



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Radiothérapie encéphalique en totalité des métastases cérébrales : intérêts et controverses dans le cadre d'un référentiel[☆]



Whole brain radiation therapy for brain metastases: Advantages and controverses

G. Noël^{a,*,b}, A. Tallet^c, G. Truc^d, V. Bernier^e, L. Feuvret^f, A. Assouline^{f,g}, D. Antoni^{a,b}, P. Verrelle^{h,i}, J.-J. Mazon^f, F. Mornex^j, F. Dhermain^k

^a Département universitaire de radiothérapie, centre Paul-Strauss, 3, rue de la Porte-de-l'Hôpital, BP 42, 67065 Strasbourg cedex, France

^b Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), laboratoire EA 3430, faculté de médecine, université de Strasbourg, 4, rue Kirschleger, 67085 Strasbourg cedex, France

^c Service d'oncologie-radiothérapie, institut Paoli-Calmette, 232, boulevard Sainte-Marguerite, BP 156, 13273 Marseille cedex 9, France

^d Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, BP 77980, 21079 Dijon cedex, France

^e Département de radiothérapie, centre Alexis-Vautrin, avenue de Bourgogne, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^f Service de radiothérapie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 49-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^g Service de radiothérapie, centre clinique de la porte-de-Saint-Cloud, 30, rue de Paris, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^h Service de radiothérapie, centre Jean-Perrin, 58, rue Montalembert, BP 392, 63011 Clermont-Ferrand cedex 1, France

ⁱ Laboratoire EA 7283 Cancer Resistance Exploring and Targeting (CREaT), université d'Auvergne, 49, boulevard François-Mitterrand, 63000 Clermont-Ferrand, France

^j Département de radiothérapie, centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

^k Institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 2 décembre 2014

Accepté le 8 décembre 2014

Mots clés :

Irradiation encéphalique en totalité

Métastases cérébrales

Traitement curatif

Traitement prophylactique

Référentiel

Keywords:

Whole brain radiation therapy

Brain metastases

Curative treatment

Prophylactic treatment

Guidelines

RÉSUMÉ

L'irradiation de l'encéphale en totalité est la pierre angulaire de la radiothérapie des métastases cérébrales. Elle permet parfois d'être curative sur les localisations en place et prophylactique sur le reste de l'encéphale. Cependant, ces deux avantages peuvent être discutés et à la lumière des mêmes données conduire à des conclusions diamétralement opposées.

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

ABSTRACT

Whole brain radiation therapy is the angular stone of the brain metastasis radiation therapy. This treatment allows reaching two goals, potentially curative for in place metastasis and prophylactic in the rest of brain tissue. However, these two advantages can be disputed and in light of the same data opposite conclusions could be drawn.

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

1. Introduction

Historiquement, la prise en charge des métastases cérébrales était fondée sur les corticoïdes, puis sur l'irradiation de l'encéphale en totalité [1,2]. Les patients non traités ou uniquement traités par des corticoïdes avaient une durée médiane de survie d'environ un mois [3], mais un essai randomisé ancien avait montré son

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

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gnoel@strasbourg.unicancer.fr (G. Noël).

intérêt en association avec une irradiation de l'encéphale en totalité [4]. L'irradiation de l'encéphale en totalité selon différents fractionnements a permis d'obtenir des durées médianes de survie globale d'environ trois à six mois [3,5] et des taux de survie à un an d'environ 10 % [3,6]. Cependant, les durées médianes de survie globale sont éminemment liées à de multiples facteurs et peuvent varier de 1,3 à plus de 20 mois en fonction des caractéristiques des patients [7]. La place de l'irradiation de l'encéphale en totalité reste cependant discutée devant les différentes options thérapeutiques qui sont proposées, chirurgie, radiothérapie en conditions stéréotaxiques, chimiothérapie, thérapies ciblées [8].

