

STRASBOURG (France) 16-19 novembre 2015

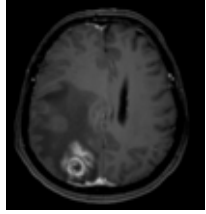
COURS EUROPEEN INTERUNIVERSITAIRE EN
ONCOLOGIE THORACIQUE

Chirurgie et radiothérapie des métastases cérébrales des CBNPC : quand et comment ?

Delphine ANTONI

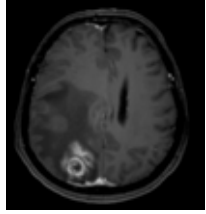
Centre Paul Strauss - Strasbourg





Les métastases cérébrales (MC)

- 1^{ère} cause de tumeur maligne intracérébrale
- 20 à 40% des patients cancéreux développent des MC
- Cancer broncho-pulmonaire (40-60%), sein (12-17%), mélanome (5-9%), côlon rectum (8-13%), rein (5-11%)
- Pronostic sombre: Survie médiane de 1 mois sans traitement, 7 mois en cas de traitement



CBNPC et métastases cérébrales:

- SWOG trials - Gaspar (2005): 422 patients: maladie avancée 64%
- Maladie avancée: 26% progression cérébrale (20% cerveau seulement et 6% cerveau + autres)
- Apparition des MC: 22,5% sous traitement
 24% à 16 sem après traitement
 14% de 16 sem à 6 mois
 22,5% de 6 à 12 mois
 17% ap 12 mois
- Jeune âge, histologie non épidermoïde
- CBNPC stade 3: risque de MC à 1 an: 18% (Gore 2011)

- Irradiation de l'encéphale en totalité (IET): traitement le plus fréquemment entrepris
- **IET: responsable d'une toxicité neurocognitive à long terme**
- Autres alternatives thérapeutiques: chirurgie, radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RCS), nouveaux médicaments de chimiothérapie
- **Le pronostic des patients est éminemment variable**
- Mise en évidence de facteurs pronostiques significatifs permettant d'établir plusieurs scores (RPA, RPA II, BSBM, DS-GPA)
- Nécessité d'un traitement adapté à chaque patient: ne pas surtraiter les patients au pronostic sombre et ne pas soustraire ceux au pronostic favorable

Traitement des MC



Traitements symptomatiques

- Corticoïdes
- Antiépileptiques
- Soins de support



Traitements focaux

- IET
- Radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RCS)
- Neurochirurgie



Seule ou combinaison variable dépendante du site, taille et nombre de MC

Traitements systémiques

- Chimiothérapie
- Radiosensibilisants
- Thérapies ciblées

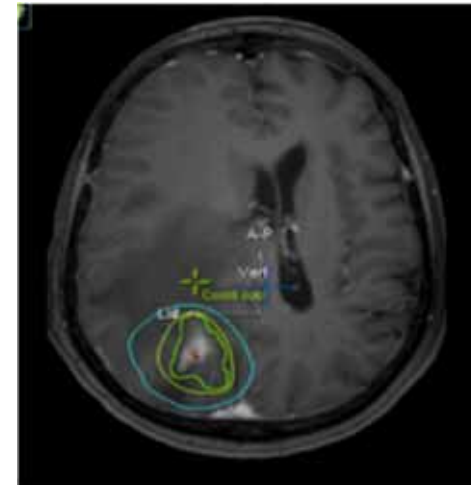
La radiothérapie en conditions stéréotaxiques

- Définitions:

- Conditions stéréotaxiques: précision millimétrique
- Fortes doses d'irradiation, doses dites ablatives
- Peu de séances
- En ambulatoire

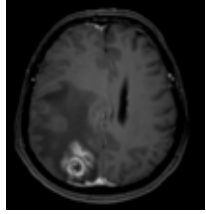
- Objectifs:

- Augmenter le contrôle local
- Diminuer la morbidité



	Normofraction	Fortes doses	Doses ablatives
Dose par fraction (Gy)	1,8 à 2,2	2,2 à 8	>8

SCORES PRONOSTIQUES



Facteurs pronostiques:

- Jacot et al.: analyse multicentrique rétrospective de 231 patients CBNPC
- Facteurs pronostiques défavorables de survie à partir du diagnostic des MC:
 - absence de contrôle de tumeur primitive
 - sexe masculin
 - OMS ≥ 2
 - âge > 63 ans
 - Na < 132 mmol/L
 - NSE $> 12,5$ ng/ml

	RPA	RPA II	Rotterdam	SIR	BSBM	GPA	DS-GPA	Rades	GGs
CTP									
MEC									
IK									
Age									
Intervalle TP et MC									
Vol MC									
Nb MC									
Réponse corticoïdes									
Type primitif									
Nb patients	1200	3753	1292	65	110	1960	4259	1085	479
Traitement	IET	IET RCS	IET chirurgie	RCS	IET chirurgie RCS	IET RCS Radiosensi- bilisants	IET chirurgie RCS	IET	IET RCS

CTP: contrôle de la tumeur primitive, MEC: métastases extracrâniennes, IK: Indice de Karnofsky

Score RPA (Recursive Partitioning Analysis)

(de 1979 à 1993, Gaspar et al.) RPA I: 7,7 m; RPA II: 4,5 m; RPA III: 2,3 m

Score RPA	1	2	3
Age (années)	< 65	ni RPA 1 ni RPA 3	> 65
IK	≥ 70		< 70
Maladie primitive	contrôlée		Non contrôlée
Métastases extra-crâniennes	absentes		présentes

RPA II subclass (Yamamoto et al.)

	0	1
IK	90-100	70-80
Nombre de MC	1	>1
Contrôle de la tumeur primitive	Yes	No
Métastases extracrâniennes	No	Yes

0-1	2	3-4
RPA II-a	RPA II-b	RPA II-c

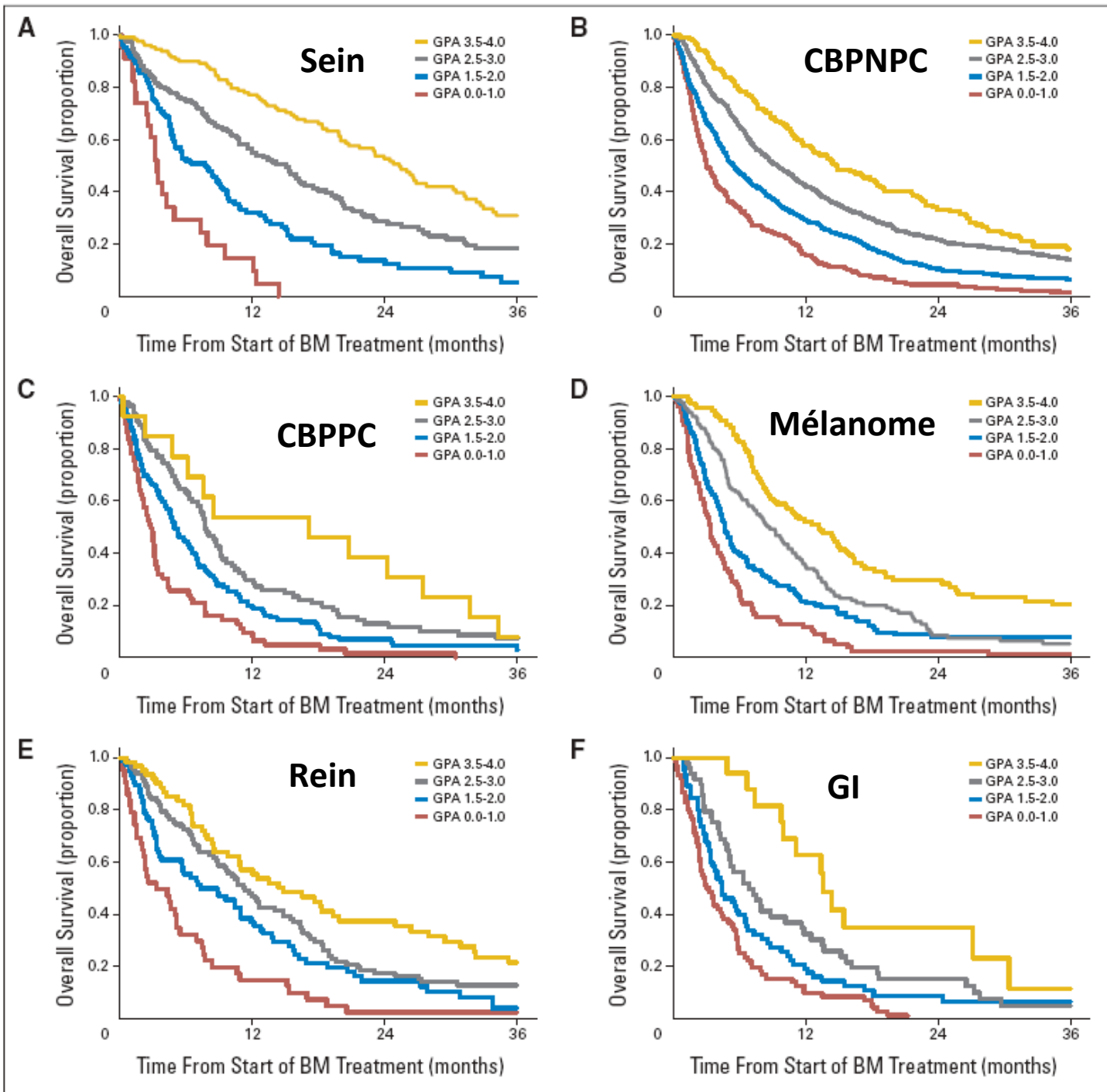
RPA II-a: 15,4 m

RPA II-b: 8,4 m

RPA II-c: 4,7 m

DS-GPA (Diagnosis-specific graded prognostic assessment indexes) (de 1985 à 2007) Sperduto et al.

Non-small-cell and small-cell lung cancer		GPA Scoring Criteria			Patient		
	Prognostic Factor	0	0.5	1.0	Score		
	Age, years	> 60	50-60	< 50	___		
	KPS	< 70	70-80	90-100	___		
	ECM	Present	—	Absent	___		
	No. of BM	> 3	2-3	1	___		
	Sum total				___		
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.0; 1.5-2.0 = 5.5; 2.5-3.0 = 9.4; 3.5-4.0 = 14.8							
Melanoma		GPA Scoring Criteria			Patient		
	Prognostic Factor	0	1.0	2.0	Score		
	KPS	< 70	70-80	90-100	___		
	No. of BM	> 3	2-3	1	___		
	Sum total				___		
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 4.7; 2.5-3.0 = 8.8; 3.5-4.0 = 13.2							
Breast cancer		GPA Scoring Criteria				Patient	
	Prognostic Factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0	Score
	KPS	≤ 50	60	70-80	90-100	n/a	___
	Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB	___
	Age, years	≥ 60	< 60	n/a	n/a	n/a	___
	Sum total						___
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 7.7; 2.5-3.0 = 15.1; 3.5-4.0 = 25.3							
Renal cell carcinoma		GPA Scoring Criteria			Patient		
	Prognostic Factor	0	1.0	2.0	Score		
	KPS	< 70	70-80	90-100	___		
	No. of BM	> 3	2-3	1	___		
	Sum total				___		
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.3; 1.5-2.0 = 7.3; 2.5-3.0 = 11.3; 3.5-4.0 = 14.8							
GI cancers		GPA Scoring Criteria				Patient	
	Prognostic Factor	0	1	2	3	4	Score
	KPS	< 70	70	80	90	100	___
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.1; 2.0 = 4.4; 3.0 = 6.9; 4.0 = 13.5							



P<.001

Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients With Brain Metastases

Paul W. Sperduto, Norbert Kased, David Roberge, Zhiyuan Xu, Ryan Shanley, Xianghua Luo, Penny K. Sneed, Samuel T. Chao, Robert J. Weil, John Suh, Amit Bhatt, Ashley W. Jensen, Paul D. Brown, Helen A. Shih, John Kirkpatrick, Laurie E. Gaspar, John B. Fiveash, Veronica Chiang, Jonathan P.S. Knisely, Christina Maria Sperduto, Nancy Lin, and Minesh Mehta

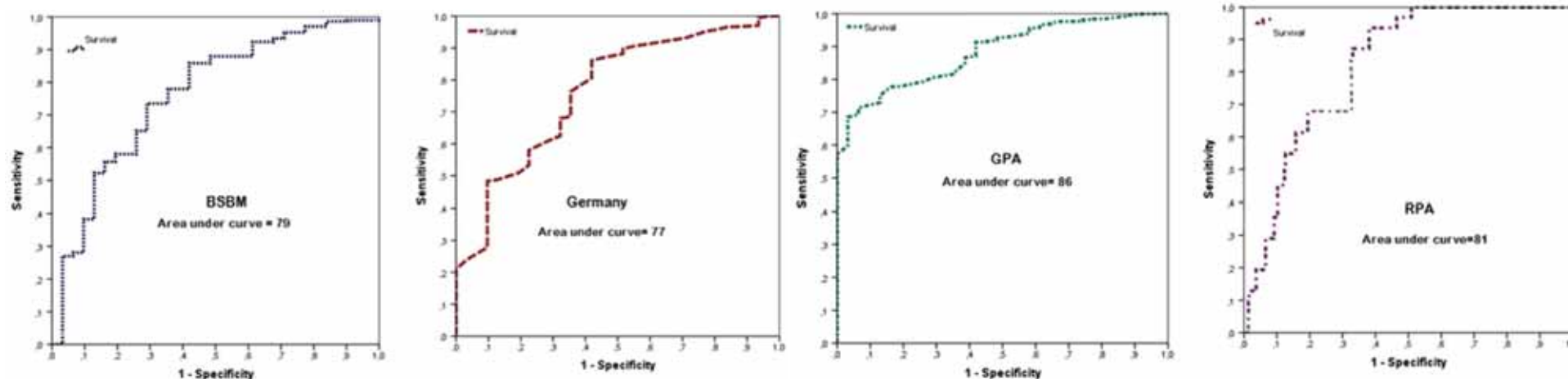
Table 1. Median Survival Time for Patients With Brain Metastases by DS-GPA Score

Diagnosis	Overall		DS-GPA Score																<i>P</i> (log-rank)	
	Survival Time (months)		0-1.0				1.5-2.0				2.5-3.0				3.5-4.0					
	Median	95% CI	Median	95% CI	No.	%	Median	95% CI	No.	%	Median	95% CI	No.	%	Median	95% CI	No.	%		
NSCLC	7.00	6.53 to 7.50	1,833	3.02	2.63 to 3.84	254	14	5.49	4.83 to 6.40	705	38	9.43	8.38 to 10.80	713	40	14.78	11.80 to 18.80	161	9	< .001
SCLC	4.90	4.30 to 6.20	281	2.79	1.83 to 3.12	65	23	4.90	4.04 to 6.51	119	42	7.67	6.27 to 9.13	84	30	17.05	4.70 to 27.43	13	5	< .001

Quel est le score le plus performant ?

