



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales[☆]



Epidemiology of brain metastases

S. Taillibert^{a,b,c}, É. Le Rhun^{d,*,e,f,g}^a Service de neurologie 2, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France^b Université Pierre-et-Marie-Curie, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France^c Radiothérapie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France^d Neuro-oncologie, département de neurochirurgie, hôpital Roger-Salengro, CHRU, rue Émile-Laine, 59037 Lille cedex, France^e Oncologie médicale, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, BP 307, 59020 Lille cedex, France^f Inserm U1192, laboratoire Prism, université Lille 1, bâtiment SN3 1^{er} étage, 59655 Villeneuve d'Ascq cedex, France^g Groupe de réflexion sur la prise en charge des métastases cérébrales (GRPCMaC), 13273 Marseille cedex 09, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 24 novembre 2014

Accepté le 26 novembre 2014

Mots clés :

Métastases cérébrales

Épidémiologie

Facteurs de risque

Facteurs pronostiques

Score DS-GPA

Keywords:

Brain metastases

Epidemiology

Risk factors

Prognostic factors

GPA score

R É S U M É

Les métastases cérébrales représentent la majorité des tumeurs intracrâniennes. Bien que tout cancer soit à même de développer des métastases cérébrales, chez l'adulte, dans deux tiers des cas celles-ci proviennent d'un cancer bronchique, d'un cancer du sein ou d'un mélanome. Pour ces trois cancers primitifs, l'incidence, les facteurs de risque, le délai médian de survenue après le diagnostic, le pronostic et la survie sont documentés pour chaque type histologique, une attention particulière a été donnée aux implications cliniques de ces données. Les différents scores pronostiques sont également discutés, notamment le Diagnostic-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA), avec leurs applications possibles ainsi que les enseignements qui en émanent pour la prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales, toutes origines histologiques confondues. L'objectif de ces scores est double : favoriser une meilleure stratification dans les essais cliniques incluant des patients atteints de métastases cérébrales, mais également de proposer au clinicien un outil juste et simple d'utilisation qui facilite la prise de décision thérapeutique, au cas par cas, en fonction de la survie attendue de chaque patient. Dans ce cas, il est entendu que le DS-GPA est un outil parmi d'autres éléments à prendre en compte individuellement.

© 2015 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

The most frequent intracranial brain tumours are brain metastases. All types of cancer can develop brain metastases but two thirds of brain metastases occurring in adult patients are secondary to one of these three cancers: lung cancer, breast cancer and melanoma. In accordance with these data, this review is focusing on the epidemiology of these three types of cancer. We report here the incidence, risk factors, median time of brain metastases occurrence after diagnosis of the primary cancer, prognosis and median survival for these three types of cancer. We also discuss the clinical implications of these data. The second part of this review is focusing on the Graded Prognostic Assessment scores in all types of primary cancer with brain metastases, how they can be applied in clinical research for a better stratification of patients, and to some extent in clinical practice to guide decisions for personalized treatments. These scores provide a better understanding of the different profiles of clinical evolution that can be observed amongst patients suffering from brain metastases according to the type of primary cancer. We highlighted the most remarkable and useful clinical implications of these data.

© 2015 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

[☆] Travail soutenu par l'Association des neuro-oncologues d'expression française (Anocef) – groupe métastases SNC. Le référentiel Anocef est disponible sur le site : www.anocef.org.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : emilie.lerhun@chru-lille.fr (É. Le Rhun).

Points forts épidémiologie

- Les métastases cérébrales représentent la majorité des tumeurs intracrâniennes.
- Le cancer bronchopulmonaire est la première cause de métastases cérébrales.
- Un cancer primitif ne peut être mis en évidence dans 10 % des cas.
- L'incidence des métastases cérébrales varie selon le sous-type moléculaire de cancer du sein, les tumeurs triple négatives et les tumeurs exprimant fortement HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) ont les incidences les plus élevées.

Points forts scores pronostiques

- Les patients atteints de métastases cérébrales sont caractérisés par l'hétérogénéité de leur évolution clinique, ce qui implique un traitement personnalisé.
- Les patients ayant un score GPA (Graded Prognostic Assessment) entre 0 et 1 peuvent justifier une attitude thérapeutique peu agressive en raison d'une durée médiane de survie faible.
- Une évaluation rigoureuse de l'indice de Karnofsky des patients atteints de métastases cérébrales est essentielle car il s'agit du facteur pronostique le plus robuste tous les types histologiques confondus.
- Le nombre de métastases cérébrales est un facteur pronostique significatif dans les cancers bronchiques seulement.
- L'existence de métastases extracérébrales actives a une valeur pronostique péjorative dans les cancers bronchiques seulement.
- L'âge a une valeur pronostique forte dans les cancers bronchiques, faible dans les cancers du sein, et nulle dans les mélanomes, les cancers du rein et les cancers digestifs.
- En conséquence, un âge élevé, l'existence de métastases extracérébrales actives et le nombre de métastases cérébrales, ne devraient pas permettre de récuser une attitude thérapeutique agressive à l'encontre des métastases cérébrales chez les patients atteints d'un cancer qui n'est bronchique.
- Les métastases cérébrales ne sont pas un événement rare dans la population des patients atteints d'un cancer digestif. Il est important que les cliniciens en soient conscients et en tirent les conséquences dans leur pratique clinique.

