

# Prise en charge des métastases cérébrales

*Yazid Belkacémi*

# IAEA

الوكالة الدولية للطاقة الذرية

国际原子能机构

International Atomic Energy Agency

Agence internationale de l'énergie atomique

Международное агентство по атомной энергии

Organismo Internacional de Energía Atómica



# Prise en charge des métastases cérébrales...



...Multidisciplinaire !

# Multidisciplinaire

- ❖ **Traitement local**
  - Chirurgie
  - Radiothérapie (totale et/ou focalisée)
- ❖ **Traitement local et général**
  - Cytotoxiques
  - Radiosensibilisateurs
  - Modificateurs de l'environnement T
- ❖ **Particularité HER2**
  - Incidence
  - La BHM
  - La prévention

# Sélection des patientes et traitement local

- ❖ **Métastases multiples ?  
nombre, site..**
- ❖ **Age**
- ❖ **EG**
- ❖ **Métastases viscérales...**



# RECURSIVE PARTITIONING ANALYSIS (RPA) OF PROGNOSTIC FACTORS IN THREE RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP (RTOG) BRAIN METASTASES TRIALS

LAURIE GASPAR, M.D.,\* CHARLES SCOTT, M.S.,† MARVIN ROTMAN, M.D.,‡  
SUCHA ASBELL, M.D.,§ THEODORE PHILLIPS, M.D.,¶ TODD WASSERMAN, M.D.,#  
W. GILLIES MCKENNA, M.D., Ph.D.\*\* AND ROGER BYHARDT, M.D.††

\*Wayne State University, Detroit, MI, †RTOG Headquarters, Philadelphia, PA, ‡SUNY, Brooklyn, NY, §Temple University, Albert Einstein Medical Center, Philadelphia, PA, ¶UCLA, San Francisco, CA, #Washington University-Mallinckrodt Institute of Radiology, St. Louis, MO, \*\*Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, and ††Medical College of Wisconsin-Zablocki VA Hospital, Milwaukee, WI

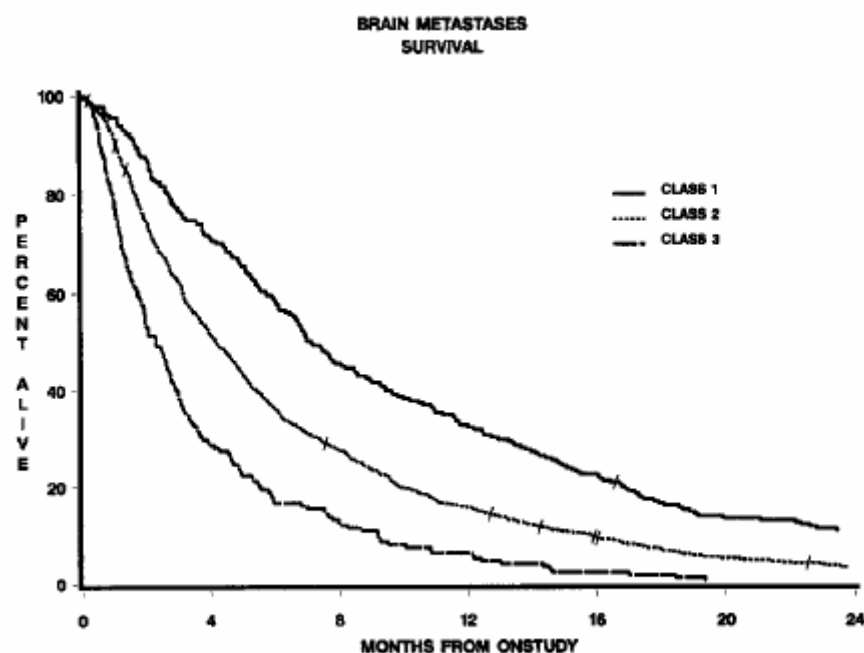
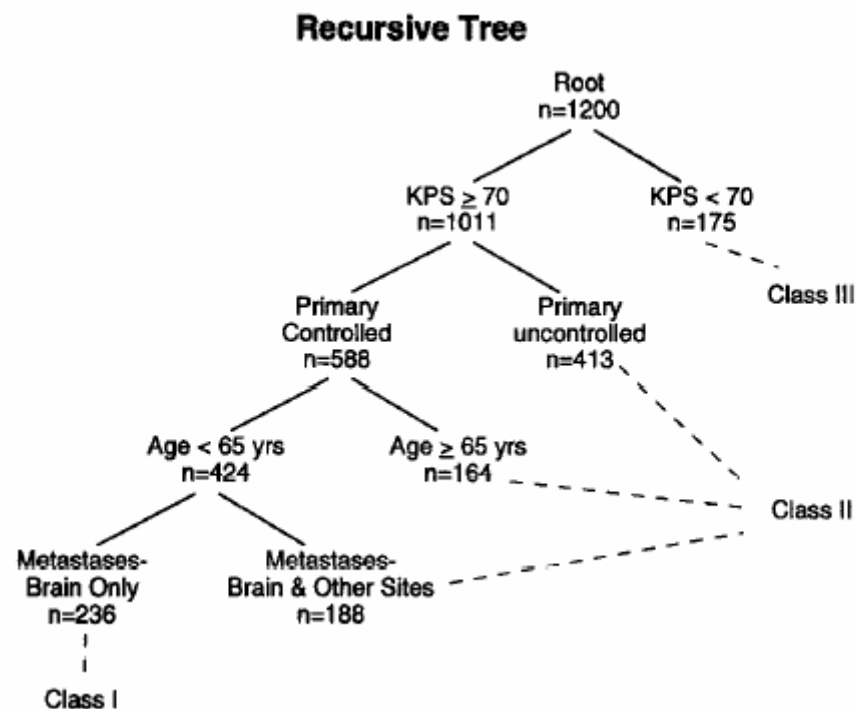


