



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Stratégie globale de prise en charge des métastases cérébrales : une approche multidisciplinaire



Global brain metastases management strategy: A multidisciplinary-based approach

P. Métellus^{a,*,b,c,d}, A. Tallet^{b,e}, F. Dhermain^{b,f}, N. Reyns^g, A. Carpentier^h, J.-P. Spano^{b,i},
 D. Azria^{b,j}, G. Noël^{k,l}, F. Barlési^{b,m}, S. Taillibert^{n,o,p}, É. Le Rhun^{b,q,r,s,t}

^a Département de neurochirurgie, centre hospitalo-universitaire La Timone, AP-HM, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

^b Groupe de réflexion sur la prise en charge des métastases cérébrales (GRPCMaC), 13273 Marseille cedex 09, France

^c Centre de recherche en oncologie et oncopharmacologie (CRO2), faculté de médecine Timone, université Aix-Marseille, 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

^d Inserm U911, faculté de médecine Timone, 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

^e Service d'oncologie-radiothérapie, institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

^f Département d'oncologie-radiothérapie, institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

^g Département de neurochirurgie, hôpital Roger-Salengro, CHRU, rue Émile-Laine, 59037 Lille cedex, France

^h Département de neurologie, hôpital Avicenne, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny cedex, France

ⁱ Département d'oncologie médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^j Département d'oncologie-radiothérapie, centre de lutte contre le cancer Val-d'Aurelle, 208, avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier cedex 5, France

^k Département universitaire de radiothérapie, centre de lutte contre le cancer Paul-Strauss, 3, rue de la Porte-de-l'Hôpital, BP 42, 67065 Strasbourg cedex, France

^l Laboratoire EA3430, fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), université de Strasbourg, 4, rue Kirschleger, 67085 Strasbourg cedex, France

^m Service d'oncologie multidisciplinaire et d'innovation thérapeutique, hôpital Nord, chemin des Bourrely, 13915 Marseille cedex 20, France

ⁿ Département de neurologie 2, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^o Département de radiothérapie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^p Université Pierre-et-Marie-Curie Paris VI, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France

^q Service de neuro-oncologie, département de neurochirurgie, hôpital Roger-Salengro, CHRU de Lille, rue Émile-Laine, 59037 Lille cedex, France

^r Service d'oncologie médicale, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, BP 307, 59020 Lille cedex, France

^s Laboratoire Prism, université Lille 1, bâtiment SN3 1^{er} étage, 59655 Villeneuve d'Ascq cedex, France

^t Inserm U1192, 59655 Villeneuve d'Ascq cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 26 novembre 2014

Accepté le 26 novembre 2014

Mots clés :

Métastases cérébrales

Stratégie globale de traitement

Approche multidisciplinaire

Keywords:

Brain metastases

Global treatment strategy

Multidisciplinary approach

RÉSUMÉ

La prise en charge des métastases cérébrales a évolué ces quinze dernières années et peut faire appel à des stratégies variables incluant des traitements plus ou moins agressifs, parfois combinés, permettant un allongement de la survie et une amélioration de la qualité de vie des patients. La décision thérapeutique est soumise à une réflexion pluridisciplinaire, prenant en compte des facteurs pronostiques établis incluant l'état général des patients, le statut de la maladie extracérébrale, le tableau clinique et radiologique des métastases cérébrales. Nous proposons, dans cet article, une stratégie de prise en charge basée sur l'état des connaissances et des ressources thérapeutiques actuelles.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

ABSTRACT

Brain metastases management has evolved over the last fifteen years and may use varying strategies, including more or less aggressive treatments, sometimes combined, leading to an improvement in patient's survival and quality of life. The therapeutic decision is subject to a multidisciplinary analysis,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.metellus@mail.ap-hm.fr (P. Métellus).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2014.11.009>

1278-3218/© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

taking into account established prognostic factors including patient's general condition, extracerebral disease status and clinical and radiological presentation of lesions. In this article, we propose a management strategy based on the state of current knowledge and available therapeutic resources.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Introduction

