées (Gans, 2013).
- En cas d'irradiation en conditions stéréotaxiques du lit tumoral, les mêmes principes que ceux liés aux procédures sans chirurgie doivent être utilisés (Tsao, 2006 ; Minniti, 2013). Le volume cible correspond alors à la cavité opératoire et la prise de contraste périphérique, mais n'inclut ni l'œdème éventuel, ni le trajet de la voie d'abord (Prabhu 2012)

c) Irradiation encéphalique totale (IET)

Malgré l'absence de démonstration de la supériorité des schémas modifiés (Tsao, 2006), 3 schémas sont retenus selon le RTOG :

- ✚ 37,5 Gy en 15 fractions sur 3 semaines (schéma optimisé pour le risque de complications tardives)
- ✚ 30 Gy en 10 fractions sur 2 semaines (schéma classique)
- ✚ □20 Gy en 5 fractions sur 1 semaine (schéma type RT palliative).

Radiothérapie à visée prophylactique :

L'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) (25 Gy en 10 fractions) est proposée pour les cancers du poumon à petites cellules en cas de réponse systémique majeure (Slotman, 2007 ; Aupérin, 1999 ; Le Péchoux, 2010 ; Russell, 1991). Elle a démontré son efficacité en termes de réduction du taux de rechute cérébrale, survie sans progression et survie globale chez les patients présentant une réponse complète ou stable pour un CBPC localisé (Aupérin 1999, Früh 2013). Bien que l'intérêt de l'IPC n'ait pas été formellement démontré dans les CBPC

localisés présentant une réponse partielle au traitement, son utilisation peut être envisagée également dans cette indication. Enfin, elle a démontré son efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale chez les patients présentant une réponse objective (complète ou partielle) pour un CBPC diffus (Slotman, 2007).

Dans les autres cas, l'IPC ne doit être réalisée que dans le cadre d'essais en l'absence de toute autre indication validée.

Épargne hippocampique

Au sein du circuit limbique, les régions hippocampiques ont un rôle important en ce qui concerne la mémoire et la construction d'images mentales. Ces structures sont rarement (de l'ordre de 3 %) (Ghia 2007) le siège de métastase et leur irradiation est à l'origine d'un déclin des fonctions cognitives. Cette protection est à présent réalisable grâce aux techniques de radiothérapie rotationnelle en modulation d'intensité (tomothérapie, VMAT ou Rapid'Arc). L'utilisation de cette technique nécessite un entraînement au préalable dans le contournage avec un travail commun avec un neurochirurgien (courbe d'apprentissage) comme l'ont fait les équipes ayant inclus dans l'essai du RTOG. L'atlas de contournage est de très bonne qualité mais insuffisant pour l'apprentissage. Les travaux actuels concluent que la D40 % aux deux hippocampes ne devrait pas dépasser la dose seuil équivalente de 7,4 Gy (Gondi 2013)

A ce jour, un essai de phase II 0933 du RTOG a été réalisée et présentée par V. Gondi à l'ASTRO 2013, avec des résultats encourageant (19% de détérioration à 4 mois pour les patients ayant reçu une IET avec protection hippocampique, ce qui se compare favorablement avec les 24% de détérioration au même temps d'évaluation, avec le même test, obtenus pour les patients irradiés par RMCS seule dans l'étude randomisée de Chang, et les 52% de détérioration obtenus pour les patients ayant reçu radiochirurgie ou RMCS + IET (Chang, 2009). Sur cette base, le RTOG initie une phase III (RTOG 1317) évaluant l'efficacité de la protection hippocampique chez des patients recevant une irradiation prophylactique cérébrale dans le cadre d'un cancer du poumon à petites cellules, la dose d'IET étant de 25 Gy en 10 fractions. Un essai similaire est actuellement conduit aux Pays-bas (NCT01780675), et un PHRC national évaluant l'épargne hippocampique lors de la réalisation d'une IET pour des patientes porteuses d'une métastase unique opérée d'un cancer du sein est en cours (NCT01942980) Un rapport récent d'un essai randomisé de l'ASTRO 2013 a montré une diminution substantielle en terme de dégradation cognitive chez les patients qui avaient reçu une irradiation avec protection hippocampique (Gondi, 2013).

Tomothérapie hélicoïdale, techniques d'arcthérapie avec modulation d'intensité (IMAT)

La tomothérapie hélicoïdale ou les techniques d'arcthérapie avec modulation d'intensité (IMAT) permettent une nouvelle approche de ces traitements dits combinés et rendent

possibles sur une même séance d'irradiation, la réalisation d'une IET et d'un complément de dose dans les différentes localisations métastatiques, et même d'une épargne hippocampique. Plusieurs études précliniques et de phase I ont montré la faisabilité de ces techniques et un profil de tolérance acceptable selon les niveaux de doses employés (Rodrigues, 2012).

Radionécrose

La radionécrose est une atteinte vasculaire cérébrale entraînant une réaction inflammatoire importante réactionnelle à une atteinte principalement cérébrale avec une tendance à l'extension spontanée. Elle apparaît classiquement 6-12 mois après la radiothérapie. Après chirurgie, 50% des lésions apparaissent comme des radionécroses pures alors que les autres sont un mélange de cellules tumorales et de nécroses (Telera 2013). L'incidence varie de 2 à 22% pour les radionécroses radiologiques et 1 à 14% pour celles qui sont asymptomatiques (Telera 2013, Minniti 2011, Stockham 2013). La différenciation entre la reprise évolutive et radionécrose est difficile. On note à l'IRM une augmentation de la prise de contraste en couronne en séquence T1 après injection de gadolinium et un oedème important en séquence FLAIR (Stockham 2013). La place de l'examen clinique semble important puisque l'absence de symptôme serait en faveur d'une radionécrose (Stockham 2013). Les examens complémentaires ont des valeurs très variables et on peut noter le mismatch T1/T2, le facteur LQ (lesion quotient), la spectroIRM avec une sensibilité de 95%, une spécificité très variable et une VPP (valeur prédictive positive) de 100%, le rCVB (relative cerebral blood volume) avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 100%, l'imagerie TEP par méthionine avec une sensibilité de l'ordre de 92% et une spécificité de 87%, au 18FDG avec une sensibilité et une spécificité autour de 80% (Stockham 2013). Il n'y a pas de traitement définitif de la radionécrose, les corticoïdes à la dose de 1 mg/Kg pour une durée d'au moins un mois, la pentoxifylline (Stockham 2013), le bevacizumab (Stockham 2013, Levin 2011, Lubelski 2013) et la chirurgie (Stockham 2013) sont les traitements de référence. Des arbres décisionnels de traitement ont été proposés après une enquête américaine sur les radionécroses (Stockham 2013).

La place de la radiothérapie après chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique est décrite en annexe 4.

Traitements systémiques

- Un essai thérapeutique doit systématiquement être proposé aux patients dès que cela est possible.
- Les associations concomitantes des nouvelles thérapies par voie systémique avec la radiothérapie doivent être évitées dans l'attente des données de tolérance.
- Une discussion doit être engagée avec l'oncologue en charge de cette thérapie pour entreprendre en commun l'arrêt du traitement systémique dans un délai le plus court possible.
- A l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve formelle permettant de conclure définitivement en faveur d'une attitude uniformisée concernant le poste du casque réfrigérant. Même si le degré de refroidissement de la moelle osseuse du scalp n'a pas fait l'objet d'études extensives dans la littérature eu égard aux risques de piégeage de micrométastases à ce niveau ou à la profondeur de la limitation de circulation et donc de la diffusion (centrifuge veines cérébrales vers artérioles distantes du scalp) de la drogue, il est conseillé par précaution de ne pas utiliser un casque réfrigérant.

a) Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer du sein **a.1) chimiothérapies**

Bien que peu de cytotoxiques passent la barrière hémato-encéphalique (BHE) lorsque celle-ci est intacte, un certain nombre de ces agents (cyclophosphamide, 5-fluoro-uracile, méthotrexate, adriamycine) ont montré une activité dans le traitement des métastases cérébrales en raison de l'altération de la BHE et de la perméabilité vasculaire accrue qui en découle (Lin 2004, Boogerd 1992).

- Le choix d'un agent efficace sur le cancer primitif est le facteur le plus important à prendre en compte (Grimm, 2012).
- Il est possible d'utiliser pour les cibles cérébrales des agents ayant déjà montré

une efficacité lors du traitement de localisations systémiques, si celles-ci sont bien contrôlées, car le cerveau pourrait avoir été moins exposé à ces agents (notion de site sanctuaire au niveau du SNC).

- Les taux de réponse aux différents agents de chimiothérapie varient de 18 à 68% selon les différentes études présentées dans le tableau ci-dessous. Dans une série ancienne, utilisant des polychimiothérapies à base de cyclophosphamide, anthracyclines, 5-FU, methotrexate, ou vincristine, les taux de réponse observés au niveau cérébral et systémique étaient similaires et approchaient 50%, dont 10% de réponse complète avec une durée de réponse médiane de 7 mois (Rosner, 1986). Néanmoins dans cette série les patientes étaient peu traitées comparativement aux standards actuels: moins de 10% de celles-ci avaient reçu une chimiothérapie adjuvante et la moitié n'avaient pas reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

Les autres agents cytotoxiques testés dans cette indication sont la capécitabine, le témozolomide, l'étoposide et les sels de platine (Franciosi, 1999 ; Friedman, 2003 ; Siena, 2003 ; Christodoulo, 2005 ; Trudeau, 2006 ; Rivera, 2006). De plus, il est nécessaire de prendre en compte le volume et le caractère symptomatique ou non des métastases cérébrales avant de poser l'indication d'un traitement systémique.