Viani et al. (IJROBP 2012):

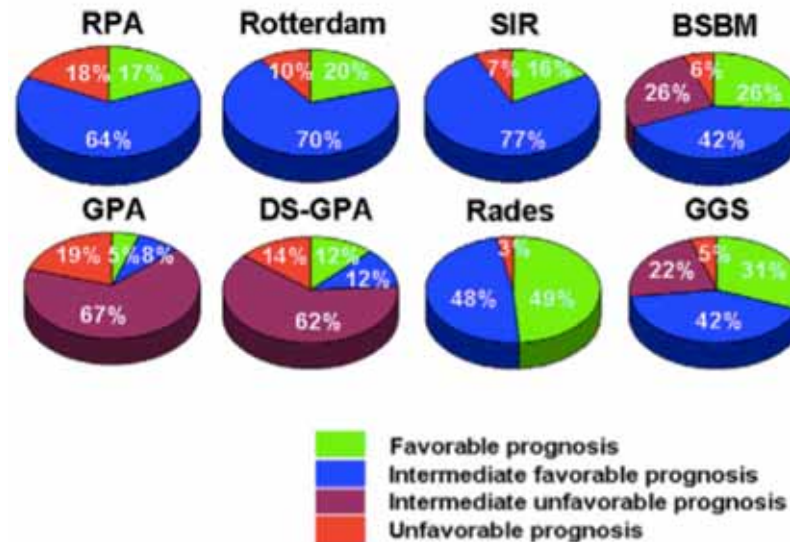
- Etude rétrospective de 412 patients traités par IET seule (30 à 40 Gy en fractions de 2 à 3 Gy) ou IET et chirurgie (si une MC \leq 3 cm)
- Comparaison de 5 indexes pronostiques (RPA, Rotterdam score, BSBM, GPA, Germany score)



- GPA: sensibilité supérieure en termes de prédiction de survie
- IK et présence de MEC: facteurs les plus importants
- Age et contrôle de la tumeur primitive: facteurs ayant le moins d'impact

Zindler et al. (Radiother Oncol 2013):

- Analyse de 380 patients avec 536 MC (1 à 3 MC) traités par RCS de 2002 à 2011
- RCS: 15, 18 ou 21 Gy en 1 fr ou 24 Gy en 3 fr de 8 Gy



Prediction of early death (≤ 3 months) and long-term (≥ 12 months) survival by eight prognostic scoring systems.

	Prediction of early death (≤ 3 months) for unfavorable classes						Prediction of long-term survival (≥ 12 months) for favorable classes					
	N (%)	OS (mos)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	N (%)	OS (mos)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
RPA	70 (18%)	3.2	0.38	0.88	0.50	0.81	66 (17%)	15.0	0.29	0.89	0.59	0.70
Rotterdam	37 (10%)	3.1	0.20	0.93	0.49	0.79	76 (20%)	13.4	0.31	0.86	0.54	0.70
SIR	25 (7%)	3.0	0.16	0.96	0.50	0.81	62 (16%)	14.7	0.27	0.90	0.59	0.70
BSBM	21 (6%)	4.1	0.11	0.96	0.48	0.78	99 (26%)	13.5	0.39	0.81	0.53	0.72
GPA	74 (19%)	4.9	0.35	0.85	0.43	0.81	19 (5%)	24.3	0.10	0.96	0.74	0.67
DS-GPA	49 (14%)	5.0	0.24	0.90	0.37	0.82	41 (12%)	15.6	0.19	0.93	0.59	0.70
Rades	12 (3%)	2.6	0.08	0.98	0.58	0.77	186 (49%)	13.4	0.69	0.82	0.49	0.79
GGS	20 (5%)	2.6	0.12	0.97	0.55	0.78	117 (31%)	15.0	0.49	0.79	0.56	0.75

Sperduto et al.: JCO 2012

Table 1. Median Survival Time for Patients With Brain Metastases by DS-GPA Score

Diagnosis	Overall		DS-GPA Score																p (log-rank)	
	Survival Time (months)		0-1.0				1.5-2.0				2.5-3.0				3.5-4.0					
	Median	95% CI	Median	95% CI	No.	%	Median	95% CI	No.	%	Median	95% CI	No.	%	Median	95% CI	No.	%		
NSCLC	7.00	6.53 to 7.50	1,833	3.02	2.63 to 3.84	254	14	5.49	4.83 to 6.40	705	38	9.43	8.38 to 10.80	713	40	14.78	11.80 to 18.80	161	9	<.001
SCLC	4.90	4.30 to 6.20	281	2.75	1.83 to 3.12	65	23	4.90	4.04 to 6.51	119	42	7.07	6.27 to 9.13	84	30	17.05	4.70 to 27.43	13	5	<.001
Melanoma	6.74	5.90 to 7.56	481	3.88	2.53 to 4.27	84	17	4.70	4.07 to 5.39	150	31	8.77	6.74 to 10.77	135	28	13.23	9.13 to 15.64	112	23	<.001
RCC	9.63	7.66 to 10.91	286	3.27	2.04 to 5.10	43	15	7.29	3.73 to 10.91	76	27	11.27	8.80 to 14.80	104	36	14.77	9.73 to 19.79	63	22	<.001
Breast cancer	13.80	11.53 to 15.87	400	3.35	3.13 to 3.78	23	6	7.70	5.62 to 8.74	104	26	15.07	12.94 to 15.87	140	35	25.80	23.10 to 26.51	133	33	<.001
GI cancer	5.36	4.30 to 6.30	209	3.13	2.37 to 4.57	76	36	4.40	3.37 to 6.53	65	31	6.87	4.86 to 11.63	50	24	13.64	9.76 to 27.12	18	9	<.001
Other	6.37	5.22 to 7.49	450	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Total	7.16	6.83 to 7.52	3,940	3.10	2.83 to 3.45	545	16	5.40	4.90 to 5.89	1,219	35	9.63	8.74 to 10.58	1,226	35	16.73	14.65 to 18.80	500	14	<.001

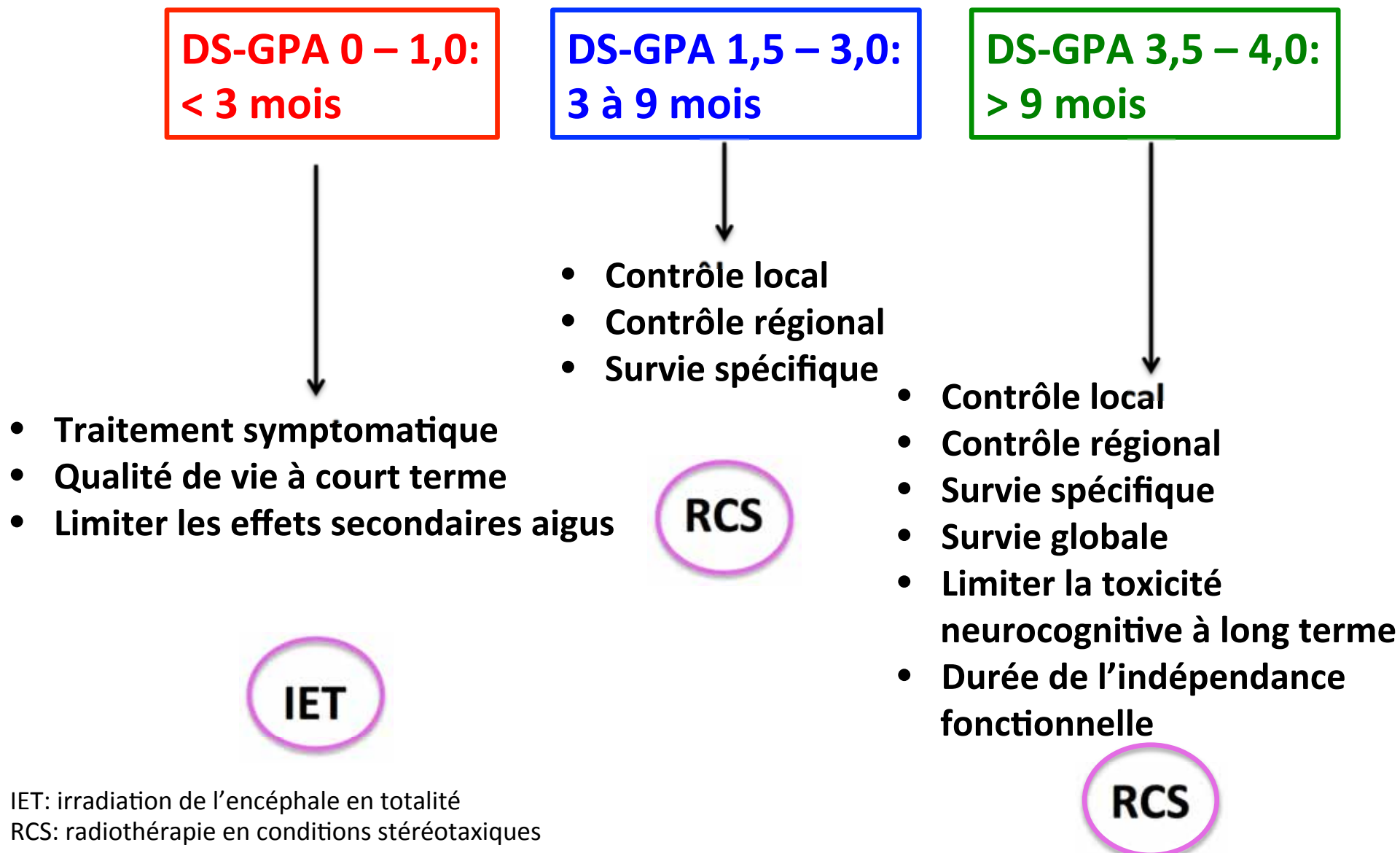
Abbreviations: DS-GPA, diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment; NSCLC, non-small-cell lung cancer; RCC, renal cell carcinoma; SCLC, small-cell lung cancer.

DS-GPA 0 – 1,0: < 3 mois

DS-GPA 3,5 – 4,0: > 9 mois

DS-GPA 1,5 – 3,0: 3 à 9 mois

Objectifs de traitement



**PLACE DE L'IET ? QUELLE DOSE ?
PLACE DE LA RADIOTHERAPIE EN
CONDITIONS STEREOTAXIQUES (RCS)
PLACE DE LA CHIRURGIE**

Doses IET

- **20 Gy en 5 fractions de 4 Gy**
 - Référence Allemande (Rades et al.)
 - Équivalent à 30 Gy en 10 fr
- **30 Gy en 10 fractions de 3 Gy**
 - Référence
 - Schéma le plus employé en France
- **37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy**
 - Meilleure médiane de survie dans les essais RTOG

Qualité de vie

Efficacité

Cognition

IET: le fractionnement

RTOG Essais randomisés

	<i>DGy</i>	<i>dGy</i>	<i>fr</i>	<i>t (sem)</i>	<i>SM (m)</i>	<i>EV.Neurol.</i>
<u>6901 (1980)</u>	30	3	10	2		
910 pts	30	2	15	3	4	
	40	2,6	15	3	NS	49%
	40	2	20	4		
<u>7361 (1980)</u>	20	4	5	1		
902 pts	30	3	10	2	3,5	
	40	2,6	15	3	NS	31%
<u>7606 (1981)</u>	30	3	10	2	4	
255 pts	50	2,5	20	4	NS	30%

**30Gy délivrés en 3Gy /fr, 10fr et 2 semaines:
traitement le plus souvent employé**

RCS vs IET

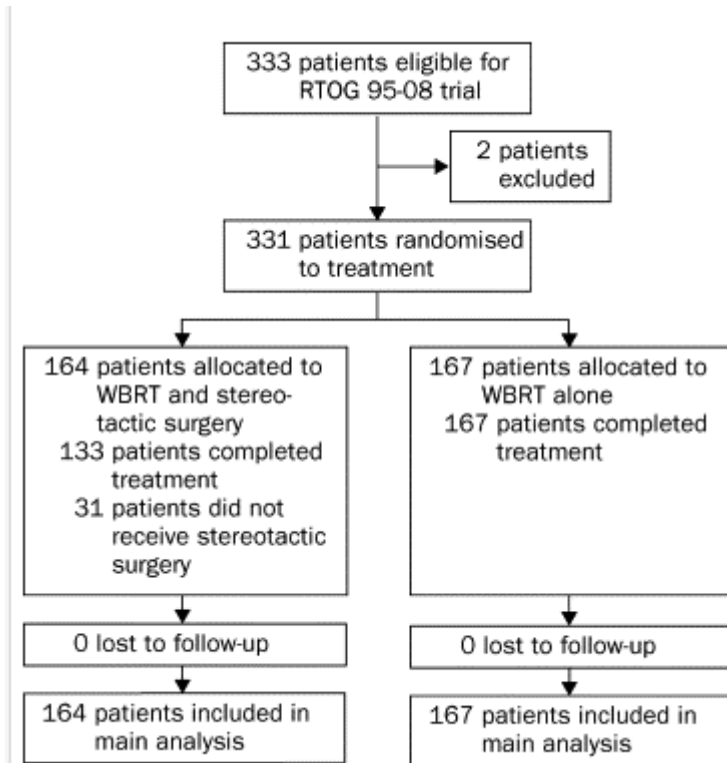
	Kocher et al (2004) Comparaison non randomisée			Rades et al (2007) Analyse rétrospective		
Critères d'inclusion	1-3MC			1-3MC, n=186 RPA I ou II		
	RCS (20Gy)	IET (30-36Gy)	p	RCS (18-25Gy)	IET (30-40Gy)	p
n	117	138		95	91	
SM (mois) RPA I	25.4	4.7	<0.0001			
SM (mois) RPA II	5.9	4.1	<0.04	13	7	NS
SM (mois) RPA III	4.2	2.5	NS			
CL à 1 an				59	26	SS

