

Les métastases cérébrales du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules: facteurs pronostiques et prise en charge thérapeutique

Brain metastases of non-small cell lung cancer: prognostic factors and management

Saoussen Bacha ^{1,2}, Hela Cherif ^{1,2}, Della Rabaa^{1,2}, Sonia Habibech ^{1,2}, Sana Cheikhrouhou ^{1,2}, Hager Racil ^{1,2}, Naouel Chaouch ^{1,2}, Mohamed Lamine Megdiche^{1,2}, Abdellatif Chabbou ^{1,2}

1: Service de pneumologie 2, hôpital Abderrahmane Mami, Ariana

2: Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Tunisie.

R É S U M É

Introduction : Le pronostic des patients atteints de CBPNPC avec MC est sombre. Le but de notre étude était d'analyser les facteurs pronostiques après survenue de MC et d'évaluer la prise en charge des MC.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective colligeant 100 patients pris en charge pour un CBPNPC avec MC. L'étude de la survie était réalisée selon la méthode de Kaplan Meier. Une analyse univariée était réalisée pour évaluer la valeur pronostique du PS, l'âge, le sexe, le type histologique, les caractéristiques des MC et les modalités thérapeutiques de la tumeur pulmonaire et des MC.

Résultats : L'âge médian était de 57 ans; 94% des patients étaient de sexe masculin. La plupart des patients (85%) avaient un PS de (0-1). Les MC étaient unique dans 54% des cas, symptomatiques dans 40% des cas et synchrones dans 72% des cas. La chirurgie de la tumeur pulmonaire était effectuée chez 5% des patients. La chirurgie de la MC et l'irradiation encéphalique totale (IET) étaient réalisées respectivement chez 13 % et 86% des patients. La survie globale (SG) après le diagnostic du CBPNPC était 13,33 mois. La médiane de SG après le diagnostic de MC était de 10,6 mois. Le traitement chirurgical de la tumeur pulmonaire était le seul facteur associé à une meilleure SG (64,95 mois vs 10,6 mois (p=0,02)).

Conclusion : Seul le traitement chirurgical de la tumeur pulmonaire était associé à une meilleure SG chez les patients ayant un CBPNPC avec MC.

M o t s - c l é s

Tumeur broncho-pulmonaire, métastase cérébrale, pronostic, prise en charge, survie

S U M M A R Y

Background: The prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastasis (BM) is dark. The aim of our study was to analyze the prognostic factors after the onset of BM and to evaluate the current management of BM.

Methods: We conducted a retrospective study that included 100 patients diagnosed with primary NSCLC with BM. Survival was analysed using Kaplan Meier curve. Univariate survival analysis was performed to assess the prognostic value of sex, age, gender, performance status, histologic type, tumor size, BM features and treatment modality of primary lung tumor and BM.

Results: The median age was 57 years; 94% of the patients were male. Most patients (85%) had a PS of (0-1). BM were unique in 54% of cases, symptomatic in 40% of cases and synchronous in 72% of cases. Chemotherapy was administered to 78% of patients; pulmonary tumor surgery was performed in 5% of patients. BM surgery and panencephalic irradiation were performed in 13% and 86% of patients, respectively. The median overall survival after NSCLC diagnosis was 13.33 months. The median overall survival after BM was 10.6 months. The Control of the primary tumor was the only factor associated with better overall survival (64.95 months Vs 10.6 months (p=0.02)).

Conclusion: Pulmonary tumor control with complete surgical excision is predictive of better overall survival in patients with NSCLC and BM.

Key - w o r d s

Broncho pulmonary tumor, brain metastasis, prognosis, management, survival

Le cancer broncho-pulmonaire occupe actuellement la première place en matière de mortalité par cancer et il est le plus grand pourvoyeur des métastases cérébrales (MC) en fait la prévalence des MC dans le CBP est la plus élevée (19,9%) par rapport aux autres cancers (6,9% pour le mélanome; 6,5% pour le cancer rénal; 5,1% pour le cancer du sein et 1,8% pour le cancer colorectal) (1,2). Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic reste sombre avec une médiane de survie globale (SG) d'environ 5 mois (3).