Fig. 3. Survival curves for Class I, II, III.



Radiothérapie encéphalique en totalité

## Radiothérapie vs. Chirurgie+RT

- Essai randomisé (Patchell et al., 1990)
- 48 patients - 36 Gy - 10 fractions
- Récidive in situ : 52 % vs. 20 % ( $p < 0,02$ )
- Médiane de temps sans récurrence : 21 vs. 59 semaines ( $p < 0,0001$ )
- Médiane de survie : 15 vs. 40 semaines ( $p < 0,0001$ )

## Radiothérapie vs. Chirurgie +RT

Essai randomisé (Noordijk et al., 1994)

- 66 patients - 40 Gy - 10 fractions
- Médiane de survie : 6 vs. 10 mois ( $p = 0,04$ )
- Importance de l'âge (60 ans) ( $p = 0,003$ )
- Principaux facteurs pronostiques : bon indice de performance, métastase unique, contrôle de la maladie extra-cérébrale

# Métastases multiples

- ❖ Irradiation de l'encéphale en totalité
- ❖ Dose : 30Gy en 10f
- ❖ Bonne tolérance aiguë sous corticoïdes
- ❖ Amélioration clinique dans 60 à 80% :
  - Délai de réponse variable**
  - Pas d'augmentation de survie**

## Les métastases multiples $\leq 3$

### ❖ RT encéphale en totalité

➤ Chirurgie hors CI > RT seule

*Mintz, Cancer, 1996*

➤ CH + RT encéphale en totalité > CH seule

Evolution locale : 18% vs 70%                      p < 0,001

Survie :    ns

*Patchell, JAMA, 1998*

→ Effets : maladie résiduelle et micrométastatique

→ Dose :  $\geq 30$  Gy (40 Gy en 20 fractions)

## Chirurgie vs. chirurgie + radiothérapie

- Essai randomisé (Patchell et al., 1998)
- 95 patients - métastase unique complètement réséquée
- Récidive in situ : 46 % vs. 10 % ( $p < 0,001$ )
- Récidive ailleurs dans le cerveau : 37 % vs. 14%
- ( $p < 0,01$ )
- Décès de cause neurologique : 44 % vs. 14 %
- ( $p = 0,003$ )
- Médiane de survie : 43 vs. 48 semaines
- ( $p = 0,39$ )

# La radiochirurgie

- ❖ Délivre une dose élevée : 10 à 25Gy en 1f par de multiples fx convergents dans un volume limité
- ❖ Induit « une radionécrose thérapeutique »
- ❖ Peut être associée à la RT de l'encéphale en totalité (maladie micrométastatique)



# AVANTAGES DE LA RC / RTE

- Efficacité de la RC dans les métastases résistantes à la RTE conventionnelle fractionnée (rein, mélanome, sarcome....)
- Durée de traitement plus courte (24 à 48 heures versus 2 à 4 semaines)
- Possibilité de traiter de façon itérative les nouvelles localisations
- Possibilité de traiter les patients déjà irradiés par RTPC
- Evite complications cognitives tardives, de RTE chez survivants à long terme ?