Les modalités de prise en charge des métastases cérébrales incluent la chirurgie, la radiothérapie en condition stéréotaxique (radiochirurgie, radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée), la radiothérapie panencéphalique et les traitements systémiques, utilisés seuls ou en association. Le choix du schéma thérapeutique est fonction de plusieurs facteurs relatifs aux données liées à ces métastases (symptomatologie provoquée, menace neurologique, nombre et taille), à la situation du patient (état général, comorbidités) et à la maladie primitive (statut de la maladie extracérébrale). L'analyse de ces facteurs permet de fixer les objectifs thérapeutiques qui tentent d'être un contrôle cérébral maximal pour les patients en situation de contrôle extracérébral, ou un traitement palliatif des symptômes pour les patients dont la maladie extracérébrale conditionne la survie, le but étant de proposer un traitement adapté au patient sans grever le pronostic de survie et/ou la qualité de vie en sous-traitant la maladie cérébrale, ni le soumettre à des traitements agressifs et éprouvants alors que la maladie générale n'est pas contrôlée.

Dans un souci de sélection des patients candidats à l'une ou l'autre des stratégies thérapeutiques, plusieurs classifications pronostiques ont été établies, initialement basées sur une population de patients pour la plupart atteints de métastases cérébrales secondaires à un cancer bronchique non à petites cellules [1,2]. Plus récemment, ces classifications ont été révisées pour aboutir à des classifications spécifiques de chaque type de cancer à l'origine des métastases cérébrales [3]. Ces classifications sont une aide à la décision thérapeutique.

Cet article aborde les différentes situations cliniques pouvant se rencontrer lors de la survenue de métastases cérébrales et détaille,

pour chacune d'entre elles, le raisonnement aboutissant à la décision thérapeutique, avec une démarche méthodique consistant à définir les traitements envisageables au vu de la maladie cérébrale elle-même, et secondairement modulés par les autres facteurs que constituent l'état physiologique du patient et le statut de la maladie extracérébrale (Fig. 1).

2. Traitement envisageables au vu de la maladie cérébrale

2.1. Métastase cérébrale menaçante

S'il existe une métastase cérébrale menaçante sur le plan neurologique (œdème, syndrome d'hypertension intracrânienne), qu'elle soit accompagnée ou non d'autres métastases cérébrales, elle doit autant que possible faire l'objet d'une chirurgie. La chirurgie est aussi à considérer lorsqu'un diagnostic histologique est nécessaire et constitue, par ailleurs, le meilleur traitement pour « lever » un symptôme neurologique.

2.2. Métastase cérébrale unique

S'il s'agit d'une métastase cérébrale unique, elle requiert un traitement local (chirurgie ou radiochirurgie), dans la mesure où celui-ci améliore la probabilité de survie dans cette situation [4–7]. Le seul cancer ne requérant pas de chirurgie en cas de métastase cérébrale unique non menaçante est le cancer bronchique à petites cellules. Il n'y a pas d'étude randomisée comparant chirurgie et radiochirurgie. Les résultats obtenus en termes de contrôle local apparaissent semblables. Le choix thérapeutique est guidé par l'opérabilité, la localisation et la taille de la métastase, la présence de symptômes et/ou d'œdème.