- A la lecture de ces études, il apparaît que la **capécitabine, les anthracyclines et les sels de platine** peuvent apporter une nette contribution en terme de taux de réponse, alors que l'efficacité des taxanes semble atténuée en partie en raison de probables problèmes de passages de la BHE, même à distance d'une chirurgie ou d'une radiothérapie. Enfin, le témozolomide ne démontre clairement pas d'activité dans cette population tumorale.

Tableau : Taux de réponse des métastases cérébrales aux différents agents chimiothérapie



Etude	Régime	Population	N	N K sein et MC	Réponse complète (%)	Temps jusqu' à SSP
Rosner 1986	Divers (CFP, CFPMV, MPV, A)	sein	100	100	50	NR
Boogerd 1992	CMF (n=20) ou FAC (n=2)	sein	22	22	54	NR
Friedman 2003	TMZ 150 mg/m ² J 1-7, 15-21, J1=J28	Tumeurs solides	52	15	6	NR
Siena 2003	TMZ 150 mg/m ² J 1-7, 15-21, J1=J28	Tumeurs solides	62	21	19 (n=21)	1.9 mois
Trudeau 2006	TMZ 150 mg/m ² J 1-7, 15-21, J1=J28	sein	19	5	0	NR
Rivera 2006	Escalade de dose TMZ + capécitabine	sein	24	24	18	3 mois
Franciosi 1999	Cisplatine 100 mg/m ² J1 Etoposide 100 mg/m ² J1, J3, J5	Tumeurs solides	107	56	38 (n=56)	4 mois
Christodoulo 2005	TMZ 150 mg/m ² J1-J5 Cisplatine 75 mg/m ² J1=J21	Tumeurs solides	32	15	40 (n=15)	2.9 mois

MC : métastases cérébrales, RO : réponse objective, TJP : temps jusqu'à progression, SSP Survie sans progression, TMZ : temozolomide

- De nouveaux agents sont actuellement en cours d'étude, avec des résultats préliminaires plus ou moins prometteurs. Ceux-ci incluent : les épothilones (patupilone, sagopilone), une nouvelle classe d'agents antimicrotubules ; les composés GRN 1005/ANG 1005, qui correspondent à des conjugués entre paclitaxel et peptides spécifiques lui permettant de franchir la BHE ; le 2B3- 101, qui correspond à de la doxorubicine liposomale pegylée conjuguée au glutathion ; la berubicine et le RTA 744, dérivés des anthracyclines ; le TPI 287 et le larotaxel, nouveaux taxanes plus aptes à traverser la BHE.

a.2) Thérapies ciblées

Anti-HER2

- Il existe une concordance d'expression d'HER2 dans les tumeurs primitives et les métastases cérébrales supérieure à 80 % (Bachman, 2013).

- **Trastuzumab:**

- ✚ il s'agit d'un anticorps ciblant le récepteur HER2.

- ✚ le schéma le plus utilisé prévoit une injection toutes les 3 semaines à la dose 6mg/kg après une dose de charge de 8 mg/kg.

D'après plusieurs études, le trastuzumab est associé de manière significative à un allongement de la survie globale et retarde le délai d'apparition des métastases cérébrales (Bartsch 2007, Kirsch 2005 ; Dawood 2008). Plusieurs études rétrospectives suggèrent également que la poursuite du trastuzumab après progression cérébrale augmente la médiane de survie en comparaison avec des groupes contrôles sans trastuzumab (Leyland Jones 2009).

Référence	Nombre de patients	SG médiane avec trastuzumab (mois)	SG médiane sans trastuzumab (mois)	P
Lai 2004	343	24.9	26.3	0.70
Kirsch 2005	47 MBC	26	9	<0.0001
Bartsch 2007	53 MBC	21	9 si CT 3 si aucun traitement systémique	<0.001
Sawrie 2007	50	Approximativement 16	Approximativement 8	0.25
Church 2008	26 MBC	11.9	3	0.05

Brusfsky 2008	332 MBC	17.5	5.5	NR
Nam 2008	56 MBC	12.8	4.0	0.0011
Dawood 2008	280 invasive BC	11.6	6.1	0.03
Verma 2007	52 MBC	11.2	NR	NR
Pinder 2007	29	18	3	0.06
Park 2009	78 MBC	13,6	5,5	<0.001

MBC: metastatic breast cancer, BC: breast cancer

- **Lapatinib:**

- ✚ le lapatinib est une molécule de petit poids moléculaire administrée par voie orale et inhibant de façon réversible les domaines tyrosines-kinases de HER1 et HER2.

Du fait de son petit poids moléculaire, une bonne pénétration intracérébrale était attendue mais les mécanismes inhérents au passage de la BHE sont infiniment plus complexes, impliquant en particulier les protéines de transport de la famille ABC comportant les protéines P-gp, MRP et BCRP (Burstein, 2008). Ceci peut expliquer les résultats décevants en terme d'efficacité du lapatinib en monothérapie sur les métastases cérébrales avec des taux de réponses objectives de 2,6 à 6 % (une réponse partielle) selon les critères RECIST (Lin, 2008 ; Lin, 2009).

Des réponses jusqu'à 20 % étaient observées mais avec l'association du lapatinib et de la capécitabine (Lin, 2009 ; Boccardo, 2008).

Tableau : Thérapies ciblées et métastases cérébrales de cancer du sein



Etude	Protocole	N	Chimiothérapie antérieure	RT antérieure	Critères de réponse	RO SNC	SSP (mois)	SG
Lin CCR 2009	L + cape	50	81% ≥2T+ chimio, P. sous lapa seul	100%	50% vol signes neurologiques, corticoïdes, pas de P systémique	20%	3.6	NR
Boccardo ASCO 2008 (LEAP)	L + cape	138	T préalable requis	N R	Investigateur	18%	Temps médian dans l'étude 2.8 m	N R
Sutherland Br J Ca 2010 (LEAP)	L + cape	34	82% 2chimio pour MC, préalable requis	94%	RECIST	21%	5.1	N R
Metro Ann Oncol 2011	L + cape	22	Médiane de 2 II à base de T pour MC	88%	WHO	32%	5.1	27.9 m
Lin J Neuro Oncol 2011	L + cape	13	T préalable requis	100%	50% vol signes cliniques neurologiques, pas P systémique	38%	NR	N R
Lin J Neuro Oncol 2011	L + Topotecan	9	T préalable requis	100%	50% vol signes cliniques	0 %	NR	N R

De						neurologiques, pas de P systémique			annoncé et arrêté des rechutes PCy.
Azambuka ASCO 2011	L + TMZ	13	100% T préalable	65% IET	42% RC	NR	0 %	2.8	10.9
Bachelot Lancel oncol 2013	L + cape	45	93% T préalable	0%		RECIS T	5 % 7 %	5.5	17

L + cape : lapatinib + capecitabine, L + Topotecan : lapatinib + topotecan, L + TMZ : lapatinib + temozolomide, T : trastuzumab, MC : métastase cérébrale, P : progression, RO : réponse objective ; RC : radiochirurgie, SSP : Survie sans progression, SG : survie globale, NR : non réalisé

- ✚ En cas d'utilisation plus précoce dans une population asymptomatique non traitée par radiothérapie cérébrale, les données de l'essai de phase II landscape, retrouvaient un taux de réponse très élevé de 67,4 % avec un temps moyen jusqu'à progression de 5,5 mois. Après un délai médian de 7,8 mois, 74,4 % des patientes ont pu bénéficier ensuite de radiothérapie encéphalique (Bachelot, 2013).

- ✚ Selon l'étude CEREBEL de phase III comparant un traitement à base De trastuzumab + capécitabine versus lapatinib +capécitabine chez des patientes indemnes de métastases cérébrales à l'inclusion, il n'y a aucune différence entre les 2 bras de traitements sur l'incidence de survenue des métastases cérébrales (Pivot, 2013).

- **Association trastuzumab et lapatinib:**

- ✚ l'impact sur les métastases cérébrales n'est pas encore connu.

Nouveaux antiHER2

- De nouveaux ant-HER2 sont en cours de développement : afatinib, neratinib, pertuzumab, T-DM1. L'intérêt de ces molécules dans la prise en charge des métastases cérébrales n'est pas encore connu, certaines études sont en cours.

Anti-angiogéniques

Longtemps exclus des études cliniques avec bévazicumab, ce traitement semble actuellement possible pour les patientes avec métastases cérébrales et le risque d'hémorragie cérébrale n'est pas majoré (Besse, 2010). Quelques cas avaient initialement rapportés des réponses prolongées sous bévazicumab (Labidi, 2009). Un essai de phase II a été présenté à l'ASCO 2013, en faveur d'un intérêt de l'association bévazicumab + carboplatine dans le traitement des métastases cérébrales de cancers du sein (Lin, 2013). Dans cette étude, 38 patients étaient traités par bevacizumab 15 mg/kg à J1, carboplatine AUC 5 à J8 et trastuzumab si la tumeur était HER2+ pour des cycles de 3 semaines. Le taux de réponse cérébrale objective composite (critère objectif principal) était de 63% (95%CI, 46%-78%) et le taux de réponse selon les critères RECIST était de 45%. Sur 34 patients avec un suivi de plus de 24 semaines, le nombre médian de cycles reçus était de 8 (1-19).

a.3) Hormonothérapie

- Quelques réponses ont été observées sous tamoxifène (Pors, 1991), sous inhibiteur de l'aromatase (Madhup, 2006 ; Navarro, 2005) ou encore sous mégestrol acétate (van der Gaast, 1990). En revanche, aucune réponse sous fulvestrant n'a été rapportée. Il existe donc une place pour ces traitements peu toxiques chez les patientes RH+ paucisymptomatiques en l'absence d'alternative thérapeutique. Cependant, les cellules tumorales sont généralement devenues résistantes à ce type de traitement au moment de l'apparition des métastases parenchymateuses.

