

Facteurs pronostiques et traitement des métastases cérébrales

Avi ASSOULINE

Réunion du CORP – 22/05/2008

Introduction

- Fréquent : 20 - 40% des patients cancéreux
- Plus fréquentes des tumeurs cérébrales
- Incidence en augmentation
- Origine :
 1. poumon (50%)
 2. sein (15-20%)
 3. mélanome (10%)
 4. rein (7%) ; côlon (5%) ; ... ; inconnue (10%)

Médianes de survie

- Pas de traitement : 1 mois
- Corticoïdes : 2 mois
- Radiothérapie : 4-5 mois
- Chirurgie : 6 mois
- Chirurgie + radiothérapie : 9-19 mois
- Radiochirurgie : 5,5-14 mois

Facteurs pronostiques

- Age
- Performance Status
- Statut de la maladie primitive
- Maladie extra-crânienne
- Nombre de métastases cérébrales
- Chirurgie
- RT pan-encéphalique post-opératoire
- Réponse clinique au traitement

Facteurs pronostiques

Table 1 RTOG Recursive Partitioning Analysis RPA Prognostic Classes for Brain Metastases

RPA Class	Description	Median Survival ¹⁷
I	<ul style="list-style-type: none">● KPS ≥ 70 and● Age < 65 and● Controlled primary tumor and● No extracranial metastases	7.1 mo
II	<ul style="list-style-type: none">● KPS ≥ 70 and one or more of the following:<ul style="list-style-type: none">• Age ≥ 65• Uncontrolled primary tumor• Presence of extracranial metastases	4.2 mo
III	<ul style="list-style-type: none">● KPS < 70	2.3 mo

Abbreviations: RPA, recursive partitioning analysis; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; KPS, Karnofsky performance status.

Facteurs pronostiques

Auteurs	n	Facteurs pronostiques
<i>Priestman 1996</i>	544	âge, PS, type tumeur primitive, chirurgie
Gaspar 1997	1200	âge, PS, statut tumeur primitive, méta extra-crânienne, RPA
Lagerwaard 1999	1292	PS, méta extra-crânienne, chirurgie, réponse clinique
Penel 2001	271	âge, PS, histologie, méta extra-crânienne, nb méta cérébrales, chirurgie, radiothérapie cérébrale, chimiothérapie
Broadbent 2004	474	PS, histologie, type tumeur primitive, méta extra-crânienne, nb méta cérébrales, chirurgie, dose totale RT, réponse clinique, RPA
Fleckenstein 2004	268	PS, statut tumeur primitive, méta extra-crânienne
Lock 2004	275	PS, méta extra-crânienne
Rades 2007	416	âge, PS, type tumeur primitive, méta extra-crânienne, RPA

Facteurs pronostiques

- *Chao et al. IJROBP 2006* :
- n = 32 avec survie ≥ 5 ans
- Facteurs prédictifs d'une survie à long terme :
 1. Age < 65 ans
 2. Contrôle de la maladie primitive
 3. Pas de maladie extra-crânienne
 4. RPA classe 1
 5. Métastase cérébrale unique
 6. Chirurgie ou radio-chirurgie

Facteurs pronostiques

- **Statut HER-2** : facteur pronostique indépendant en cas de MC de cancer du sein
- **Meilleure survie chez les patientes HER-2 positif** (*Eichler et al. Cancer 2008*)

Méthodes thérapeutiques

Radiothérapie pan-encéphalique

- Typiquement : 30 Gy / 10 fractions / 12 j
- Pas de consensus (dose/fractionnement)
- Intérêt d'une escalade de dose ?
- Alopécie - risque de leuco-encéphalite
- Echec : 15 - 50%

Méthodes thérapeutiques

Chirurgie (1)

Avantages

- Histologie
- Amélioration rapide des symptômes
- Amélioration du contrôle local et de la survie
- MC de taille importante

Méthodes thérapeutiques

Chirurgie (2)

Inconvénients

- Invasif
- Nombreuses contre-indications (inopérabilité, métastases multiples)
- Hospitalisation longue
- Mortalité : 4 - 9% (âge +++)
- Complications sévères (hémorragie, infection): 8%
- Echec : 15 - 85%

Méthodes thérapeutiques

Radiochirurgie (1)

Avantages

- Non invasif, hospitalisation courte, pas d'AG
- Possible chez le sujet âgé
- Possible dans les régions inopérables
- Possible en cas de métastases multiples
- Peu de complications (pas d'alopécie)
- Taux de mortalité < 1%
- Même médiane de survie que chirurgie + RT
- Peu de récurrences
- Peut être répétée
- Combinaison possible avec la RT pan-encéphalique
- Coût faible

Méthodes thérapeutiques

Radiochirurgie (2)

Inconvénients

- Limitée à des MC de petite taille (< 3 cm)
- Limitée à un nombre de MC entre 1 et 3
- Diminution de l'effet de masse plus lente
- Risque de radionécrose (~1%)

Chirurgie + WBRT **vs** WBRT *et* Chirurgie **vs** Chirurgie + WBRT

Table 2 Results of Randomized Trials Comparing **WBRT Plus Surgery to WBRT Alone** or **Surgery Plus WBRT to Surgery Alone** for Brain Metastases