1. Introduction

Les métastases cérébrales représentent la majorité des tumeurs intracrâniennes. Bien que tout cancer soit à même de développer des métastases cérébrales, chez l'adulte, dans deux tiers des cas celles-ci proviennent d'un cancer bronchique, d'un cancer du sein ou d'un mélanome. À lui seul, le cancer d'origine bronchique est le plus grand pourvoyeur de métastases cérébrales, à l'origine de 30 % à 50 % des cas [1]. C'est aussi le cancer le plus fréquemment associé à des métastases cérébrales sans autre manifestation métastatique extracérébrale. Le cancer du sein et le mélanome sont chacun à l'origine de 10 à 20 % des cas de métastases cérébrales. De plus en plus fréquemment, on peut observer des métastases cérébrales de cancers du rein, de cancers d'origine digestive ou gynécologique. Malgré les progrès constants de l'imagerie médicale, le cancer primitif ne peut être mis en évidence dans 10 % des cas. La dernière partie de l'article est consacrée aux scores pronostiques et à leur application possible.

2. Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer du sein

2.1. 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 sont atteintes de métastases cérébrales [2,3]. Les données autopsiques objectivent une prévalence nettement plus élevée, autour de 30 %, chez les femmes atteintes d'un cancer métastatique, ce qui laisse supposer une sous-estimation de la fréquence des métastases cérébrales dans les séries publiées [4]. L'incidence des métastases cérébrales varie selon le sous-type moléculaire de cancer du sein [5–7]. Celle-ci est de 25 à 46 % pour les cohortes de phénotype basal, triple négatif (*human epidermal growth factor receptor 2*, HER2, non surexprimé, récepteurs des estrogènes et récepteurs de la progestérone négatifs non exprimés), de 25 à 49 % pour les cohortes avec des tumeurs surexprimant HER2 (HER2 surexprimé, quelle que soit l'expression des récepteurs hormonaux), de 7,6 % pour les cohortes avec des tumeurs lumorales A (HER2 non surexprimé, récepteurs des estrogènes et de la progestérone exprimés, indice de prolifération faible) et de 10,8 % pour les cohortes avec des tumeurs lumorales B (HER2 non surexprimé, récepteurs des estrogènes et de la progestérone exprimés, indice de prolifération élevé).

2.2. Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales

Les facteurs de risque suivants ont été identifiés : diagnostic de cancer du sein avant l'âge de 40 ans, non expression des récepteurs des œstrogènes, statut triple négatif, surexpression du récepteur HER2, présence de métastases extracérébrales (pulmonaires, hépatiques et lymphatiques), concentration préthérapeutique de lactodéshydrogénase (LDH) élevée [6–14].

2.3. Délai médian de survenue après le diagnostic du primitif

Après le diagnostic de cancer, les délais médians de survenue des métastases cérébrales varient selon le sous-type histologique, allant de 27,5 mois pour les cohortes avec des tumeurs triples négatives à 35,8 mois pour les cohortes avec des tumeurs surexprimant HER2, 47,4 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumorales A et enfin 54,4 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumorales B [15].

2.4. Pronostic

Les facteurs identifiés comme de pronostic favorable au moment du diagnostic de métastases cérébrales sont un âge de moins de 60 ans, un bon état général avec un indice de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* préservé, un sous-type moléculaire exprimant les récepteurs hormonaux et/ou surexprimant HER2, une métastase cérébrale unique et une maladie systémique contrôlée [16–18].

2.5. Survie

Les durées médianes de survie vont de 3 à 25 mois à partir du diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) [15] : 7,3 mois pour les cohortes avec des tumeurs triples négatives, 17,9 mois pour les cohortes avec des tumeurs exprimant HER2, 10,0 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumorales A, 22,9 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumorales B.

3. Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer bronchopulmonaire

3.1. Incidence des métastases cérébrales

Le cancer bronchopulmonaire est la première cause de métastases cérébrales (à l'origine de 40–50% de toutes les métastases cérébrales) [1]. Une scanographie cérébrale après injection de produit de contraste systématique chez les patients chez qui un cancer bronchopulmonaire vient d'être diagnostiqué retrouve des métastases cérébrales dans 3 à 10% des cas [19]. La scanographie cérébrale après injection ou l'IRM cérébrale est systématique dans le bilan d'extension initial des cancers bronchiques à petites cellules et dans celui des carcinomes non épidermoïdes du fait de la fréquence des métastases asymptomatiques dans ces deux sous-types histologiques [20,21].

Il y a dans 10 à 15% des cas de carcinome bronchique à petites cellules des métastases cérébrales au moment du diagnostic. Par ailleurs, 50% des patients qui ne reçoivent pas d'irradiation prophylactique cérébrale verront se développer des métastases cérébrales, généralement dans les 2 ans, alors que celles-ci ne seront mises en évidence que dans 33,3% des cas après cette irradiation [22–24].

Il y a dans 10 à 18% des cas de carcinome bronchique non à petites cellules des métastases cérébrales au moment du diagnostic. La prévalence varie de 13% à 30% au cours de l'évolution de la maladie suivant les études [2,3,25–27]. Dans les séries autopsiques, des métastases cérébrales sont retrouvées chez 30–55% des patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules [28,29]. Pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules localisés, 9 à 37% des rechutes après exérèse chirurgicale surviennent dans le cerveau [30]. Pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules localement évolués (de stade III), les métastases cérébrales représentent le premier site de rechute tumorale dans 23% des cas et 50% des patients sont atteints de métastases cérébrales à un moment de la maladie [31].

3.2. Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales

Différents facteurs de risque de métastases cérébrales ont été identifiés [30–32]. Les carcinomes bronchiques à petites cellules sont plus à risque de métastases cérébrales que les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes. Le risque est également lié au stade TNM, avec un risque d'autant plus élevé que la maladie est étendue.

L'influence des récepteurs de l'*epidermal growth factor* (EGFR) sur une éventuelle augmentation de l'incidence de survenue de métastases cérébrales n'est pas clairement établie à ce jour. Ce point est particulièrement intéressant compte-tenu de ses implications thérapeutiques et des données de la littérature suggérant une efficacité du gefitinib et de l'erlotinib dans le traitement des métastases cérébrales [33–35].

3.3. Délai médian de survenue après le diagnostic du cancer primitif

Dans les carcinomes bronchiques à petites cellules en rémission complète, le risque cumulé de métastases cérébrales à 3 ans est de 58% [22]. Dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules de stade III traités, le risque de survenue de métastases cérébrales à 1 an est de 18% [36]. Dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules métastatiques, 30 à 40% des métastases cérébrales sont synchrones. Le délai médian d'apparition de métastases cérébrales métachrones est d'environ 14 mois [37].

3.4. Pronostic

Les facteurs de pronostic défavorable à partir du moment du diagnostic de métastases cérébrales incluent [25]: l'absence de contrôle de la tumeur primitive, le sexe masculin, un mauvais état général reflété par un indice de performance de 2 ou plus, un âge supérieur à 63 ans, une concentration sérique de sodium de moins de 132 mmol/L et une concentration sérique de NSE (*neuron specific enolase*) de plus de 12,5 ng/mL et le sous-type carcinome bronchique à petites cellules.

3.5. Survie

En l'absence de traitement, la durée médiane de survie des patients atteints de métastases cérébrales d'origine pulmonaire est de 4 à 11 semaines [38]. 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: les durées médianes varient de 3 à 4 mois lorsqu'il s'agit d'un carcinome à petites cellules [36], de 4 à 16 mois lorsqu'il n'est pas à petites cellules [37,39,40], avec dans ce dernier cas des durées de survie de 5 à 18 mois s'il y a une mutation du gène codant pour l'EGFR ou avec un ré-arrangement du gène ALK (*anaplastic lymphoma kinase*).

Enfin, il faut rappeler que les durées médianes de survie varient également selon le nombre de métastases cérébrales et le traitement réalisé. Pour les patients atteints d'une à quatre métastases cérébrales, après traitement locorégional, la durée médiane de survie est d'environ 11 mois. Pour ceux atteints de métastases cérébrales multiples, la durée de survie médiane varie de 3 à 6 mois selon l'évolution extracérébrale.

4. Métastases cérébrales parenchymateuses de mélanome

4.1. Incidence des métastases cérébrales

L'incidence des métastases cérébrales dans les séries cliniques varie de 15 à 50% alors qu'elle est estimée à 70 à 90% dans les séries autopsiques. Le cerveau apparaît comme site métastatique initial dans 15 à 20% des cas [41–43].