RCS vs RCS + IET: 3 essais contrôlés prospectifs randomisés

	Aoyama et al. (2006/07) N=132			Chang et al. (2009) N=58			Kocher et al. EORTC trial (2011) N=353		
Critères d'inclusion	1-4 MC ≤3cm KPS≥70			1-3 MC KPS≥70			1-3 MC ≤3.5cm (solitaire) ou ≤2.5cm (multiple) OMS 0-2 - Maladie locale contrôlée		
Objectif primaire	SG, neurocognition			Neurocognition			Indépendance fonctionnelle (OMS >2)		
	RCS	RCS +IET	p	RCS	RCS+IET	p	RCS/chirurgie seule	RCS/chirurgie+IET	p
n	67	65		30	28		179 (100RCS)	180 (99RCS)	
Survie médiane (mois)	8.0	7.5	0.42	15.2	5.7	0.003	10.7	10.9	0.89
SG 1 an (%)	28	39	0.42	63	21	0.003			
CL 1 an (%)	73	89	0.002	67	100	0.012			
Récidive cérébrale à 1 an (%)	76	47	<0.001	73	27	<0.001	78	48	<0.001
Cause neurologique de décès (%)	19	23	0.64			NS	44	28	<0.002
Traitement de sauvetage (%)	43	15	<0.001	87	7	SS	31	3	SS
Temps médian OMS (mois)							10	9.5	0.71

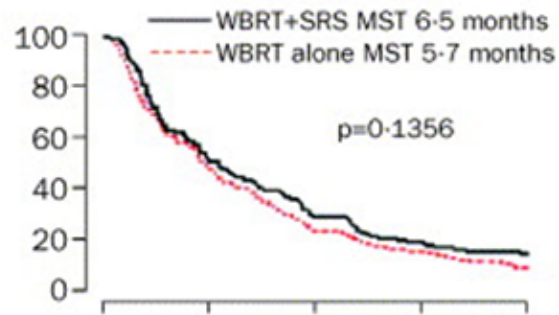
RCS + IET vs IET seule:

Andrews et al. Lancet 2004: Essai prospectif randomisé

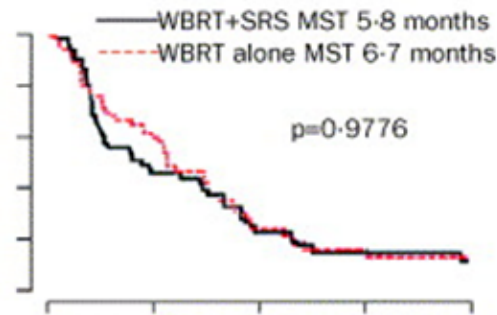


	WBRT+stereotactic surgery (n=164)	WBRT alone (n=167)
Age (mean [range]) (years)	58.8 (19–82)	59.9 (24–90)
<65	109 (66%)	101 (60%)
≥65	55 (34%)	66 (40%)
Largest metastasis		
<2 cm	83 (50.5%)	98 (59%)
>2 cm to ≤3 cm	57 (35%)	45 (27%)
>3 cm to ≤4 cm	24 (14.5%)	24 (14%)
Men	86 (52%)	89 (53%)
Histological status		
Squamous	19 (12%)	19 (11%)
Adenocarcinoma	84 (51%)	78 (47%)
Large cell	27 (16%)	25 (15%)
Small cell	14 (9%)	10 (6%)
Melanoma	7 (4%)	7 (4%)
Renal	5 (3%)	5 (3%)
Other	5 (8%)	11 (7%)
Information missing	0	1 (<1)
Primary tumour site		
Breast	15 (9%)	19 (11%)
Lung	105 (64%)	106 (63%)

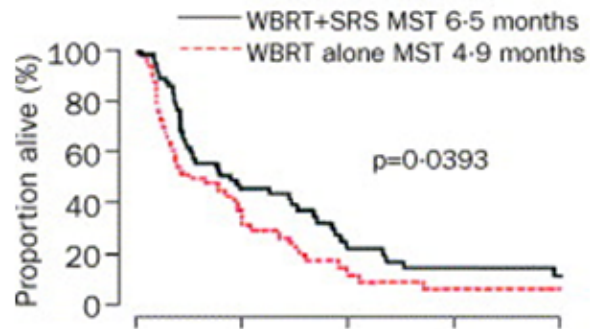
Overall survival



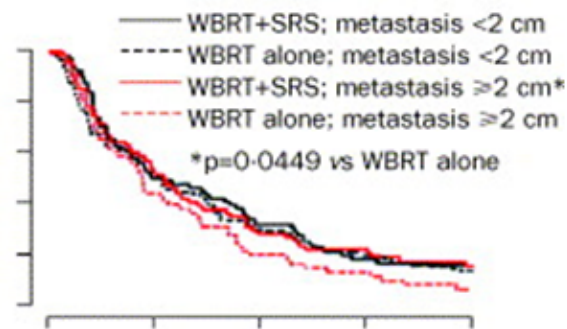
Survival in patients with multiple metastases



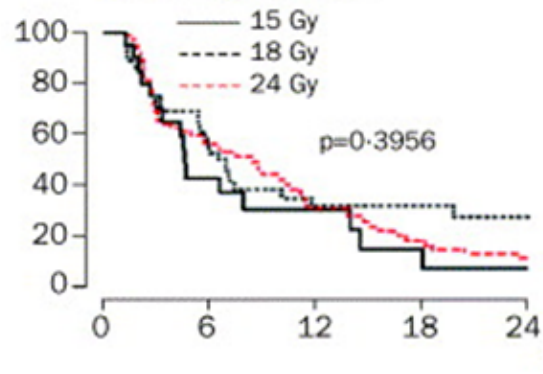
Survival in patients with single metastasis



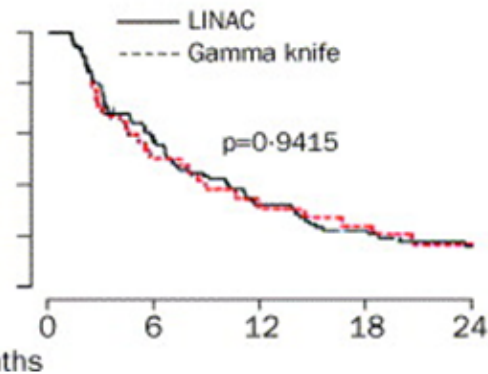
Survival by tumour size



Survival by highest tumour surface isodose prescription



Survival by treatment unit



RCS, chirurgie et IET

- Chirurgie: absence d'histologie, MC > 3cm, menace du pronostic vital
- Même en cas de résection chirurgicale complète: jusqu'à 85% de récurrence locale
- Chirurgie + IET augmente SG comparé à l'IET seule ou la chirurgie seule (Patchell et al., Vecht et al.)
- Rades et al: 206 patients RPA I ou II avec 1 à 2 MC: RCS + IET vs chirurgie + IET: pas de différence en terme de SG ou CL
- Kocher et al : RCS ou chirurgie + IET vs RCS ou chirurgie seule: augmentation du CL, pas de différence en terme de SG ou d'indépendance fonctionnelle

RCS du lit opératoire: Gans et al.

The role of Radiosurgery to the tumor bed after resection of brain metastases

TABLE 1. Study Characteristics of Stereotactic Radiosurgery After Resection of Brain Metastases^a

Author, Year	Patients, n	Median Follow-up, mo	RPA Class I, %	RPA Class II, %	RPA Class III, %	GTR, %	Median Margin Dose, Gy	Median OS, mo	Crude LC, %	1-y LC, %	Distant Recurrence, %	Salvage WBRT, %	Complications, %
Do et al, ¹⁶ 2009	30	NR	20	77	3	NR	NR	12	87	NR	63	47	33.2
Hwang et al, ¹⁷ 2010	25	NR	NR	NR	NR	95	NR	15	100	100	28	NR	NR
Iwai et al, ¹⁸ 2008	21	NR	NR	NR	NR	86	NR	20	76	82	48	NR	5
Jagannathan et al, ¹⁹ 2009	47	10	NR	NR	NR	100	NR	11	94	NR	NR	21	11
Jensen et al, ²⁰ 2010	106	NR	NR	NR	NR	96.4	17	10.9	80	80	65	42.7	7
Kalani et al, ²¹ 2010	68	13.2	NR	NR	NR	NR	15	13.2	80	NR	60	NR	NR
Karlovits et al, ²² 2009	52	13	42	58	0	NR	15	15	93	NR	NR	30	NR
Kelly et al, ²³ 2010	17	12.7	24	76	0	94	18	NR	89	NR	35	24	0
Kresl et al, ²⁴ 2003	61	18.3	7	77	16	52	16	14.9	70	NR	34	23	2
Limbrick et al, ²⁵ 2009	15	20	53	40	7	80	20	20	73	NR	60	40	NR
Mathieu et al, ²⁶ 2008	40	13	23	68	10	80	16	13	73	74	54	16	11
Beal et al, ²⁷ 2009	40	10.3	NR	NR	NR	NR	18	12.9	75	NR	NR	32	NR
Pieper et al, ²⁸ 2008	35	NR	NR	NR	NR	NR	15	NR	NR	93%	NR	NR	NR
Soltys et al, ²⁹ 2008	72	8.1	28	68	4	85	18.6	15.1	86	79	44.4	19	10
Mean	45	13.2	27	65	9.4	85	17	14.4	83	85	49	29	9
Median	40	13	24	68	8.4	86	17	14	80	81	53	27	8

^aGTR, gross total resection; LC, local control; NR, not reported; RPA, recursive partitional analysis; OS, overall survival; WBRT, whole-brain radiotherapy.

- Thérapie efficace pour prévenir la récurrence
- Durée du traitement plus courte (amélioration de la compliance, mise en route plus rapide du traitement systémique)

Table 2. Multivariate Analysis of Risk of Death and Median Survival* by Treatment and Diagnosis

Diagnosis	Total No. of Patients	Treatment					
		WBRT	SRS	WBRT + SRS	S + SRS	S + WBRT	S + WBRT + SRS
NSCLC	1,833						
Risk of death†							
HR		1.0	0.62‡	0.54‡	0.48‡	0.48‡	0.39‡
95% CI			0.51 to 0.74	0.46 to 0.64	0.34 to 0.68	0.40 to 0.57	0.27 to 0.55
P			< .001	< .001	< .001	< .001	< .001
Median survival (months)		3.53	9.86	12.72	11.86	11.66	12.06
Patients							
No.		768	395	339	58	212	61
%		42	22	18	3	12	3
SCLC	281						
Risk of death†							
HR		1.0	0.97	0.24‡	0.00	0.42‡	0.00
95% CI			0.41 to 2.26	0.10 to 0.59	NA	0.25 to 0.73	NA
P			.94	.002	.99	.002	.98
Median survival (months)		4.24	6.90	15.23	12.02	14.66	14.95
Patients							
No.		229	13	21	1	16	1
%		81	5	7	0.4	6	0.4

Sperduto et al (JCO 2012): Quel que soit le traitement autre que l'IET seule, la survie globale est augmentée.

RADIOTHÉRAPIE EN CONDITIONS STÉRÉOTAXIQUES (RCS)

Indications:

- 3 à 5 métastases cérébrales..... ≤ 10 (vol cumulé)?
Yamamoto et al.
- Exclusive ou combinée à l'IET
- Taille ≤ 3 cm
- RCS monofractionnée ou radiochirurgie si MC ≤ 1 cm
- RCS fractionnée si MC > 1 cm (1 à 6 fractions)

COMMENT ÉLARGIR LES INDICATIONS?

MC > 3 cm de Ø

- Han et al.: MC > 14 cm³
 - Dose marginale minimale 11-12 Gy (monofraction)
 - Risque de complication
- RCS hypofractionnée nécessaire
 - taux de CL identique
 - risque toxique diminué

de métastases

Facteurs pronostiques de réponse après RCS, Likhacheva et al.