2. Base de l'utilisation de l'irradiation encéphalique en totalité

Trois essais prospectifs du Radiation Therapeutic Oncology Group (RTOG) ont inclus plus de 1800 patients et ont évalué neuf fractionnements différents sans noter de différence significative en termes de survie [9–12]. De tous les fractionnements explorés, celui délivrant 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy est celui qui a permis d'obtenir la durée médiane de survie la plus longue, 6,1 mois [9]. Actuellement, aucun fractionnement ne peut être considéré comme supérieur à un autre. Dans certains essais, 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy et 3 semaines était la référence [13]. Cependant, le protocole avec 30 Gy en dix fractions de 3 Gy sur 15 jours est le fractionnement le plus rapporté dans les séries rétrospectives et était la référence de l'essai de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [14,15], alors que celui avec 20 Gy en cinq fractions de 4 Gy n'a pas été considéré comme inférieur au fractionnement précédent chez les personnes âgées [16].

La chirurgie est un traitement local efficace et son utilité reste indiscutable dans les cas où le pronostic vital est rapidement engagé ou en l'absence de diagnostic anatomopathologique de la tumeur primitive. L'exérèse des métastases est souvent complète avec des taux de morbidité et de mortalité inférieurs à 10 % [17,18]. Cependant, le taux de rechute locorégionale après une chirurgie seule pouvait atteindre 85 % [19]. L'irradiation de l'encéphale en totalité a donc été utilisée comme traitement adjuvant. L'association permet une amélioration du taux de contrôle locorégional par rapport à l'irradiation de l'encéphale en totalité seule [20]. Dans le cadre des métastases uniques, la chirurgie suivie d'une irradiation de l'encéphale en totalité a amélioré les taux de survie globale par comparaison à l'irradiation de l'encéphale en totalité et à la chirurgie seules. Deux essais randomisés sont concordants [21–23]. Patchell et al. ont randomisé 48 patients atteints de métastases cérébrales entre une exérèse chirurgicale suivie d'une irradiation de l'encéphale en totalité et une irradiation de l'encéphale en totalité seule. La durée médiane de survie globale, la durée de réponse symptomatique et le taux de récurrence étaient meilleurs avec l'association thérapeutique (40, 38 semaines et 20 % contre 21, 8 semaines et 52 %) [22]. Vecht et al. ont obtenu les mêmes conclusions chez 63 patients [23]. Une maladie tumorale extracrânienne contrôlée et un âge inférieur à 60 ans étaient les facteurs de pronostic favorable dans ces essais [21]. Le RTOG a randomisé une irradiation de l'encéphale en totalité et une radiothérapie en conditions stéréotaxiques (164 patients) et une irradiation de l'encéphale en totalité seule (197 patients) [13]. Les patients étaient atteints d'une à trois métastases. Dans le sous-groupe des patients atteints d'une seule métastase, une amélioration significative des taux de contrôle local et de survie globale a été observée. La durée médiane de survie était de 6,5 mois avec l'association thérapeutique et de 4,9 mois avec l'irradiation de l'encéphale en totalité seule [13]. Dans l'essai de l'EORTC, Kocher et al. ont démontré que la durée médiane de survie globale était identique que les patients aient reçu une irradiation de l'encéphale en totalité ou été surveillés après

une chirurgie ou une radiothérapie en conditions stéréotaxiques, respectivement, 10,9 et 10,7 mois. Cependant, les taux de rechute dans le siège métastatique initial et dans le reste de l'encéphale étaient significativement diminués avec l'irradiation de l'encéphale en totalité [15].

Pour améliorer la réponse à l'irradiation, des radiosensibilisants ont été utilisés [24–29]. Dans cinq des six essais, aucune différence de taux de survie globale, ni de taux de contrôle local, n'a été mise en évidence. Les résultats les plus encourageants ont été retrouvés avec l'utilisation de l'éfaproxiral, un modificateur allostérique de l'hémoglobine [29] et les associations de motexafin et de gadolinium [27]. Des essais d'association de radiothérapie et de chimiothérapie ont été effectués sans montrer d'avantage définitif des associations [30–34]. Dans l'essai de Robinet et al., la radiothérapie précoce était comparée à une radiothérapie retardée en l'absence de réponse à la chimiothérapie chez des patients atteints de métastases cérébrales d'un cancer bronchopulmonaire. Les taux de réponse complète et de réponse partielle étaient de 21 % avec la chimiothérapie seule et 20 % avec la radiothérapie précoce et la chimiothérapie associée. Les taux de survie à six mois n'étaient pas différents. Cet essai a souligné la réponse des métastases à la chimiothérapie, mais ne permet pas de proposer un délai optimal pour l'irradiation des métastases cérébrales [33]. Récemment, des essais ont étudié l'intérêt des thérapies ciblées en association ou à la place de l'irradiation de l'encéphale en totalité, les résultats sont variables mais encourageants, principalement concernant l'effet dans le cadre de métastases cérébrales de mélanome [35–38]. Cependant, des risques de radionécrose ont été décrits [39,40]. Actuellement, la non-association de l'irradiation de l'encéphale en totalité et des hors essai est souhaitable. Un délai entre l'irradiation de l'encéphale en totalité et la thérapie ciblée de 5 demi-vies est préconisé [41,42].