4.2. Facteurs de risque possibles de métastases cérébrales

Les facteurs de risque potentiels sont décrits ci-dessous [41–45]: une concentration élevée de LDH, un indice de Breslow élevé, la présence de plus de deux sites viscéraux métastatiques, des mutations du gène BRAF, les localisations dans la tête et le cou ou la muqueuse orale, le caractère ulcéré, le sexe masculin.

4.3. Délai médian de survenue après le diagnostic du primitif

Le délai médian de survenue de la ou des métastase(s) varie de 2,2 à 3,8 ans [41–43].

4.4. Pronostic

Les facteurs associés à un pronostic défavorable à partir du moment du diagnostic de métastases cérébrales sont les suivants [41–43,46]: métastases cérébrales multiples (plus de trois), symptômes neurologiques, mauvais état général (indice de Karnofsky de moins de 70%), concentration élevée de LDH, âge de plus de 65 ans.

4.5. Survie

Avant l'arrivée des thérapies ciblées, les durées médianes de survie globale allaient de 3 à 6 mois avec un taux de survie à 5 ans de

l'ordre de 3%. Dans les séries avec nouvelles approches (thérapies ciblées ou immunothérapies) chez des patients sélectionnés, ces durées médianes de survie globale peuvent s'étendre de 4 à 8,3 mois [41,43,47–51].

5. Métastases cérébrales secondaires à d'autres cancers primitifs

L'analyse des données épidémiologiques récentes a montré une augmentation de l'incidence de métastases cérébrales secondaires aux cancers rénaux, colorectaux et ovariens [52–54]. Dans ces trois cas, une amélioration de la durée de survie globale secondaire à l'introduction de traitements plus efficaces, ainsi qu'une meilleure détection diagnostique des métastases cérébrales peuvent expliquer au moins en partie ces observations.

5.1. Cancer du rein

Jusqu'à 6% des métastases cérébrales ont pour origine un cancer primitif du rein. Les métastases cérébrales surviennent typiquement lors de la rechute, qui peut être très tardive (10 à 20 ans), ce qui implique un suivi régulier à vie [55,56]. Classiquement, un taux de 2 à 10% de métastases cérébrales complique les cancers du rein lors de la rechute [57–60]. Miyao et al. ont mis en évidence 13% de rechutes métastatiques intracérébrales au cours d'un suivi médian de 13 ans. L'augmentation de l'incidence de survenue de métastases cérébrales est clairement en rapport avec l'allongement de la survie des patients atteints d'un cancer du rein en raison de l'introduction de nouvelles thérapies ciblées efficaces ces dix dernières années. Dans la plupart des cas, les métastases cérébrales sont associées à d'autres sites métastatiques [60–62]. Une survie prolongée peut être observée chez des patients dont l'état général est conservé permettant un traitement agressif de l'atteinte cérébrale par irradiation en conditions stéréotaxiques ou chirurgie [62]. Cela est confirmé par l'importance de l'indice de performance et du nombre de métastases cérébrales en tant que facteurs pronostiques selon le score GPA [63,64].

5.2. Cancers colorectaux

L'augmentation de l'incidence de métastases cérébrales secondaires est liée à un allongement de la survie globale (de 6 à 24 mois) depuis l'introduction de l'oxaliplatine, de l'irinotécan et de thérapies ciblées. Cette incidence reste néanmoins faible de l'ordre de 2 à 3% [55,65]. L'indice de Karnofsky, en particulier, est le facteur pronostique identifié dans le score GPA pour les cancers gastro-intestinaux (70% ou moins : 3,1 ; 100% : 13,5 mois) [63]. Les métastases cérébrales surviennent généralement à un stade tardif, multimétastatique ce qui explique une survie généralement brève [66–68].

5.3. Adénocarcinome de primitif inconnu

Le cancer primitif n'est pas identifié chez 2 à 14% de tous les patients atteints de métastases cérébrales. Dans la majorité des cas, l'origine est pulmonaire ou il s'agit d'un adénocarcinome de primitif inconnu nécessitant la réalisation d'un bilan d'imagerie étendu incluant une tomographie par émission de positrons au fluorodésoxyglucose. Néanmoins, l'origine peut rester indéterminée après bilan extensif, y compris à l'autopsie [69].

6. Scores pronostiques

La connaissance des facteurs de risque cliniques et biomoléculaires de survenue de métastases cérébrales a pour objectif

d'améliorer la surveillance radioclinique des patients à risque élevé et à terme de développer des interventions préventives ciblant la population adéquate.