Métastases cérébrales parenchymateuses du cancer broncho-pulmonaire

a) Cancer Bronchique à petites Cellules (CBC)

- ✚ **) Chimiothérapie** : par cisplatine-étoposide, voire carboplatine-étoposide (ou, pour certains patients, une chimiothérapie de type PCDE (platine, cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide) est le traitement de référence. Son efficacité sur les métastases cérébrales est identique à celle sur les autres sites tumoraux

✚ **Thérapies ciblées** : aucune thérapie ciblée, seule ou en association, n'a fait la preuve de son efficacité dans le CBC.

b) Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

Les cancers bronchiques épidermoïdes.

La chimiothérapie des cancers bronchiques épidermoïdes repose sur un doublet associant à un sel de platine, une seconde molécule (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel). Même si l'on ne dispose pas d'études équivalentes pour les autres molécules (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel), celles-ci peuvent être utilisées lorsqu'il existe des métastases cérébrales non symptomatiques. Il n'y a pas de place à ce jour pour les thérapies ciblées.

Les adénocarcinomes bronchiques.

- **CBNPC métastatique** : le traitement de référence de 1ère ligne des formes métastatiques de CBNPC (stade IV) dépend du statut moléculaire de la tumeur. En cas de mutation EGFR, le traitement repose sur un inhibiteur de tyrosine kinase d'EGFR (géfitinib ou erlotinib ou afatinib) dont la pénétration intracérébrale est excellente. Une chimiothérapie à base de sels de platine est une option.
- En cas de réarrangement ALK, la mauvaise pénétration intra-cérébrale du crizotinib ne le fait pas conseiller en première ligne, où la chimiothérapie à base de sel de platine étant, là, une alternative tout aussi logique. Les inhibiteurs ALK de 2ème génération actuellement en phase 2 (alectinib , LDK378, AP26113) ont eue une excellente diffusion cérébrale qui en feront un traitement de choix en première ligne, à l'instar

des TKI de l'EGFR, mais aucune AMM n'est aujourd'hui disponible pour ces molécules en première ligne.

- En l'absence de mutation EGFR, le traitement repose sur une chimiothérapie à base de sels de platine, plus ou moins bevacizumab, chez les patients en bon état général (PS 0-1). Concernant plus spécifiquement les métastases cérébrales :

Chimiothérapie

➤ Les chimiothérapies à base de sels de platine induisent des taux de réponse équivalents au niveau cérébral et extra-cérébral, habituellement compris entre 30 et 50%. Deux études françaises ont souligné l'intérêt de l'association cisplatine-pemetrexed chez des patients atteints de CBNPC avec métastases cérébrales et n'ayant pas reçu d'IET (Barlesi, 2011 ; Bailon, 2012). Dans l'essai prospectif, les taux de réponse cérébrale et extra-cérébrale étaient respectivement de 41,9 % et 34,9 % et les médianes de survie globale et la médiane de survie sans progression cérébrale étaient de 7,4 et 4 mois (Barlesi, 2011).

➤ Les chimiothérapies connues pour passer la barrière hémato-encéphalique, telles que le témozolomide, ont montré une moindre efficacité chez les patients atteints d'un CBNPC avec métastases cérébrales (Cortot, 2006).

➤ Le choix de la chimiothérapie doit donc avant tout dépendre du type histologique, et non de la capacité ou pas à traverser la BHE.

➤ De plus, il est nécessaire de prendre en compte le volume et le caractère symptomatique ou non des métastases cérébrales avant de poser l'indication d'un traitement systémique.

Thérapies ciblées : bévacizumab

➤ Plusieurs études ont montré que l'utilisation du bevacizumab dans le traitement des métastases cérébrales de tumeurs solides, et de cancers broncho-pulmonaires en particulier, n'était pas associée à une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale (Besse, 2010 ; Besse, 2013).

➤ Les taux de réponse obtenus dans le CBNPC sont équivalents sur les sites tumoraux cérébraux et extracérébraux : aux alentours de 20% avec l'association Erlotinib et bévacizumab et de 61% avec l'association Carboplatine, Paclitaxel et bévacizumab (BRAIN Besse, 2013). Le rôle respectif des chimiothérapies et du bévacizumab dans ces taux de réponse n'a pas été établi. La progression cérébrale était l'unique site de progression dans 21 % des cas en 1ère ligne et 16 % en seconde ligne.

- L'association d'une radiothérapie (toute modalité confondue) et du bevacizumab n'a pas encore été évaluée dans le contexte des métastases cérébrales

Thérapies ciblées : inhibiteurs de tyrosine kinase d'EGFR

- Le traitement de 1ère ligne des formes métastatiques de CBNPC avec mutations activatrices de l'EGF-R repose de façon préférentielle sur un inhibiteur de tyrosine

kinase de l'EGFR (ITK EGFR : Gefitinib, Erlotinib ou Afatinib) même si un doublet à base de sel de platine peut s'avérer efficace.

Le taux de mutation de l'EGFR à une échelle nationale est de 10.3% (Barlesi, biomarqueurs France ASCO 2013)

- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) d'EGFR passeraient mal la BHE malgré leur faible poids moléculaire (Jackman 2006; Masuda 2011). Pourtant, les taux de réponse avec TKI EGFR dans les CBNPC EGFR-mutés sont comparables dans et hors du système nerveux central (Kim, 2009 ; Porta, 2011 ; Jamal-Hanjani 2012), probablement du fait de la rupture de la BHE au niveau des métastases cérébrales.
- Les TKI EGFR n'entraînant pas de toxicité spécifique chez les patients atteints de métastases cérébrales, la plupart des auteurs recommandent ainsi un traitement par TKI chez les patients porteurs de métastases cérébrales d'un CBNC EGFR-muté, même si cette attitude n'a pas été validée dans un essai randomisé.
- Le développement d'une progression cérébrale chez les patients avec CBNPC EGFR-muté pourrait être plus fréquent en cas de traitement de 1ère ligne par chimiothérapie par rapport aux TKI EGFR. Dans une étude rétrospective, le risque cumulé de progression cérébrale était de 6 % et 21 % à 1 et 2 ans respectivement en cas de traitement de 1ère ligne par TKI EGFR, alors qu'il était de 19 % et 32 % en cas de traitement de 1ère ligne par chimiothérapie (p=0.026) (Heon, 2012).

- L'utilisation des TKI EGFR avec l'IET doit pour le moment être encore réservée à un contexte de recherche clinique. Plusieurs études de phase I ou II ont montré un profil de tolérance acceptable (Ma 2009 ; Lind 2009 ; Welsh 2013). Mais une étude de phase III menée chez des patients traités par IET et RMCS, avec ou sans erlotinib, prématurément stoppée pour cause de difficultés d'inclusion, est en faveur d'une plus grande toxicité chez les patients recevant l'erlotinib (Sperduto, 2013).

Thérapies ciblées : inhibiteurs de tyrosine kinase d'ALK

- Chez les patients porteurs d'un CBNPC avec réarrangement de ALK identifié par FISH et ayant déjà reçu une 1ère ligne de chimiothérapie à base de sels de platine, le crizotinib en 2è ligne s'est révélé supérieur à la chimiothérapie en termes de survie sans progression au prix d'une moindre toxicité comme l'a démontré l'étude PROFILE 1007 (Shaw, 2013). Dans cette étude, 35% des patients étaient porteurs de métastases cérébrales, également répartis dans chaque groupe. Une analyse en sous-groupe préalablement planifiée a montré que la supériorité du crizotinib était maintenue chez les patients porteurs de métastases cérébrales, bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative et qu'elle fut numériquement moins importante que chez les patients sans métastase cérébrale (HR 0.67 [0,44-1,03] chez les patients avec métastases cérébrales ; HR 0,43 [0,30-0,60] chez les patients sans métastases cérébrales). Le cerveau semble être le principal site de rechute chez les patients atteints d'un CBNPC ALK+ traités par crizotinib, avec un taux de progression cérébrale de près de 50% rapporté dans une série rétrospective (Weickhardt, 2012).

L'essai PROFILE 1014 présenté à l'ASCO 2014, a montré la supériorité en terme de Survie Sans Progression (SSP), en cas de réarrangement ALK du crizotinib versus la chimiothérapie, en première ligne de traitement (communiqué de presse Pfizer, 25 mars 2014). Les données chez les patients avec métastase cérébrale stable cliniquement ne sont pas encore connues. Le dossier d'enregistrement européen en première ligne thérapeutique sur la base de cet essai est en cours sur la base de cette étude, l'enregistrement étant acquis aux USA.

- Il n'y a pas de données sur l'innocuité de l'IET concomitante au crizotinib. Les recommandations, dans le cadre des essais thérapeutiques menés chez les patients atteints de CBNPC étaient de suspendre le crizotinib 48h avant l'IET et le reprendre 48 h après.

De nouveaux agents TKI anti-ALK dont les résultats préliminaires indiquent une bonne efficacité sur les métas cérébrales (chez les patients ALK+ progressant sous crizotinib et chez les patients crizotinib-naïfs) : Alectinib, LDK378, AP26113, (Nakagawa, 2013), ceritinib (Shaw 2014).