L'intérêt de l'irradiation de l'encéphale en totalité peut être triple, accentuer le taux de contrôle local des lésions en place lors du traitement, diminuer le risque de récurrence locale après chirurgie et prévenir la récurrence dans le reste de l'encéphale. Trois essais ont permis de démontrer une augmentation du taux de contrôle local avec l'association d'une irradiation de l'encéphale en totalité et d'une irradiation en conditions stéréotaxiques comparativement à une irradiation en conditions stéréotaxique seule [13,15,43,44].

Pour ce qui concerne le premier intérêt de l'irradiation de l'encéphale en totalité, Andrews et al. ont montré un avantage à utiliser une association en termes de contrôle local pour des patients atteints d'une à quatre métastases cérébrales [13]. Dans l'essai l'EORTC, l'irradiation de l'encéphale en totalité a permis de diminuer significativement le risque de rechute au site initial irradié en conditions stéréotaxiques, 31 % contre 19 %. Radiobiologiquement, la différence de réponse pourrait être secondaire à l'utilisation du fractionnement et de la dose ablative [15]. Par ailleurs, l'essai rapporté par Chougule et al., qui a comparé une radiothérapie en conditions stéréotaxiques associée ou non à l'irradiation de l'encéphale en totalité, a démontré un taux de contrôle local supérieur avec l'association, respectivement 91 % contre 62 % [45].

En ce qui concerne le second intérêt, dans l'étude de l'EORTC, après chirurgie, l'irradiation de l'encéphale en totalité a permis de décroître, significativement, les taux des récurrences dans le site opéré de 59 à 27 % [15]. Pour Patchell et al., l'irradiation de l'encéphale en totalité postopératoire prévient aussi la rechute dans le site initial opéré (5 sur 49 [10 %] contre 21 sur 46 [46 %] ; $p < 0,001$) [44].

En ce qui concerne le caractère prophylactique, c'est-à-dire le troisième intérêt, dans l'essai de l'EORTC, il a été clairement démontré que l'irradiation de l'encéphale en totalité permettait de réduire significativement le risque de récurrence intracrânienne, mais en dehors du site initialement envahi. Ainsi, après chirurgie, l'irradiation de l'encéphale en totalité a permis de décroître, significativement, les taux des récurrences dans l'encéphale, hors du site

opéré, de 42 à 23 %, et hors du site irradié en conditions stéréotaxiques, de 48 à 33 % [15]. Aoyama et al. ont retrouvé le même avantage de l'association sur le risque de récurrence dans l'encéphale en totalité par rapport à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule [46]. Par ailleurs, pour les carcinomes à petites cellules en réponse complète ou partielle après une chimioradiothérapie, l'irradiation prophylactique de l'encéphale entraîne une augmentation de la probabilité de survie globale tout en diminuant l'incidence des métastases cérébrales [47,48].

Il semble donc que l'irradiation de l'encéphale en totalité conserve un intérêt pertinent. Cependant, sa place chronologique au cours du traitement carcinologique reste posée. Il est intéressant de noter que l'analyse de la littérature conduit des auteurs à proposer des référentiels ou des recommandations relativement différents où l'irradiation de l'encéphale en totalité reste cependant le traitement de référence [49–52]. Cependant, dans très peu d'essai, un gain de survie globale a été mis en évidence avec l'irradiation de l'encéphale en totalité [13,44]. D'aucuns ont d'ailleurs souligné que toute association avec l'irradiation de l'encéphale en totalité valait mieux que l'irradiation de l'encéphale en totalité seule pour les patients atteints d'une maladie oligométastatique [53].