Néanmoins, la prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales et le choix des modalités thérapeutiques reposent essentiellement sur l'évaluation du pronostic chez chaque patient. Différents scores pronostiques ont été développés au cours du temps pour répondre à ce besoin. Les paramètres clés impliqués dans la survie après diagnostic de métastase cérébrale sont l'indice de performance, l'extension métastatique extracérébrale, l'âge et la nature histologique. En 1997, le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a publié le score pronostique Recursive Partitioning Analysis (RPA) intégrant l'ensemble de ces facteurs à l'exception de l'histologie, validé trois ans plus tard par les mêmes auteurs à partir des résultats de l'essai 91-04 du RTOG. Trois catégories pronostiques (défavorable, intermédiaire et favorable), avec des durées médianes de survie entre 2,3 et 7,1 mois [70,71]. Plusieurs scores se sont succédés depuis, Lutterbach et al. ont subdivisé la classe III du score RPA selon le nombre de métastases cérébrales (une ou plusieurs), l'âge (moins de 65 ans contre plus), l'extension métastatique extracérébrale [72]. La corticostéroïdité avant le démarrage de la radiothérapie a été intégrée par le groupe de Rotterdam [73], puis en 2000 le Score Index for Radiosurgery (SIR) a intégré deux nouveaux facteurs (volume et nombre de métastases) chez les patients traités par radiochirurgie [74]. Lorenzoni et al. ont utilisé le Basic Score for Brain Metastases (BSBM) chez des patients traités par radiochirurgie, basé sur le l'indice de Karnofsky, le contrôle du cancer primitif et des localisations métastatiques extracérébrales [75]. Le Golden Grading System (GGs), chez les patients traités par radiochirurgie, est basé sur l'indice de Karnofsky (moins ou plus de 70%), l'âge (moins ou plus de 65 ans) et la présence de métastases extracérébrales [76]. Rades et al. ont développé un nouvel indice pronostique intégrant 4 paramètres dont un nouveau (intervalle entre le diagnostic initial et l'irradiation encéphalique totale) et trois anciens (âge, indice de Karnofsky, et métastases extracérébrales) [77]. Ce score de Rades aboutit à une répartition des patients en quatre sous-groupes de pronostic significativement distincts.

D'autre part, depuis quelques années, les scores GPA (Graded Prognostic Assessment) et notamment DS-GPA (Diagnosis-Specific-GPA) font désormais partie intégrante des classifications et échelles pronostiques utilisées chez les patients atteints de métastases cérébrales. Leur objectif est double : favoriser une meilleure stratification dans les essais cliniques mais également proposer au clinicien un outil juste et simple d'utilisation pour faciliter l'estimation de la durée médiane de survie attendue des patients afin d'orienter ce premier dans ses choix thérapeutiques [18,63]. Les scores DS-GPA se sont affinés au fil du temps, en proposant des indices de risque spécifiques en fonction du type histologique et des variantes biomoléculaires dans le cancer du sein [15]. La durée médiane de survie rapportée, tous primitifs confondus, était de 7,16 mois, variant de 2,79 à 25,30 mois selon l'histologie et le score GPA obtenu [63]. Selon le type histologique, les durées médianes de survie respectives étaient les suivantes : carcinome bronchique non à petites cellules : 7 mois (3,02–14,78 mois) ; carcinome bronchique à petites cellules : 4,9 mois (2,79–17,05 mois) ; mélanome : 6,74 mois (3,38–13,32 mois) ; cancer du rein : 9,63 mois (3,27–14,77 mois) ; cancer du sein : 13,80 mois (3,35–25,3 mois) ; cancers digestifs : 5,36 mois (3,13–13,54 mois). Tous cancers primitifs confondus, les durées médianes de survie étaient respectivement de 3,1 mois, 5,4 mois, 9,63 mois et 16,73 mois, pour les scores respectifs GPA de 0–1, 1,5–2, 2,5–3, et 3,5–4.

Certaines implications cliniques importantes ont été mises en évidence par les auteurs à l'origine des scores GPA :