## AVANTAGES DE LA RC/CHIR

- Contrôle local équivalent
- Morbidité moindre
- Durée d'hospitalisation plus courte
- Technique non invasive → meilleur confort de traitement
- Permet de traiter les métastases situées en zone fonctionnelle ou profonde

# LES LIMITES DE LA RADIOCHIRURGIE

- Lésion > 3 cm
- > 3 lésions
- Micrométastases
  - place de la RTE associée ?
  - place de la CT associée ?
- Traitement hyperfocal devant s'intégrer dans une prise en charge oncologique globale

## Radiochirurgie vs. radiochirurgie + radiothérapie panencephalique

- **Survie :**

**Pirzall 1998 :**

**1 an : 30 % vs. 19% ( $p < 0,05$ )**

**2 ans : 14% vs. 8% ( $p = 0,75$ )**

**Sneed 1999:**

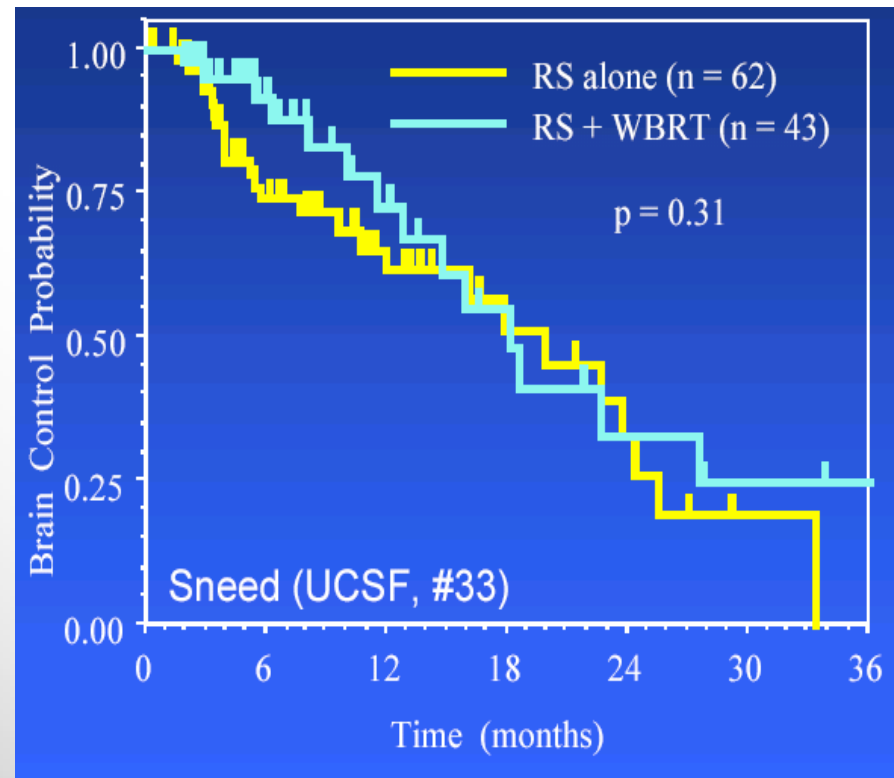
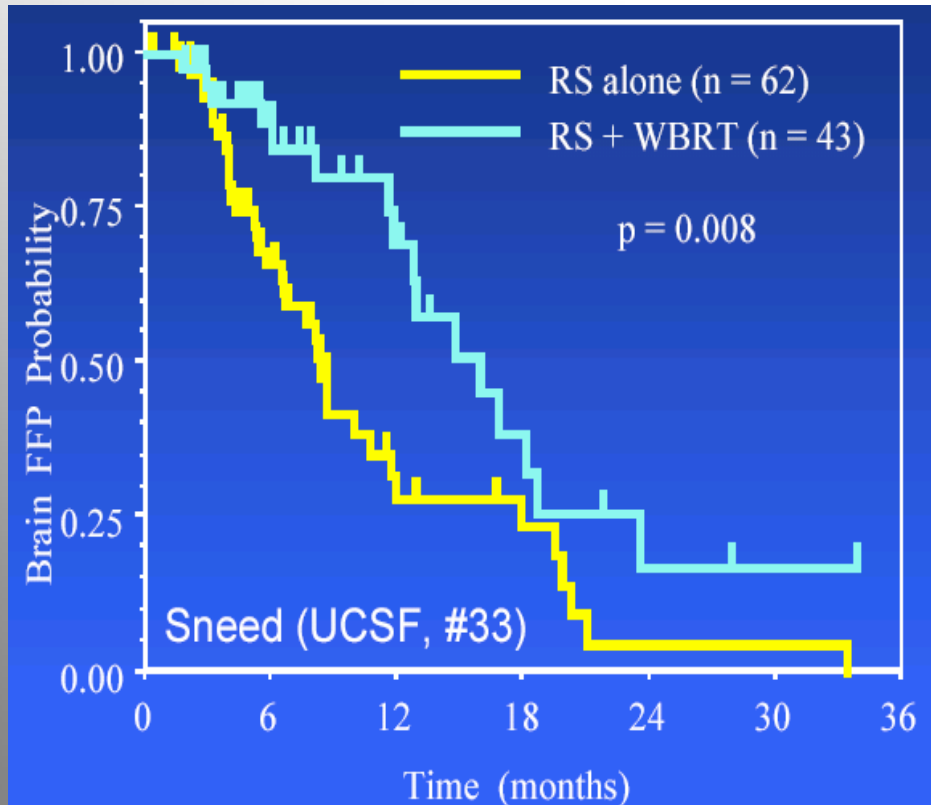
**1 an : 48% vs 46%**