Characteristic	Median (range)
Total tumor volume (cm ³)	0.89 (0.03-22.9)
Largest single site volume (cm ³)	0.66 (0.03-21.9)
Number of metastases	2 (1-9)

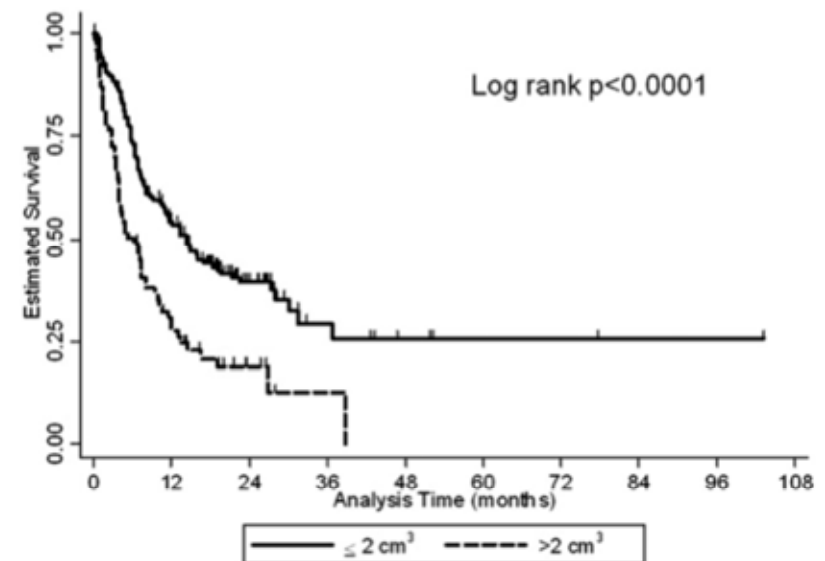


Table 4 Multivariate analysis for overall survival, local control, and distant brain control

Variable	Overall survival			Local control			Distant brain control			Comparison group
	HR	P value	95% CI	HR	P value	95% CI	HR	P value	95% CI	
Total lesion volume >2	1.98	<.001	(1.4-2.81)	4.56	.016	(1.32-15.74)	0.67	.10	(0.42-1.08)	Total treatment volume ≤2
Age ≥60 (y)	1.67	.002	(1.2-2.33)	0.89	.85	(0.26-3.06)	1.25	.25	(0.86-1.83)	<60 y
Baseline DS-GPA	0.71	<.001	(0.59-0.85)	2.33	.05	(1.02-5.30)	1.01	.90	(0.82-1.24)	Continuous
≥4 lesions	1.41	.17	(0.86-2.32)	4.01	.13	(0.66-24.42)	1.02	.97	(0.5-2.08)	1-3 sites
Extracranial disease	4.20	<.001	(2.04-8.68)	0.80	.72	(0.24-2.71)	2.15	.011	(1.19-3.9)	No

Abbreviations: CI = confidence interval; DS-GPA = diagnosis-specific graded prognostic assessment; HR = hazard ratio.

de métastases > 5

Treatment of Five or More Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery

Grant K. Hunter, M.D.,* John H. Suh, M.D.,* Alwyn M. Reuther, M.P.H.,*
Michael A. Vogelbaum, M.D., Ph.D.,† Gene H. Barnett, M.D.,† Lilyana Angelov, M.D.,†
Robert J. Weil, M.D.,† Gennady Neyman, Ph.D.,* and Samuel T. Chao, M.D.*

Table 4 Comparison between studies treating multiple brain metastases at once

Center	<i>n</i>	Median no. of lesions (range)	WBRT (prior/post, salvage) (%)	Median OS (mo)	KPS	Multiple histology
Cleveland clinic	64	6 (5–10)	77 (63/14)	7.5	80 (median)	Yes
Kyungpook National University	14	5.9 (mean, range not reported)	0	8	≥70 (all pts)	No, only lung
University of Pittsburgh	205	5 (4–18)	84 (46/38)	8	≥70 (85%)	Yes

Abbreviations: OS = overall survival; pts = patients. Other abbreviation as in Table 1.

- RCS +/- IET
- Pas de diminution en termes de SG par rapport à 1 à 4 MC (Aoyama et al.)
- Absence d'influence du nombre de MC (> 5) sur la SG

REIRRADIATION

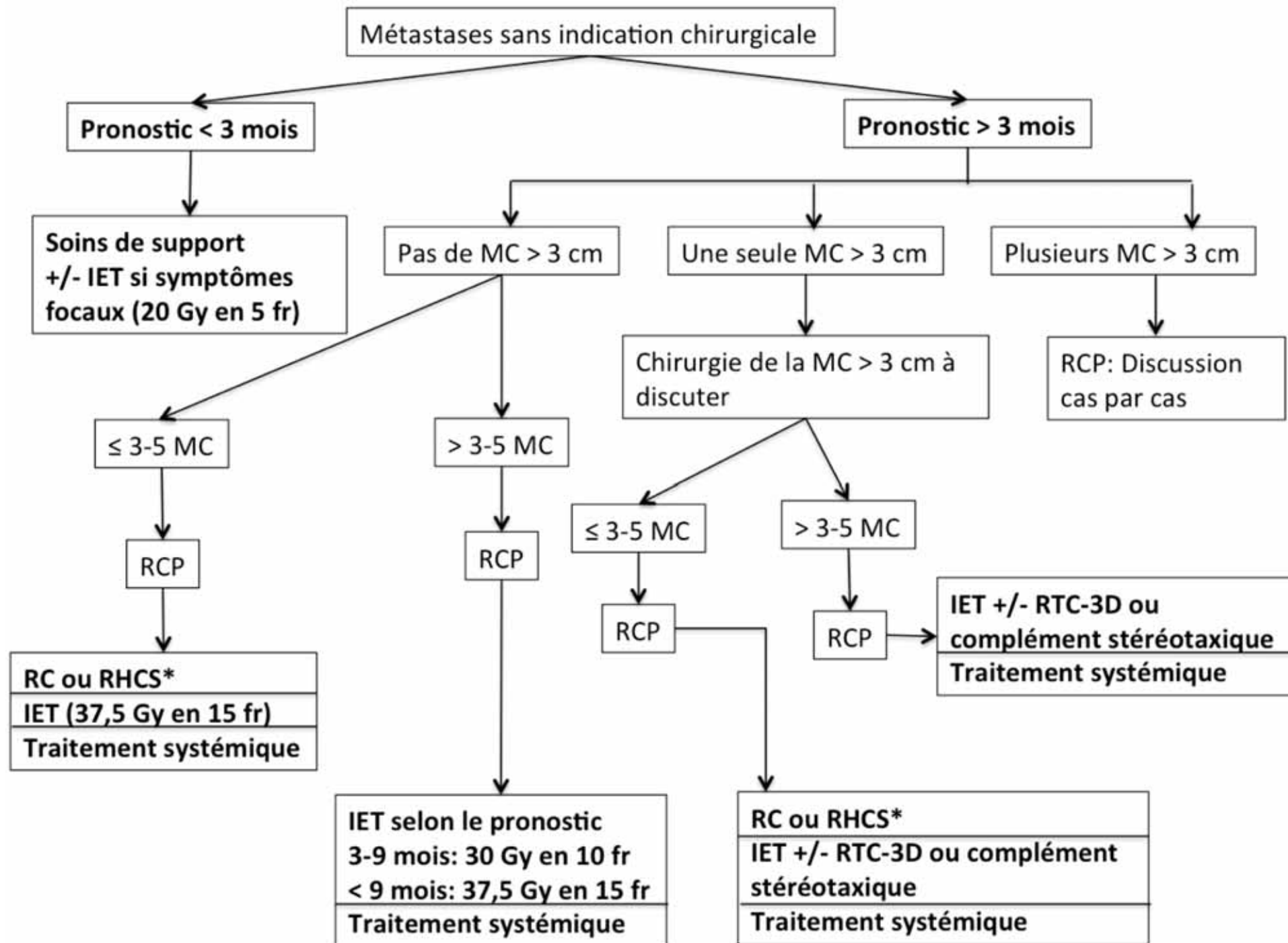
Réirradiation possible

- Nombre de MC
- Délai écoulé depuis la première irradiation
- IK
- Statut de la maladie extracrânienne
- Volonté du patient

- RCS de manière itérative possible: 25 métastases ou plus de diamètre < 1 cm : risque encéphalique faible (Shuto et al.)

- Réirradiation de l'encéphale en totalité possible, privilégier 25Gy en 10fr ou 20Gy en 5fr, à discuter avec le patient

RECOMMENDATIONS ANOCEF 2015



Métastases de cancer du sein ou de cancer du poumon
avec localisation opérée

```
graph TD; A[Métastases de cancer du sein ou de cancer du poumon avec localisation opérée] --> B[Métastase unique]; A --> C[Autres métastases en plus du site opéré]; B --> D[RC ou RHCS (option privilégiée)]; C --> E[Voir patient sans indication chirurgicale];
```

Métastase unique

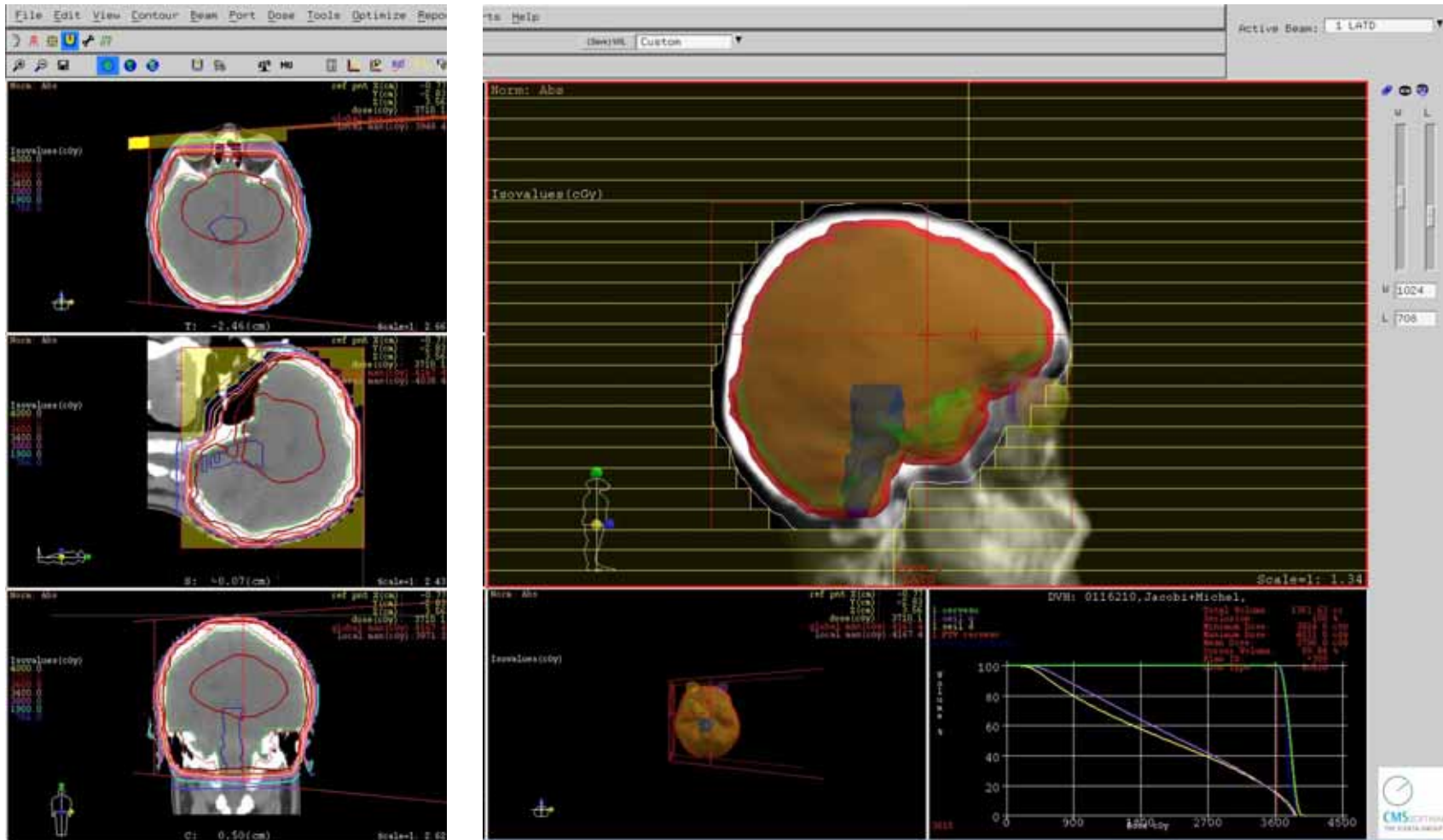
RC ou RHCS
(option privilégiée)

Autres métastases en plus
du site opéré

Voir patient sans
indication chirurgicale

EN PRATIQUE

IET: planification de traitement



2 faisceaux opposés, 6 MV

RCS: planification de traitement

- Une semaine avant ttt (Preplanning)
 - TDM dosimétrique, masque de contention
 - IRM dosimétrique
 - Dosimétrie



- Doses:

33Gy en 3 fr de 11Gy J1J3J5 si 3-4cm < MC > 1cm

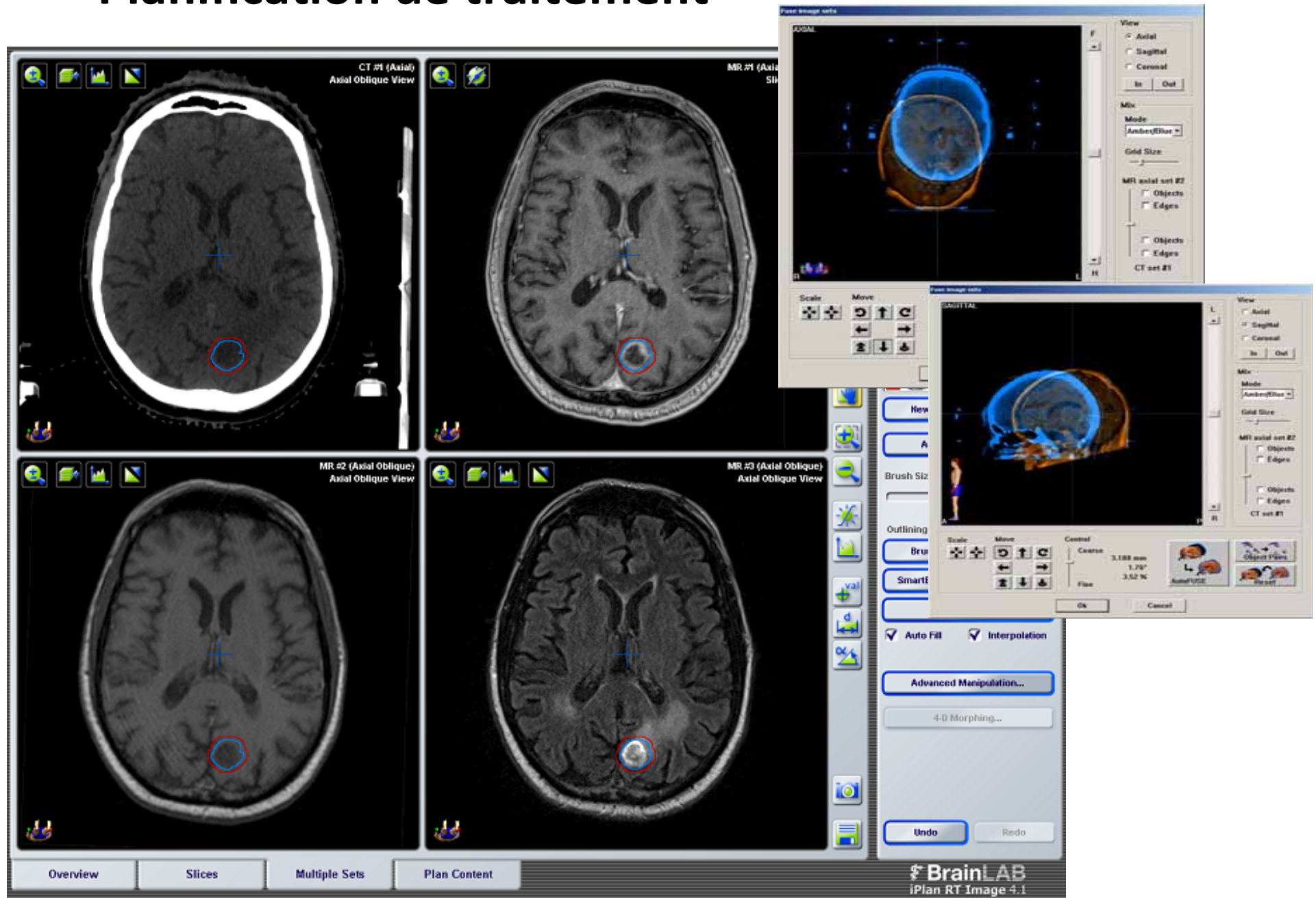
20Gy en 1 fr de 20Gy si MC < 1cm

33Gy en 3 fr de 11Gy J1J3J5 après chirurgie (lit opératoire)