Author and Treatment	No. of Patients	LR Rate	Median Survival	Median FIS
Patchell et al ²²				
WBRT alone	23	52%	15 wk	8 wk
Surgery + WBRT	25	20% ($P < .02$)	40 wk ($P < .01$)	38 wk ($P < .005$)
Noordijk et al ^{23,24}				
WBRT alone	31		6 mo	3.5 mo
Surgery + WBRT	32		10 mo ($P = .04$)	7.5 mo ($P = .06$)
Mintz et al ²⁵				
WBRT alone	43		5.6 mo	No statistical difference*
Surgery + WBRT	41		6.3 mo ($P = NS$)	
Patchell et al ²⁶				
Surgery alone	46	46%	43 wk	35 wk
Surgery + WBRT	49	10% ($P < .001$)	48 wk ($P = NS$)	37 wk ($P = NS$)

Abbreviations: WBRT, whole-brain radiotherapy; LR, local recurrence at original metastasis site; FIS, functionally independent survival;

*No statistical difference between treatment arms in mean proportion of days that patients had Karnofsky performance status ≥ 70 .

RS vs RS + WBRT (1)

- **Survie :**

- * *Pirzall 1998 :*

- 1 an : 30% vs 19% ($p < 0,05$)

- 2 ans : 14% vs 8% ($p = 0,75$)

- * *Sneed 1999 :*

- 1 an : 48% vs 46%

- 18 mois : 31% vs 27% ($p = 0,8$)

- **Contrôle local :**

- * *Flickinger 1994 :* à 2 ans 81% vs. 53% ($p = 0,004$)

- * *Shirato 1997 :* pas de différence

RS vs RS + WBRT (2)

- **Essai randomisé Phase III (Aoyama et al. JAMA 2006) :**
132 patients (MC entre 1 et 4 ; de diamètre < 3 cm)
- 2 bras : 65 patients WBRT+RS vs 67 patients RS seule
- **Médiane de survie et taux de survie actuarielle à 1 an :** 7,5 mois et 38,5% (WBRT+RS) vs 8,0 mois et 28,4% (RS) [p = 0,42]
- **Taux de rechute locale à 1 an :** 46,8% (WBRT+RS) vs 76,4% (RS) [p < 0,001]
- **Décès de cause neurologique :** 22,8% des patients du groupe WBRT+ RS vs 19,3% dans le groupe de RS [p = 0,64]

WBRT **vs** WBRT + RS (1)

- **Essai de phase III (*Konziolka et al. IJROBP 1999*)**
 - 14 patients 30 Gy/12 fractions
 - 13 patients 30 Gy/12 fractions + Radiochirurgie
 - Médiane de récurrence : 6 mois vs 36 mois ($p = 0,0005$)
 - Taux de récurrence : 100% vs 8% ($p = 0,05$)
 - Médiane de survie : 7,5 mois vs 11 mois ($p = 0,26$)

WBRT **vs** WBRT + RS (2)

- **Essai de phase III RTOG 9508 (*Andrews et al. Lancet 2004*)**
 - 167 patients : 37,5 Gy/15 fractions
 - 164 patients : 37,5 Gy/15 fractions ± Radiochirurgie
 - Médiane de survie : pas de différence
 - *Mais différence significative pour les patients ayant 1 MC et RPA 1 (6,5 vs 4,9 mois)*
 - Contrôle local à 1 an : 82% vs 71% (p = 0,01)
 - PS (IK) amélioré à 6 mois : 43% vs 27% (p = 0,02)

Conclusion : stratégie thérapeutique

(1)

- **Patients de mauvais pronostic** (PS OMS ≥ 2 , âge > 70 ans, maladie primitive non contrôlée, méta extra-crâniennes, méta cérébrale > 3)

- **Objectif recherché :**

- amélioration des symptômes
- éviter toute aggravation neurologique fonctionnelle

* **Traitement symptomatique** : corticothérapie \pm anti-convulsivants

\pm

* **Radiothérapie pan-encéphalique** : 30 Gy / 10 fr / 12 j

Conclusion : stratégie thérapeutique (2)

- **Patients de bon pronostic** (PS OMS ≤ 1 , âge < 65 ans, maladie primitive contrôlée, pas de méta extra-crâniennes, métastases cérébrales ≤ 3)
 - * **Résection chirurgicale** : méta unique, localisation accessible
ou
 - * **Radio-chirurgie** : méta ≤ 3 , diamètre ≤ 3 cm, zone non accessible, contre-indications opératoires, refus de la chirurgie
suivie d'une
 - * **Radiothérapie pan-encéphalique**

Bibliographie

- Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist*. 2007 Jul;12(7):884-98.
- Noel G. La radiothérapie des métastases cérébrales. *Cancer Radiother*. 2006 Nov;10(6-7):437-43.
- Kuo T, Recht L. Optimizing therapy for patients with brain metastases. *Semin Oncol*. 2006 Jun;33(3):299-306.
- Ewend MG, Elbabaa S, Carey LA. Current treatment paradigms for the management of patients with brain metastases. *Neurosurgery*. 2005 Nov;57(5 Suppl):S66-77; discussion S1-4.
- Kaal EC, Niel CG, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol*. 2005 May;4(5):289-98.
- Bradley KA, Mehta MP. Management of brain metastases. *Semin Oncol*. 2004 Oct;31(5):693-701.
- Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*. 2003 Dec;29(6):533-40.