

Métastases cérébrales: évaluation du pronostic et stratégies thérapeutiques

Dominik Péus^a, Silvia Hofer^b

^a Universität Zürich, Medizinische Fakultät, Zürich

^b UniversitätsSpital Zürich

Quintessence

- Le Karnofsky-Performance-Status (KPS), l'âge et l'atteinte tumorale extracérébrale sont les principaux facteurs déterminant l'évolution de la maladie en présence de métastases cérébrales.
- L'établissement d'un pronostic spécifiquement en fonction de l'histologie permet une meilleure planification thérapeutique.
- Un traitement local (chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique) est possible jusqu'à trois métastases cérébrales; on peut ensuite reporter une radiothérapie du cerveau entier jusqu'à l'apparition d'une nouvelle progression des lésions cérébrales, sans compromettre pour autant la survie globale ou la qualité de vie.
- Les métastases cérébrales asymptomatiques de tumeurs sensibles à la chimiothérapie sont à aborder avant tout par une thérapie systémique.

Les métastases cérébrales surviennent chez environ 20% des patients atteints de tumeurs solides. En Suisse, on pose chaque année le diagnostic de métastases cérébrales chez environ 5000 patients atteints d'un cancer. Le risque est maximal dans les cancers des bronches et du sein, suivis des mélanomes, du cancer rénal et des tumeurs gastro-intestinales (tab. 1 [↩]). Les métastases cérébrales des tumeurs solides constituent les processus expansifs intracrâniens les plus fréquents chez l'adulte. La survie médiane des patients non traités est de 1–2 mois. Le non-contrôle de la tumeur de base est la principale cause du mauvais pronostic de ces patients. L'évolution est plus favorable en cas de bon score au Karnofsky-Performance-Status (KPS), chez les jeunes et lorsque l'affection extracrânienne de base est bien contrôlée; ceci a été démontré à ce jour pour les cinq entités tumorales les plus fréquentes (cancer des bronches, mélanome, cancer rénal, cancer du sein et tumeurs gastro-intestinales) dans le cadre de l'analyse d'une base de données multicentrique comportant 4259 patients. Le choix des modalités thérapeutiques était largement déterminé par le pronostic, raison pour laquelle on essaie le plus souvent, aujourd'hui, de l'évaluer à l'aide de scores. Le KPS est un score qualifiant onze domaines (100%: absence de symptômes, parfaite santé; 0%: décès) et qui reflète les capacités fonctionnelles d'un patient.

Les classes pronostiques de Recursive Partitioning Analysis (RPA), définies à l'origine en 1997 pour les métastases cérébrales (tab. 2 [↩]), ne tient pas encore compte de l'histologie des différentes tumeurs primaires. Or, les patients avec métastases cérébrales ont des pronostics extrêmement variables suivant la tumeur d'origine



Silvia Hofer

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni conflit d'intérêt en rapport avec la présente publication.



(tab. 3 [↩]) [1]. On a ainsi identifié à ce jour pas moins de cinq sous-groupes pronostics dans le cancer du sein. Au-delà des facteurs âge et KPS, le sous-type génétique joue aussi un rôle, puisque la survie médiane varie de 3,4 à 25,3 mois en fonction des classes (tab. 4 [↩]) [2]. Cet instrument plus précis est utile pour la planification des interventions thérapeutiques et s'utilise pour la stratification des patients dans le cadre des essais cliniques. Le moment d'apparition des métastases cérébrales après le diagnostic initial de la tumeur dépend largement de la tumeur primaire. Un travail ayant porté sur 1434 patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (stade I/II) post-thérapie adjuvante a trouvé, au cours d'un follow-up médian de sept ans, une incidence de métastases cérébrales cumulée sur 5 ans de 1,7%. L'incidence dépendait du sous-type génétique du cancer mammaire (0,1% pour Luminal A; 3,3% pour Luminal B; 3,2% pour Luminal B-HER2-positif; 3,7% pour HER2-positif; 7,4% pour triplement négatif). Le délai médian entre le diagnostic initial et l'apparition des métastases cérébrales était de 51,4 mois. Ce délai était plus long dans les sous-types Luminal que dans les sous-types non-Luminal (médiane 61,4 vs 34,5 mois) [3].