3. Effets secondaires et complications

Les effets secondaires aigus de l'irradiation de l'encéphale en totalité consistent en des céphalées, une fatigue sous forme d'une lassitude ou somnolence qui peut durer plusieurs mois et une alopecie avec une repousse qui peut prendre plusieurs mois et reste de qualité aléatoire. Les troubles précoces de la mémoire sont une constatation classique, ils disparaissent souvent dans les 3 à 4 mois après l'irradiation.

La radionécrose est une atteinte vasculaire cérébrale secondaire à un mécanisme ischémique des vaisseaux de moyen et petit calibre, associée à une réaction inflammatoire importante réactionnelle. Cette complication possède une tendance à l'extension spontanée. Elle apparaît classiquement 6 à 12 mois après la radiothérapie. Après résection chirurgicale de ces zones de « radionécrose », 50 % des lésions apparaissent comme des radionécroses pures alors que les autres sont un mélange de cellules tumorales et nécrotiques, sans que l'on puisse déterminer si ces cellules sont viables ou non [54]. L'incidence varie de 2 à 22 % pour les radionécroses radiologiques et 1 à 14 % pour celles qui sont asymptomatiques [54–56].

La différenciation entre la reprise évolutive et radionécrose est difficile. On note à l'IRM une augmentation de la prise de contraste en couronne en séquence T1 après injection de gadolinium et un œdème important en séquence FLAIR [56]. La place de l'examen clinique semble importante puisque l'absence de symptôme serait en faveur d'une radionécrose [56]. Les examens complémentaires ont des valeurs très variables et on peut noter le *mismatch* T1/T2, le facteur LQ (*lesion quotient*), l'IRM spectroscopique avec une sensibilité de 95 %, une spécificité très variable et une VPP (valeur prédictive positive) de 100 %, le rCVB (*relative cerebral blood volume*) avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 100 %, la TEP par la méthionine avec une sensibilité de l'ordre de 92 % et une spécificité de 87 %, l'imagerie au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose (FDG) avec une sensibilité et une spécificité autour de 80 % [56].

Il n'y a pas de traitement définitif de la radionécrose, les corticoïdes à la dose de 1 mg/kg pour une durée d'au moins un mois. La pentoxifylline et la vitamine E ont été utilisés conjointement aux corticoïdes mais cette association n'a jamais démontré son efficacité [56]. Le bévacizumab et la chirurgie sont les traitements de référence [56–58]. Des arbres décisionnels de traitement ont été proposés après une enquête américaine sur les radionécroses [56].

Les effets secondaires cognitifs à long terme sont régulièrement mis en avant dans les conséquences de l'irradiation de l'encéphale en totalité [59,60]. Ces troubles apparaissent principalement après 12 à 24 mois et atteignent principalement les patients longs survivants et peuvent s'apparenter à des démences de type vasculaires, d'importance variable. Afin de mieux apprécier l'état des patients, des batteries de tests ont été élaborés et des outils plus simples et très peu consommateurs de temps sont en développement [61].

Le système limbique joue un rôle majeur dans un certain nombre de fonctions, comprenant : la concentration, la planification, l'orientation visuospatiale, l'acquisition et la consolidation de la mémoire qu'elle soit événementielle complexe ou à long terme. La mémoire est l'une des fonctions les plus importantes de notre cerveau. Elle régit l'essentiel de nos activités quotidiennes. Elle construit aussi bien l'identité, les connaissances, l'intelligence, la motricité que l'affectivité de chacun de nous. Son mécanisme permet de capter, coder, conserver, restituer les stimulations et les informations que nous percevons.

L'origine des troubles neurocognitifs radio-induits est multiple mais en premier lieu il est noté une altération de la substance blanche et de la microvascularisation cérébrale [62]. Il semblerait toutefois que des processus plus subtils comme le dysfonctionnement de la neurogenèse hippocampique très sensible à l'irradiation soit une cause supplémentaire [63–66]. Cela fait des hippocampes, la partie du cerveau la plus spécifiquement impliquée dans l'apparition des troubles cognitifs radio-induits. Leur protection durant l'irradiation permettrait d'améliorer significativement la durée de survie sans dégradation cognitive [67] et sans compromettre le contrôle local. Trois études ont permis de connaître l'incidence des métastases qui se développent dans les hippocampes et dans les millimètres autour. La probabilité est inférieure à 0,5 %. Le risque augmente pour les patients atteints de plus de 10 métastases [68–70].

