

# CANCER DU SEIN ET MÉTASTASES CÉRÉBRALES

A. RORIVE (1), J. COLLIGNON (1), M. MARTIN (2), C. ANDRÉ (1), G. JERUSALEM (3), PH. COUCKE (4)

**RESUME :** Les métastases cérébrales sont fréquentes dans l'évolution du cancer du sein et sont associées à un pronostic péjoratif. Leur fréquence dépend du type histologique et des récepteurs exprimés. Le traitement repose actuellement sur la chirurgie et les différentes modalités de la radiothérapie. En effet, les agents chimiothérapeutiques disponibles ne passent pas la barrière hémato-encéphalique. Quelques données encourageantes ont cependant été rapportées avec les médicaments ciblant HER2.

**MOTS-CLÉS :** *Cancer du sein - Radiothérapie - Chirurgie - Métastases cérébrales*

Tout cancer confondu, les métastases cérébrales se rencontrent chez 20 à 40% des patients à un moment de l'évolution de leur affection oncologique. Les plus fréquentes sont les métastases associées au cancer du poumon, suivies dans l'ordre par celles secondaires à un cancer du sein, à un mélanome ou un cancer du rein. Par ailleurs, les métastases cérébrales représentent la cause la plus fréquente des processus expansifs cérébraux.

Nous nous limiterons dans cet article aux métastases intracérébrales et méningées en relation avec le cancer du sein, sans ignorer que celui-ci peut également donner des métastases spinales et ophtalmiques.

## INCIDENCE

Dix à quinze pour cent des patientes atteintes d'un cancer du sein présenteront une ou plusieurs métastases cérébrales au cours de l'évolution de leur affection. Un pourcentage non négligeable de ces métastases ne sont pas diagnostiquées du vivant des patientes. A l'autopsie, on observe, en effet, la présence de métastases cérébrales chez près de 30% des patientes (1-3).

L'incidence semble augmenter en raison, probablement, d'une part, de l'apparition de techniques de diagnostic radiologique de plus en plus performantes et, d'autre part, de l'allongement de l'espérance de vie des patientes.

Le délai entre le diagnostic initial de la tumeur primaire et la détection de métastases cérébrales est, en moyenne, de 2 à 3 ans. Ce délai, de

## BREAST CANCER AND CEREBRAL METASTASES

**SUMMARY :** The cerebral metastases are frequent in the evolution of breast cancer and convey a poor prognosis. The frequency depends on the histology of the cancer and on the expression of oestrogen and progesterone receptors as well as of HER2 antigen. The treatment is currently based on surgery and the different modalities of radiotherapy used alone or in association. Indeed, chemotherapy agents available for the treatment of breast cancer do not cross the hematoencephalic barrier and are thus ineffective. However, some encouraging results have been recently reported with the therapies targeting HER2.

**KEYWORDS :** *Breast cancer - Radiotherapy - Surgery - Brain metastases*

même que la fréquence, est cependant variable en fonction du type de néoplasie mammaire. La fréquence des métastases cérébrales est de 2,2% pour les patientes présentant une tumeur de type luminal A (tumeur qui exprime les récepteurs aux oestrogènes ER et/ou à la progestérone PR et un KI 67 inférieur à 14%), de 4,7% pour les tumeurs de type luminal B (ER positif, et/ou PR positif et KI 67 supérieur à 14%). Elle atteint 7,9% chez les femmes dont les tumeurs surexpriment l'HER2 et sont positives pour ER et/ou PR et 14,3% si ces récepteurs sont négatifs. Enfin, chez les patientes dont les tumeurs sont de type basal like (ER et PR négatifs, HER2 négatif et EGFR et cytokératine 5/6 positifs) des chiffres de 10,9% sont rapportés (4, 5).

Les lésions cérébrales sont plus fréquentes chez les patientes traitées pour des lésions métastatiques extra-crâniennes. On rapporte, chez ces patientes, des fréquences aussi élevées que 28,7% chez les patientes dont la tumeur surexprime HER2 et 25,2% chez les patientes dont la tumeur est de type basal-like. La fréquence élevée implique une approche plus attentive encore du diagnostic des lésions métastatiques cérébrales ou extra-cérébrales chez ces patientes.