- Possibilité de traiter plusieurs lésions pendant la même séance
- Suivi: IRM à 1 mois puis tous les 3 mois



Planification de traitement



Planification de traitement

The screenshot displays the BrainLab iPlan RT Dose 4.1 software interface for radiation therapy planning. The main workspace is divided into four panels showing different views of the patient's anatomy and treatment plan:

- Top Left:** Overview view showing the patient's head and neck with multiple colored beams (blue, green, red) originating from different angles and converging on the target area.
- Top Right:** MR #1 (Axial Oblique) Axial View showing a cross-section of the brain with a target volume (red) and isodose lines (blue, green, yellow, orange, red) indicating the dose distribution.
- Bottom Left:** MR #1 (Axial Oblique) Sagittal View showing a sagittal section of the brain with the target volume and isodose lines.
- Bottom Right:** MR #1 (Axial Oblique) Coronal View showing a coronal section of the brain with the target volume and isodose lines.

Each view includes a color scale legend on the right side, indicating dose levels in Gy. The scale ranges from 0 to 100 Gy, with colors corresponding to different dose levels: 0 (blue), 10 (green), 20 (yellow), 30 (orange), 40 (red), 50 (dark red), 60 (brown), 70 (black), 80 (dark blue), 90 (light blue), 100 (white).

The interface also features a **Navigator** panel on the right side, which includes a **Physicist's Verification** section with a **Load Plan** button, and a **Functions** section with a tree view showing the treatment plan structure:

- The RTPlan
 - Group Parietal G
 - PG1
 - PG2
 - PG3
 - PG4 (selected)
 - PG5

Below the tree view, there is a **Properties** section with the following parameters:

Table:	307 °
Gantry Start:	30 °
Gantry Stop:	180 °
Coll.:	300 °
Margin:	1 mm
Weighting:	20 %
MU:	864 (3 x 288)

At the bottom of the interface, there is a **Plan Approval** button and an **Export** section. The **BrainLAB** logo and version information (iPlan RT Dose 4.1) are visible in the bottom right corner.

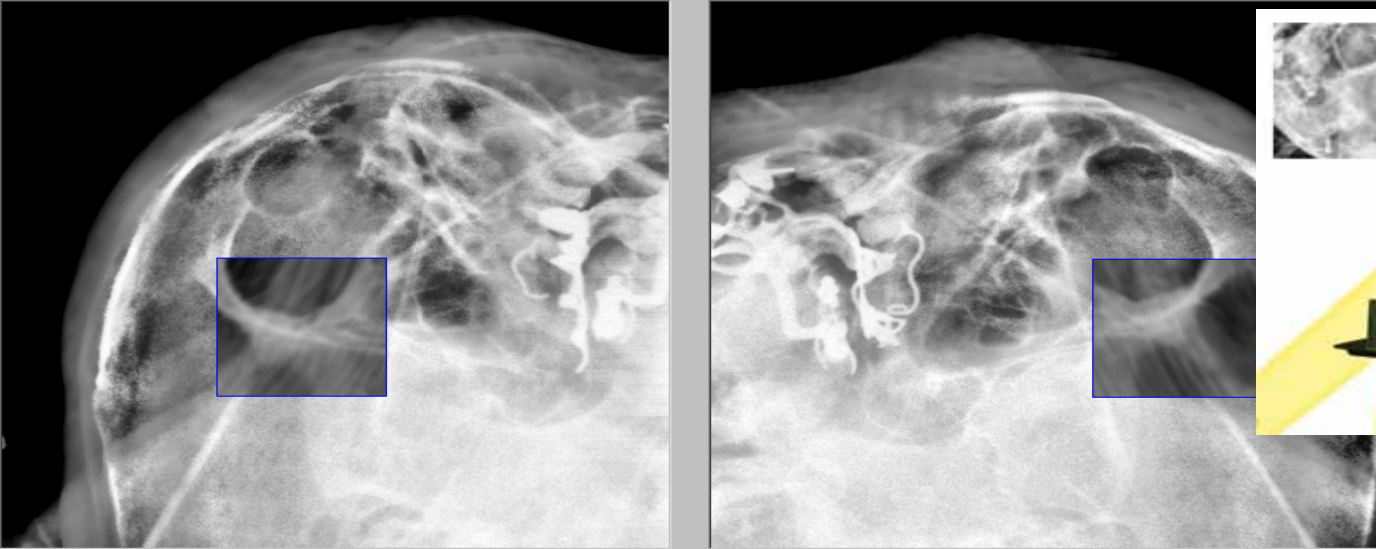
Planification de traitement



Novalis TX™ – Varian / BrainLAB™

Planification de traitement

Review Fusion



Small [] Large []

Add
 Amber/Blue
 Subtract
 Spyglass

Shift

Vertical	-1.69	-2.17 °
Longitudinal	0.66	1.41 °
Lateral	-3.01	0.19 °

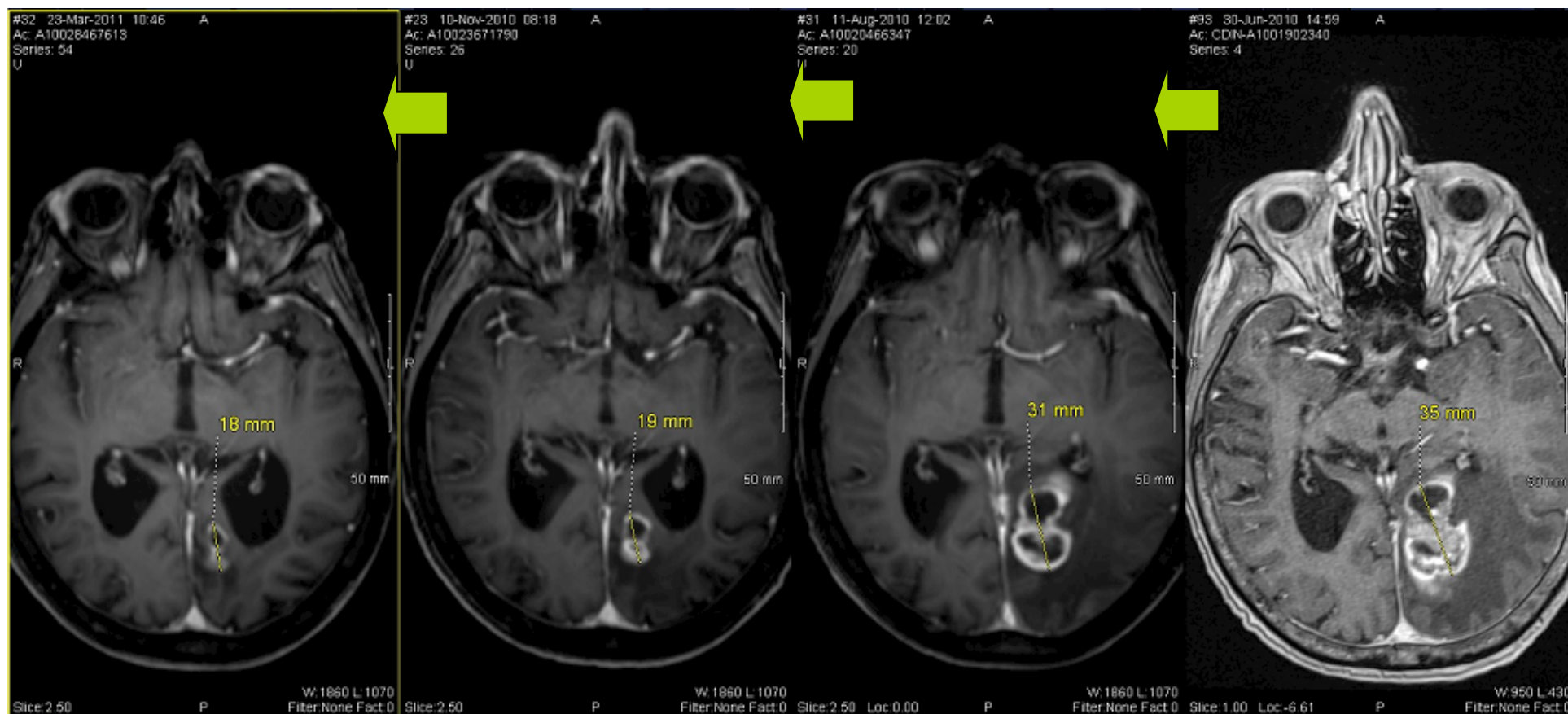
Error Detection based on: **Automatic 6D Fusion**

Apply Shift Approve Shift



Exac Trac™

Patient présentant une MC d'un ADK pulmonaire traité par RCS

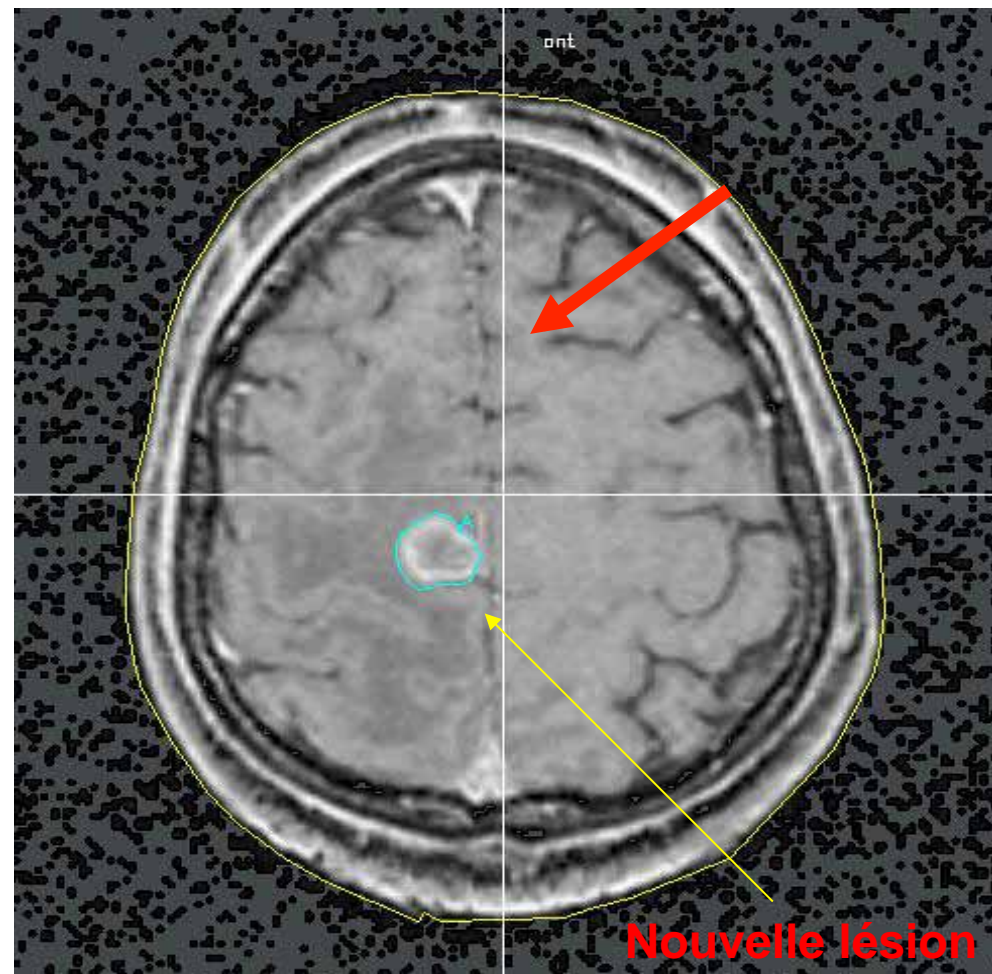
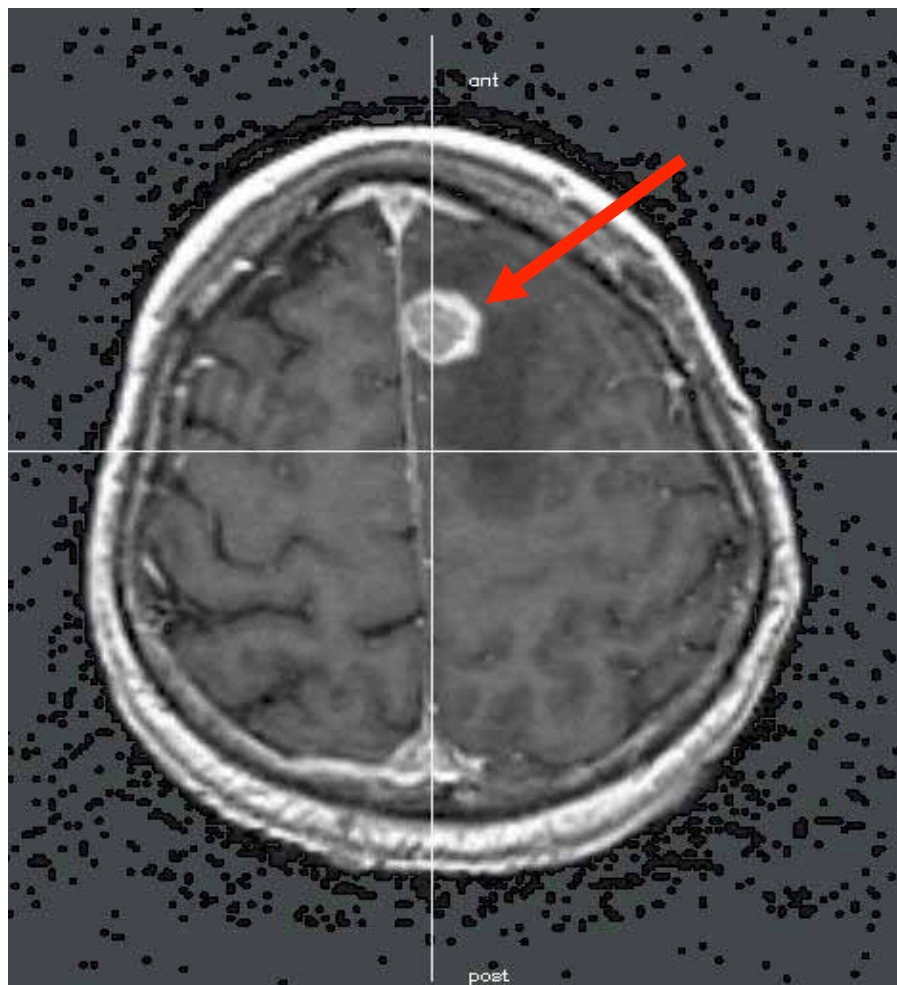