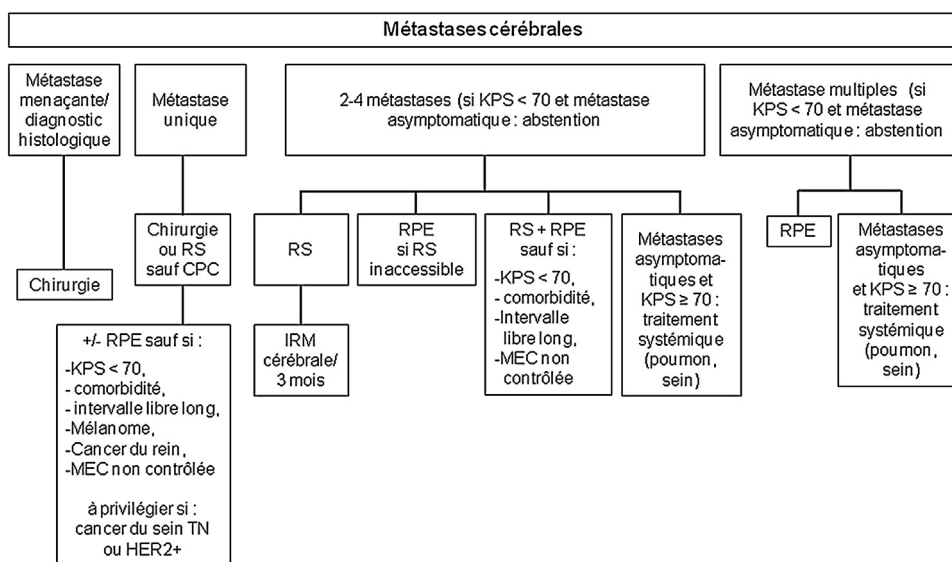


Fig. 1. Stratégie thérapeutique dans la prise en charge des métastases cérébrales. CPC : cancer bronchique à petites cellules ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; KPS : indice de Karnofsky ; MC : métastase cérébrale ; MEC : maladie extracérébrale ; RPE : radiothérapie panencéphalique ; RS : radiothérapie en condition stéréotaxique ou radiochirurgie ; TN : triple négatif.

Le traitement peut être complété parfois par une radiothérapie panencéphalique (qui améliore le contrôle cérébral mais pas la survie) [8–10] et est à discuter en fonction des autres facteurs.

Pour les métastases cérébrales de cancer du sein, un traitement systémique (chimiothérapie et/ou thérapie ciblée et/ou hormonothérapie) après traitement local est recommandé (amélioration de la survie), quel que soit le nombre de métastases cérébrales et le statut de la maladie extracérébrale [11].

2.3. Maladie cérébrale oligométastatique (deux à quatre métastases)

Dans ce cas, le traitement peut faire appel à une radiochirurgie, une radiothérapie panencéphalique, une association des deux ou (avec un faible niveau de preuve et uniquement après discussion multidisciplinaire) un traitement systémique seul si les métastases cérébrales sont asymptomatiques. Le choix entre ces quatre options est fonction des autres facteurs pronostiques.

La radiochirurgie offre un excellent taux de contrôle local (plus de 70%), mais, utilisée seule, ne protège pas de la récurrence dans d'autres sites cérébraux [9,10], le risque de récurrence étant proportionnel au nombre de métastases cérébrales initiales [12].

La radiothérapie panencéphalique seule offre un contrôle local moindre et étroitement dépendant de la taille des métastases cérébrales, sans corrélation avec leur nombre [13,14]. Elle protège des récurrences cérébrales, mais peut entraîner des troubles cognitifs à long terme.

La combinaison de ces deux thérapeutiques offre le meilleur contrôle cérébral, sans impact démontré sur la survie. Si la radiothérapie n'est pas retenue, une surveillance par imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale tous les trois mois est nécessaire.

Les traitements systémiques (avec thérapeutiques ciblées) utilisés seuls ont, dans certains cas, montré une efficacité, que ce soit dans le cancer bronchique non à petites cellules ou dans le cancer du sein, mais avec un important taux de récurrence à 6 mois [15]. Ils ne peuvent être envisagés que lorsqu'il s'agit de métastases cérébrales asymptomatiques et sous certaines conditions représentées par les autres facteurs pronostiques.

2.4. Métastases cérébrales multiples

S'il s'agit de métastases multiples (plus de quatre), bien que certaines équipes se réfèrent à la radiochirurgie, la radiothérapie panencéphalique est préférable dans la mesure où le risque de récurrence à court terme dans l'encéphale devient élevé. Si ces métastases cérébrales sont asymptomatiques, un traitement systémique dans le cancer bronchique non à petites cellules ou dans le cancer du sein est envisageable sous certaines conditions, en particulier, un suivi par IRM cérébrale tous les trois mois afin de vérifier la non-progression des lésions.

La question de l'abstention thérapeutique fait actuellement l'objet d'un essai randomisé concernant les métastases cérébrales secondaires à un cancer bronchique non à petites cellules [16]. La décision est prise en fonction des autres facteurs pronostiques.

3. Modulation de la décision thérapeutique en fonction des autres facteurs pronostiques

Un des facteurs pronostiques les plus puissants est l'indice de Karnofsky [1–3].

3.1. En cas d'indice de Karnofsky inférieur à 70%

Pour les patients ayant un indice de Karnofsky inférieur à 70%, non lié à l'atteinte neurologique elle-même, le pronostic est très

défavorable (durée médiane de survie de moins de 3 mois) [1], le traitement doit être le plus court possible et n'est envisagé qu'en cas de métastase(s) cérébrale(s) symptomatique(s).