Les autres facteurs de risque de développer des métastases cérébrales sont, en plus de la surexpression HER2, de la négativité des récepteurs et de l'expression EGFR, le jeune âge, l'histologie canalaire (le lobulaire, quant à lui, donne plus fréquemment des métastases méningées), une grande taille tumorale, un envahissement ganglionnaire, des métastases pulmonaires, la mutation BRCA1 et un haut grade histologique (1, 3, 4).

(1) Chef de Clinique, (2) Chef de Service, Oncologie Médicale, CHU de Liège.

(4) Chef de Service, Radiothérapie-Oncologie, CHU de Liège.

## PRONOSTIC

La survie globale des patientes est différente en fonction de ces sous-types de cancer du sein: 70% des patientes avec un cancer du sein de type luminal A sont en vie à 10 ans par rapport à 52,6% dans le sous-type basal-like.

L'origine de ces grandes différences au niveau pronostic n'est pas connue avec certitude. Il semblerait que les signatures génomiques soient associées à une prédisposition pour les sites métastatiques (voir article de Noël et al. dans ce même numéro).

L'existence de métastases cérébrales est un élément pronostic péjoratif. Chez ces patientes sans traitement, la survie médiane n'est que d'un mois. Avec un traitement symptomatique comme la dexaméthasone, elle atteint 2 mois. Avec la radiothérapie ou la chirurgie, la survie médiane varie de 3 à 6 mois pour atteindre 12 à 25 mois en associant plusieurs modalités thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) (3).

## PRÉSENTATION DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

Le plus souvent, les lésions métastatiques cérébrales du cancer du sein sont peu nombreuses, par rapport à la présentation rencontrée dans le cancer du poumon ou le mélanome où, parfois, on observe jusqu'à plusieurs dizaines de lésions métastatiques. Dans le cancer du sein, quatorze pour cent des lésions sont uniques et chez 70 à 80% des patientes, on observe au maximum 3 lésions. Elles sont localisées au niveau cérébral le plus fréquemment, puis au niveau cérébelleux, et enfin au niveau du tronc cérébral. La localisation méningée est rapportée chez 8% des patients présentant des métastases cérébrales (1).

Les symptômes d'appel cliniques les plus habituels sont les céphalées (24-48% des plaintes), un déficit neurologique (16-40%), des troubles cognitifs et mentaux (24-42%), des nausées et des vomissements signant l'hypertension intracrânienne (11%) et des manifestations épileptiques (23%) (1, 3).

Dans les localisations méningées, on relève des céphalées, de la rigidité de la nuque, des atteintes des nerfs périphériques et des déficits neurologiques.

## LE DIAGNOSTIC

Devant des signes d'appel cliniques, l'examen de première ligne reste le CT scan cérébral avec injection de produit de contraste. Il devra, très souvent, être complété par un examen en

RMN, plus sensible pour détecter des lésions de petites tailles. Une étude a montré que, dans 20% des cas, un diagnostic de lésion métastatique unique en scanner se révèle en RMN être une dissémination de plusieurs lésions. En cas de localisation méningée, la ponction lombaire permet de confirmer la suspicion clinique et/ou radiologique.

## LE TRAITEMENT

Le traitement des métastases cérébrales fait appel à plusieurs disciplines : la chirurgie, la radiothérapie et l'oncologie médicale.

Le traitement chirurgical et la radiothérapie sont les deux piliers du traitement curatif. Le traitement médical est plutôt symptomatique.

## TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

### LES ANTIÉPILEPTIQUES

Plus ou moins 20% des lésions cérébrales se manifestent par des crises d'épilepsie.

Cependant, les recommandations actuelles ne suggèrent pas de placer systématiquement les patientes sous antiépileptique à titre préventif.

### LES CORTICOÏDES

Les corticoïdes ont un effet symptomatique sur l'œdème cérébral associé aux lésions métastatiques.

C'est la dexaméthasone qui est le plus fréquemment utilisée car elle a peu d'action minéralocorticoïde, peu d'impact sur le cognitif et une bonne pénétration au niveau cérébral.

Les doses recommandées sont une dose de charge de 10-20 mg et puis 4 mg toutes les 6 heures.

Il a été démontré que la survie des patientes avec des métastases cérébrales et traitées de manière symptomatique, est accrue de 1 mois (1 mois de survie sans traitement vs 2 mois avec de la dexaméthasone seule).