Les séries rétrospectives montrent que environ 15% des métastases sont mises en évidence avant que la tumeur primaire soit connue («Carcinoma of Unknown Primary», CUP). L'attitude qui s'est établie aujourd'hui consiste donc à renoncer à une recherche de cette dernière par tous les moyens et à se contenter d'un screening limité. Une résonance magnétique nucléaire (IRM) du crâne et une tomographie computerisée (CT) du thorax et de l'abdomen supérieur ou, le cas échéant, une tomographie par émission de positrons (PET-CT) permet en règle générale de déterminer le site à biopsier. Une fois que du matériel tumoral a pu être obtenu, la procédure standard actuelle suit un algorithme de colorations immunohisto-chimiques, par exemple de la cytochéramine, des récepteurs hormonaux, du facteur de transcription thyroïdienne 1 (TTF1), du PSA, de l'alpha-FP, de la bêta-HCG, du Melan A et du CEA. La plupart des tumeurs sont dé-

Tableau 1

Incidence des métastases cérébrales (en %).

Siège de la tumeur primaire	Barnholtz-Sloan, JCO 2004	Schouten, Cancer 2002
Poumon	19,9	16,3
Sein	5,1	5,0
Rein	6,5	9,8
Mélanome	6,9	7,4
Côlon	1,8	1,2

Tableau 2

RPA (Recursive Partitioning Analysis [1]).

Classe RPA	Facteurs pronostics	Survie médiane
I	KPS $\geq 70\%$	7,1 mois
	Tumeur primaire contrôlée	
	Age <65	
	Uniquement métastases cérébrales	
II	Ni I, ni III	4,2 mois
III	KPS <70	2,3 mois

Tableau 3

Facteurs pronostics spécifiques en fonction du diagnostic lors de métastases cérébrales nouvellement diagnostiquées et survie médiane en mois [2].

Score (points)	0	0,5	1	2	3	4	Nombre maximal de points
NSCLC/SCLC							4
Age	>60	50–60	<50				
KPS	<70	70–80	90–100				
Métastases extra-crâniennes	oui		non				
Nombre de métastases cérébrales	>3	2–3	1				
Mélanome/Cancer rénal							4
KPS	<70		70–80	90–100			
Nombre de métastases cérébrales	>3		2–3	1			
Cancer du sein/Carcinomes gastro-intestinaux							4
KPS	<70		70	80	90	100	
Total des points	0–1		1,5–2,5		3		3,5–4
Survie médiane en mois							
NSCLC	3		6,5		11,3		14,8
SCLC	2,8		5,3		9,6		17
Mélanome	3,4		4,7		8,8		13,2
Cancer rénal	3,3		7,3		11,3		14,8
Cancer du sein	6,1		9,4		16,9		18,7
Carcinomes gastro-intestinaux	3,1		4,4		6,9		13,5

Tableau 4

Sous-types de cancers du sein et indice pronostic pour les métastases cérébrales [2].

Points	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0
KPS %	≤ 50	60	70–80	90–100	–
Sous-type	Basal	–	Luminal A	HER2-pos	Luminal B
Age	≥ 60	<60	–	–	–
Indice (nombre de points)	0–1		1,5–2,0	2,5–3,0	3,5–4,0
Survie médiane (mois)	3,4		7,7	15,1	25,3

Basal = triple-négatif (ER/PR/HER2-nég)

Luminal A = ER/PR-pos, HER2-nég

Luminal B = triple-positif (ER/PR/HER2-pos)

HER2-pos = HER2-pos, ER/PR-nég

couvertes au niveau du thorax, mais la tumeur primaire reste introuvable dans 10–30% des cas, malgré des investigations approfondies.