Le but de notre étude était d'analyser les facteurs pronostiques de survie après survenue des MC chez les patients atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNPC) et d'évaluer la prise en charge thérapeutique des MC.

MÉTHODES

Patients:

Critères d'inclusion:

- Patients ayant un CBPNPC confirmé histologiquement durant la période allant de janvier 2009 à décembre 2015.
- Des MC.

Critères d'exclusion :

- Cancer du poumon à petites cellules.
- Cancer broncho-pulmonaire secondaire

Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective. Les informations recueillies à partir des dossiers médicaux des patients comprenaient les données sociodémographiques relatives aux patients, les caractéristiques de la tumeur primitive, le performans status (PS), les symptômes neurologiques, le nombre des MC et les modalités thérapeutiques de la tumeur primitive et des MC. Une tomodensitométrie (TDM) cérébrale ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) étaient pratiquées pour tous les patients pour établir le diagnostic des MC et leurs caractéristiques (nombres, sièges et tailles).

Statistiques: Les données étaient saisies au moyen du logiciel Excel et analysées au moyen du logiciel SPSS version 17.0. Les données de survie étaient étudiées en établissant des courbes de survie selon la méthode de Kaplan Meier. La recherche des facteurs pronostiques de survie était effectuée en analyse univariée (facteur par facteur) en comparant les courbes de survie par le test du Log rank. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification était fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population

Cent patients étaient inclus. L'âge médian des patients était de 57 ans. La majorité des patients était de sexe masculin (94%). Le PS était <2 chez la majorité des patients (85%). Le CBPNPC était classé stade IV dans

tous les cas. L'adénocarcinome était le sous type histologique le plus fréquent (74% des cas). Les caractéristiques cliniques de la population sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1: Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	valeur	
Médiane d'âge	57 ans	-
Sexe		
Masculin	94 cas (94%)	94%
Féminin	6 cas (6%)	6%
Tabagisme		
Oui	90 cas	90%
Non	10 cas	10%
PS		
0-1	85 cas	85%
≥ 2	15 cas	15%
Type histologique		
Adénocarcinome	74 cas	74%
Carcinome épidermoïde	15 cas	15%
Carcinome non microcellulaire	11 cas	11%

Les MC étaient asymptomatiques chez 60% des patients. Pour les patients symptomatiques, les modes de révélation les plus fréquents étaient l'hypertension intracranienne (18%), les crises convulsives (8%) et le déficit neurologique (6%). Les MC étaient uniques dans 56% des cas. Parmi les 56 patients ayant une MC unique, 13 étaient opérés. Les MC étaient infracentimétriques dans 41% des cas. L'apparition des MC était objectivée dans 11% et 26% des cas respectivement à la fin de la première et de la deuxième ligne de chimiothérapie. Les autres sites métastatiques étaient respectivement l'os (35%), les surrénales (29%) et le foie (26%).

Elles étaient synchrones dans 72 % des cas, 28% des patients n'avaient pas de métastases extracérébrales. Cinq patients (5%) avaient subi une exérèse de la tumeur primitive pulmonaire.

Soixante-dix huit patients (78%) avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie. Les caractéristiques des MC sont résumées dans le tableau 2.

Traitements spécifiques des MC:

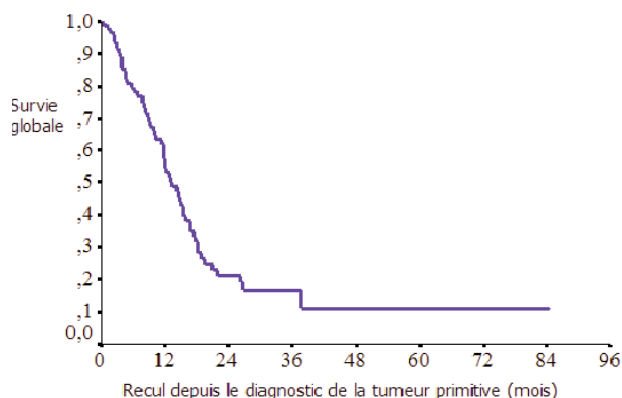
Sept patients (7%) avaient subi une résection neurochirurgicale suivie d'une irradiation encéphalique totale (IET), et 6 avaient subi une résection neurochirurgicale seule. En revanche, 86 % des patients avaient reçu une radiothérapie cérébrale seule. Il s'agissait d'une IET dans tous les cas. La radiothérapie stéréotaxique n'était pas pratiquée en raison de sa non disponibilité dans notre centre hospitalier.

La médiane de SG était de 13,33 mois avec un intervalle de confiance IC à 95% [10,51-16,16] (Figure 1).

Tableau 2 : Caractéristiques des métastases cérébrales

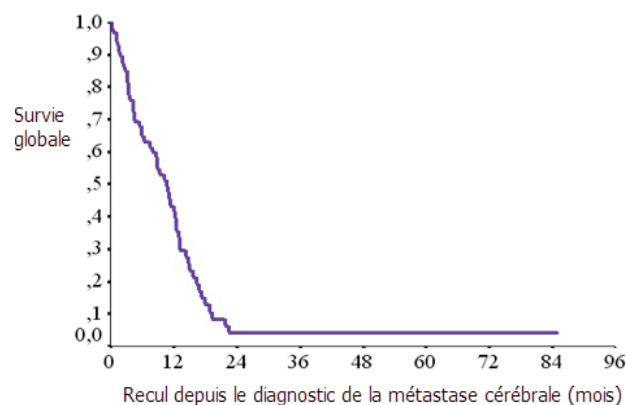
	Valeurs	
Circonstance de découverte		
Fortuite	60 cas	60%
Symptomatique	40 cas	40%
Découverte de la MC		
Synchrone	72	72%
Métachrone	28	28%
Nombre de MC		
1	56 cas	56%
≥ 2	44 cas	44%
Taille des MC		
<1 cm	41 cas	41%
1- 6 cm	44 cas	44%
> 6 cm	15 cas	15%
Métastases extracérébrales		
Oui	72 cas	72%
Non	28 cas	28%
Siège des métastases extra cérébrales		
Foie	26 cas	26%
Surrénales	29 cas	29%
Os	35 cas	35%
Pleurale	16 cas	16%
Rénale	11 cas	11%
Autres	31 cas	31%
Moyens thérapeutiques des MC		
Chirurgie seule	6 cas	6%
Chirurgie + IET	7 cas	7%
IET seule	86 cas	86%
Traitement symptomatique seul	1 cas	1%

cm: centimètre - MC: métastase cérébrale; IET: irradiation encéphalique totale

**Figure 1:** Courbe de survie globale après le diagnostic du CBNPC

Les probabilités de survie à 6 mois à 1 an et à 2 ans étaient respectivement à 78%, 56% et 21%. La médiane de SG après le diagnostic de MC était de 11,6 mois avec un IC à 95% [8,31-12,89] (Figure 2).

Les probabilités de survie à 6 mois, à 1 an et à 2 ans étaient respectivement 64%, 43% et 4%. Seul le traitement chirurgical de la tumeur pulmonaire primitive était significativement associé à une meilleure SG (64,95 mois versus 10,6 mois ($p=0,02$) (Tableau 3).