- les patients atteints de métastases cérébrales sont caractérisés par l'hétérogénéité de leur évolution clinique. Cela implique des prises en charge thérapeutiques hautement individualisées et justifie que l'attitude thérapeutique soit particulièrement agressive dans certains cas ;
- les patients pour lesquels le score GPA est entre 0 et 1, quel que soit le cancer primitif, ont une durée médiane de survie attendue d'environ 3 mois. Dans ce cas, une attitude thérapeutique peu agressive peut se justifier voire être favorisée ;
- les patients pour lesquels le score GPA est de plus de 1, la durée médiane de survie est variable en fonction de l'histologie, et une attitude thérapeutique plus agressive peut se justifier ;
- quel que soit le cancer primitif, l'indice de Karnosky a une valeur pronostique. Il en résulte que les cliniciens devraient prendre le temps de documenter clairement et précisément celui-ci chez tous leurs patients ;
- le nombre de métastases cérébrales est un facteur pronostique significatif dans les cancers bronchiques, les mélanomes et les cancers du rein, mais ne l'est pas dans les cancers du sein et les cancers digestif ;
- l'existence de métastases extracérébrales actives n'a de valeur pronostique péjorative que dans les cancers bronchiques. Ce n'est pas le cas dans les cancers du sein, les mélanomes, les cancers du rein, et les cancers digestifs. Il en résulte que pour ces patients (hors cancer bronchiques), un traitement agressif des métastases cérébrales ne devrait pas être récusé sous prétexte d'évolution métastatique extracérébrale ;
- l'âge a une valeur pronostique forte dans les cancers bronchiques, faible dans les cancers du sein, et nulle dans les mélanomes, les cancers du rein et les cancers digestifs. En conséquence, une attitude thérapeutique agressive à l'encontre des métastases cérébrales ne saurait être récusée par l'âge des patients à l'exception des cancers bronchiques ;
- en raison de la fréquence élevée des métastases cérébrales d'origine bronchique, notre compréhension de l'évolution clinique distincte des métastases cérébrales secondaires à un autre type de cancer primitif a été considérablement entravée (cf. trois remarques précédentes) ;
- dans le cancer du sein, le sous-type tumoral a une importance pronostique, mais celle-ci est moindre que le score calculé avec l'échelle du GPA-sein ;
- comparativement aux autres histologies, une proportion anormalement élevée de patients atteints de métastases cérébrales secondaires à un cancer digestif ont un score GPA entre 0 et 1. La cause de cet état de fait n'est pas claire, mais un diagnostic tardif lié à une sous-prescription d'IRM cérébrale dans cette population de patients ne peut être exclue. Cette observation devrait servir de rappel aux cliniciens que les métastases cérébrales ne sont pas un événement rare dans la population des patients atteints d'un cancer digestif ;
- bien que présentant des limitations méthodologiques dues à son caractère rétrospectif et à un probable biais de sélection et de traitement, la classification, intégrant le type de traitement local et le type histologique du primitif proposée par Sperduto et al., peut aider les cliniciens dans leurs orientations thérapeutiques [63] ;
- le score GPA peut être utilisé pour la stratification des patients inclus dans des essais cliniques sur les métastases cérébrales.

7. Conclusion

Une augmentation de l'incidence des métastases cérébrales est observée en raison de l'allongement de survie secondaire à l'efficacité accrue des traitements disponibles d'une part, ainsi que « l'effet sanctuaire » propre au système nerveux central concernant

le passage de certaines drogues et thérapies ciblées d'autre part [7]. La survie après le diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) varie selon le sous-type tumoral, le nombre et la localisation des métastases cérébrales et ainsi des possibilités de prise en charge des patients (possibilité de traitement focal et thérapies ciblées notamment). Le développement récent de scores pronostiques GPA, malgré certaines limitations d'interprétation d'origine méthodologique, a permis d'obtenir une meilleure compréhension des spécificités propres à chaque type histologique et devrait par conséquent aider le clinicien dans ses décisions thérapeutiques. Il apparaît évident qu'une attitude thérapeutique « à la carte » est plus que jamais d'actualité et qu'il est parfois justifié que celle-ci soit agressive.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Les auteurs remercient :

- le groupe de travail Métastases SNC Anocéf (par ordre alphabétique) : Antoine Carpentier (Paris), Frédéric Dhermain (Paris), Émilie Le Rhun (Lille), Emmanuel Mandonnet (Paris), Philippe Métellus (Marseille), Georges Noël (Strasbourg), Nicolas Reyns (Lille), Sophie Taillibert (Paris) ;
- les relecteurs du référentiel : Thomas Bachelot (Lyon), Fabrice Barlési (Marseille), Chantal Bernard-Marty (Toulouse), Benjamin Besse (Villejuif), Jacques Bonnetterre (Lille), Antoine F. Carpentier (Bobigny), Alexis Cortot (Lille), Rosa Conforti (Paris), Sophie Cousin (Lille), Stéphane Dalle (Lyon), Éric Dansin (Lille), Ève Desmedt (Lille), Rad Gervais (Caen), Claire Giraud (Dechy), Jean-Jacques Grob (Marseille), Bernard Guilot (Montpellier), Thomas Jouary (Bordeaux), Jean-Jacques Lafitte (Lille), Céleste Lebbe (Paris), M.T. Leccia (Grenoble), Emmanuel Mahé (Argenteuil), Audrey Mailliez (Lille), Pierre Marti (Bayonne), Christine Mateus (Villejuif), Bernard Milleron (Paris), Laurent Mortier (Paris), Virginie Pottier (Dechy), Élisabeth Quoix (Strasbourg), Caroline Robert (Villejuif), Gilles Robinet (Brest), Roland Schott (Strasbourg), Luc Thomas (Lyon), Virginie Westeel (X), Gérard Zalcman (Caen).