Dans les tumeurs associées à des métastases cérébrales précoces fréquentes, la radiothérapie préventive sur le cerveau entier s'est imposée (par ex. cancer bronchique à petites cellules). La place des examens de screening à la recherche de métastases cérébrales asymptomatiques reste toutefois controversée.

Diagnostic et diagnostic différentiel par les techniques d'imagerie modernes

Les patients atteints de métastases cérébrales présentent souvent des symptômes relativement discrets et peu spécifiques. Cliniquement, on retrouve souvent des signes d'hypertension intracrânienne et des manifestations focales dépendant de la localisation anatomique (crises épileptiques, troubles mentaux, parésies). Des céphalées, typiquement matinales, sont présentes chez environ un patient sur deux. Les métastases cérébrales peuvent survenir dans toutes les régions du système nerveux central. L'encéphale est touché chez quatre patients sur cinq.

L'IRM avec produit de contraste est la technique d'imagerie de choix pour la mise en évidence des métastases cérébrales et l'établissement d'un diagnostic différentiel. L'IRM est nettement plus sensible que le CT pour la représentation des métastases multiples de petite taille et les lésions de la fosse postérieure. Le CT détecte la majorité des métastases cérébrales symptomatiques et il joue donc un rôle essentiel en médecine d'urgence. Les lésions multiples, la proximité de la «Grey-white matter junction» et l'absence de signes d'infiltration des tissus cérébraux permettent de différencier à l'imagerie les métastases des tumeurs cérébrales primaires. Les hémorragies intra-lésionnelles surviennent le plus souvent dans les métastases de mélanomes, de cancers rénaux et de choriocarcinomes.

Du point de vue du diagnostic différentiel, il faut distinguer les métastases cérébrales des tumeurs cérébrales primaires (fig. 1 ) , des processus infectieux, de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (PML), des maladies démyélinisantes, des processus paranéoplasiques, des infarctus cérébraux et des hémorragies cérébrales, ainsi que des complications iatrogènes, telles que la radionécrose. La spectroscopie IRM, les séquences IRM à pondération de diffusion et le PET-CT peuvent permettre, le cas échéant, d'affiner encore le diagnostic différentiel. Dans le doute ou en cas de tumeur primaire indéterminée, il est indispensable de procéder à un examen histopathologique du matériel fourni par la résection ou la biopsie stéréotaxique, pour autant que la lésion soit accessible par les moyens neurochirurgicaux.

Stratégies thérapeutiques

La démarche thérapeutique dépend du pronostic global et les facteurs déterminants principaux sont la maladie systémique sous-jacente, l'âge et le score KPS. Chez les

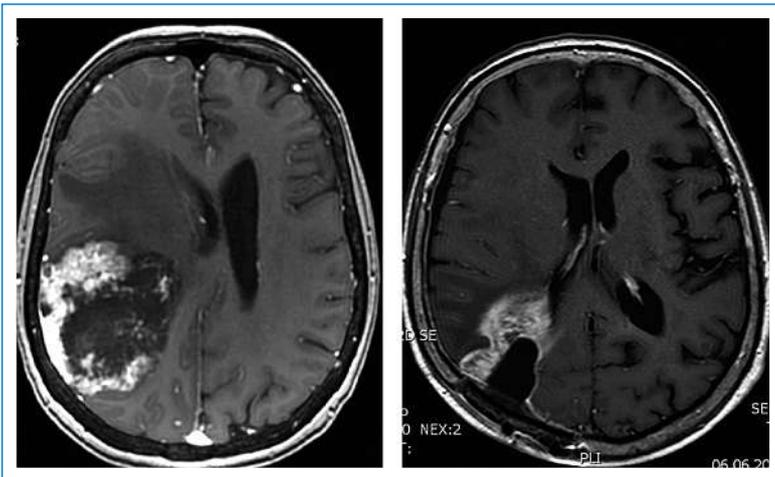


Figure 1
Gauche: patiente de 60 ans avec grosse métastase d'un cancer du sein HER-2-positif.
Droite: patiente de 65 ans avec récurrence de glioblastome.

patients de relativement bon pronostic, c'est le contrôle local des métastases cérébrales à l'aide de la chirurgie et de la radiothérapie stéréotaxique qui se trouve au premier plan. En revanche, chez les patients avec facteurs de mauvais pronostic, on recherchera avant tout à contrôler les symptômes dans le cadre d'une approche palliative. La planification du traitement doit dans toute la mesure du possible faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire (fig. 2).