**Figure 2 :** Courbe de survie globale après le diagnostic de métastase cérébrale**Tableau 3 :** Survie globale en fonction des caractéristiques cliniques et thérapeutiques

	Médiane de SG (Mois)	p
Age		
<65	10,3	0,31
≥65	10,6	
Sexe		
Femme	4,43	0,36
Homme	10,93	
PS		
0-1	10,93	0,27
≥2	3,23	
Type histologique		
Epidermoïde	8,73	0,97
Adénocarcinome	10,93	
Autres	12,27	
Taille tumorale (T)		
T1, T2	13,10	0,15
T3	10,6	
T4	8,73	
Métastases extra cérébrales		
Oui	10,6	0,19
Non	12,27	
Statut neurologique		
Asymptomatique	9,4	0,29
Symptomatique	12,27	
MC synchrone		
Oui	12,03	0,55
Non	8,8	
Nombre de MC		
1	10,93	0,86
≥ 2	10,6	
Diamètre de la plus grande MC		
≥1cm	8,73	0,56
<1cm	12,43	
Modalités thérapeutiques de la tumeur primitive		
Chimiothérapie	10,6	0,02
Chirurgie	64,95	
SS	8,03	
Modalité thérapeutique de la MC		
IET	10,3	0,07
Chirurgie	12,17	
Chirurgie + IET	13,07	

SG: survie globale; SSP: survie sans progression; SS: soin de support ; MC: métastase cérébrale ; cm: centimetre ; IET : irradiation encéphalique totale

DISCUSSION

Notre étude avait montré que seule la chirurgie de la tumeur pulmonaire primitive était significativement associée à une meilleure SG dans le CBPNPC avec MC. Plusieurs études étaient menées dans le but d'identifier les principaux facteurs pronostiques du CBPNPC après MC et de définir des sous-groupes des patients de pronostics différents afin d'adapter les traitements et d'améliorer la prise en charge des MC.

Les principaux scores publiés à ce jour étaient établis rétrospectivement à partir des bases des données des patients présentant des MC de primitifs variés, et seul le plus récent avait tenté d'isoler les différents facteurs pronostiques en fonction du type de cancer primitif (4,5-10). Ces scores pronostiques sont basés sur l'âge, le Karnofsky Prognostic Score (KPS), le contrôle de la tumeur primitive, les métastases extracérébrales (oui vs non), le nombre de MC et le volume de la plus volumineuse MC (5,8,11-18). La médiane de SG après le diagnostic de MC dans notre étude se rapprochait des séries publiées dans la littérature soit 10,6 mois vs 3 à 16 mois dans la littérature (19-27). Notre étude confirme également que les patients longs survivants (SG $\geq$ 2 ans) étaient rares et ne représentaient que 2 % avec une probabilité de survie à 2 ans de 4,7%. Selon les séries, seuls 5 à 20 % des patients vivaient jusqu'à 2 ans et 2 à 2,5 % jusqu'à 5 ans (17-20, 28-31). L'âge ne s'est pas avéré un facteur pronostique de SG après survenue de MC dans notre étude. Dans une revue des études publiées entre 1991 et 1997 sur le pronostic du CBPNPC avec MC, Penel P et al avaient relevé 9 études portant sur l'âge dont seules deux études avaient mis en évidence une association significative entre l'âge et la SG (32). Un âge inférieur à 65 ans était un facteur de bon pronostic faisant partie des classifications pronostiques validées les plus utilisées (4,6,7). Si on considère les classifications pronostiques spécifiques d'organe, l'âge $\geq$ 65 ans ne reste un facteur pronostique que pour le cancer du poumon. Un âge avancé donne au patient un pronostic intermédiaire (médiane de SG entre 6 et 10 mois) (32). Le PS est l'un des facteurs pronostiques les plus admis dans la littérature. La plupart des auteurs avaient évalué le PS selon l'échelle de Karnofsky et stratifiées les patients en deux groupes l'un KPS $<$ 70 et l'autre KPS $\geq$ 70. Un KPS $\geq$ 70 est considéré comme un facteur de bon pronostic inclus dans plusieurs scores pronostiques et dans plusieurs études (5-7). L'absence des symptômes neurologiques était associée à une meilleure SG dans la littérature (19). Les patients asymptomatiques avaient des lésions cérébrales plus petites, un bon PS leur permettant de bénéficier d'un traitement actif de la MC (23). Cependant, comme notre étude, Kim et al n'avaient pas objectivé de différence statistiquement significative de SG chez les deux groupes des patients (asymptomatique vs symptomatique), mais leur étude n'avait inclut que 7 patients symptomatiques (33).