**18 mois : 31% vs. 27% ( $p = 0,8$ )**

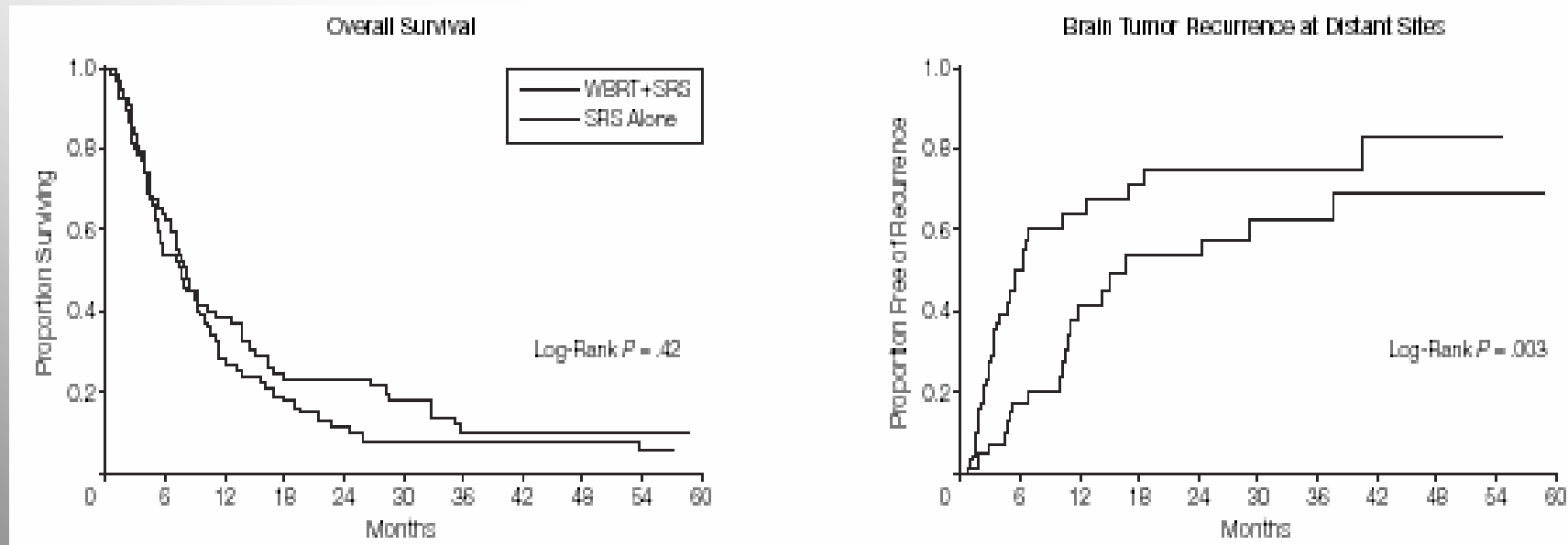
## Radiochirurgie vs. radiochirurgie + radiothérapie panencephalique