## TRAITEMENT À VISÉE CURATIVE

### LA CHIRURGIE

La chirurgie d'une métastase cérébrale est parfois le seul moyen d'avoir une histologie, si la tumeur primaire n'est pas connue ou en cas de récurrence cérébrale isolée.

Il est interpellant de savoir que 5-11% des diagnostics de métastase cérébrale unique dans

un contexte de cancer métastatique sont des faux positifs.

Cependant, seules 30% des patientes présentant une récurrence cérébrale sont opérables.

Les indications chirurgicales sont le caractère indispensable d'une analyse histologique, l'accessibilité de la (les) lésion(s) à la chirurgie et l'espoir d'améliorer un symptôme invalidant (comme compression ou hypertension intracrânienne). En plus, il faut que la patiente présente un bon état général et que la maladie systémique soit contrôlée. La résection d'une métastase cérébrale unique permet une survie de 8-16 mois.

### LA RADIOTHÉRAPIE

Récemment, l'AANS (American Association of Neurological Surgeons) a mis à jour les recommandations concernant la prise en charge des patients porteurs de métastases cérébrales au sens large, mais elles sont bien entendu aussi d'application pour les métastases cérébrales d'un cancer du sein (numéro spécial complet de janvier 2010 publié dans *Journal of Neurooncology*, comprenant 8 articles spécifiques propres à chaque type de traitement). Ceci est d'autant plus vrai que ces patientes représentent, parmi les patients porteurs de métastases cérébrales, un sous-groupe au pronostic plus favorable (6, 7).

L'évolution rapide des techniques, de plus en plus agressives localement, a permis d'offrir plus qu'un traitement palliatif.

Les traitements seront décidés sur la base de facteurs pronostiques tels que l'âge, l'indice de performance, le contrôle de la tumeur primaire et de la maladie extra-crânienne. Signalons que sur la base de ces éléments, un score de I à III a été établi (la classification RPA = Recursive Partitioning Analysis) (8). Récemment, on a introduit le nombre de métastases cérébrales dans le RPA afin d'obtenir le score GPA de 0 à 4 (GPA = Graded Prognostic Assessment) (9). En particulier, on s'est aussi intéressé, dans le contexte de la radiochirurgie, à un score qui tient compte du nombre de métastases, leur localisation et leurs tailles et le fait qu'une RT/EIT (Radiothérapie conventionnelle multi-fractionnée de l'Encéphale *In Toto*) a été donnée ou non (10). Dans la plupart de ces systèmes de «scoring», on ne tient pas compte de l'histologie de la tumeur primaire. Une publication récente essaie de combler cette lacune par une modification du score GPA, en introduisant des facteurs histo-pronostiques (DG-GPA = Disease-specific Graded Prognostic Assessment) (11). *In fine*, ces scores ont tous pour but d'améliorer la prise en charge des patients porteurs de métastase(s) cérébrale(s).

Signalons que dans les directives de l'AANS (sus-mentionnées), on fait l'amalgame volontaire, conformément à une définition commune de l'ASTRO (American Society for Radiation Oncology) et du CNS (Congres of Neurological Surgeons), entre la radiothérapie en une seule fraction (*strictu sensu* SRS) et la radiothérapie stéréotaxique en 2 à 5 fractions.

### *Quel traitement ablatif local : chirurgie versus SRS (Stereotactic Radio-Surgery) chez les patientes porteuses d'une seule métastase accessible ?*

La chirurgie a comme avantage d'être plus efficace pour des lésions de plus de 3 cm en diamètre et accompagnées d'un effet de masse et/ou d'un œdème symptomatique. La résection chirurgicale suivie de RT/EIT est supérieure à une chirurgie seule et ce, en termes de contrôle local et de contrôle encéphalique (12). L'intervention chirurgicale apporte un plus par rapport à un traitement par RT/EIT seul, en particulier pour des patients en bonne condition générale et avec une maladie extra-crânienne limitée (13).

L'ablation de la métastase cérébrale «unique» peut se faire par chirurgie ou par radiochirurgie (radiothérapie stéréotaxique en une seule fraction). Les survies sont identiques dans les deux cas de figure. Citons toutefois un bémol, le traitement par SRS n'a pas été validé pour une lésion unique dont la taille est supérieure à 3 cm et pour laquelle il existe un effet de masse manifeste avec déplacement de la lignée médiane de plus d'un centimètre (14). Le recrutement dans le cadre de certains essais randomisés comparant SRS à chirurgie vient de se terminer et ceci devrait nous permettre de comparer ces deux approches «ablatives».