Toutefois, il est recommandé de détecter les MC avant l'apparition des symptômes (34,35). L'existence des métastases extracérébrales n'avait de valeur pronostique péjorative que dans le cancer broncho-pulmonaire. Ce n'est pas le cas dans les cancers du sein, mélanomes, les cancers du rein et les cancers digestifs (32). Il en résulte qu'un traitement agressif des MC soit récusé en cas d'évolution métastatique extracérébrale. Contrairement à notre étude, plusieurs études avaient noté le mauvais pronostic de la présence des métastases extracérébrales (26,36-39). L'absence des métastases extracérébrales était associée à une survie à long terme (28).

Le nombre des MC était inclus dans 2 scores pronostiques le score index for radiosurgery (SIR) et le graded prognostic assessment (GPA) (7,8). Plusieurs études avaient montré que les patients avec une MC unique ou oligométastatiques avaient un pronostic plus favorable avec une médiane de SG de 12 à 31 mois (40-42). Comme notre étude, Jacot et al., Kaul et al. avaient rapporté que le nombre de MC n'était pas un facteur indépendant de survie (24,43). Par contre le nombre de MC était un critère d'éligibilité à une résection chirurgicale qui en contrôlant la MC pourrait améliorer la SG.

Plusieurs études avaient confirmé la valeur pronostique du contrôle de la tumeur pulmonaire primitive (24-26). Dans notre étude, la chirurgie de la tumeur pulmonaire avait permis un contrôle de la tumeur primitive chez tous les patients, et était associée à une meilleure SG (64,95 mois vs 10,6 mois (p=0,02)).

Dans le CBPNPC métastatique, 30 à 40% des MC sont synchrones. Un intervalle long entre le diagnostic de la tumeur primitive et de la MC témoigne d'une maladie peu agressive et est associé à un meilleur pronostic pour plusieurs types de cancer (31). Toutefois ceci n'était pas retrouvé dans le cancer broncho-pulmonaire dans plusieurs études comme dans notre étude (19,21). Par contre une étude menée par Gong et al sur 209 patients atteints de CBPNPC avec MC avait montré qu'un intervalle supérieur à un an entre le diagnostic de CBPNPC et de la MC était de meilleur pronostic (20). Les MC sont de découverte symptomatique dans 85% des cas (19). Le mode d'installation est brutal dans presque la moitié des cas, par exemple à l'occasion d'une crise comitiale partielle ou plus rarement d'une hémorragie intratumorale. Dans l'autre moitié des cas, le début est progressif et la symptomatologie est dominée par des céphalées, volontiers matinales, associées aux autres signes d'HTIC (nausées, vomissements, somnolence) dans la moitié des cas. Les déficits focaux, également fréquents, dépendent des zones cérébrales atteintes. Les troubles cognitifs se rencontrent dans plus de 65 % des cas, avec des troubles mnésiques (60 %) et des troubles des fonctions exécutives (30-40%) (44,45). Pourtant responsables d'une dégradation de la qualité de vie, ces troubles sont probablement sous-évalués en raison de l'absence d'évaluation neuropsychologique systématique

des patients. Dans notre étude les MC étaient symptomatiques dans 40% des cas. Les modes de révélation les plus fréquents étaient l'hypertension intracrânienne (18%), les crises convulsives (8%) et le déficit neurologique (6%). La valeur pronostique de l'absence des symptômes neurologiques avait suscité peu d'attention. Deux études comparant la SG chez les patients symptomatiques et asymptomatiques menées sur des patients atteints de CBPNPC avec MC avaient noté que l'absence des symptômes neurologiques était associée à une meilleure SG (19). A noter que les patients asymptomatiques avaient des lésions cérébrales plus petites, un bon PS leur permettant de bénéficier d'un traitement actif de la MC (23). Par contre comme notre étude une étude similaire menée par Kim et al. n'avait pas objectivé de différence significative de la SG chez les deux groupes des patients, mais leur étude n'avait inclus que sept patients symptomatiques (46).