Les techniques récentes d'irradiation cérébrale permettent de protéger spécifiquement ces structures [71–76]. Tomothérapie, arcthérapie, arcthérapie volumétrique modulée (VMAT) sont les techniques les plus adaptées pour cette protection.

À ce jour, un essai de phase II 0933 du RTOG a été réalisé [77,78]. Il a été rapporté 19 % de détériorations à 4 mois pour les patients ayant reçu une irradiation de l'encéphale en totalité avec protection hippocampique, ce qui se compare favorablement avec les 24 % de détériorations au même temps d'évaluation, avec le même test, obtenus pour les patients irradiés en conditions stéréotaxiques seule dans l'étude randomisée de Chang et al., et les 52 % de détérioration obtenus pour les patients ayant reçu une irradiation en conditions stéréotaxiques et une irradiation de l'encéphale en totalité [79].

La dose à ne pas dépasser dans ces structures est maintenant connue pour les irradiations de l'encéphale en totalité : la dose équivalente à 2 Gy (EQD2) délivrée à 40 % de l'ensemble des deux hippocampes ne doit pas dépasser 7,4 Gy [74].

4. Réflexions sur la place de l'irradiation encéphalique en totalité

L'irradiation de l'encéphale en totalité comme traitement préventif des rechutes cérébrales peut être proposée à tous les patients. Cependant, son intérêt reste discutable dans certains cas et les classifications pronostiques développées ces dernières années sont probablement utiles [53,80–85] :

- sans être exhaustif, plusieurs réflexions sont ouvertes sur l'intérêt de l'irradiation de l'encéphale en totalité. À partir de ces données, les prochains essais pourront essayer de répondre aux interrogations actuelles ;

- l'irradiation de l'encéphale en totalité associée à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou à la chirurgie améliore la durée de survie de patient par rapport à l'irradiation de l'encéphale en totalité seule ;
- si l'on prend les dernières valeurs de l'essai de l'EORTC, malgré l'irradiation de l'encéphale en totalité, 23 à 33 % des métastases cérébrales rechutent alors que 52 à 58 % en l'absence d'irradiation dans l'encéphale en totalité ne récidivent pas. Ce qui ne fait de l'irradiation de l'encéphale en totalité ne serait « utile » que chez 25 % des patients ;
- lors des rechutes dans le cerveau hors les sites traités (par chirurgie ou irradiation en conditions stéréotaxiques), il est impossible de savoir le nombre de récurrences sous forme d'une ou deux localisations qui étaient compatibles avec un traitement local (chirurgie ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques). De même, il est impossible de distinguer les patients qui étaient symptomatiques de ceux qui ne l'étaient pas. Cela ne permet donc pas de donner des objectifs clairs à l'irradiation de l'encéphale en totalité, puisque l'on ne sait dans combien de cas la radiothérapie prévient les symptômes et dans combien de cas il est possible de retraiter sans encéphale en totalité ;
- les différences anatomopathologiques sont actuellement prises en compte dans les nouvelles classifications prédictives. Cependant, la place de l'irradiation de l'encéphale en totalité est probablement différente en fonction de cette donnée mais les résultats des derniers essais contrôlés n'ont pas apporté de nouvelles orientations ;
- dans le cadre d'une maladie primitive et systémique extracrânienne contrôlée, l'espérance de vie des patients est plus longue que dans le cas contraire. Le risque de complications à long terme de l'irradiation de l'encéphale en totalité est donc plus important. Cependant, le risque de décès avec une maladie cérébrale évolutive serait plus importante dans les cas de maladie primitive contrôlée ;
- dans le cadre d'une maladie primitive et systémique extracrânienne non contrôlée, le risque de poursuite de l'essaimage est probable et ceci d'autant plus qu'un des effets de l'irradiation de l'encéphale en totalité est la rupture momentanée de la barrière hémato-méningée.

Toutes ces questions méritent des études spécifiques. Les essais sur les métastases cérébrales peinent à inclure, cela est d'autant plus regrettable que du fait du nombre de cas annuels, les réponses aux différentes questions pourraient être rapidement données.