Références

- [1] Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78:1781–8.
- [2] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22:2865–72.
- [3] Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94:2698–705.
- [4] Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983;52:2349.
- [5] Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, Harputluoglu H, Turker I, Ozisik Y, et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *Breast* 2011;20:562–7.
- [6] Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:3271–7.
- [7] Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008;113:2638–45.
- [8] Slimane K, Andre F, Delaloge S, Dunant A, Perez A, Grenier J, et al. Risks factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Oncol* 2004;11:1640–4.
- [9] Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, Chan SY, Burrell HC, Pinder SE, et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *J Clin Oncol* 2004;5:345–9.
- [10] Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic

- breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011;17:4834.
- [11] Lai R, Dang C, Malkin M, Abrey LE. The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004;101:810–6.
 - [12] Clayton AJ, Danson S, Jolly S, Ryder WD, Burt PA, Stewart AL, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:639–43.
 - [13] Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2972–7.
 - [14] Ryberg M, Nielsen D, Osterlind K, Andersen PK, Skovsgaard T, Dombrowsky P. Predictors of central nervous system metastasis in patients with metastatic breast cancer: a competing risk analysis of 579 patients treated with epirubicin-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:217–25.
 - [15] Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol* 2013;112:467–72.
 - [16] Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, Nelson DF. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:669–73.
 - [17] Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ, Kau SW, Broglio K, Hortobagyi GN, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. *Cancer* 2007;110:2640–7.
 - [18] Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2111–7.
 - [19] Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 1999;115:714–9.
 - [20] Zalman G, Bergot E. Diagnostic et bilan d'extension du cancer bronchique. In: Aubier M, editor. *Traité de Pneumologie*. Paris: Flammarion-Sciences; 2008.
 - [21] Westeel V (ed) *Cancer du poumon, bilan initial. Collection Recommandations & référentiels*. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2011. Disponible en ligne à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/publications>
 - [22] Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pêchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999;341:476–84.
 - [23] 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.
 - [24] Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Rivière A, Chomy P, Monnet I, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:183–90.
 - [25] Jacot V, Quantin X, Boher JM, Andre F, Moreau L, Gainet M, 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.
 - [26] Gaspar LE. Brain metastases in lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4:259–70.
 - [27] Sánchez de Cos J, Sojo González MA, Montero MV, Pérez Calvo MC, Vicente MJ, Valle MH. Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis. Survival and prognostic factors. *Lung Cancer* 2009;63:140–5.
 - [28] Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978;19:579–92.
 - [29] Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:674–81.
 - [30] Bajard A, Westeel V, Dubiez A, Jacoulet P, Jacoulet P, Pernet D, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localized non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2004;45:317–23.
 - [31] Stuschke M, Eberhardt W, Pöttgen C, Stamatis G, Wilke H, Stüben G, et al. Prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer after multimodality treatment: long-term follow-up and investigations of late neuropsychologic effects. *J Clin Oncol* 1999;17:2700–9.
 - [32] Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, Carretta A, Schipani S, Passoni P, et al. Brain metastases in locally advanced non-small cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis. *Cancer* 2002;95:605–12.
 - [33] Hotta K, Kiura K, Ueoka H, Tabata M, Fujiwara K, Kozuki T, et al. Effect of gefitinib ('Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;46:255–61.
 - [34] Fekrazad MH, Ravindranathan M, Jones Jr DV. Response of intracranial metastases to erlotinib therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:5024–6.
 - [35] Gounant V, Wislez M, Poulot V, Khalil A, Lavole A, Cadranet J, et al. Subsequent brain metastasis responses to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in a patient with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;58:425–8.
 - [36] Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A, Bonner JA, Schild SE, 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.
 - [37] Chaubet-Houdou M, Besse B. Métastases cérébrales des cancers bronchiques non à petites cellules : traitement systémique. *Bull Cancer* 2013;100:95–8.
 - [38] Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981;48:384–94.
 - [39] Quan AL, Videtic GM, Suh JH. Brain metastases in small cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:961–72.
 - [40] Besse B, LeMoulec S, Senellart H, Mazières J, Barlesi F, Dansin E, et al. Final overall survival (OS) results of a noncomparative phase II study of bevacizumab (B) plus first-line chemotherapy or second-line erlotinib (E) in nonsquamous NSCLC (ns-NSCLC) patients with asymptomatic untreated brain metastases (BM) (BRAIN). *J Clin Oncol* 2013;31:8059 [2013 ASCO Annual Meeting Abstract No. 8059].
 - [41] Bedikian AY, Wei CW, Detry M, Kim KB, Papadopoulos NE, Hwu WJ, et al. Predictive factors for the development of brain metastases in advance unresectable metastatic melanoma. *Am J Clin Oncol* 2011;34:603–10.
 - [42] Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117:1687–96.
 - [43] Carlino MS, Fogarty GB. Treatment of melanoma brain metastases: a new paradigm. *Cancer J* 2012;18:208–12.
 - [44] Qian M, Ma MW, Fleming NH, Lackey DJ, Hernando E, Osman I, et al. Clinicopathological characteristics at primary melanoma diagnosis as risk factors for brain metastasis. *Melanoma Res* 2013;23:461–7.
 - [45] Gumusay O, Coskun U, Akman T, Ekinci AS, Kocar M, Erceleb OB, et al. Predictive factors for the development of brain metastases in patients with malignant melanoma: a study by the Anatolian society of medical oncology. *Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:151–7.
 - [46] Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE, Christos PJ, Mazumdar M, Polsky D, et al. Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer* 2011;117:1711–20.
 - [47] Vecchio S, Spagnolo F, Merlo DF, Signori A, Acquati M, Pronzato P, et al. The treatment of melanoma brain metastases before the advent of targeted therapies: associations between therapeutic choice, clinical symptoms and outcome with survival. *Melanoma Res* 2014;24:61–7.
 - [48] Fennira F, Pagès C, Schneider P, Sidina I, Viguier M, Basset-Seguín N, et al. Vemurafenib in the French temporary authorization for use metastatic melanoma cohort: a single-centre trial. *Melanoma Res* 2014;24:75–80.
 - [49] Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087–95.
 - [50] Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459–65.
 - [51] Dummer R, Goldinger SM, Turtzsch CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014;50:611–21.
 - [52] Nieder C, Pawinski A, Balteskard L. Colorectal cancer metastatic to the brain: time trends in presentation outcome. *Oncology* 2009;76:369–74.
 - [53] Kolomainen DF, Larkin JM, Badran M, A'Hern RP, King DM, Fisher C, et al. Epithelial ovarian cancer metastasizing to the brain: a late manifestation of the disease with an increasing incidence. *J Clin Oncol* 2002;20:982–6.
 - [54] McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1–6.
 - [55] DeAngelis LM, Posner JB. Intracranial metastases. In: DeAngelis LM, Posner JB, editors. *Neurologic complications of cancer*. New York: Oxford University Press; 2009. p. 141–93.
 - [56] Miyao N, Naito S, Ozono S, Shinohara N, Masumori N, Igarashi T, et al. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology* 2011;77:379–84.
 - [57] Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for non-metastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84:405–11.
 - [58] Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;159:1163–7.
 - [59] Hafez KS, Novick AC, Campbell SC. Patterns of tumor recurrence and guidelines for follow-up after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;157:2067–70.
 - [60] Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the follow-up of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* 1995;154:28–31.
 - [61] Hoshi S, Jokura H, Nakamura H, Shintaku I, Ohyama C, Satoh M, et al. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients. *Int J Urol* 2002;9:618–25.
 - [62] Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabbinavar FF, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008;113:1641–8.
 - [63] Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30:419–25.
 - [64] Antoni D, Noël G. Adaptation de la radiothérapie des métastases cérébrales selon la classification GPA (Graded Prognostic Assessment). *Cancer Radiother* 2013;17:424–7.