L'impact favorable de la chirurgie sur la SG comparativement à l'irradiation encéphalique était bien documenté dans plusieurs essais randomisés; en particulier en cas de MC unique et si la maladie extraneurologique est contrôlée (48,49-51). Soulignons que la plupart des essais ne concernent pas exclusivement les MC du CBPNPC qui restent cependant en proportion importante dans ces études en raison de leur fréquence. Dans notre étude les patients qui avaient bénéficié d'une chirurgie de la MC avaient une survie comparable à celle des patients traités par l'IPE seule. L'association chirurgie et IPE avait amélioré la médiane de SG mais la différence n'était pas significative. Une étude randomisée plus récente n'avait cependant pas retrouvé de bénéfice de la chirurgie de la MC sur la SG (38). Cette différence avec les études précédentes pourrait être due à l'inclusion d'une plus grande proportion de patients avec des MC multiples de moins bon pronostic. C'est pourquoi l'identification des facteurs pronostiques avait permis de mieux définir les indications de cette chirurgie (53). Elle est d'autant plus bénéfique que le patient est en bon état général (index de Karnofsky ≥ 70), jeune (≤ 65 ans), que la maladie systémique est bien contrôlée et que le cerveau est le seul site métastatique. Cette situation idéale n'est rencontrée au mieux que dans 20 à 30 % des cas. La radiothérapie cérébrale est la base du traitement des MC multiples. L'IET est un traitement simple à mettre en œuvre, et en général, bien tolérée à la phase aiguë. Il permet une amélioration clinique dans 60 à 80 % des cas (54). En revanche, l'IET augmente faiblement la SG (médiane de 3 à 6 mois) qui dépend de l'évolution de la maladie systémique chez plus de la moitié des patients. Le problème majeur de ce traitement est sa toxicité retardée pour le système nerveux central. Cette toxicité se manifeste dans les cas les plus graves par une démence globale accompagnée en imagerie par une leucopathie diffuse (55). C'est pourquoi il est recommandé pour les patients ayant une espérance de

vie supérieure à un an d'étaler la dose en préférant un schéma délivrant 40 Gy en 20 séances et quatre semaines. Dans les autres cas, l'IET délivrant 30 Gy en dix séances reste le traitement de choix pour le contrôle symptomatique des MC multiples chez des patients ayant un cancer évolué et une espérance de vie inférieure à un an. En cas de récurrence après IET, la majorité des patients sont dans un contexte polymétastatique avancé, de mauvais pronostic à court terme. Dans les rares cas où la maladie systémique est bien contrôlée, une réirradiation était proposée par certains auteurs, avec des doses faibles de 15 à 20 Gy en petites fractions de 1,8 à 2 Gy (56-58). Malgré des taux de réponse de l'ordre de 40 % dans des petites séries rétrospectives, le risque de radionécrose doit orienter vers d'autres traitements. L'irradiation encéphalique post opératoire après chirurgie d'une MC unique améliore le contrôle local (récidive locale dans le cerveau et probabilité de mourir de la maladie cérébrale), mais elle n'améliore pas la SG (54). Malgré la toxicité potentielle de l'IET, ces données incitent à associer la radiothérapie à la chirurgie, en privilégiant des schémas d'irradiation plus étalés pour diminuer le risque de démence postradique chez ces patients potentiellement longs survivants.

Notre étude a l'avantage d'être parmi les études peu nombreuses qui s'étaient intéressées à l'étude des facteurs pronostiques du CBPNPC avec MC. Toutefois, cette étude présente des limites en rapport essentiellement avec son caractère rétrospectif. Une évaluation neurologique spécialisée de l'effet des différents moyens thérapeutiques des MC n'était pas réalisée.

CONCLUSION

L'exérèse chirurgicale complète de la tumeur primitive était le seul facteur associé à une meilleure SG mais cette situation est rare en pratique courante car le CBPNPC est découvert dans la majorité des cas aux stades avancés. Le choix des modalités thérapeutiques doit reposer sur une décision multidisciplinaire.