Points à retenir

- L'irradiation de l'encéphale en totalité reste le traitement de référence des métastases cérébrales multiple.
- L'irradiation de l'encéphale en totalité doit être associée à la chirurgie ou à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques dans les indications reconnues.
- L'irradiation de l'encéphale en totalité peut être substituée par la radiothérapie en conditions stéréotaxiques en situation postopératoire ou dans le cas de métastases cérébrales peu nombreuses dans certaines indications particulières et justifiées.
- L'irradiation de l'encéphale en totalité est la base de l'irradiation prophylactique cérébrale des carcinomes pulmonaires à petites cellules en réponse complète voire partielle ou stable.
- L'intérêt de la substitution de l'irradiation de l'encéphale en totalité par de la chimiothérapie quelle que soit la présentation clinique du patient reste hypothétique.

- Son association avec les thérapies ciblées doit suivre des règles d'intervalle et l'association concomitante est à risque d'effets secondaires.
- Les effets secondaires de la radiothérapie encéphalique en totalité doivent être recherchés et si la protection hippocampique est possible, son intérêt n'a pas été démontré dans un essai de phase 3.

Déclaration d'intérêts

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

Remerciements

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).

Participation au référentiel (par ordre alphabétique): David Atlani (Colmar), Antoine Berger (Poitiers), Nicolas Blanchard (Valenciennes), Laurence Boutteau de la Combe Chossière (Dunkerque), Damien Carlier (Douai), Marie Charissoux (Montpellier), Jean-Baptiste Clavier (Strasbourg), Alexandre Coutte (Amiens), Franck Darloy (Douai), Louis Gras (Lens), Christine Kerr (Montpellier), Delphine Lerouge (Caen), Sophie Maillard (Lille), Jean-François Minne (Valenciennes), Fernand Missouhou (Rouen), Patricia Moisson (Paris), David Pasquier (Lille), Didier Peiffert (Nancy), Christine Piedbois Lévy (Bobigny), Philippe Quetin (Metz).

Références

- [1] Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer* 1954;7:682–9.
- [2] Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:477–87.
- [3] 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.
- [4] Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *Am J Roentgenol* 1971;111:334–6.
- [5] 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.
- [6] DeAngelis LM, Currie VE, Kim JH, Krol G, O'Hehir MA, Farag FM, et al. The combined use of radiation therapy and lisdamine in the treatment of brain metastases. *J Neurooncol* 1989;7:241–7.
- [7] Antoni D, Clavier JB, Pop M, Schumacher C, Lefebvre F, Noël G. Institutional, retrospective analysis of 777 patients with brain metastases: treatment outcomes and diagnosis-specific prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:630–7.
- [8] Antoni D, Noël G, Mornex F. Place de la radiothérapie panencéphalique dans les métastases cérébrales. *Bull Cancer* 2013;100:15–22.
- [9] Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1–9.
- [10] Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1633–8.
- [11] Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:891–5.
- [12] Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Seider M, Vora NL, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:571–4.
- [13] Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363:1665–72.