Traitement symptomatique

L'œdème vasogène induit par les métastases cérébrales répond en quelques heures à la corticothérapie, mais

les effets ne persistent que quelques semaines. La dexaméthasone est le corticostéroïde le plus utilisé en raison de l'absence d'effets minéralocorticoïdes, ce qui n'empêche pas les effets indésirables d'être fréquents et sévères (myopathie proximale, œdèmes périphériques, hyperglycémie, prise de poids, psychose, nécroses avasculaires, fractures spontanées de la colonne vertébrale et risque infectieux accru). Les patients sous traitement de longue durée doivent recevoir une prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis*, par exemple sous forme de sulfaméthoxazole 400 mg ou de triméthoprime 80 mg à raison d'un comprimé trois fois par semaine. Il est toujours conseillé d'exclure une insuffisance surrénalienne avant d'interrompre la dexaméthasone. L'administration de routine d'une prévention antiépileptique n'est pas justifiée par la base d'évidence disponible. Il faut se souvenir que les antiépileptiques inducteurs du cytochrome P450 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, oxcarbazépine) peuvent influencer le métabolisme de certains médicaments de chimiothérapie et de certains nouveaux biologiques (par ex. inhibiteurs de la tyrosine kinase).

Chirurgie

L'intervention neurochirurgicale (résection) constitue un moyen de poser le diagnostic histopathologique et peut être pratiquée comme traitement local chez les patients présentant deux à trois métastases cérébrales. Les métastases cérébrales symptomatiques constituent une autre indication opératoire lorsqu'on espère une amélioration de la situation de la résection, indépendamment du nombre de lésions. Les tumeurs qui répondent très bien à un traitement systémique (par ex. cancer