A ce jour, il n'y a pas suffisamment d'évidence, non plus, pour considérer l'approche par SRS seul comme une alternative à un traitement chirurgical suivi de RT/ EIT.

Il n'y a pas, à ce jour, de comparaison directe entre chirurgie plus RT/EIT *versus* SRS plus RT/ EIT. La comparaison non randomisée est bien entendu biaisée par des critères de résection et l'indice de performance des patients. Des études non randomisées semblent toutefois indiquer une meilleure probabilité de contrôle local en faveur de l'approche qui comprend la SRS (14).

La chirurgie suivie de radiothérapie RT/EIT n'a pas été comparée de façon prospective à la chirurgie suivie de SRS et donc, aucune recommandation ne peut être faite allant dans un sens ou un autre (14).

L'application d'une SRS après chirurgie, option thérapeutique proposée par certains, n'est

basée sur aucune donnée solide et prospective et n'a donc pas été démontrée supérieure comme approche à une irradiation RT/EIT en termes de contrôle ni de survie (14).

*Quelle est la place de la radiothérapie encéphalique totale (RT/EIT) chez les patients porteurs d'une seule métastase accessible chirurgicalement ?*

La littérature apporte suffisamment d'éléments permettant de préconiser la chirurgie suivie de RT/EIT (12) et ce, d'autant plus quand il s'agit d'un patient avec un bon indice de performance et une charge tumorale extra-crânienne limitée. A cet effet, il est intéressant de mentionner que l'abstention de RT/EIT majore les risques d'atteintes cérébrales ultérieures (15). Le risque relatif augmente de 83 à 289% selon les auteurs. L'étude EORTC 22952 compare, après résection ou SRS, l'approche par RT/EIT à l'absence d'une irradiation encéphalique pour des patients présentant jusqu'à 3 métastases cérébrales. Le recrutement vient de se terminer et les résultats sont attendus par la communauté scientifique.

Pour les experts du AANS, il n'y a pas suffisamment d'éléments pour remettre en question le «standard» habituel de fractionnement de 30 Gy en 10 fractions (ou une dose biologique équivalente à 39 Gy ( $\alpha/\beta$  10Gy)) (12). Aller au-delà n'apporte pas une augmentation significative ni du contrôle local, ni de la survie. Les conséquences au niveau neurocognitif ne semblent pas fonction de la dose totale donnée. Il est important de noter que les modifications neurocognitives sont plus fréquemment liées à la progression de la maladie et on ne peut exclure également des effets liés aux traitements systémiques prévalables.

L'histopathologie ne semble pas influencer la réponse. *A fortiori*, il n'y a pas de différences connues entre les sous-types histologiques. Cependant, on dispose de peu de données à ce sujet qui justifieraient des études prospectives et randomisées. Le traitement par RT/EIT améliore le contrôle tumoral au site de la métastase et réduit les risques d'évolution ultérieure au niveau du reste de l'encéphale (moins de rechutes secondaires) comparativement à un acte chirurgical seul (12).

*Quelle est la place de la radiochirurgie pour les métastases cérébrales ?*

L'essai du RTOG-9508 a étudié des patients en bon état général (indice de Karnofsky de > 70) et porteurs de 1 à 3 métastases et a comparé

RT/EIT à RT/EIT + SRS (16). L'essai démontre une amélioration de survie pour les patients avec une métastase et une amélioration et du contrôle local, et de l'indice de performance pour les patients avec 1 à 3 métastases en faveur du groupe RT/EIT + SRS. L'amélioration du contrôle local avait déjà été mise en évidence dans un autre essai randomisé mené à Pittsburgh, à un tel point que cet essai a été interrompu avant la fin du recrutement prévu (17). Ces études randomisées corroborent, par ailleurs, des études prospectives et rétrospectives.

Une autre question se rapporte au rôle de la radiochirurgie seule, comparativement à RT/EIT + SRS. Une seule étude randomisée a été publiée. Dans cette étude japonaise, il n'y a pas d'amélioration de la survie. Toutefois, rajouter RT/EIT améliore significativement le contrôle local, le contrôle encéphalique et réduit significativement le risque d'un retraitement (18, 19).