Qualité de vie

a) Soins de support

Les soins de support visent à la meilleure qualité de vie du patient, bénéficiant ou non de traitements oncologiques spécifiques et sont donc des supports pour le patient. L'objectif est de proposer au patient et à ses proches, après évaluation de leurs besoins et souhaits, des soutiens (et des soins) dans les domaines physique, psychologique, social et spirituel. Ceci entraîne l'implication de professionnels d'horizons différents, infirmiers, psychologues, orthophonistes, kinésithérapeutes, médecins, psychomotriciens par exemple et également de bénévoles d'accompagnement voire de représentants du culte. La déclinaison du champ d'action et des méthodes des soins de support est donc très large, de la prise en charge des douleurs (céphalées d'hypertension intracrâniennes, douleurs neuropathiques) au syndrome confusionnel, fréquent au cours de l'évolution d'un cancer avec métastases cérébrales et de tout autre symptôme.

- Epilepsie

Un traitement préventif des crises d'épilepsie n'est pas systématique. Par contre toute crise doit systématiquement conduire à un traitement anti comitial au long cours. Les médicaments non inducteurs non inhibiteurs enzymatiques sont à privilégier afin de ne pas réduire l'efficacité de la chimiothérapie ou des autres thérapeutiques médicamenteuses et de ne pas augmenter la toxicité propre de ces molécules (hépatique et hématologique en particulier) pouvant majorer celles de la chimiothérapie (Weller 2012, Le Rhun 2014). L'instauration se fait de façon progressive. A noter également la nécessité du maintien du traitement anti comitial en fin de vie, tout comme celui d'une crise, d'un état de mal ; il existe en effet une incertitude quant à la perception de l'inconfort provoqué par ceux-ci y compris en l'absence de réaction aux stimuli nociceptifs.

- Hypertension Intracrânienne (HIC)

La corticothérapie peut avoir une place dans le cadre du traitement de l'hypertension intracrânienne de patients atteints de métastases cérébrales. En phase aigüe, en cas de symptômes sévères et évolutifs, de fortes doses sont utilisées par voie intraveineuse. En cas de symptômes plus modérés, 2 options peuvent être proposées: 0,5 mg/kg ou 1,5 mg/kg avec dans tous les cas, une ré-évaluation régulière de la posologie. En entretien, la dose minimale nécessaire doit être utilisée (Wick 2004, Taillandier 2011, Le Rhun 2014). Le traitement doit être administré le matin. Un traitement au long cours nécessite une prévention de l'ostéoporose et une surveillance de l'équilibre glycémique. Le régime désodé strict, source d'anorexie n'est plus de mise. La place du mannitol reste limitée (Taillandier 2011).

- Maladie veineuse thrombo-embolique

Les recommandations habituelles en cas de thrombose veineuse en oncologie sont applicables ici. Le risque hémorragique est surtout élevé en cas de métastases cérébrales secondaires à un cancer du rein, un mélanome, une tumeur germinale ou un cancer de la thyroïde. Il n'y a donc pas de contre-indication à un traitement préventif ou curatif des thromboses veineuses. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont recommandées contrairement aux anti-vitamines K (AVK) en raison d'un meilleur rapport bénéfice antithrombotique/risque hémorragique, expliqué par les interactions entre chimiothérapies et AVK et les difficultés d'équilibration de l'INR qui en résultent malgré des contrôles itératifs (Le Rhun 2014).

- Rééducation :

Il faut souligner l'importance de la rééducation/ergothérapie, orthophonie (troubles phasiques ou troubles de déglutition), neuropsychologie (troubles cognitifs). Les objectifs précis (rééducation d'un déficit, amélioration de l'autonomie, diminution de la spasticité...) doivent être discutés en fonction du pronostic oncologique du patient afin d'orienter au mieux la prise en charge.

- Conduite automobile et transports :

Seule la commission de permis de la préfecture (ou médecins agréés par la préfecture) peut accorder le droit de reprendre la conduite automobile.

Il n'y a pas de contre-indication à prendre l'avion ni à réaliser un séjour en altitude.

- Autres :

La souffrance psychologique du patient et de ses proches fait aussi l'objet de proposition de soutien. Les localisations secondaires cérébrales d'un cancer sont particulièrement source d'anxiété, d'interrogations, du patient et de ses proches, sur le sens de la vie, de « cette vie là » et du « temps qui reste ». En cas de persistance des troubles, un inhibiteur sélectif de la recapture de la serotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotoninénoradrélin (IRSNa) seront proposés.

Le retentissement social du cancer, peut-être particulièrement important lorsqu'existe une atteinte cérébrale, avec son isolement, les problèmes péculniaires peuvent bénéficier de l'intervention d'une assistante sociale.

Les soins de support étant axés sur la qualité de vie du patient et de ses proches, il est important de s'enquérir des troubles de la sexualité induits par les traitements; ce sujet n'est pas spontanément abordé et pourtant source d'une grande souffrance.

L'image corporelle du patient peut être altérée par la pathologie ou les traitements. L'alopécie induite par la chimiothérapie et la radiothérapie cérébrale est particulièrement mal vécue.

L'apport d'une socio-esthéticienne voire d'une prothésiste est un atout majeur à la renarcissisation du patient.

Les moyens mis en place sont pharmacologiques ou paramédicaux et font également appel à des techniques moins classiques, hypnose, relaxation, art-thérapie par exemple.

b) Evaluation des fonctions cognitives

Jusqu'à 90% des patients avec des MC présentent un déficit cognitif au diagnostic. Le plus souvent les troubles concernent l'apprentissage, la mémoire, les fonctions exécutives, la dextérité motrice et sont davantage liés au volume tumoral et à la localisation qu'au nombre total de métastases (Lin 2013). Ils sont généralement associés à une moins bonne survie globale. Des troubles cognitifs iatrogènes sont également particulièrement redoutés en cas d'irradiation encéphalique totale (Soffietti 2013).

Au vu de la fréquence des troubles cognitifs dans cette population et l'impact de ces troubles sur la qualité de vie des patients, l'évaluation cognitive est essentielle et depuis 2003 elle est incluse dans la plupart des protocoles de recherche mais également dans la prise en charge des patients.

Le Mini Mental State Examination (MMSE) et le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) sont deux tests généraux, de passation rapide, habituellement utilisés pour une évaluation cognitive globale. L'échelle MoCA semble plus sensible que le MMSE pour la détection de troubles cognitifs dans cette population de patients (Olson, 2008). Il faut rappeler que ces échelles restent peu sensibles à la symptomatologie frontale sous-corticale, se traduisant par des troubles des fonctions exécutives, observée de façon régulière dans cette population. Pour la recherche et les essais cliniques, une batterie de tests validés d'une durée de 45 minutes est généralement utilisée pour l'évaluation et le suivi cognitif de ces patients. Il est très important d'utiliser des batteries courtes qui prennent en compte la grande fatigabilité de

ces patients, ainsi que les possibles handicaps (moteurs, visuels, etc) pour ainsi éviter les données manquantes. Les batteries le plus souvent utilisées comportent le Hopkins Verbal Learning Test (HVLT-R) pour tester la mémoire épisodique verbale, le Trail Making test (TMT) A et B pour évaluer les processus d'attention, de concentration, de flexibilité mentale et de vitesse de traitement des informations ; le *Controlled Oral Word Association test* (COWA) pour évaluer l'incitation verbale ; Le *Digit Span Test* de la WAIS-III, pour évaluer l'attention, la mémoire immédiate et la mémoire de travail.

Idéalement, un bilan pré-thérapeutique sera réalisé. La fréquence de passation des tests est déterminée selon le délai attendu de survenue d'une toxicité cognitive et le pronostic des patients. Enfin, l'impact cognitif d'éventuels troubles anxio-dépressifs doit être pris en compte.

Pour les patients dont la maladie est contrôlée, il peut être intéressant de proposer une prise en charge de réhabilitation cognitive ou stimulation cognitive. La littérature rapporte des résultats prometteurs sur l'effet de la rééducation cognitive. La réalisation d'études standardisées avec des méthodologies rigoureuses permettra dans le futur d'inclure cette rééducation comme partie intégrante du traitement et du suivi des patients porteurs de tumeurs cérébrales.

c) Etude de la qualité de vie

Les outils d'évaluation de la qualité de vie (QdV) permettent d'appréhender la santé de façon multidimensionnelle (physique, sociale, émotionnelle, cognitive...) telle que ressentie par le patient. Ils évaluent également le retentissement de la maladie et des traitements sur la vie quotidienne. Leur utilité est liée d'une part, dans le cadre d'essais cliniques, à l'évaluation du bénéfice clinique pour le patient de nouvelles stratégies thérapeutiques, d'autre part à la prédiction de la durée de survie des patients (Soffiatti 2013).

La qualité de vie est donc un concept primordial à appréhender pour proposer une médecine personnalisée et ainsi orienter les thérapeutiques en fonction du pronostic limité des patients porteurs de métastases cérébrales et de ce qu'ils nous disent d'eux mêmes.

Le rôle pronostic de la QdV avant toute intervention thérapeutique a été rapporté. Des échelles de QdV peuvent être auto-remplies par le patient. Les plus utilisées sont la QLQ C30 et son module spécifique pour les patients porteurs d'une tumeur cérébrale, le BN 20 développé par l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) et son

pendant Nord américain le *Functional Assessment of Cancer Therapy - Brain* (FACT-Br). Elles mesurent la QdV globale, l'état physique, et les symptômes fréquemment liés aux tumeurs cérébrales ou aux traitements, la limitation des activités, les fonctionnements cognitif, émotionnel et social...

Si elles ne sont généralement utilisées qu'au cours d'essais cliniques, il devient de plus en plus incontestable que la qualité de vie doit être évaluée aussi en pratique clinique quotidienne. Afin de compléter les évaluations de QdV, deux échelles d'évaluation globale de

l'état de santé du patient peuvent être utilisées au cours d'une simple consultation: échelles de Karnofsky (KPS) et le score de Performance Status de l'ECOG.