9 mois

5 mois

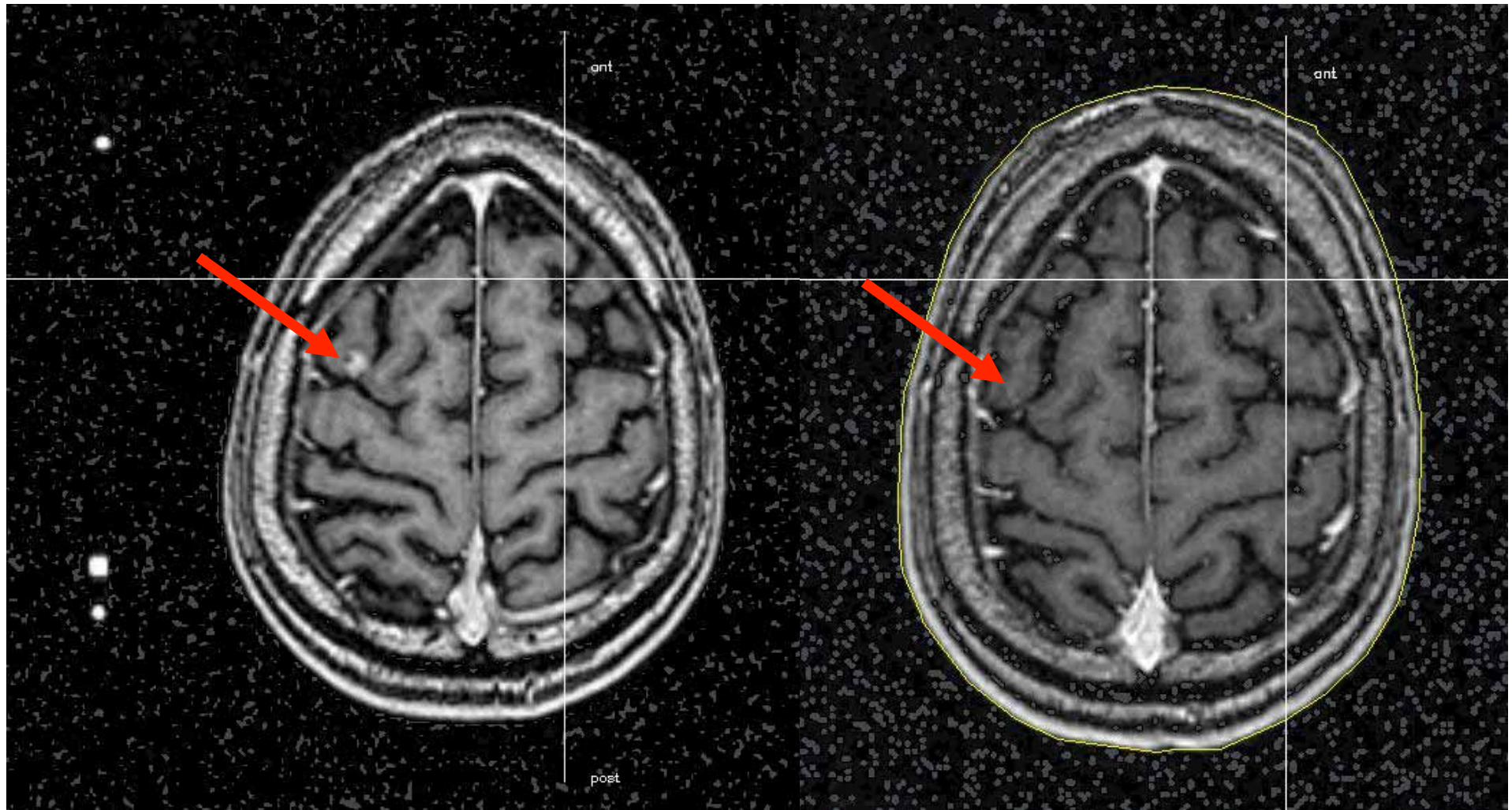
1 mois

Patient présentant une MC d'un ADK pulmonaire traité par RCS



7 mois

Patient présentant une MC d'un carcinome épidermoïde pulmonaire traité par RCS



8 mois

PRÉVENTION DES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires

```
graph TD; A[Effets secondaires] --> B[Effets aigus (jusqu'à 3 mois après traitement)]; A --> C[Effets tardifs (> 3 mois après traitement)];
```

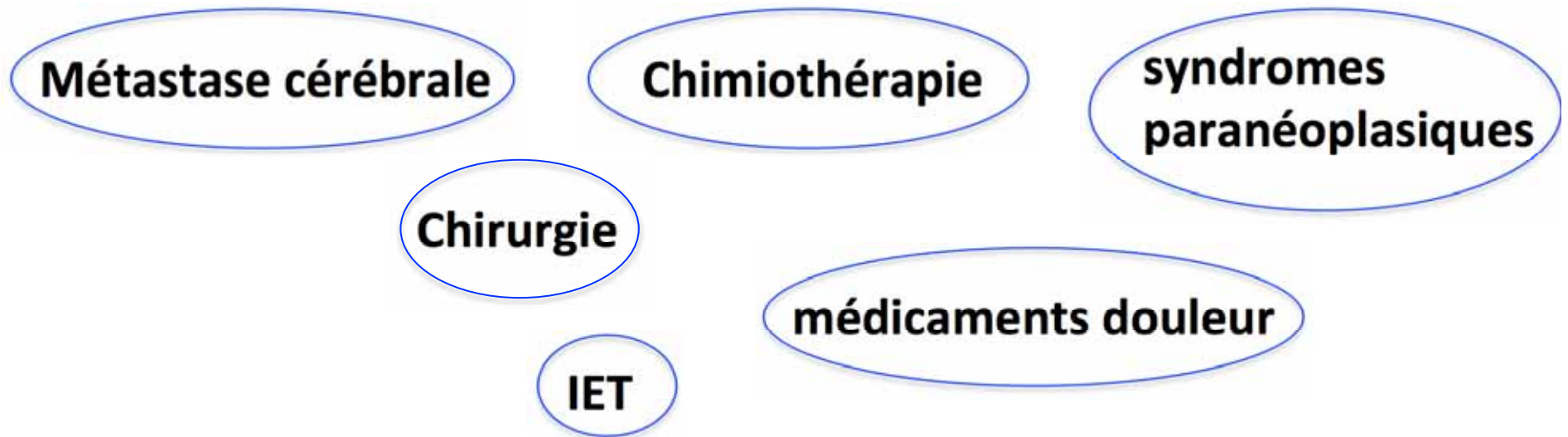
Effets aigus (jusqu'à 3 mois après traitement)

- Fatigue
- Nausées
- Céphalées
- Aggravation neurologique (aggravation de l'œdème peri-tumoral)

Effets tardifs (> 3 mois après traitement)

- Alopécie persistante
- Dysfonction de la trompe d'eustache

Causes de toxicité cognitive



Meyers et al (JCO 2004): phase 3 randomized trials evaluating survival and neurologic and neurocognitive function in 401 patients with BM with or without motexafin gadolinium: the lack of tumor control, rather than the long-term effects of WBRT is a significantly more important variable in terms of neurocognitive decline.

Toxicité cognitive à long terme

- Evaluation difficile
- Absence d'évaluation cognitive avant traitement
- Plusieurs échelles d'évaluation
- MMSE: manque de sensibilité
- EORTC trial 22952: premier essai randomisé avec évaluation de la qualité de vie (performance index: primary endpoint), mais non suffisamment spécifique
- Chang et al: Hopkins Verbal Learning Test (HVLT)
- Observance des tests d'évaluation

Toxicité cognitive à long terme

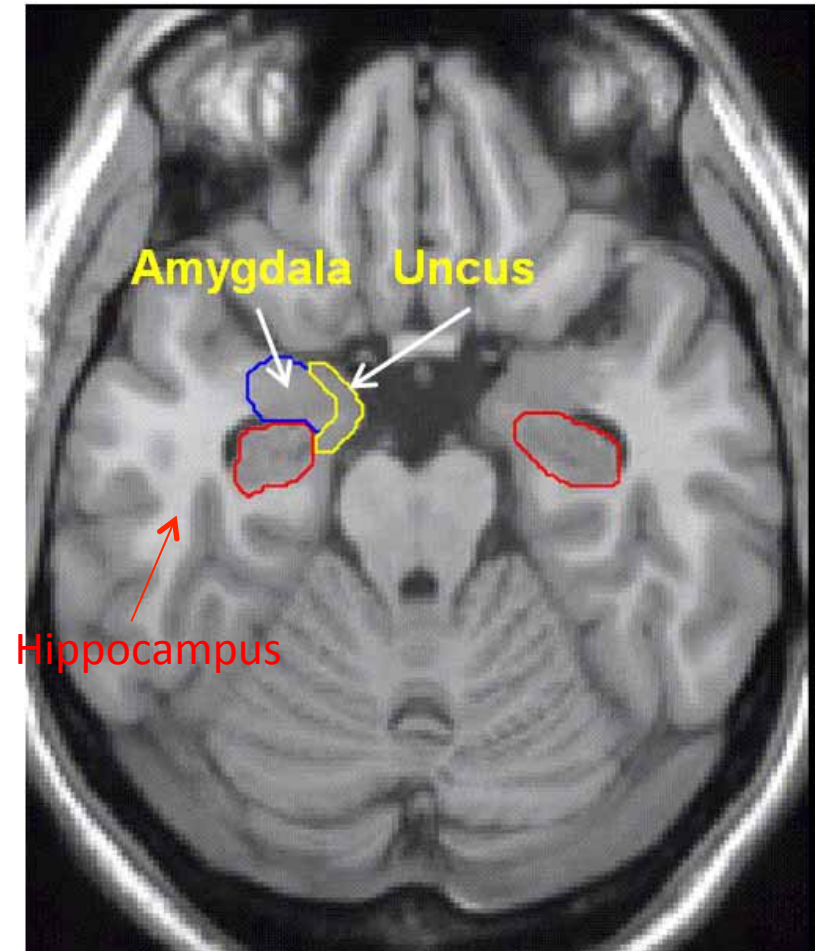
- Sun et al.: Essai randomisé RTOG 0214: IPC (30 Gy en 15fr of 2Gy) vs observation, CBNPC patients stade IIIa/b (tumeur primitive contrôlée)
- Evaluation: QLQ-C30, QLQ-BN20, MMSE, HVL
- Observance des évaluations: 35% à 12 mois
- Qualité de vie: pas de différence à 6 et 12 mois
- MMSE: plus de détérioration à 3 mois dans le groupe IPC (36% vs 21%). Pas de différence à 6 et 12 mois.