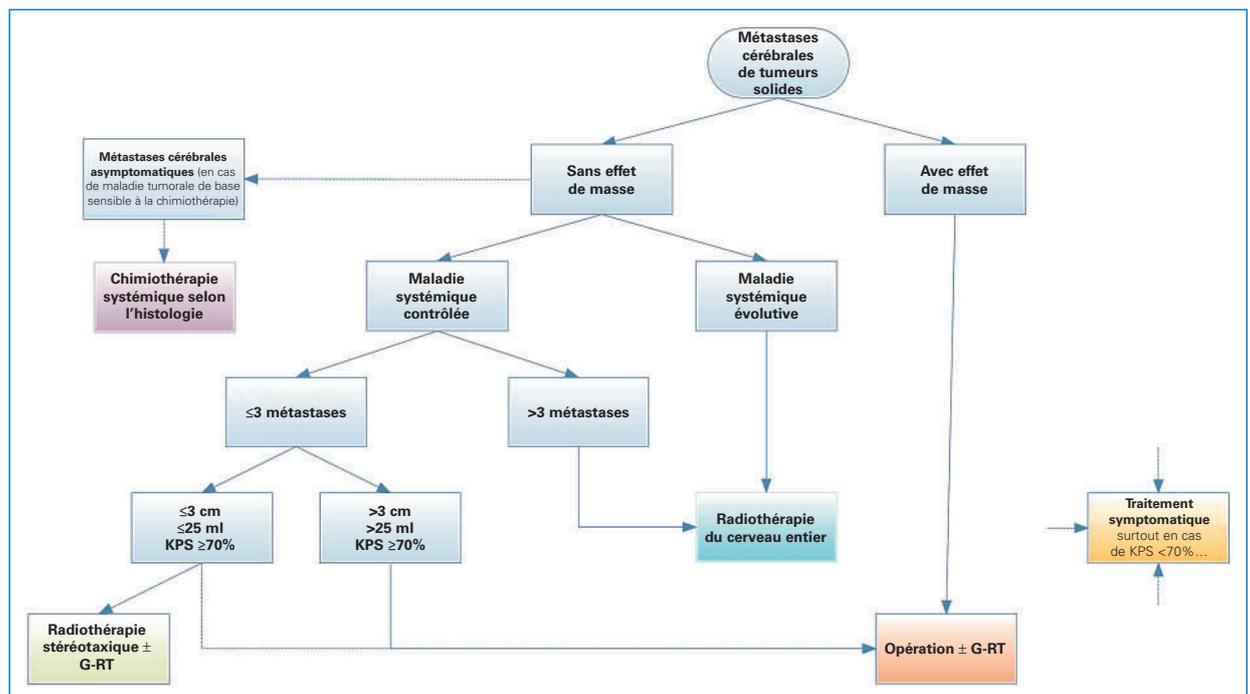


Figure 2
Algorithme pour la démarche thérapeutique dans les métastases cérébrales de tumeurs solides.
G-RT = radiothérapie du cerveau entier; KPS = Karnofsky-Performance-Status.

bronchique à petites cellules ou tumeurs des cellules germinales) doivent être abordées pharmacologiquement en priorité.

Deux petites études randomisées ont montré qu'une résection qui suit une radiothérapie du cerveau entier (G-RT) est supérieure à la G-RT seule en termes de survie sans progression. Deux autres essais randomisés ont trouvé que la G-RT post-traitement local (chirurgie ou radio-chirurgie stéréotaxique) améliore le contrôle tumoral local, mais n'influence pas la survie globale; le nombre de sujets était cependant trop faible pour ce critère.

Radio-chirurgie stéréotaxique

La radio-chirurgie stéréotaxique (SRS) par accélérateur linéaire (LINAC) ou gamma-knife (sources multiples de cobalt-60) s'utilise dans les métastases cérébrales comme alternative à la résection chirurgicale classique. La SRS est principalement dévolue au traitement primaire des lésions isolées de diamètre inférieur ou égal à 3 cm ou de volume allant jusqu'à 25 cm³. Le contrôle local est considéré comme bon. Des complications précoces s'observent dans environ 10% des cas de SRS. Il s'agit de céphalées secondaires à l'œdème, de troubles neurologiques et de crises épileptiques. Les complications tardives sont plus rares et surviennent en fonction du volume irradié sous la forme de radionécroses. La SRS s'est bien établie dans le traitement des récidives après irradiation conventionnelle.

Place de l'irradiation du cerveau entier après traitement local dans les métastases cérébrales

Une étude récente de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a montré chez 359 patients présentant 1-3 métastases cérébrales et une maladie systémique sous contrôle que la G-RT post-thérapie locale (chirurgie ou SRS) est grevée de moins de ré-

cidives intracrâniennes localisées, mais n'a aucune influence sur le délai avant la perte de l'autonomie, ni la survie globale. De plus, la qualité de vie est meilleure chez les patients sans radiothérapie cérébrale postopératoire. Compte tenu de ces données, il est raisonnable de reporter la G-RT, après traitement local (résection ou SRS), jusqu'à l'apparition d'une nouvelle progression. Des contrôles d'imagerie réguliers sont cependant alors indiqués (par ex. IRM tous les 3 mois) [4].

Radiothérapie conventionnelle

Pour la plupart des patients atteints de métastases cérébrales multiples, la radiothérapie du cerveau entier (G-RT) constitue un traitement palliatif efficace. La G-RT double ou triple même la survie globale par rapport à un traitement palliatif conventionnel seul. Dans la G-RT, on applique en règle générale 30 Gray en 10 séances. Les essais réalisés jusqu'ici pour renforcer les effets de la radiothérapie par des substances radio-sensibilisantes (par ex. témozolomide ou motéxafine gadolinium) ont été plutôt décevants.