Plus informatif que le KPS ou l'ECOG, et plus court que le QLQ C 30, le MDASI permet un suivi clinique des patients. Il existe une version pour les patients atteints de tumeurs cérébrales, validées pour les patients porteurs de métastases cérébrales.

A une évaluation de la QDV telle qu'obtenue par les questionnaires multidimensionnels il faut ajouter pour un suivi clinique optimal, une évaluation répétée des troubles émotionnels et de la limitation de l'activité quotidienne. Les échelles générales d'investigation de la dépression ont plusieurs items confondants avec les symptômes de la maladie neurologique et avec les effets des traitements : perte de poids ou d'appétit, troubles du sommeil, perte de motivation du déprimé à opposer à l'apathie des patients avec métastases cérébrales... Une échelle d'évaluation de la détresse émotionnelle, comme le thermomètre de détresse émotionnelle, simple et courte permet le suivi des patients sans ajouter trop de questionnaires. Quelques scores permettent d'évaluer l'indépendance dans la vie quotidienne, notamment l'index de Barthel et l'échelle *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL).

RECOMMANDATIONS SUR LA PRISE EN CHARGE DES METASTASES CEREBRALES PARENCHYMATEUSES

Les patients symptomatiques sur le plan neurologique justifient d'un traitement local rapidement efficace (chirurgie, radiothérapie).

Pour les indications de traitement systémique, il est nécessaire de prendre en compte le volume et le caractère symptomatique des métastases cérébrales avant de poser l'indication de cette approche. En raison d'une efficacité différente, notamment de la radiothérapie, la prise en charge des métastases cérébrales de mélanomes doit être différenciée de celle des cancers du sein ou de cancer du poumon.

a) Définitions

- **Contrôle local** : contrôle de la (des) métastase(s) cérébrale(s) parenchymateuse(s) traitée(s).
- **Contrôle cérébral** : contrôle du parenchyme cérébral y compris le(s) site(s) traité(s).

b) Métastases parenchymateuses de cancer du sein ou du poumon

b.1) Patient sans indication chirurgicale

b.1.1 Espérance de vie attendue du patient <3 mois

2 options :

- Soins de support adaptés ([Cf. référentiel soins de support](#))
- Soins de support associés à une irradiation encéphalique en totalité (IET) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débiter dans les meilleurs délais.

b.1.1) Espérance de vie attendue du patient >3 mois

- Un traitement focal doit toujours être discuté 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)
- + Etat général et comorbidités
- + Délai entre la survenue de 2 événements tumoraux cérébraux.

- Aucune métastase de plus de 3 cm de diamètre

- **≤ 3 à 5 métastases**
- + La limite reconnue par la HAS est de 3 métastases, cependant, nous recommandons de discuter les dossiers en RCP systématiquement jusqu'à 5 métastases cérébrales. Si au delà de 3 métastases cérébrales, l'IET est la règle, il ne serait pas critiquable d'intégrer dans la stratégie radiochirurgie (RMCS) ou RHCS au cas par cas.
- + Quelle que soit la tumeur primitive (sein ou poumon hors CBPC), il est recommandé de discuter le dossier en RCP. La chirurgie doit être discutée en cas de lésions symptomatiques.
- + Les caractéristiques radiologiques doivent également être prises en comptes : lésions cortico-sous-corticales avec oedème et de lésions kystiques ou nécrotiques accompagnées d'oedème, situées en zone fonctionnelle
- + Enfin la chirurgie doit être discutée en l'absence de cancer primitif connu après bilan d'extension, de documentation biologique de la maladie primitive ou si la documentation biologique de la maladie primitive est antérieure à certaines altérations génomiques décrites dans le cancer concerné.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 options : 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiochirurgie (RMCS) ou RHCS (l'IET pourra être proposée en rattrapage en cas de nouvelle progression et en cas d'impossibilité d'une nouvelle radiothérapie en conditions stéréotaxiques) ▪ IET 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy, 5 séances par semaine, éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET. ▪ Traitement systémique selon la biologie moléculaire de la tumeur, le caractère a- ou paucisymptomatique, la maladie extracérébrale. Si possible le patient doit être inclus dans un essai.
--	---

- **3 à 5 métastases**

- ✚ La limite reconnue par la HAS est de 3 métastases, cependant, nous recommandons de discuter les dossiers en RCP systématiquement jusqu'à 5 métastases cérébrales.
- ✚ Si au delà de 3 métastases cérébrales, l'IET est la règle, il ne serait pas critiquable d'intégrer dans la stratégie radiochirurgie (RMCS) ou RHCS au cas par cas.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 options : 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IET : <ul style="list-style-type: none"> ▪ espérance de vie 3-9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine ▪ espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine. ▪ Traitement systémique selon la biologie moléculaire de la tumeur, le caractère a- ou paucisymptomatique, la maladie extracérébrale. Si possible le patient doit être inclus dans un essai.
--	---

- Une seule métastase de plus de 3 cm

✚ Quelle que soit la tumeur primitive (sein ou poumon hors CBPC), il est recommandé de discuter le dossier en RCP. **La chirurgie de la métastase** doit en particulier être évoquée.

- **≤ 3 à 5 métastases**

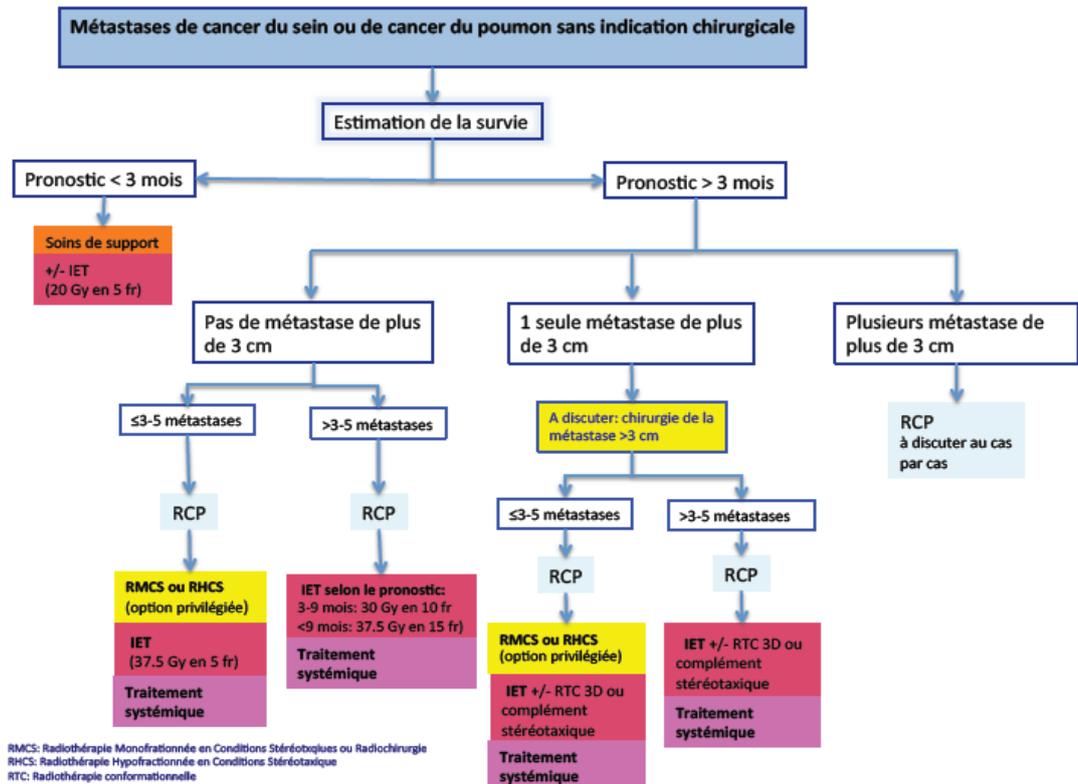
<ul style="list-style-type: none">• 3 options :<ul style="list-style-type: none">• RMCS (radiochirurgie) ou RHCS (sur le lit opératoire si chirurgie et sur les lésions en place) (option privilégiée)• IET avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET.• Traitement systémique selon la biologie moléculaire de la tumeur, le caractère a- ou paucisymptomatique, la maladie extracérébrale. Si possible le patient doit être inclus dans un essai.

- **3 à 5 métastases**

<ul style="list-style-type: none">• 2 options :<ul style="list-style-type: none">• IET avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET.• Traitement systémique selon la biologie moléculaire de la tumeur, le caractère a- ou paucisymptomatique, la maladie extracérébrale. Si possible le patient doit être inclus dans un essai.