S'il existe une métastase cérébrale menaçante, la chirurgie peut être envisagée.

Si cette métastase est unique et symptomatique, elle est traitée par chirurgie ou radiochirurgie et n'est pas suivie de radiothérapie.

En cas de maladie cérébrale oligométastatique symptomatique, le traitement fait appel à une radiochirurgie qui se déroule en une seule fraction pour la radiochirurgie et trois à cinq fractions pour la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée.

Si les métastases cérébrales sont symptomatiques et multiples, une radiothérapie panencéphalique hypofractionnée est indiquée (de 30 Gy en dix fractions).

3.2. En cas d'indice de Karnofsky élevé

Pour les patients ayant un indice de Karnofsky supérieur ou égal à 70%, les autres facteurs pronostiques sont à considérer.

L'âge du patient est un des facteurs pronostiques faisant partie des classifications pronostiques validées les plus utilisées [1,2]. Si on considère les classifications pronostiques spécifiques d'organe, l'âge (de 65 ans ou plus) ne reste pronostique que pour les cancers du poumon. Dans ce cas, un âge avancé donne au patient un pronostic intermédiaire (durée médiane de survie entre 6 et 10 mois selon les autres facteurs). Les patients âgés ont, par ailleurs, souvent des maladies associées.

Ainsi, en cas de métastase cérébrale unique ou de maladie cérébrale oligométastatique, la présence de maladies associées (vasculaires, diabète) fait récuser une radiothérapie panencéphalique après traitement local, en raison du risque accru de développer une neurotoxicité retardée.

L'âge ne modifie pas l'attitude thérapeutique en cas de métastases cérébrales multiples.

Le contrôle de la maladie extracérébrale est un modulateur important de la décision thérapeutique. Ce facteur pronostique (chez les patients ayant un indice de Karnofsky supérieur ou égal à 70%) détermine l'objectif du traitement de la maladie cérébrale, qui est un contrôle cérébral maximal lorsque la maladie extracérébrale est contrôlée.

3.3. En cas de métastase cérébrale unique

Si la maladie extracérébrale est contrôlée, le contrôle cérébral maximal est obtenu avec une radiothérapie panencéphalique à la suite du traitement local. Ces patients ayant une espérance de survie longue (12 mois ou plus) sont exposés au risque de complications cognitives de la radiothérapie [17]. Dans la mesure où la radiothérapie panencéphalique va améliorer de 30 à 50% (selon le traitement local) le risque de récurrence cérébrale (potentiellement pourvoyeuse elle-même de troubles cognitifs) sans modifier la survie, la décision thérapeutique peut être une décision partagée avec le patient. Si une radiothérapie panencéphalique est envisagée, elle est réalisée avec un fractionnement adapté (dose par fraction de moins de 3 Gy) et éventuellement avec protection hippocampique dans le cadre d'un essai (un essai, en France, pour les patientes atteintes de métastase cérébrale unique de cancer du sein [NCT01942980]). D'autres facteurs peuvent intervenir au moment de cette décision :

- l'intervalle libre entre la maladie initiale et la survenue de la métastase cérébrale ; si cet intervalle est élevé, témoin d'une maladie peu agressive, on opte plus facilement pour une abstention de radiothérapie panencéphalique ;
- le cancer primitif ; certaines types histologiques sont à plus haut potentiel de récurrence cérébrale, facteur dont il faut tenir compte

dans la décision; il s'agit, en particulier, des cancers du sein triples négatifs ou surexprimant *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2); de plus, les patientes atteintes de cancer de sein exprimant HER2 sont en situation de contrôle de la maladie extracérébrale lorsque surviennent les métastases cérébrales, le contrôle maximal de la maladie cérébrale pouvant alors avoir un impact sur la survie [18];

- certains cancers sont peu sensibles à une radiothérapie externe en fractionnement classique: les mélanomes et les cancers du rein.