Une G-RT suivie d'un boost stéréotaxique ne vaut la peine d'être tentée pour prolonger la survie qu'en cas de métastase cérébrale unique et de score KPS favorable. Les survivants à long terme après une G-RT développent parfois des lésions radiologiques à l'IRM, par ex. une leucoencéphalopathie ou une atrophie corticale, éventuellement associées à des symptômes cliniques (troubles mnésiques pouvant aller jusqu'à la démence, troubles de la marche, incontinence urinaire).

L'irradiation préventive du cerveau entier (PCI = prophylactic cranial irradiation) avec des doses biologiquement équivalentes de 25 à 39 Gray est envisagée dans le cancer à petites cellules des bronches, de même que dans les stades «limited» ou «extensive disease», pour autant que la tumeur située hors du SNC ait répondu à une chimiothérapie. L'apparition des métastases cérébrales était moins fréquente et la survie globale a été améliorée chez ces patients. Une perte durable des che-

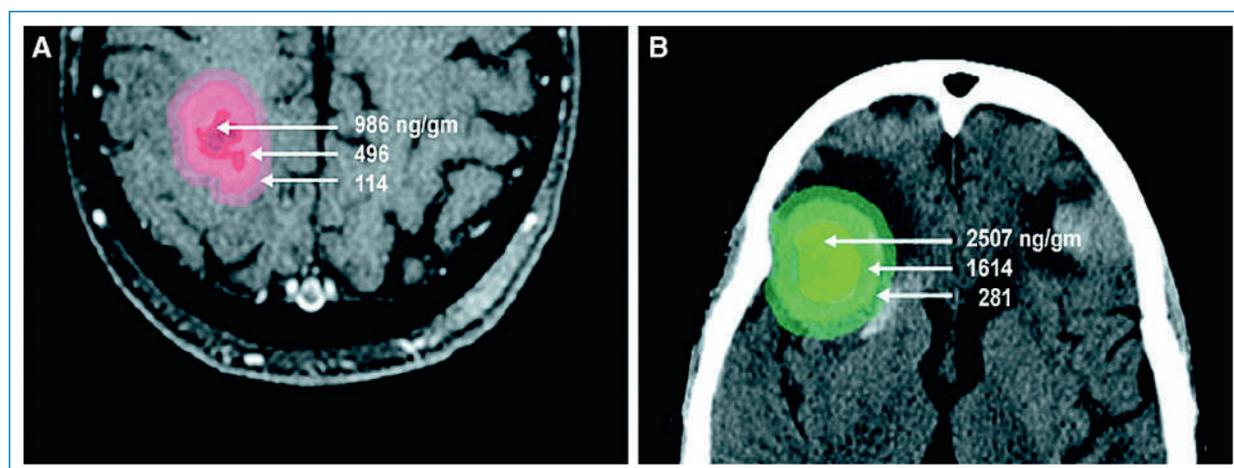


Figure 3

Perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique pour les substances chimiothérapeutiques (paclitaxel) dans un glioblastome (A) et une métastase de mélanome (B) avec la concentration de substance correspondante au niveau du centre de la tumeur, dans la périphérie de celle-ci et à l'interface tissu tumoral/tissu normal [5].

veux et une fatigue accrue sont des effets indésirables fréquents.

On a observé au cours du temps dans les deux groupes une légère péjoration des capacités de communication, une faiblesse des jambes et des déficits intellectuels et mnésiques. Les patients des deux groupes présentaient également une limitation de certaines capacités fonctionnelles.