- [65] Mongan JP, Fadul CE, Cole BF, Zaki BI, Suriawinata AA, Ripple GH, et al. Brain metastases from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clin Colorectal Cancer* 2009;8:100.
- [66] Nieder C, Pawinski A, Balteskard L. Colorectal cancer metastatic to the brain: time trends in presentation and outcome. *Oncology* 2009;76:369–74.
- [67] Aprile G, Zanon E, Tuniz F, laiza E, De Pauli F, Pella N, et al. Neurosurgical management and postoperative whole-brain radiotherapy for colorectal cancer patients with symptomatic brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:451–7.
- [68] Baek JY, Kang MH, Hong YS, Kim TW, Kim DY, Oh JH, et al. Characteristics and prognosis of patients with colorectal cancer-associated brain metastases in the era of modern systemic chemotherapy. *J Neurooncol* 2011;104:745–53.
- [69] Giordana MT, Cordera S, Boghi A. Cerebral metastases as first symptom of cancer: a clinico-pathologic study. *J Neurooncol* 2000;50:265–73.
- [70] Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745–51.
- [71] Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1001–6.
- [72] Lutterbach J, Bartelt S, Ostertag C. Long-term survival in patients with brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:417–25.
- [73] Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:795–803.
- [74] Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Morais Hanriot R, 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.
- [75] Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruiz S, Vanderlinden B, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:218–24.
- [76] Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, Kunwar S, Wara WM, Nakamura JL, et al. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *J Neurosurg* 2008;109:77–86.
- [77] Rades D, Dunst J, Schild SE. A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2008;184:251–5.