REFERENCES

- Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neuro Oncol* 2005;75(1):5-14.
- Fabi A, Felici A, Metro G, Mirri A, Bria E, Telera S, et al. Brain Metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:10.
- Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78:1781-8.
- 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(4):795-803.
- Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruiz S, Vanderlineden B, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):218-24.
- Rades D, Dunst J, Schild SE. A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2008;184:251-5.
- Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other index for patients with brain metastases: an analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):510-4.
- Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, De Morais Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(5):1155-61.
- 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 4259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(3):655-61.
- 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(4):419-25.
- Golden DW, Lamborn KR, Dermott MW, Kunwar S, Wara WM, Nakamura JL, et al. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *J Neurosurg* 2008;77-86.
- Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6207-19.
- Ampil F, Calditto G, Milligan S, Mills G, Nanda A. The elderly with synchronous non-small cell lung cancer and solitary brain metastasis: does palliative thoracic Radiotherapy have a useful role? *Lung Cancer* 2007;57(1):60-5.
- Chaubet HM, Besse B. Métastases cérébrales des cancers bronchiques non à petites cellules : traitement systémique. *Bull Cancer* 2013;100(1):95-8.
- Quan AL, Videtic GM, Suh JH. Brain metastases in small cell lung cancer. *Oncology* 2004;18(8):961-72.
- Besse B, LeMoulec S, Senellart H, Mazières J, Barlesi F, Dansin E, et al. Final overall survival results of a non-comparative phase II study of bevacizumab plus first-line chemotherapy or second-line erlotinib (E) in non-squamous NSCLC patients with asymptomatic untreated brain metastases. *J Clin Oncol* 2013;31(1):8059.
- Lang EF, Slater J. Metastatic brain tumors. Results of surgical and non-surgical treatment. *Surg Clin North Am* 1964;44:865-72.
- Posner JB. Neurological complications of systemic cancer. *Med Clin North Am* 1971;55(3):625-46.
- Sanchez J, Sojo Gonzalez MA, Montero MV, Perez Calvo MC, Vicente MJ, Valle MH. Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis. Survival and prognostic factors. *Lung Cancer* 2009;63(1):140-5.
- Gong X, Zhou D, Liang S, Zhou C. Analyses of prognostic factors in cases of non-small cell lung cancer with multiple brain metastases. *Oncol Targets Ther* 2016;9:977-83.
- Ali A, Goffin MD, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol* 2013;20(4):300-6.
- Antoni D, Clavier JB, Truntzer P, Pop M, Shumacher C, Lefebvre F, et al. Facteurs pronostiques de prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales : analyse rétrospective de 777 cas. *Cancer Radiother* 2013;17:337-48.
- Agboola O, Benoit B, Da Silva V, Lesiuk H, Gonsalves C. Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;42(1):155-9.
- Kaul D, Angelidis A, Budach V, Ghadjar P, Kufeld M, Badakhshi H. Prognostic indices in stereotactic radiotherapy of brain metastases of non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2015;10:244.
- 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(4):419-25.
- Fujita A, Fukuoka S, Takabatake H, Tagaki S, Sekine K. Combination chemotherapy of cisplatin, ifosfamide, and irinotecan with rhG-CSF support in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *Oncology* 2000;59(4):291-5.
- Kaba SE, Kyritsis AP, Hess K, Yung WK, Mercier R, Dakhil S, et al. Chemotherapy for the treatment of recurrent metastatic brain tumors. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1063-70.
- Chao ST, Barnett GH, Liu SW, Reuther AM, Toms SA, Vogelbaum MA, et al. Five-year survivors of brain metastases: a single institution report of 32 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):801-9.
- Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, Cho KH. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 2000;17(4):279-86.
- Niemiec M, Glogowski M, Tycsepaniak D, Wierzbowski M, Epka LK. Characteristics of long-term survivors of brain metastases from lung cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2011;16(2):49-53.
- Kondziolka D, Martin JJ, Flickinger JC, Friedland DM, Brufsky AM, Baar J, et al. Long-term survivors after gammaknife radiosurgery for brain metastases. *Cancer* 2005;104(12):2784-91.
- Penel N, Brichet A, Prevost B, Duhamel A, Assaker R, Dubois F, et al. Prognostic factors of synchronous brain metastases from lung cancer. *Lung cancer* 2001;33(2):143-54.
- Shi AA, Digumarthy SR, Temel JS, Halpern EF, Kuester LB, Aquino SL. Does initial staging or tumor histology better identify asymptomatic brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol* 2006;1:205-10.
- Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P, Wouters EFM, Tenvelde GPM. MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis and treatment? *Lung Cancer* 2003;42:189-93.
- American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2996-3018.
- Gelber RD, Larson M, Borgelt BB, Kramer S. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer* 1981;48:1749-53.
- 37- Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenhozh, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78(7):1470-6.
- Chan RC, Steinbok P. Solitary cerebral metastasis: The effect of