Traitement systémique

Une barrière hémato-encéphalique (BHE) intacte est imperméable à la plupart des cytostatiques. Une prise du produit de contraste de la lésion tumorale suggère cependant l'existence d'une perméabilité au moins partielle de la BHE, ce qui a aussi été observé pour les substances chimiothérapeutiques (fig. 3  [5]). En outre, la plupart des vaisseaux des métastases ont les caractéristiques de la tumeur primaire. Le taux de réponse des métastases cérébrales à un traitement systémique est comparable à celui des métastases extra-crâniennes. On sait que les patients avec métastases cérébrales présentent souvent dans le même temps des métastases extra-crâniennes et bénéficient d'un traitement systémique. Le choix de la substance s'effectue en fonction de la sensibilité de la tumeur primaire et tient compte du tableau des résistances aux traitements antérieurs.

Bien qu'un traitement systémique ne soit en règle générale pas choisi comme thérapie primaire contre les métastases cérébrales, il y a des situations dans lesquelles elle a sa place, par ex. chez les patients nouvellement diagnostiqués, naïfs à la chimiothérapie, qui présentent d'emblée des métastases cérébrales asymptomatiques d'un cancer à petites cellules des bronches et de tumeurs des cellules germinales. Dans les cancers du sein avec métastases cérébrales de petite taille asymptomatiques, on peut aussi opter pour une chimiothérapie ou une hormonothérapie en première ligne. Dans le cancer des bronches non à petites cellules, on dispose également de données sur le traitement systémique primaire en présence de métastases cérébrales inopérables. Les métastases d'une tumeur primaire indéterminée réagissent souvent à une chimiothérapie combinée de platine et de taxane.

Nouvelles classes de substances

La question de savoir si les molécules modernes, telles que les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) oraux, sont également efficaces dans le traitement ciblé des métastases cérébrales, fait actuellement l'objet de plusieurs études. Des rapports de cas et une série de petites études suggèrent que les métastases cérébrales de cancers pulmonaires avec mutation EGFR répondent aux EGFR-TKI (erlotinibe, géfitinibe), que celles provenant de cancers mammaires HER2-positifs répondent au TKI lapatinibe,

double inhibiteur des récepteurs EGFR/HER2, et que les métastases de mélanomes avec mutation BRAF répondent au dabrafénibe et au vémurafénibe. L'ipilimumab, un anticorps monoclonal aux propriétés antitumorales cytotoxiques indirectes, pourrait aussi avoir des effets favorables sur les métastases cérébrales des mélanomes. L'anticorps renforce la réponse immunitaire à cellules T par sa liaison avec le CTLA-4 et trouve son indication dans les mélanomes avancés.

Les inhibiteurs de l'angiogenèse ne sont plus contre-indiqués actuellement dans les métastases cérébrales. Les données récentes montrent que cette classe de substances présente un risque hémorragique moins important que ce qu'on croyait, puisqu'il est inférieur à 4% chez les patients avec ou sans métastases cérébrales. Le sunitinibe, un TKI oral qui se fixe sur les récepteurs VEGF 1–3 et PDGF α et β , est utilisé dans le cancer rénal métastatique et s'est avéré efficace contre les métastases cérébrales.

Conclusion

L'évaluation du pronostic est nécessaire en cas de découverte de métastases cérébrales dans l'optique de la planification du traitement. En cas de facteurs pronostics favorables, un traitement local (chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique) est indiqué. En cas de maladie systémique bien contrôlée et d'un petit nombre de métastases (≤ 3), on peut reporter la radiothérapie du cerveau entier jusqu'à l'apparition d'une récurrence au niveau cérébral, sans compromettre la survie des patients et avec une meilleure qualité de vie. Dans les entités tumorales sensibles à la chimiothérapie et/ou en présence de métastases extra-cérébrales, il peut être judicieux de proposer un traitement systémique seul ou en combinaison avec une radiothérapie du cerveau entier.

Correspondance:

Dr Silvia Hofer
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[silvia.hofer\[at\]usz.ch](mailto:silvia.hofer[at]usz.ch)

Références

- 1 Gaspar L, 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(4):745–51.
- 2 Sperduto P, 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):419–25.
- 3 Arvold N, et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(1):153–60.
- 4 Kocher M, 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(2):134–41.
- 5 Gerstner ER, Fine RL. Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2306–12.