Toxicité cognitive à long terme

- Mémoire à court terme: plus mauvaise dans le groupe IPC (45% vs 13% à 3 mois et 26% vs 7% à 12 mois)
- Mémoire différée: plus mauvaise dans le groupe IPC (44% vs 10% à 3 mois et 32% vs 5% à 12 mois)
- Détérioration de la mémoire avec HVLT
- Mémoire à court terme et à long terme affectées
- Pas de corrélation entre QDV et neurocognition
- IPC: fractions de 2 Gy vs IET: fractions de 2,5 Gy ou +

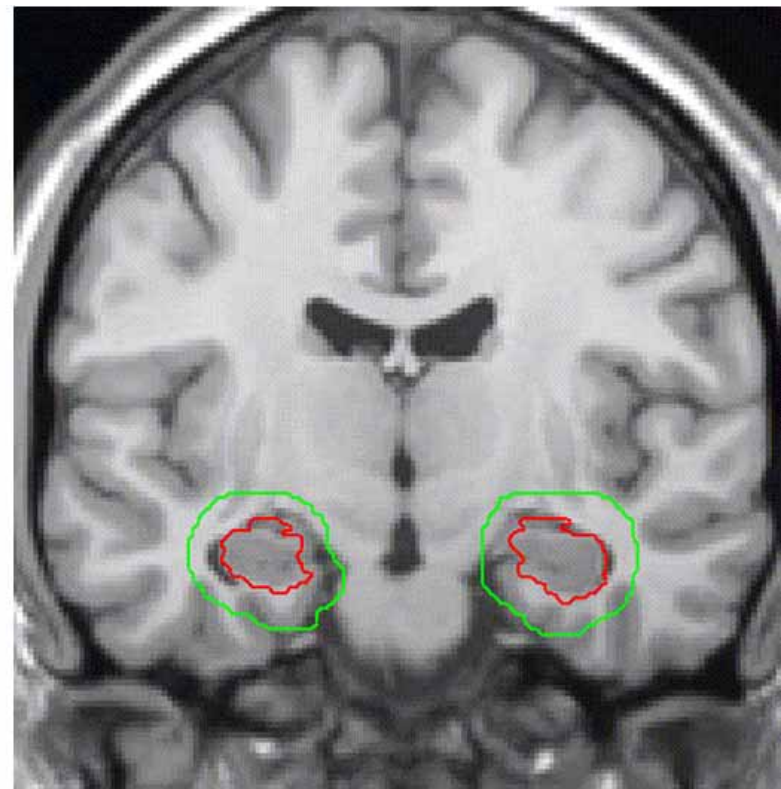
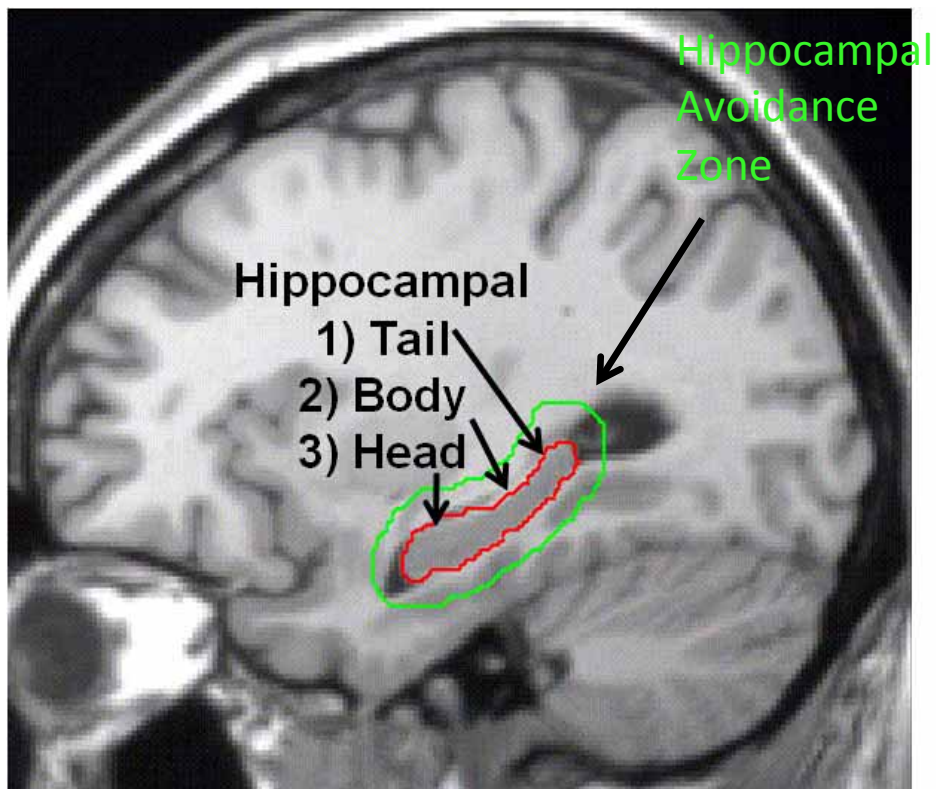
IET avec épargne hippocampique

- Mémoire à court terme, orientation spatiale
- 3% des MC
- Effet dose sur la neurogenèse (Monje et al)
- Recommandation:
D40% hippocampe D et G < 7,3 BED



IET avec épargne hippocampique

- Nouvelles techniques d'irradiation: radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), volumetric modulated arc therapy (VMAT), helical tomotherapy
- Phase II trial 0933 (RTOG)

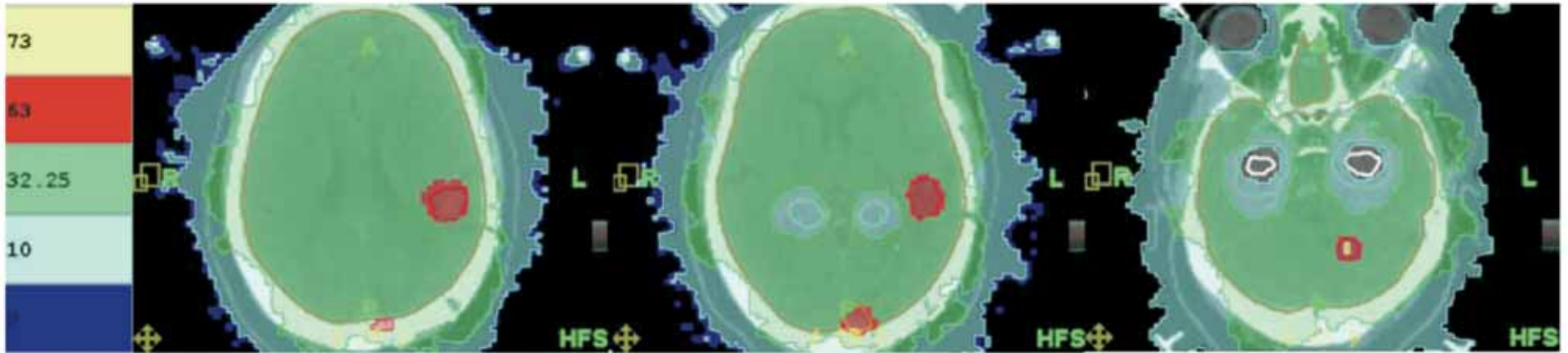


Phase II trial 0933 (RTOG) Gondi et al. JCO 2014

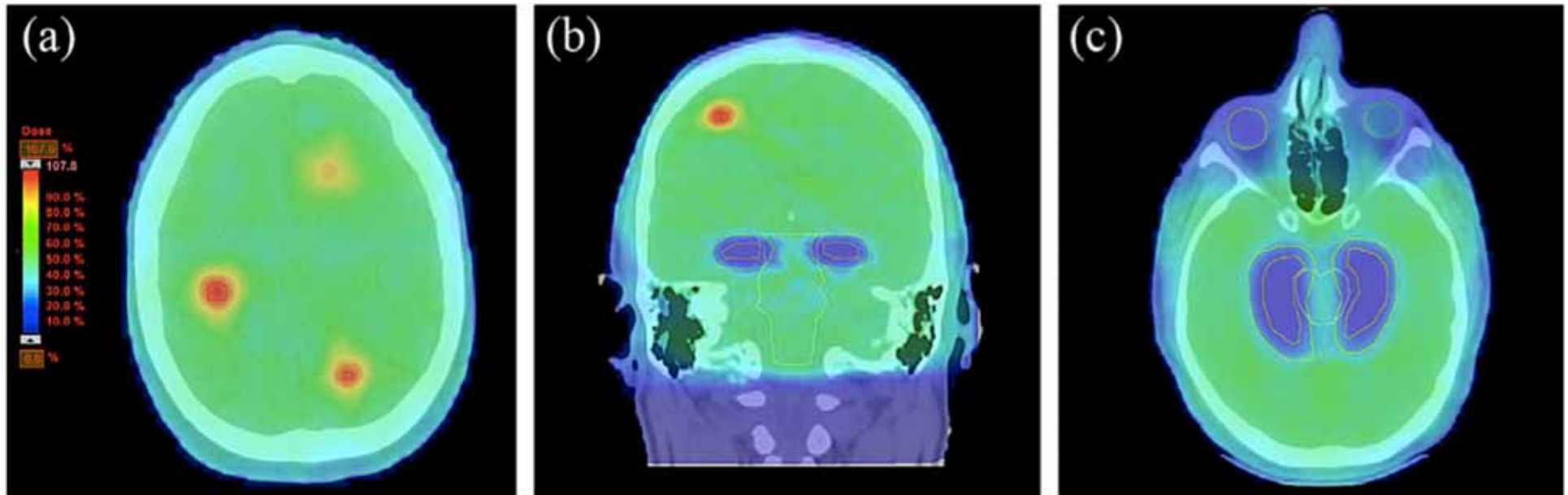
- Patients avec MC
- HA-WBRT à la dose de 30Gy en 10fr
- Evaluation de la cognition et de la QDV: baseline, 2, 4, 6 mois
- Objectif primaire: hopkins Verbal Learning Test à 4 mois

HVLT: déclin moyen entre baseline à 4 mois: 7.0% inférieur à la référence historique de 52% Chang et al (RCT IET vs IET + RCS).

IET avec épargne hippocampique



Ghia et al. IJROBP 2007



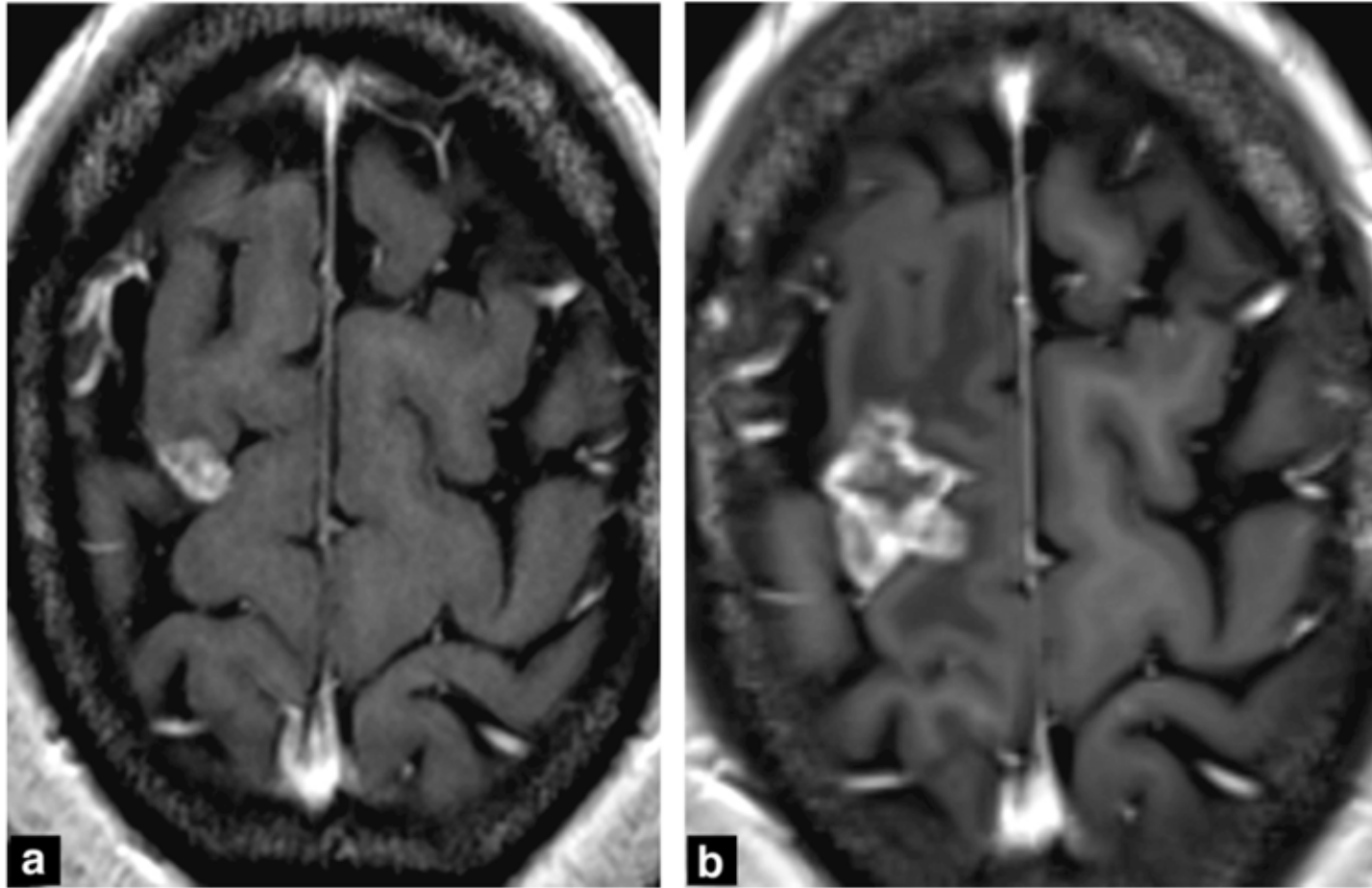
Hsu et al. IJROBP 2010

Qui peut bénéficier de l'IET avec épargne hippocampique?