- [14] Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1388–95.
- [15] Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29:134–41.
- [16] Rades D, Evers JN, Veninga T, Stalpers LJ, Lohynska R, Schild SE. Shorter-course whole-brain radiotherapy for brain metastases in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e469–73.
- [17] Patchell RA, Cirincione C, Thaler HT, Galicich JH, Kim JH, Posner JB. Single brain metastases: surgery plus radiation or radiation alone. *Neurology* 1986;36:447–53.
- [18] White KT, Fleming TR, Laws Jr ER. Single metastasis to the brain. Surgical treatment in 122 consecutive patients. *Mayo Clin Proc* 1981;56:424–8.
- [19] Smalley SR, Schray MF, Laws Jr ER, O'Fallon JR. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with pattern of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1611–6.
- [20] Antoni D, Kehrli P, Clavier JB, Lahlou MA, Lefebvre F, Noël G. Outcome improvement in RPA I or II patients with 1 or 2 brain metastases by combined surgery and radiotherapy. *World J Oncol* 2013;4:37–45.
- [21] Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:711–7.
- [22] Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494–500.
- [23] Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583–90.
- [24] DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789–96.
- [25] Eyre HJ, Ohlsen JD, Frank J, LoBuglio AF, McCracken JD, Weatherall TJ, et al. Randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus metronidazole for the treatment metastatic cancer to brain. *J Neurooncol* 1984;2:325–30.
- [26] Komarnicky LT, Phillips TL, Martz K, Asbell S, Isaacson S, Urtasun R. A randomized phase III protocol for the evaluation of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:53–8.
- [27] Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, Rao A, Suh J, Roa W, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of metopexifin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 2003;21:2529–36.
- [28] Phillips TL, Scott CB, Leibel SA, Rotman M, Weigensberg JJ. Results of a randomized comparison of radiotherapy and bromodeoxyuridine with radiotherapy alone for brain metastases: report of RTOG trial 89-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:339–48.
- [29] Stea B, Suh JH, Boyd AP, Cagnoni PJ, Shaw E, Group RS. Whole-brain radiotherapy with or without efaproxiral for the treatment of brain metastases: determinants of response and its prognostic value for subsequent survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1023–30.
- [30] Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:3644–50.
- [31] Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T, et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003;13:97–103.
- [32] Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, Groen HJ, Karnicka H, Lewinski T, et al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy—a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3400–8.
- [33] Robinet G, Thomas P, Breton JL, Lena H, Gouva S, Dabouis G, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol* 2001;12:59–67.
- [34] Ushio Y, Arita N, Hayakawa T, Mogami H, Hasegawa H, Bitoh S, et al. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. *Neurosurgery* 1991;28:201–5.
- [35] Bachelot T, Romieu G, Campone M, Dieras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:64–71.
- [36] Fisher R, Larkin J. Treatment of brain metastases in patients with melanoma. *Lancet Oncol* 2012;13:434–5.
- [37] Gerber NK, Yamada Y, Rimmer A, Shi W, Riely CJ, Beal K, et al. Erlotinib versus radiation therapy for brain metastases in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:322–9.
- [38] 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.
- [39] Baroudjian B, Boussemart L, Routier E, Dreno B, Tao Y, Deutsch E, et al. Dramatic response to radiotherapy combined with vemurafenib. Is vemurafenib a radiosensitizer? *Eur J Dermatol* 2014;24:265–7.
- [40] Peuvrel L, Ruellan AL, Thillays F, Quereux G, Brocard A, Saint-Jean M, et al. Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *Eur J Dermatol* 2013;23:879–81.
- [41] Ducassou A, David I, Delannes M, Chevreau C, Sibaud V. Radiosensibilisation induite par le vemurafenib. *Cancer Radiother* 2013;17:304–7.
- [42] Cao KI, Kirova YM. Place de l'association radiothérapie encéphalique et thérapies systémiques dans le traitement des métastases cérébrales d'un cancer du sein. *Cancer Radiother* 2014;18:235–42.
- [43] Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:427–34.
- [44] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485–9.
- [45] Chougule PB, Burton-William M, Saris S, Zheng Z, Ponte B, Noren G. Randomised treatment of brain metastases with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:113 [abstract].
- [46] Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483–91.
- [47] Aupepin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux 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.
- [48] Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001;1:5.
- [49] Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:37–46.
- [50] Ramakrishna N, Temin S, Chandrapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:2100–8.
- [51] Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based C. Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic management of brain metastases. *BMC Cancer* 2005;5:34.
- [52] Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:210–25.
- [53] 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.
- [54] Telera S, Fabi A, Pace A, Vidiri A, Anelli V, Carapella CM, et al. Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease. *J Neurooncol* 2013;113:313–25.
- [55] Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol* 2011;6:48.
- [56] Stockham AL, Ahluwalia M, Reddy CA, Suh JH, Kumar A, Vogelbaum MA, et al. Results of a questionnaire regarding practice patterns for the diagnosis and treatment of intracranial radiation necrosis after SRS. *J Neurooncol* 2013;115:469–75.
- [57] Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1487–95.
- [58] Lubelski D, Abdullah KG, Weil RJ, Marko NF. Bevacizumab for radiation necrosis following treatment of high grade glioma: a systematic review of the literature. *J Neurooncol* 2013;115:317–22.
- [59] Tallet A, Dhermain F, Taillia H, Ricard D, Mornex F, Métellus P. Cognition et radiothérapie dans les métastases cérébrales : un nouveau paradigme à définir. *Bull Cancer* 2013;100:69–74.
- [60] Noël G, Guillerme F, Antoni D. Implication des tests neuropsychiques dans l'évaluation de la toxicité encéphalique après irradiation pour des métastases cérébrales. *Psychooncologie* 2010;4:108–15.
- [61] Taillia H, Bompaire F, Jacob J, Noël G. Évaluation cognitive lors de la radiothérapie cérébrale chez l'adulte : vers un outil simple d'évaluation. *Cancer Radiother* 2013;17:413–8.
- [62] Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiat Res* 2000;153:357–70.
- [63] Eriksson PS, Perflieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313–7.
- [64] Mizumatsu S, Monje ML, Morhardt DR, Rola R, Palmer TD, Fike JR. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res* 2003;63:4021–7.
- [65] Raber J, Fan Y, Matsumori Y, Liu Z, Weinstein PR, Fike JR, et al. Irradiation attenuates neurogenesis and exacerbates ischemia-induced deficits. *Ann Neurol* 2004;55:381–9.
- [66] Taupin P, Gage FH. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. *J Neurosci Res* 2002;69:745–9.