- craniotomy on the quality and the duration of survival. *Neurosurgery* 1982;11(2):254-7.
39. Collaud S, Stahel R, Inci I, Hillinger S, Schneider D, Kestenholz P, et al. Survival of patients treated surgically for synchronous single-organ metastatic NSCLC and advanced pathologic TNM stage. *Lung Cancer* 2012;7(3):234-8.
 40. Maclean J, Fersht N, Singhera M, Hillinger S, Schneider D, Kestenholz P, et al. Multidisciplinary management for patients with oligometastases to the brain: results of a 5 year cohort study. *Radiat Oncol* 2013;8:156.
 41. Gray PJ, Mak RH, Yeap BY, Cryer SK, Sher DJ, Swanson SJ, et al. Aggressive therapy for patients with non-small cell lung carcinoma and synchronous brain-only oligometastatic disease is associated with long-term survival. *Lung Cancer* 2014;85(2):239-44.
 42. Jacot W, Quantin JM, Boher JM, Andre F, Morceau L, Gainet M, et al. Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: a multicentric AERIO analysis of prognostic factors. *B J Cancer* 2000;84(7):903-9.
 43. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:1289-94.
 44. Jacot W, Quantin JM, Boher JM, Andre F, Morceau L, Gainet M, et al. Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: a multicentric AERIO analysis of prognostic factors. *B J Cancer* 2000;84(7):903-9.
 45. Kelly K, Bunn PA. It is time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 1998;20:85-91.
 46. Kim SY, Kim JS, Park HS, Cho MJ, Kim JO, Kim JV, et al. Screening of brain metastasis with limited magnetic resonance imaging (MRI): clinical implications of using limited brain MRI during initial staging for non-small cell lung cancer patients. *J Korean Med Sci* 2005;20:121-6.
 47. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:1289-94.
 48. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastasis to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322:494-500.
 49. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk, Padberg GW, Voolmen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33(6):583-90.
 50. Taillibert S, Le Rhun É. Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. *Cancer Radiother* 2015;19:3-9.
 51. Tendulkar RD, Liu SW, Barnett GH, Vogelbaum MA, Tom SA, Jin T, et al. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):810-7.
 - 52- 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(4):711-7.
 - 53- Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(8):1289-94.
 - 54- Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006;24:1295-304.
 - 55- Kurup P, Reddy S, Hendrickson FR. Results of re-irradiation for cerebral metastases. *Cancer* 1980;46:2587-9.
 - 56- Wong WW, Schild SE, Sawyer TE, Shaw EG. Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:585-90.
 - 57- Loeffler JS, Kooy HM, Wen PY, Fine HA, Cheng CW, Mannarino EG, et al. The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Clin Oncol* 1990;8(4):576-82.
 - 58- Arbit E, Wronski M, Burt M, Galicich JH. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with non-small cell lung cancer. *Cancer* 1995;76:765-73.
 - 59- Hazuka MB, Burleson WD, Stroud DN, Leonard CE, Lillehei KO, Kinzie JJ. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:369-73.
 - 60- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin RJ, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485-9.