- **Plusieurs métastases de plus de 3 cm**

- Il est recommandé de discuter le dossier en RCP. Ces cas très rares devront faire l'objet d'une discussion au cas par cas.



b.2) Prise en charge postopératoire

La prise en charge doit être discutée avec le compte-rendu opératoire précisant la qualité de l'exérèse (intérêt des biopsies des berges).

b.2.1) Patient ayant une localisation cérébrale unique opérée

- **1 option :**
 - ✚ **radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire** (recommandé par le groupe de travail) (RMCS – radiochirurgie- ou RHCS) (option privilégiée)

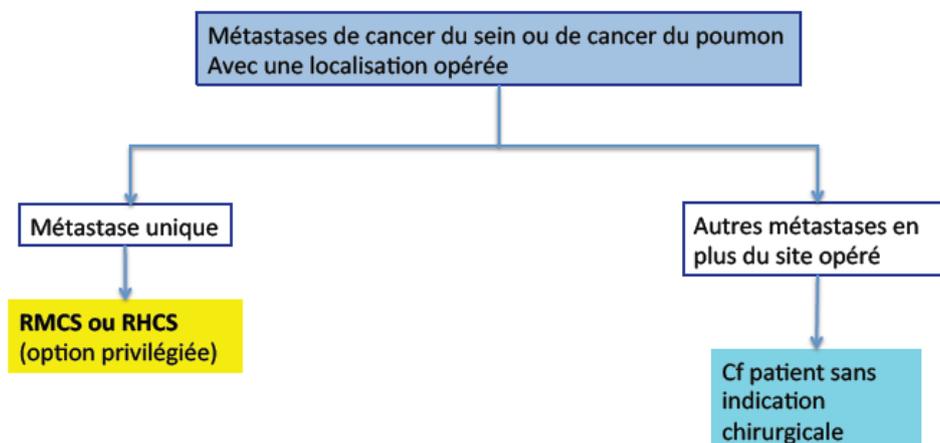
Une surveillance par IRM tous les 3 mois peut être discutée au cas par cas si le patient respecte le calendrier de surveillance. Le taux de contrôle local est de 60 %, sur des séries sélectionnées (Yoo, 2009) comparant surveillance versus RT stéréotaxique post opératoire (80 %). La survie est de 11 mois versus 14 mois. Cette option n'est envisageable que si l'exérèse a pu être réalisée avec marges optimisées (biopsies des berges négatives) (Yoo, 2009). Dans ce cas une IRM cérébrale doit être réalisée dans les 48 heures post-opératoire puis tous les 3 mois pendant uapuis tous les 4 à 6 mois et après discussion pluridisciplinaire.

L'IET n'est pas recommandée dans le but de préserver la qualité de vie du patient (Soffiotti, 2013)

b.2.2) Patient avec métastases multiples ayant une localisation opérée (Cf. patients avec aucune métastase opérée)

La Prise en charge doit être discutée avec le compte---rendu opératoire précisant la qualité de l'exérèse (intérêt Des biopsies des berges).

- Si le patient entre dans une catégorie avec une IET : celle-ci sera considérée comme le traitement du site opératoire.
- Si le patient entre dans une catégorie sans IET : le patient peut être traité selon les deux options du paragraphe « Patient ayant une localisation unique (autre localisation(s) extracrânienne(s) contrôlée(s)).»



Surveillance

- Il est **indispensable** de réaliser une **évaluation clinique** et une **IRM tous les 3 mois** après traitement de métastase(s) cérébrale(s).

LISTE DES ESSAIS EN COURS

Métastases cérébrales parenchymateuses des cancers du sein

- Essai d'association du trastuzumab avec la vinorelbine et l'évérolimus NCT01305941.
- Essai de phase II d'association de l'iniparp, inhibiteur de PARP avec l'irinotécan pour les cancers du sein triple négatifs avec métastases cérébrales NCT01173497.
- GRN1005 seul ou en association avec le trastuzumab.
- Phase I/IIa, étude d'escalade de dose sur le 2B3-101 pour les patients atteints d'une tumeur solide et des métastases cérébrales ou d'un gliome malin en rechute.
- Lapatinib et irradiation encéphalique *in toto* pour les patients ayant des métastases cérébrales d'un cancer du sein ou du poumon.
- Lapatinib et témozolomide pour le traitement des métastases cérébrales évolutives dans les cancers du sein surexprimant HER-2+.

- Bévacizumab avec étoposide et cisplatine pour le traitement des cancers du sein avec métastases cérébrales et/ou leptoméningées.
- Phase I testant l'escaladation de dose du ARRY-380 en association avec le trastuzumab. métastases cérébrales en progression (cohorte 1) ou opérables (cohorte 2).
- Carboplatine et bévacizumab dans le traitement des cancers du sein en progression cérébrale.
- TPI 287 dans les cancers du sein avec métastases cérébrales.
- Etude pilote de l'irinotecan dans le traitement des cancers du sein avec métastases cérébrales.
- Trastuzumab et irinotecan dans la prise en charge des cancers du sein surexprimant HER2 avec métastases cérébrales.

Métastases cérébrales parenchymateuses des cancers du poumon

- Essai METAL 2 (GFPC 02-13) : essai de phase III randomisé multicentrique comparant deux stratégies une radiothérapie cérébrale suivie d'une chimiothérapie à une chimiothérapie seule chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde avec métastases cérébrales asymptomatiques.
 - Essai Rebeca : essai de phase 1, en escalade de dose évaluant la tolérance de l'association du bévacizumab à une radiothérapie, chez des patients ayant des métastases cérébrales d'une tumeur solide.
 - RAPIBE : essai de phase 1 évaluant l'association d'une radiothérapie encéphalique à l'iniparib, chez des patients ayant des métastases cérébrales multiples et non opérables.

- 2B3-101CR001 : essai de phase 1-2a, visant à évaluer l'innocuité, la tolérance et les propriétés pharmacocinétiques du 2B3-101 (chlorhydrate de doxorubicine sous forme liposomale glutathion-pégylée) seul ou associé à du trastuzumab, chez des patients ayant une tumeur solide et des métastases cérébrales ou un gliome malin récidivant.
- CRANIAL : a phase II trial evaluating Cabazitaxel in patients with brain metastasis secondary to breast and non-small-cell lung cancer (NSCLC).

ANNEXES

Annexe 1 : Classifications

Classification DS-GPA

Cancer du poumon non à petites cellules						
Facteur pronostic	Score GPA					Score du patient
Âge (années)	1	0.5	1			
KPS						
ECM	>60	50-80	<50			
Nb de métastases	<70	70-80	90-100			
	présent	-	absent			
	>3	2_3	1			
Survie médiane (mois) par GPA : 0)1.0 :3.0 ; 1.5-2.0=5.5 ; 2.5-3.0=9.4 ; 3.5-4.0= 14.8						
Mélanome						
Facteur pronostic	Score GPA					Score du patient
	0	1.0	2.0			
KPS	<70	70-80	90-100			
Nb de métastases	>3	2-3	1			
Survie médiane (mois) par GPA : 0-1.0=3.4 ; 1.5-2.0= 4.7 ; 2.5-3= 8.8 ; 3.5-4=13.2						
Cancer du sein						
Facteur pronostic	Score GPA					Score du patient
	0	0.5	1.0	1.5	2	
KPS	≤50	60	70-80	90-100	n/s	
Sous type	Basal	n/s	LumA	HER2	lumB	
Âge (années)	≥60	<60	n/a	n/a	n/a	
Survie médiane (mois) par GPA : 0-1.0 = 3.4 ; 1.5-2= 7.7 ; 2.5-3.0= 11.3 ; 3.5-4.0=14.8						

Médianes de survie selon le DS-GPA et la localisation de la tumeur primitive

Localisation	DSGPA 0-1.0	DSGPA 1.5-2.0	DSGPA 2.5-3.0	DSGPA 3.5-4.0
Pulmonaire CBNPC	3.2	5.49	9.43	14.78
Pulmonaire CBPC	2.79	4.90	7.67	17.05
Mélanome	3.38	4.70	8.77	13.23
Cancer du sein	3.25	7.70	15.07	25.30

Sperduto PW, Kased N, roberge D, XuZ 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 2012 ;30(4) : 419.

Classification GPA.

Score GPA	0	0,5	1
Âge	>60 ans	50-59 ans	<50 ans
Karnofsky PS	<70	70-80	>80
Nombre de métastase cérébrale	>3	2-3	1
Métastase extra-cérébrale	oui	-	non

Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M et al., A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastasis : an analysis of 1960 patients in the RTOG database. Int J Radiat Oncol Bio Phys 2008 ; 70 :510)4

Classification RPA et médianes de survie

	RPA I	RPA II	RPA III
Index de Karnofsky \geq 70	\geq 70	\geq 70	< 70
Age	\leq 65 ans	> 65 ans	Indifférent
Tumeur primitive contrôlée	Oui	Non	Indifférent
Métastases extracrâniennes	Non	Oui	Indifférent
	Tous les facteurs	Ni RPA II ni RPA III	Un seul facteur

Médiane de survie globale
RPA I : 7.1 mois
RPA II : 4.2 mois
RPA III : 2.3 mois

Gaspar L et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 ; 37 :745-751

Classification RPA corrigée et médianes de survie

	0	1
Index de Karnofsky	90% ou 100%	70% ou 80%
Métastases extra crâniennes	Non	Oui
Tumeur primitive contrôlée	Oui	non

II-a : somme des 3 facteurs = 0 ou 1 Médiane de survie : 15.6 à 19.7 mois
II-b : somme des 3 facteurs = 2 Médiane de survie : 8.4 mois
II-c : somme des 3 facteurs = 3 ou 4 Médiane de survie : 5.2 à 3.5 mois

Yamamoto M, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 ; 83, 5 :1399-1405.

Classification SIR (Score Index for Radiosurgery)

	0	1	2
Age	<59	51-59	<51
Karnofsky	≤50	60-70	>70
Maladie systémique	Progression	Stable ou réponse partielle	Réponse complète ou absente
Volume de la lésion la plus importante	>13 cm ³	5-13 cm ³	<5 cm ³
Nombre de métastases	>2	1	1

Somme des valeurs de chaque paramètre : classe 1 (0-3), classe 2 (4-7), classe 3 (8-10).

Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Morais HR, Prisco FE, Cruz JC, *et al.*
 Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 46 : 1155-61.

Classification BSBM (Basic Score for Brain Metastases)

Variable / Score	0	1
KPS	<80	80-100
Maladie métastatique extracérébrale	Oui	Non
Tumeur primitive contrôlée	Oui	Non
Total	0	3

Le score varie de 0 à 3 points. Plus le score est élevé, meilleure est la survie.

Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N *et al.* : Radiosurgery for treatment of brain metastases : estimation of patient eligibility using three stratification systems.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 ; 60 : 218-224

Annexe 2 : Imagerie

Annexe 2.1 : Choix de la séquence T1 après injection de produit de contraste

- Sur les IRM 1,5 Tesla, la détection des petites lésions métastatiques apparaît moins performante si on utilise des séquences de type 3D EG (en Echo de Gradient) plutôt que des séquences 2D SE (en Spin Echo), et ce malgré les avantages apportés par les séquences 3D comme la possibilité de réaliser des coupes fines et de diminuer les effets de volume partiel (Chappell, 1994, Bluml, 1996).
- Actuellement, des patients peuvent bénéficier de bilans cliniques sur des IRM de haut champ magnétique 3T présentant de nombreux avantages :
 - amélioration du rapport signal sur bruit
 - amélioration de la résolution spatiale

2009; Nagao, 2011). Cependant, ces séquences 3D SE sont parfois difficiles à mettre en place mais peuvent être remplacées par des séquences similaires de type SPACE ou Brain View et sont donc à privilégier (Komada, 2008; Kato, 2009).

- Les faux positifs sont rapportés sur les séquences en SE et EG mais semblent supérieurs sur les séquences en écho de gradient et sont principalement représentés par les vaisseaux piaux (Nagao, 2011; Kato, 2009).
- Il est à noter que l'intérêt des séquences 3D repose essentiellement sur la détection de lésions de petites tailles inférieures ou égales à 5 mm. La caractérisation des lésions de tailles supérieures à 5 mm serait identique selon qu'on utilise les séquences 3D ou 2D (Kakeda, 2007).

Annexe 2.2: Ordre des séquences :

- L'ordre des séquences est également important. Il convient de réaliser l'injection de produit de contraste avant la réalisation de séquences FLAIR ou T2, afin de permettre une meilleure imprégnation du produit de contraste, au lieu de réaliser l'injection immédiatement avant la réalisation de séquences T1 injectées.
- Idéalement, il convient d'attendre 10 minutes entre l'injection et la réalisation des séquences T1 injectées

Annexe 2.3 : Dose de gadolinium

- De nombreuses études ont rapporté l'intérêt d'utiliser des double voire triple doses de contraste pour les détections des petites métastases (Van Dijk, 1997). Cependant en raison du risque de fibrose systémique néphrogénique décrit chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, cette dose ne peut être recommandée de façon systématique mais reste à discuter en cas de doute diagnostique sur le nombre de lésions pouvant modifier la conduite thérapeutique,

et seulement après avoir respecté les précautions requises en cas d'insuffisance rénale sévère. Il apparaît donc préférable de s'assurer de la qualité des séquences T1 après injection, et d'utiliser des produits de contraste à haute relaxivité qui permettent avec une simple dose (0,1mmol/kg) d'obtenir une augmentation du signal liée au rehaussement équivalente, voire supérieure, à celle décrite avec les doubles doses d'autres produits de contrastes gadolinés de basse relaxivité (Kim, 2012; Rowley, 2008).

Annexe 2.4 : Intérêt de la séquence de diffusion

- De nombreuses études ont démontré son intérêt dans la pathologie tumorale encéphalique grâce aux informations qu'elle permet d'obtenir sur la cellularité tumorale, permettant d'aider au diagnostic différentiel entre prolifération tumorale (diminution du compartiment extracellulaire) et oedème périlésionnel (augmentation du compartiment extra cellulaire). Il a été décrit une restriction de la diffusion dans les métastases en particulier du sein, du poumon, du colon et du testicule (Duygulu, 2010). Enfin, son intérêt a été démontré dans le suivi des tumeurs après radiothérapie, permettant de différencier radionécrose et récurrence tumorale. Une diminution de l'ADC (coefficient de diffusion de l'eau) liée à une hypercellularité et une diminution relative de l'espace extra cellulaire serait en faveur d'une récurrence tumorale et non d'une radionécrose (Shah, 2012).

Annexe 2.5 : Intérêt des séquences FLAIR après injection de produit de contraste

- Un hypersignal du liquide cébrospinal sur la séquence FLAIR est évocateur de métastases leptoméningées (Chen, 2012). La séquence 3D FLAIR après injection de produit de contraste améliore par ailleurs la détection des métastases corticales de petite taille (<10 mm) (rendues mieux visibles grâce à l'atténuation du signal du liquide cébro spinal) (Chen, 2012).

Annexe 3 : Scintigraphies conventionnelles et TEP aux acides aminés

Les scintigraphies conventionnelles utilisant des traceurs de l'activité mitochondriale comme le ^{99m}Tc-Sestamibi et la ^{99m}Tc terofosmin ainsi que le Thallium 201 ont toutes montré une fixation intense en cas de métastases cérébrales (Shinoura, 2006, Aktolum, 1992).

Ces examens semblent présenter un intérêt dans le diagnostic différentiel de radionécrose (Matsunaga, 2013).

Les possibilités de fusion d'images avec l'IRM ou la TDM devraient permettre d'en améliorer l'efficacité (Ceccin, 2009). Toutefois, le Sestamibi étant un substrat de la glycoprotéine P, la fixation des tumeurs exprimant le gène MDRD risque d'être sous estimée (Lejeune, 2005).

Les acides aminés marqués sont des traceurs spécifiques des acides aminés et le cerveau sain ne présente pas de fixation du radiotracer. Leur indication principale est le diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence tumorale. La TEP à la ¹¹Cmethionine en particulier a donné des résultats prometteurs dans cette indication (Se=82% Sp=75%) (Terakawa, 2008) mais la demi-vie courte de l'isotope limite l'utilisation de ce traceur aux centres équipés d'un cyclotron. D'autres acides aminés fluorés sont en cours d'évaluation dans cette indication.

Ainsi, une étude intéressante sur la TEP à la FET, principal traceur TEP des acides aminés, met en évidence une sensibilité allant jusqu'à 95 % et une spécificité de 91 % pour le diagnostic différentiel entre métastases cérébrales récurrentes et radionécrose (Galdiks, 2012).

Le Fluorodesoxyglucose ne présente quant à lui qu'un intérêt très limité dans cette indication (Belohlavek, 2003). La choline aurait elle aussi une bonne sensibilité dans la détection de métastases cérébrales du cancer du poumon mais cet aspect est très peu étudié (Pieterman, 2002). Enfin la détection d'une lésion tumorale sous jacente à une hémorragie cérébrale a aussi été décrite en scintigraphie conventionnelle (Alexiou, 2006).

Annexe 4 : RT post chirurgie

- Les différentes modalités thérapeutiques de prise en charge des métastases cérébrales, parmi lesquelles la chirurgie, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et l'irradiation de l'encéphale en totalité (IET) peuvent être utilisées soit isolément soit de façon combinée. Plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'une ou l'autre des combinaisons en terme de survie sans progression neurologique ou de survie globale cependant le plus souvent sans tenir compte de la qualité de vie, parmi elles des essais prospectifs randomisés ou des études rétrospectives.
- Dans un essai randomisé Patchell et al. ont démontré que l'IET post opératoire permettait, par rapport à la chirurgie seule pour métastase unique, un meilleur contrôle au niveau du site opéré (10% vs 46%, $p < 0.001$), ou au niveau du reste du cerveau (14% vs 37%, $p < 0.01$) (Patchell, 1998). Enfin, le taux de décès de cause neurologique était inférieur dans le groupe avec IET postopératoire (14% vs 44%, $p = 0.003$). Aucune différence n'était cependant observée en survie globale entre les 2 groupes ou en temps avant dépendance fonctionnelle. L'essai mené par le RTOG qui a comparé l'IET et une radiothérapie en conditions stéréotaxiques par rapport à une IET seule a inclus 331 patients atteints de une à trois métastases cérébrales (Andrews, 2004). Les analyses univariées montraient une meilleure survie dans le groupe avec IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les patients avec métastase unique (6.5 vs 4.9 mois, $p = 0.0393$). Il faut cependant noter que la médiane de survie des patients atteints d'une seule métastase traités par IET était particulièrement basse. Le PS à 6 mois était plus souvent stable ou amélioré dans le groupe des patients traités par combinaison IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques (43% vs. 27%, $p = 0.03$). En analyse multivariée, la survie était améliorée pour les patients RPA 1 ($p < 0.0001$) ou selon le type de primitif ($p = 0.0121$). Dans cet essai, la combinaison IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques améliorait le pronostic fonctionnel estimé par le KPS pour tous les patients et la survie pour les patients avec une seule métastase cérébrale. Le traitement combiné améliorait la survie globale et le contrôle local des patients atteints de deux ou trois métastases, mais sans significativité pour la survie globale. Trois essais randomisés ont comparé la radiothérapie en conditions stéréotaxiques associée ou non à l'IET.