Si la maladie extracérébrale n'est pas contrôlée, la prise en charge de la maladie cérébrale doit tenir compte de la nécessité de reprendre rapidement un traitement systémique et, dans ce cas, la radiothérapie panencéphalique après traitement local est réservée à une éventuelle récurrence. Si le traitement local a consisté en une chirurgie, une radiochirurgie du lit opératoire est proposée par certaines équipes, bien que cette stratégie soit encore en cours d'évaluation. Un cas particulier est représenté par la métastase cérébrale prévalente (c'est-à-dire révélant le cancer primitif) rencontrée préférentiellement dans le cancer bronchique non à petites cellules. Dans ce cas, un traitement local est envisagé, la radiothérapie panencéphalique étant différée à la fin du traitement de la maladie thoracique ou à la récurrence cérébrale.

3.4. En cas de maladie cérébrale oligométastatique

Si la maladie extracérébrale est contrôlée, le raisonnement est le même: le contrôle cérébral maximal est obtenu par une association de radiochirurgie et radiothérapie panencéphalique. Une radiochirurgie seule peut être considérée après décision partagée avec le patient, sachant que le risque de récurrence cérébrale à 6 mois après radiochirurgie est de plus de 30%, réduit de moitié par la radiothérapie panencéphalique (utilisée avec un fractionnement adapté). Un intervalle libre important jouera en faveur d'une radiochirurgie seule.

Si la maladie extracérébrale n'est pas contrôlée, on opte pour une radiochirurgie seule ou un traitement systémique seul dans le cancer bronchique non à petites cellules et dans le cancer du sein si les métastases cérébrales sont asymptomatiques.

3.5. En cas de métastases cérébrales multiples

Si la maladie extracérébrale est contrôlée, une radiothérapie panencéphalique est proposée. La radiothérapie panencéphalique avec *boost* (complément de dose dans les métastases cérébrales) est en cours d'évaluation et n'a pas montré de supériorité en termes de survie.

Si la maladie extracérébrale n'est pas contrôlée, une radiothérapie panencéphalique est proposée ou un traitement systémique si les métastases cérébrales sont asymptomatiques.

4. Indication chirurgicales nouvelles s'intégrant dans la prise en charge globale des métastases cérébrales

L'intérêt de la caractérisation moléculaire de la maladie métastatique est de documenter l'existence au sein de la maladie métastatique d'une potentielle hétérogénéité phénotypique qui peut aider le clinicien dans la définition de sa stratégie. Une étude récente a montré que l'hétérogénéité génétique et phénotypique dans les métastases de cancer du sein expliquait, en grande partie, la résistance aux thérapies ciblées [19]. Par ailleurs, il est bien établi qu'il peut exister une conversion phénotypique moléculaire entre la maladie primitive et métastatique. Duchnowska et al. ont montré,

sur une population de 120 patients, qu'il existait une transformation du statut HER2 dans 14% des cas et du statut hormonal dans 30% des cas [20]. Houssami et al. ont rapporté les résultats d'une méta-analyse réalisée sur la discordance du statut HER2 entre la tumeur primaire et la métastase. Ils ont mis en évidence que le caractère synchrone ou métachrone ainsi que la localisation des métastases étaient significativement corrélés avec la transformation phénotypique [21].

Ainsi, la possibilité de documenter biologiquement la maladie métastatique cérébrale peut se justifier quand le statut moléculaire de la tumeur primitive est inconnu ou insuffisamment documenté. En effet, la documentation biologique de la maladie métastatique est une approche qui peut conduire non seulement à une modification du traitement local cérébral mais aussi à une modification du traitement systémique et donc s'intégrer dans la stratégie thérapeutique globale des patients atteints d'une lésion cancéreuse, soulignant et renforçant le rôle du chirurgien dans cette prise en charge. Dans cette optique, en 2012, une étude pionnière de preuve de concept de phase II randomisée a comparé l'utilisation de thérapies ciblées basées sur le profil moléculaire des tumeurs versus une chimiothérapie conventionnelle dans tous types de cancers en échappement thérapeutique. Cette étude a montré que cette approche était bien tolérée, faisable et compatible avec une pratique clinique de routine [22]. Cependant, si cette étude a montré qu'une telle approche est faisable, il reste à démontrer que le choix d'une cible basée sur le profil moléculaire de la tumeur améliore le pronostic NTS. Ainsi, dans cette perspective, une étude multicentrique française pilotée par le même groupe à rapporter l'intérêt d'un criblage moléculaire par CGH-Array et séquençage à haut débit des cancers du sein métastatiques. Cette approche innovante consiste à identifier dans la maladie métastatique des altérations génomiques pouvant faire l'objet de potentielles thérapies ciblées. Malheureusement, les résultats de cette étude, même s'ils sont prometteurs, ont été décevants, car à ce jour, il n'existe pas suffisamment de thérapies moléculaires efficaces disponibles sur le marché ciblant les altérations génomiques identifiées. Un autre écueil de cette approche est qu'elle n'intègre pas d'autres composantes de la médecine personnalisée comme l'immunothérapie, la modulation de la réparation de l'ADN et l'hétérogénéité intratumorale [23]. Cependant, il est évident que l'avenir du traitement des cancers est le criblage de la maladie tumorale primitive et métastatique dans le but de délivrer à terme un traitement à la carte pour chaque patient. C'est en cela que le chirurgien a un rôle majeur à jouer dans la prise en charge des patients, non seulement en tant qu'acteur du traitement local mais en tant que clinicien impliqué à part entière dans la définition de la stratégie oncologique globale chez ces patients.