Qu'en est-il d'une approche chirurgicale pour plusieurs métastases cérébrales ? Là aussi, aucune donnée solide n'existe qui permette d'évaluer la valeur d'une telle approche chirurgicale agressive. Dans ce contexte, il sera particulièrement utile de mettre l'accent sur la qualité de vie et la fonction neurocognitive plutôt que uniquement sur le contrôle local et la survie dans les futurs essais à conduire. Ajoutons que la rechute cérébrale *ex loco* elle-même a un impact négatif sur le fonctionnement neurocognitif et il faudra soupeser les avantages et inconvénients de RT/EIT de première intention en guise de complément après un traitement local ablatif.

Afin de résumer les directives de l'AANS, nous avons regroupé dans le tableau 1 les trois grandes options thérapeutiques, c'est-à-dire la chirurgie (S), la radiochirurgie (SRS) et la radiothérapie encéphalique totale (RT/EIT) et résumons les niveaux de recommandations

*Faut-il envisager de la chimiothérapie avec la radiothérapie et si oui, comment l'intégrer ?*

La réponse à ces deux questions est malheureusement assez simple : nous n'avons pas suffisamment de données qui permettent d'affirmer que la survie soit améliorée par l'adjonction d'une chimiothérapie à un traitement de RT/EIT. Compte tenu du manque d'efficacité de la chimiothérapie sur la survie, il est prudent de considérer le traitement par RT/EIT en premier. Soulignons que l'avantage de substances comme le Temodal®, la fotémustine, des drogues ciblées comme les inhibiteurs de tyrosine(s) kinase(s) (Gefitinib® et Erlotinib®) en association avec RT/EIT n'a jamais pu être démontré (20, 21).

TABLEAU I. OPTIONS THÉRAPEUTIQUES ET NIVEAUX DE RECOMMANDATIONS

Type de traitement	Question posée	Comparaison	Niveau de recommandation (3)
RT/EIT	Métastase unique opérable	RT/EIT vs. S + RT/EIT	<b>Niveau 1</b> Contrôle local + Contrôle crânien +
Chirurgie (S)	Métastase unique opérable	S vs. S + RT/EIT  S + RT/EIT vs. SRS + RT/EIT	<b>Niveau 1</b> Contrôle local + Contrôle crânien + <b>Niveau 2</b> Survie = <b>Niveau 3</b> Fonction neurologique =
SRS	Une métastase, < 3cm, pas d'effet de masse, KPS > 70,  1 à 4 métastases  2 à 3 métastases  1 à 3 métastases	SRS + RT/EIT vs. RT/EIT  SRS + RT/EIT vs. RT/EIT  SRS + RT/EIT vs. RT/EIT  SRS vs. RT/EIT	<b>Niveau 1</b> Survie +  <b>Niveau 2</b> Contrôle local + Fonction neurologique +  <b>Niveau 3</b> Survie +  <b>Niveau 3</b> Survie ?
<b>Niveau 1 :</b> Recommandation de traitement basée sur un principe généralement accepté en clinique et qui reflète « un haut degré de certitude » (basée sur soit une évidence niveau I, ou une multitude de données publiées de niveau d'évidence II).			
<b>Niveau 2 :</b> Recommandation de traitement qui reflète une certitude clinique (ceci requiert une évidence de niveau II ou un consensus solide basé sur des données publiées de niveau d'évidence III).			
<b>Niveau 3 :</b> Pas de certitude clinique			
Evidence niveau I : Basée sur au moins une ou plusieurs études randomisées conduites selon les règles de l'art, y compris des méta-analyses de ces essais.			
Evidence niveau II : Basée sur des études observationnelles bien conduites avec des contrôles (cas contrôle ou études de cohortes de contrôle).			
Evidence niveau III : Basée sur opinions d'experts, séries de cas et séries avec contrôles historiques.			
SRS = radiochirurgie (mono-fractionnée) RT/EIT = radiothérapie conventionnelle multi-fractionnée S = chirurgie			

Concernant les radio-sensibilisateurs, comme le motexafin-gadolinium (une métallotexaphrine qui s'accumule au niveau tumoral et qui est paramagnétique grâce au gadolinium et donc utile d'un point de vue imagerie par résonance) et l'éfaproxiral (qui est capable de modifier l'hémoglobine réduisant sa capacité de retenir l'oxygène), aucune recommandation solide ne peut être donnée (21). En particulier, l'éfaproxiral a été testé chez les patientes porteuses de métastases cérébrales d'un cancer du sein et l'association de cette molécule à un traitement RT/EIT n'améliore pas la survie (22) (Tableau I).