Aoyama et al. ont randomisé 132 patients atteints d'une à quatre métastases cérébrales, chacune de moins de 3 cm (Aoyama, 2006). Les taux de contrôle local, de contrôle régional et de contrôle intracrânien total étaient supérieurs chez les patients traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques et IET par rapport à ceux traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule. La médiane de survie globale était non significativement meilleure en cas de traitement combiné (8.0 mois vs. 7.5 mois, $p=0.42$). Un décès de cause neurologique était noté dans 22.8% des cas d'IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques vs. 19.3% dans le groupe radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule ($p=0.64$). Ainsi, l'association IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques n'améliorait pas la survie pour les patients avec 1 à 4 métastases cérébrales, cependant un traitement de sauvetage cérébral était moins souvent nécessaire dans ce groupe. L'essai de Chang et al. comparant un traitement combiné par radiothérapie en conditions stéréotaxiques et IET vs radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule chez des patients avec 1 à 3 métastases cérébrales a été fermé prématurément après l'inclusion de 58 patients, car le taux de déclin de la mémoire était plus important chez les patients ayant bénéficié d'une IET (Chang, 2009). L'essai de l'EORTC 22952-26001 était mené chez des patients avec une à trois métastases de tumeurs solides avec une maladie systémique stable et un état général préservé ($PS>2$). Les patients traités par chirurgie ou radiochirurgie étaient ensuite randomisés entre IET ou surveillance (Kocher, 2011). Le temps médian avant détérioration du PS (objectif principal) était similaire dans les 2 groupes (9.5 vs. 10 mois respectivement), la survie globale (10.7 mois vs. 10.9 mois respectivement). A 2 ans, l'IET permettait cependant une réduction du risque de récurrence locale (de 59% à 27%, $p<0.001$, pour les patients traités par chirurgie et de 31% à 19%, $p=0.04$, pour les patients traités par radiochirurgie) ou à distance (de 42% à 23%, $p=0.008$, pour les patients traités par chirurgie et de 48% à 33%, $p=0.23$, pour les patients traités par radiochirurgie). Par ailleurs, cette étude a permis de démontrer un impact négatif de l'IET sur la fonction cognitive des patients et recommande donc une surveillance rapprochée après traitement focal (Soffiatti, 2013).

- Etant donné la toxicité neurocognitive engendrée par l'IET, le risque élevé de rechute locale après exérèse neurochirurgicale et l'efficacité de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, des auteurs ont décrit les résultats de l'utilisation de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques en complément unique de l'exérèse chirurgicale.
- L'évaluation de l'intérêt de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire a fait l'objet uniquement d'études rétrospectives non randomisées. Ces études sont hétérogènes en termes de doses utilisées, de marges et de fractionnement. Iwai et al. ont ainsi traité 21 patients, 15 patients n'ont pas rechuté, avec un taux de contrôle local à 1 an de 82%, et 48% ont présenté une ou plusieurs nouvelles métastases régionales (Iwai, 2008). Limbrick et al. ont rapporté les résultats concernant 15 patients traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques après exérèse chirurgicale (Limbrick, 2009).

Seulement deux récurrences ont été observées et l'IET à distance du premier épisode n'a été utilisée que chez 6 patients. A ce jour aucun essai randomisé n'a permis de comparer les deux modalités de traitement. La série rétrospective de Soltys et al. se révèle la plus instructive par la qualité de son analyse qui souligne particulièrement les difficultés méthodologiques liées à la délimitation précise d'une cavité postopératoire remaniée en IRM (Soltys, 2008). Dans cette série portant sur 72 patients, la cavité était préférentiellement déterminée en tomodensitométrie. Le contrôle local passait de 70% pour une marge de CTV nulle, à 100% pour une marge de 2 mm. La survie médiane était élevée à 15 mois. Les différentes études rétrospectives concluent à un taux de contrôle local élevé après radiothérapie en conditions stéréotaxiques de la cavité opératoire, comparable à celui observé avec une IET adjuvante (Iwai, 2008 ; Soltys, 2008 ; Mathieu 2008 ; Quigley, 2008 ; Karlowitz, 2009 ; Do, 2009 ; Jangannatha, 2009 ; Hwang, 2010 ; Kelly, 2012 ; Minniti, 2013). Le risque de récurrence à distance étant plus élevé, une surveillance neuroradiologique stricte est nécessaire.

L'apparition d'éventuelles nouvelles métastases cérébrales pourra être traitée par une nouvelle séquence de radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou par IET selon leur nombre. L'heure actuelle rien n'empêche de multiplier le nombre de séquences thérapeutiques par stéréotaxie. La préservation de l'encéphale doit être une priorité, ainsi il semble raisonnable de différer l'IET en particulier chez les patients oligométastatiques, présentant un faible risque estimé de progression intracrânienne et une espérance de vie élevée. Un essai de phase III (NCT01372774) est actuellement en cours comparant après chirurgie la cognition et la survie selon que les patients aient reçu une IET ou une RMCS « adjuvante ».

Il faut enfin souligner que ces études randomisées ont inclus 80% de patients CBNPC et moins de 10% de cancers du sein. Les résultats sont donc particulièrement pertinents pour la population de CBNPC.

Radiation Oncology (ASTRO) 55th Annual Meeting: Abstract LBA1. Presented September 23, 2013.

Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol.* 2011;29 :272-8.

Grimm SA. Treatment of brain metastases: chemotherapy. *Curr Oncol Rep.* 2012;14:85-90.

Gumusay O, Coskun U, Akman T, Ekinci AS, Kocar M, Erceleb OB, Yazıcı O, Kaplan MA, Berk V, Cetin B, Taskoylu BY, Yildiz A, Goksel G, Alacacioglu A, Demirci U, Algin E, Uysal M, Oztop I, Oksuzoglu B, Dane F, Gumus M, Buyukberber S. Predictive factors for the development of brain metastases in patients with malignant melanoma: a study by the Anatolian society of medical oncology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014 Jan;140(1):151-7.

Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, Joshi VA et al. The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18 :4406-14.

Hirsch FR, Paulson OB, Hansen HH, Vraa-Jensen J. Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung: correlation of clinical and autopsy findings. *Cancer.* 1982;50:2433-7.

Hwang et al., Adjuvant Gamma Knife radiosurgery following surgical resection of brain metastases: a 9-year retrospective cohort study. *J Neurooncol.* 2010. 98(1): p. 77-82.

Inoue HK, Seto K, Nozaki A, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J, Noda SE, Nakano T. Threefraction CyberKnife radiotherapy for brain metastases in critical areas: referring to the risk evaluating radiation necrosis and the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalence of 14 Gy (V14). *J Radiat Res.* 2013 Jul 1;54(4):727-35.

Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E et al. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain". *NeuroImage.* 2011 ; 56: 992-1000.

Iwai, Yamanaka, Yasui, Boost radiosurgery for treatment of brain metastases after surgical resections. *Surg Neurol.* 2008. 69(2): p. 181-6; discussion 186.

Jackman DM, Holmes AJ, Lindeman N, Wen PY, Kesari S, Borrás AM, et al. Response and resistance in a non-small-cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomeningeal metastases treated with high-dose gefitinib. *J Clin Oncol* 2006;24: 4517-20.

Jacot W, Quantin X, Boher JM, Andre F et al. Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: a multi-centric AERIO analysis of prognostic factors. *Br J Cancer.* 2001 ;84:903-9.

Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990;66 : 1873-1878.

Jagannathan et al., Gamma Knife radiosurgery to the surgical cavity following resection of brain metastases. *J Neurosurg*, 2009. 111 (3): p. 431-8.

Jamal-Hanjani M, Spicer J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain. *Clin Cancer Res*. 2012 ;18:938-44.

Karlovits et al., Stereotactic radiosurgery boost to the resection bed for oligometastatic brain disease: challenging the tradition of adjuvant whole-brain radiotherapy. *Neurosurg Focus*, 2009. 27(6): p. E7.

Kato Y, Higano S, Tamura H, Mugikura S et al. Usefulness of Contrast-Enhanced T1-Weighted Sampling Perfection with Application-Optimized Contrasts by Using Different Flip Angle Evolutions in Detection of Small Brain Metastasis at 3T MR Imaging:

Comparison with Magnetization- Prepared Rapid Acquisition of Gradient Echo Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009, 30:923-29.

Kakeda S, Korogi Y, Hiai Y, Ohnari N et al. Detection of brain metastasis at 3T: comparison among SE, IR-FSE and 3D-GRE Sequences. *Eur Radiol*. 2007, 17: 2345-2351.

Kamp MA, Dibue M, Niemann L, Reichelt DC et al. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. *Acta neurochir*. 2012 ; 154: 1981-1986.

Kelly et al., Stereotactic irradiation of the postoperative resection cavity for brain metastasis: a frameless linear accelerator-based case series and review of the technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 82(1): p. 95-101.

Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28:327117.

Kim JE, Lee DH, Choi Y, Yoon DH, Kim SW, Suh C, Lee JS. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. *Lung Cancer*. 2009 Sep;65(3):351-4.

Kim E, Chang J, Choi H, Kim J et al. Diagnostic Yield of Double-Dose Gadobutrol in the Detection of Brain Metastasis: Intraindividual Comparison with Double-Dose Gadopentetate Dimeglumine. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012, 31:1055-58.

Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS, Bhan AK et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J Clin Oncol* 2005; 23:2114

Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 134-141.

Komada T, Naganawa S, Ogawa H, Matsushima M et al. Contrast-enhanced MR imaging of metastatic brain tumor at 3 Tesla: utility of T(1)-weighted SPACE compared with 2D spin echo and 3D gradient echo sequence. *Magn Reson Med Sci*. 2008, 7:13-21.

Konstandinou MP, Dutriaux C, Gaudy-Marqueste C, Mortier L, Bedane C, Girard C, Thellier S, Jouary T, Grob JJ, Richard MA, Templier C, Sakji L, Guillot B, Paul C, Meyer N. Ipilimumab in Melanoma Patients with Brain Metastasis: A Retro-spective Multicentre Evaluation of Thirty-eight Patients. *Acta Derm Venereol.* 2014 Jan 8;94(1):45-9.

Labidi SI, Bachelot T, Ray-Coquard I, Mosbah K et al. Bevacizumab and paclitaxel for breast cancer patients with central nervous system metastases: a case series. *Clin Breast Cancer.* 2009;9:118-21.

Lai R, Dang C, Malkin M, Abrey LE et al. The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2004; 101:810-816.