- Contrôle local:
  - Flickinger 1994 :
    - 2 ans 81% vs. 53% (p = 0,004)
  - Shirato 1997 : pas de différence

# Radiochirurgie vs. radiochirurgie + radiothérapie panencéphalique



## Radiochirurgie vs. radiochirurgie + radiothérapie panenc



**Aoyama et al.**

## Radiothérapie panencéphalique + radiochirurgie vs. radiothérapie panencephalique

- Essai de phase III (*Konziolka et al., IJROBP 1999*)  
14 patients 30 Gy/12 fractions  
13 patients 30 Gy/12 fractions + radiochirurgie  
Médiane de récurrence :  
6 mois vs. 36 mois ( $p = 0,0005$ )  
Taux de récurrence : 100 % vs. 8 % ( $p = 0,05$ )  
Médiane de survie : 7,5 mois vs. 11 mois ( $p = 0,26$ )
- 27 patients seulement (essai arrêté après analyse intermédiaire)

## Essai du RTOG

### Effet de la radiochirurgie sur les métastases cérébrales

- ❖ Patients avec 1 à 3 métastases (n = 333)
  - Encéphale en totalité + Radiochirurgie
  - Encéphale en totalité 37,5Gy en 15f
- ❖ Plusieurs lésions : étude négative
- ❖ 1-3 métastases : amélioration de la survie  
**6,5 vs 4,9 mois; p = 0,05**

# Multidisciplinaire

- ❖ **Traitement local**
  - Chirurgie
  - Radiothérapie (totale et/ou focalisée)
- ❖ **Traitement local et général**
  - Cytotoxique
  - Radiosensibilisateur
  - Modificateur de l'environnement T
- ❖ **Particularité HER2**
  - Incidence
  - La BHM
  - La prévention

# Cytotoxiques

Table 2. Systemic Regimens With Reported Activity Against CNS Metastases From Breast Cancer

Regimen
Cyclophosphamide, fluorouracil, and prednisone <sup>121</sup>
Cyclophosphamide, fluorouracil, prednisone, methotrexate, and vincristine <sup>121</sup>
Methotrexate, vincristine, and prednisone <sup>121</sup>
Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil <sup>122</sup>
Cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil <sup>122</sup>
Bendamustine <sup>123</sup>
Temozolomide <sup>124,125</sup>
Temozolomide + whole-brain radiotherapy <sup>126,127</sup>
Capecitabine <sup>128</sup>
Cisplatin and etoposide <sup>129,130</sup>
Tamoxifen <sup>131-133</sup>
Megestrol acetate <sup>134</sup>
Anastrozole <sup>133</sup>
Letrozole <sup>135</sup>

# Temozolomide

## Tumeurs solides *(Addeo R. BMC cancer 2007)*

N= 59 : 30Gy + TMZ75mg/m<sup>2</sup> puis C6 entretien

Réponse Globale : 45% (5 RC et 21 RP)

Survie médiane : 13 mois

Facteurs Pc : Age, IK, PS, Méta extracraniennes

Amélioration de la QoL

## CBNPC *(Cortot AB. Ann Oncol 2006)*

Phase II; n = 50

TMZ+ CDDP x 6 puis RT

RO : 16% avec médiane de survie : 5 mois

Toxicité hémato 20%

## Mélatonine *(Berk L. IJROBP 2007)*

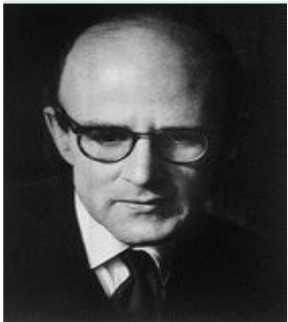
Phase II randomisée HD de MLT 20mg matin vs soir  
+ RT (Classe 2) **Aucun bénéfice**