### LA CHIMIOTHÉRAPIE

De par la barrière hémato-encéphalique, les produits de chimiothérapie ont peu de pénétrance au niveau cérébral.

La glycoprotéine P est fortement exprimée au niveau de l'endothélium des capillaires cérébraux et empêche le passage de produits comme les anthracyclines, les taxanes, et la vinorelbine. Cependant, dans un contexte de carcinomatose cérébrale et de radiothérapie, cette barrière est moins compétente et des petites séries d'études ont montré des réponses à certains produits de chimiothérapie.

Il n'existe pas de grandes études comparant divers traitements oncologiques car fréquemment, la présence de métastases cérébrales est un critère d'exclusion dans ces études.

Cependant, vu que la surexpression de l'HER2 est un critère de mauvais pronostic et vu ses modalités thérapeutiques, c'est dans ce sous-type de cancer que nous avons le plus de données.

Divers produits de chimiothérapie et des combinaisons de chimiothérapies ont été testés avec cependant peu d'efficacité, d'autant plus que fréquemment, les métastases cérébrales apparaissent chez les patientes multi-traitées et résistantes aux produits de chimiothérapie.

Les meilleures réponses ont été objectivées chez les patientes avec un bon état général et qui n'avaient pas encore été traitées par chimiothérapie (4, 23, 24). Ces molécules sont les platines, le témozolomide, la capécitabine, le topotécan, le CMF (association cyclophosphamide, méthotrexate, fluorouracil), le CAF (association cyclophosphamide, doxorubicine, fluorouracil).

Des traitements locaux, comme des injections intrathécales de méthotrexate, ont également été étudiés avec des résultats discordants et un taux de réponse variable. Il existe également quelques données sur l'effet des injections intrathécales de trastuzumab, mais il n'y a aucune recommandation scientifique concernant les modalités de cette administration, pas de posologie recommandée ni vraiment de forme galénique adaptée pour l'administration intrathécale.

### **LES TRAITEMENTS CIBLANT HER2**

Les métastases cérébrales sont plus fréquentes chez les patientes surexprimant HER2.

Plus ou moins un tiers des patientes traitées par du trastuzumab, pour une maladie métastatique dans un contexte de HER2 positif, vont développer des métastases cérébrales.

On sait que ces patientes auront une survie plus longue que les patientes HER2 négatives et qui présenteront des métastases cérébrales à un moment donné de leur maladie (22,4 mois vs 9,4 mois).

Il existe toujours un débat quant à l'intérêt du traitement par trastuzumab dans les métastases cérébrales.

On sait que, vu son haut poids moléculaire (185kDa), le trastuzumab ne passe pas la barrière hémato-encéphalique; cependant, des données récentes montrent que, dans un contexte de radiothérapie et/ou d'une carcinomatose cérébro-méningée, cette barrière n'est plus compétente et des concentrations thérapeutiques de trastuzumab ont

été retrouvées au niveau cérébral dans ces conditions avec une réponse oncologique sur les métastases.

Il est donc recommandé dans la littérature que si des patientes développent des métastases cérébrales alors qu'elles sont traitées par trastuzumab pour une maladie métastatique extra-crânienne et que cette maladie est contrôlée, il faut être agressif dans la prise en charge des métastases cérébrales et poursuivre le trastuzumab. Cependant, il n'existe pas d'étude prospective randomisée justifiant cette prise en charge.

Le fait d'être traitée par trastuzumab n'est pas un facteur de risque dans le développement des métastases cérébrales, mais permet aux patientes d'avoir une survie prolongée par rapport aux patientes qui ont un cancer surexprimant HER2 et qui ne sont pas traitées par trastuzumab ou par rapport aux patientes qui ont une maladie HER2 négative.

Une autre question que les études essaient de résoudre est celle de la prise en charge des patientes avec une maladie cérébrale qui progresse sous trastuzumab.