- [67] Truc G, Martin É, Mirjolet C, Chamois J, Petitfils A, Créhange G. Quelle place pour l'irradiation panencéphalique avec épargne des hippocampes? *Cancer Radiother* 2013;17:419–23.
- [68] Ghia A, Tome WA, Thomas S, Cannon G, Khuntia D, Kuo JS, et al. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:971–7.
- [69] Gondi V, Tome WA, Marsh J, Struck A, Ghia A, Turian JV, et al. Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: safety profile for RTOG 0933. *Radiother Oncol* 2010;95:327–31.
- [70] Wan JF, Zhang SJ, Wang L, Zhao KL. Implications for preserving neural stem cells in whole brain radiotherapy and prophylactic cranial irradiation: a review of 2270 metastases in 488 patients. *J Radiat Res* 2013;54:285–91.
- [71] Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, Tewatia D, Rowley H, Kuo JS, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a “how-to” technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1244–52.
- [72] Prokic V, Wiedenmann N, Fels F, Schmucker M, Nieder C, Grosu AL. Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: a planning study on treatment concepts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:264–70.
- [73] van Kesteren Z, Belderbos J, van Herk M, Olszewska A, Lamers E, De Ruyscher D, et al. A practical technique to avoid the hippocampus in prophylactic cranial irradiation for lung cancer. *Radiother Oncol* 2012;102:225–7.
- [74] Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tome WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e487–93.
- [75] Gutierrez AN, Westerly DC, Tome WA, Jaradat HA, Mackie TR, Bentzen SM, et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:589–97.
- [76] Hsu F, Carolan H, Nichol A, Cao F, Nurany N, Lee R, et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneous integrated boost for 1–3 brain metastases: a feasibility study using volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1480–5.
- [77] Gondi V, Mehta MP, Pugh S, Tome WA, Kanner A, Caine C, et al. Memory preservation with conformal avoidance of the hippocampus during whole-brain radiotherapy for patients with brain metastases: primary endpoint results of RTOG 0933. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:1186.
- [78] Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3810–6.
- [79] Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FK, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037–44.
- [80] Antoni D, Clavier JB, Pop M, Benoît C, Lefebvre F, Noël G. An institutional retrospective analysis of 93 patients with brain metastases from breast cancer: treatment outcomes, diagnosis-specific prognostic factors. *Int J Mol Sci* 2012;13:16489–99.
- [81] 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.
- [82] Le Scodan R, Jouanneau L, Massard C, Gutierrez M, Kirova Y, Chérel P, et al. Brain metastases from breast cancer: prognostic significance of HER-2 overexpression, effect of trastuzumab and cause of death. *BMC Cancer* 2011;11:395.
- [83] Le Scodan R, Massard C, Jouanneau L, Coussy F, Gutierrez M, Kirova Y, et al. Brain metastases from breast cancer: proposition of new prognostic score including molecular subtypes and treatment. *J Neurooncol* 2012;106:169–76.
- [84] Le Scodan R, Massard C, Noël G. Facteurs pronostiques des métastases cérébrales. *Bull Cancer* 2013;100:45–50.
- [85] Antoni D, Noël G. Adaptation de la radiothérapie des métastases cérébrales selon la classification GPA (Graded Prognostic Assessment). *Cancer Radiother* 2013;17:424–7.