5. Conclusion

La prise en charge des métastases cérébrales doit être adaptée à la présentation et au contexte clinique, et variable selon le cancer primitif du fait d'un pronostic différent et de réponses aux traitements variables. Le maître mot est la définition de l'objectif du traitement. Souvent, plusieurs options sont possibles, nécessitant une décision lors de concertations pluridisciplinaires. Les voies d'avenir s'orientent vers les mécanismes sous-tendant la genèse des métastases cérébrales dans un objectif de prévention, ainsi que l'analyse comparative du profil biologique moléculaire des métastases cérébrales, extracérébrales et de la tumeur primitive. En cela, le rôle du chirurgien est renforcé dans la prise en charge de ces patients à la fois en tant qu'acteur du traitement local mais aussi comme clinicien impliqué à part entière dans la définition de la stratégie oncologique chez ces patients.

Déclaration d'intérêts

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

Remerciements

Groupe de travail métastases SNC Anocéf.

Groupe de réflexion sur la prise en charge des métastases cérébrales (GRPCMaC).

Références

- [1] 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.
- [2] Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. 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;70:510–4.
- [3] Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, 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;77:655–61.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Patil CG, Pricola K, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD006121.
- [8] 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.
- [9] Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villà 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.
- [10] 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.
- [11] Niwińska A, Pogoda K, Murawska M, Niwiński P. Factors influencing survival in patients with breast cancer and single or solitary brain metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:635–42.
- [12] Abe E, Aoyama H. The role of whole brain radiation therapy for the management of brain metastases in the era of stereotactic radiosurgery. *Curr Oncol Rep* 2012;14:79–84.
- [13] 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.
- [14] Nieder C, Berberich W, Schnabel K. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:25–30.
- [15] Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras 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.
- [16] Langley RE, Stephens RJ, Nankivell M, Pugh C, Moore B, Navani N, et al. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:e23–30.
- [17] Tallet AV, Azria D, Barlesi F, Spano JP, Carpentier AF, Gonçalves A, et al. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiat Oncol* 2012;7:77.
- [18] Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, et al. Radiotherapy alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 1998;16:3563–9.
- [19] Almendro V, Kim HJ, Cheng YK, Gönen M, Itzkovitz S, Argani P, et al. Genetic and phenotypic diversity in breast tumor metastases. *Cancer Res* 2014;74:1338–48.
- [20] Duchnowska R, Dziadziuszko R, Trojanowski T, Mandat T, Och W, Czartoryska-Arlukowicz B, et al. Conversion of epidermal growth factor receptor 2 and hormone receptor expression in breast cancer metastases to the brain. *Breast Cancer Res* 2012;14:R119.
- [21] Houssami N, Macaskill P, Balleine RL, Bilous M, Pegram MD. HER2 discordance between primary breast cancer and its paired metastasis: tumor biology or test artefact? Insights through meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:659–74.
- [22] Le Tourneau C, Kamal M, Trédan O, Delord JP, Campone M, Goncalves A, et al. Designs and challenges for personalized medicine studies in oncology: focus on the SHIVA trial. *Target Oncol* 2012;7:253–65.
- [23] André F, Bachelot T, Commo F, Campone M, Arnedos M, Dieras V, et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (Safir01/Unicancer). *Lancet Oncol* 2014;15:267–74.