Intervient alors une autre molécule ciblant HER2: le lapatinib. Cette petite molécule avec un poids moléculaire de moins de 1kDa aurait la capacité de passer la barrière hémato-encéphalique. Il a été montré qu'en association avec de la capécitabine, on observait moins de rechute cérébrale qu'avec la capécitabine seule.

Le lapatinib a également montré, dans des études de phase II, une efficacité sur des métastases cérébrales qui progressaient sous trastuzumab. Des études sont toujours en cours pour confirmer cet effet.

Nous attendons également les résultats de protocoles d'études en adjuvant avec trastuzumab et lapatinib pour essayer de déterminer l'incidence des métastases cérébrales chez les patientes HER2 positives et l'impact du trastuzumab et lapatinib utilisés en monothérapie ou en association.

### **PRÉVENTION**

Dans les cancers du poumon à petites cellules où le risque de récives cérébrales est important, une radiothérapie cérébrale prophylactique a prouvé son efficacité.

Ces résultats, cependant, non pas été retrouvés dans le cancer du sein et cette radiothérapie prophylactique n'est pas recommandée dans cette pathologie.

## CONCLUSION

Les métastases cérébrales ne sont pas rares dans le décours d'un cancer du sein. La prise en charge thérapeutique reposera, avant tout, sur la chirurgie et la radiothérapie seules ou en association.

Nous manquons de molécules de chimiothérapie dont l'efficacité a été démontrée dans le traitement ou la prévention des localisations métastatiques cérébrales.

Une meilleure compréhension de la pathophysiologie de la formation des métastases cérébrales devrait, dans l'avenir, permettre de développer des moyens thérapeutiques pour prévenir l'apparition et la progression de ces métastases cérébrales dont le pronostic est très péjoratif.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Wadasadawala T, Gupta S, Bagul V, Patil N.— Brain metastases from breast cancer : management approach. *J Cancer Res Ther*, 2007, **3**, 157-165.
2. Ogawa K, Yoshii Y, Nishimaki T, et al.— Treatment and prognosis of brain metastases from breast cancer. *J Neurooncol*, 2008, **86**, 231-238.
3. Chang EL, Lo S.— Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. *Oncologist*, 2003, **8**, 398-410.
4. Arslan C, Dizdar O, Altundag K.— Systemic treatment in breast-cancer patients with brain metastasis. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, **11**, 1089-1100.
5. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al.— Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 3271-3277.
6. Combs SE, Schulz-Ertner D, Thilmann C, Edler L, Debus J.— Treatment of cerebral metastases from breast cancer with stereotactic radiosurgery. *Strahlenther Onkol*, 2004, **180**, 590-596.
7. Boogerd W, Hart AA, Tjahja IS.— Treatment and outcome of brain metastasis as first site of distant metastasis from breast cancer. *J Neurooncol*, 1997, **35**, 161-167.
8. Gaspar L, Scott C, Rotman M, 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**, 745-751.
9. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al.— A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases : an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, **70**, 510-514.
10. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al.— Radiosurgery for brain metastases : a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, **46**, 1155-1161.
11. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al.— Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases : a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, **77**, 655-661.
12. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al.— The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, **96**, 17-32.
13. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al.— The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, **96**, 33-43.
14. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al.— The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, **96**, 45-68.
15. Gondi V, Tome WA, Mehta MP.— Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiother Oncol*, 2010, **97**, 370-376.
16. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, 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**, 1665-1672.
17. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al.— Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, **45**, 427-434.
18. Aoyama H, Shirato H, Tago M, 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**, 2483-2491.
19. Aoyama H, Tago M, Kato N, 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**, 1388-1395.
20. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al.— The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, **96**, 71-83.
21. Olson JJ, Paleologos NA, Gaspar LE, et al.— The role of emerging and investigational therapies for metastatic brain tumors : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline of selected topics. *J Neurooncol*, 2010, **96**, 115-142.
22. Suh JH, Stea B, Nabid A, et al.— Phase III study of eflaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 106-114.
23. Leyland-Jones B.— Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 5278-5286.
24. Tomasello G, Bedard PL, de Azambuja E, et al.— Brain metastases in HER2-positive breast cancer : the evolving role of lapatinib. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010, **75**, 110-121.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr G. Jerusalem, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique  
E-mail : g.jerusalem@chu.ulg.ac.be