- Espérance de vie > 6 mois
- KPS > 70
- CBNPC
- IPC dans CBPC
- (Cancer du sein)

Radionécrose

- Phénomènes nécrotiques et inflammatoires intenses symptomatiques
- Symptomatologie mimant celle de la récurrence
- Prise de contraste, œdème avec effet de masse très difficile de différentier d'une récurrence ou d'une poursuite évolutive
- Après RCS, les facteurs de risque favorisant de radionécrose:
 - dose totale d'irradiation
 - importance du volume d'irradiation
 - volume de l'encéphale irradié à la dose de 12 à 14 Gy
 - irradiation antérieure
 - sexe masculin
- Apparition en moyenne à 1 an après RT



12 et 15 mois post RCS

Diagnostic différentiel entre radionécrose et métastases

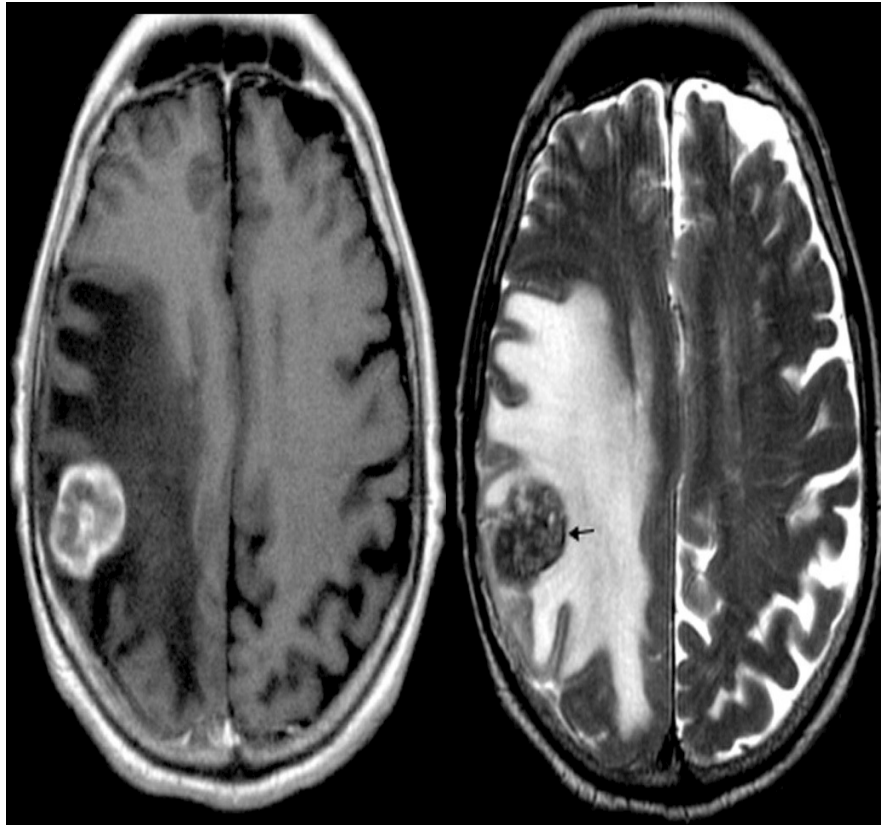
Éléments de réponse:

- Connaissance du dossier (timing, imageries antérieures)
- IRM: croissance volumique (> 65%: récursive)
analyse de la perfusion
analyse spectroscopique
- Scintigraphie

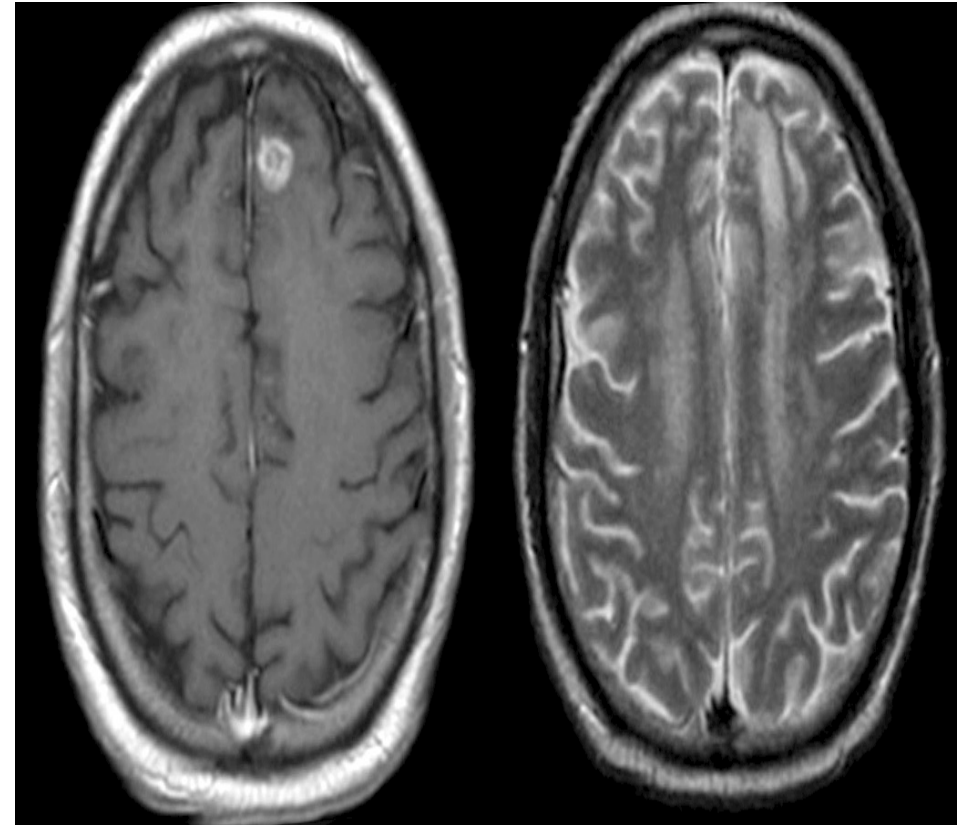


pseudo-progression ≠
radionécrose

Radionecrose: T1/T2 mismatch



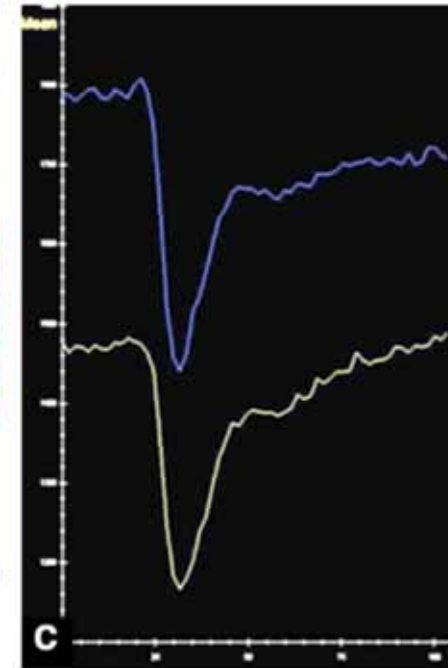
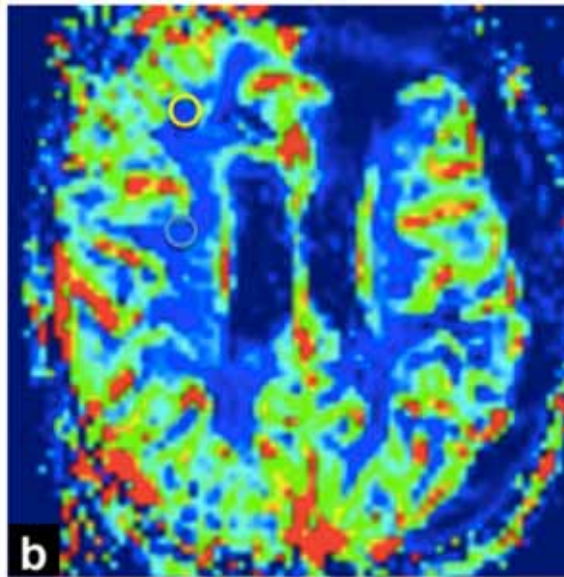
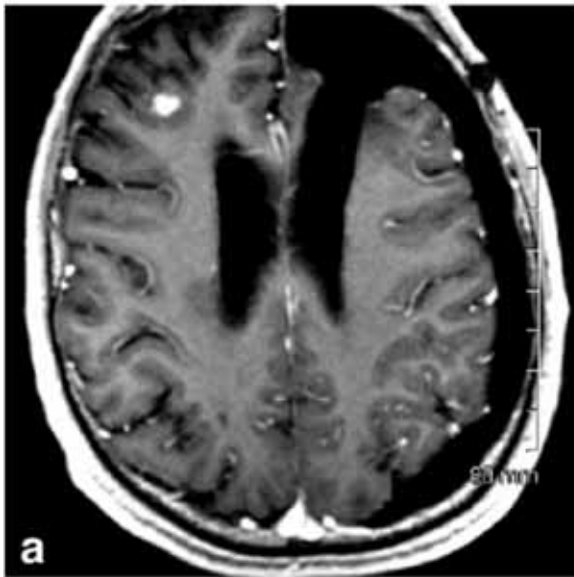
T1-T2 match = tumeur



T1-T2 mismatch = Radionécrose

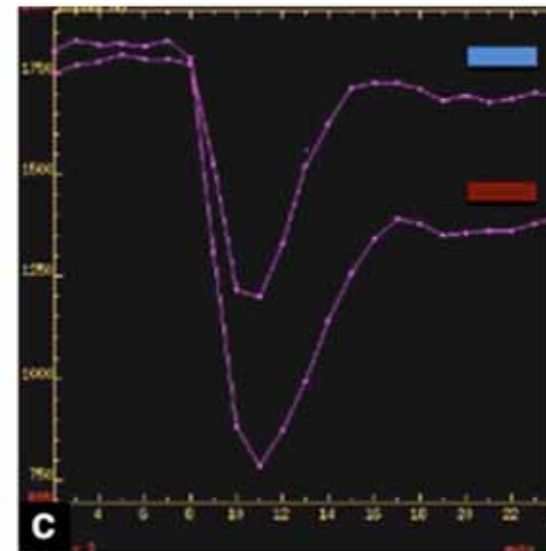
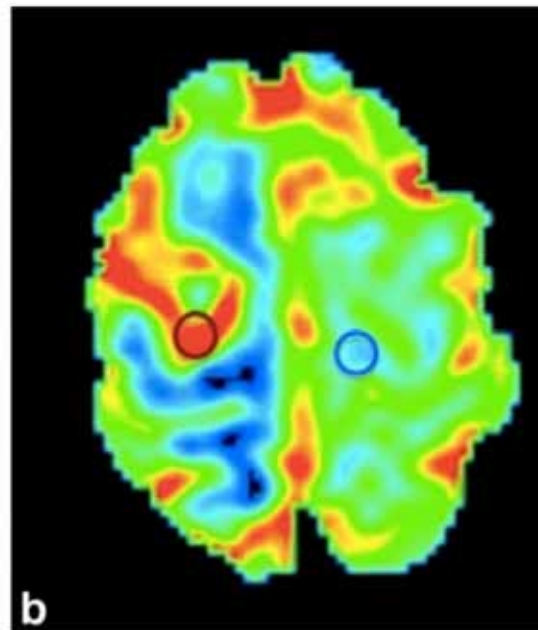
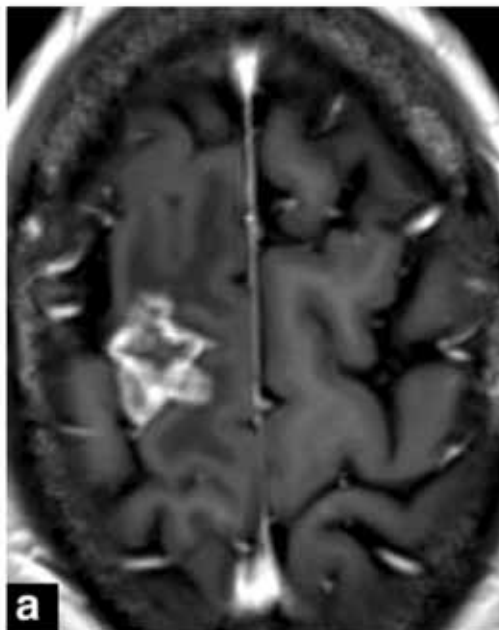
Kano, H., D. Kondziolka, et al. (2010). "T1/T2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery." *Neurosurgery* 66(3): 486-491; discussion 491-482.

Dequesada, I. M., R. G. Quisling, et al. (2008). "Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? A radiographic-pathological study." *Neurosurgery* 63(5): 898-903; discussion 904.



RN

IRM de perfusion: technique du premier passage: PRS = 77%;
rVSC=1; rPH=0,8



Récidive

IRM de perfusion: technique du premier passage: PRS = 53%; rVSC=2,6; rPH=1,75

POINTS CLES

IET et fractionnement

- L'IET est le traitement de référence dans le cas de patients dont le pronostic est < 3 mois, à l'état général altéré ou ayant plus de 3 à 5 MC.
- Le schéma thérapeutique classique le plus utilisé reste le fractionnement de 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, même si, dans la plupart des études, il n'est pas un facteur pronostique tant pour la survie globale que pour le contrôle local.
- Le fractionnement choisi sera fonction de l'espérance de vie du patient.

RCS

- La RCS est indiquée pour un nombre de MC < 3 à 5 et de moins de 3cm de plus grand diamètre.
- Par rapport à l'IET, la RCS permet un meilleur contrôle local et impacte favorablement sur la survie.
- Retarder le moment de l'IET le plus possible, en privilégiant la RCS (maladie oligométastatique).

IET et RCS

- La revue de la littérature montre un bénéfice significatif de l'association d'une IET à un traitement local par RC ou RCS sur le contrôle intracrânien local et à distance ainsi que sur la survie spécifique neurologique comparé à ces modalités prises isolément.
- L'amélioration en survie n'est observée qu'en cas d'association des traitements que chez les patients avec une métastase unique.
- Les données actuelles ne permettent pas de dégager une supériorité d'une des modalités de traitement comparée aux autres.

IET et RCS

- En cas d'indisponibilité de la RCS, un complément d'irradiation par RTC-3D sur les sites métastatiques après IET est bénéfique par rapport à l'IET seule.

IET et chirurgie

- La chirurgie reste indispensable en l'absence de diagnostic anatomopathologique sur la tumeur primitive, et dans le cas d'une métastase menaçante engageant le pronostic vital ou de taille supérieure à 3 cm.
- Un traitement complémentaire est indispensable, étant donné que le taux de rechute locorégionale après une chirurgie seule peut atteindre 85 %, même si l'exérèse des métastases est souvent complète.
- L'IET adjuvante à la chirurgie permet un gain en termes de contrôle local et de survie globale. Cependant, il doit être discuté en faveur de la RCS du lit opératoire afin de privilégier la QDV des patients.

IET avec préservation hippocampique

- L'IET avec préservation hippocampique permettrait de diminuer la toxicité cognitive imputable à l'IET.

Que reste t'il de l'IET?

- Esperance de vie < 3 mois
- MC multiples > 3-5
- MC > 3-4 cm si chirurgie impossible, seule ou combinée avec RCS
- Traitement de sauvetage
- IPC

Conclusions:

- Le traitement des métastases cérébrales est complexe
- Indication de la RCS en augmentation
- Retarder le plus possible l'IET: maladie oligométastatique +++
- DS-GPA: spécificité > aux autres scores
- Traitement en fonction de la survie estimée
- Outil d'aide à la décision thérapeutique
- Discussion au cas par cas
- Nécessité d'essais prospectifs pour l'évaluation de la neurotoxicité