## Chimiothérapie vs. chimiothérapie + radiothérapie

- Essai randomisé (Mornex et al., 2003)
- 106 patients - métastases de mélanome - fotemustine vs. fotemustine + 37,5 Gy (5 x 2,5 Gy par semaine)
- Réponse : 7,4 % vs. 10 % (n.s.)
- Contrôle : 30 % vs. 47% (n.s.)
- Médiane de survie globale : 86 j vs. 105 j (n.s.)
- Temps jusqu'à progression :  $p = 0,28$

# Efaproxiral

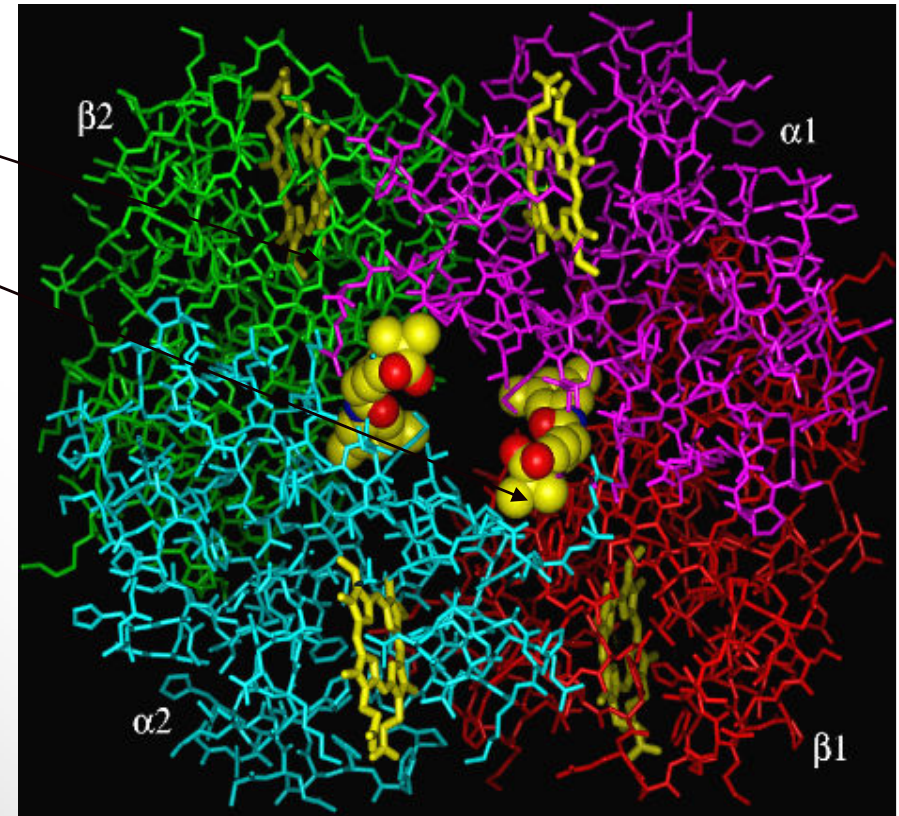
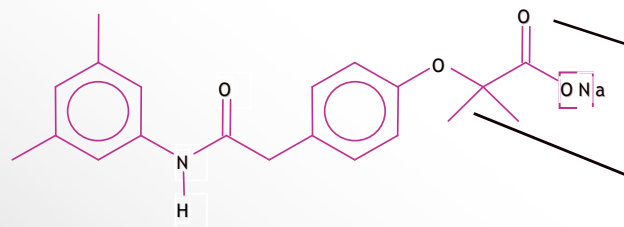
## Modification allostérique de l'hémoglobine



Max Perutz  
(1914-2002)  
Prix Nobel de Chimie 1962



Don Abraham  
Professeur de Médecine et de Chimie  
Virginia Commonwealth University



Efaproxiral

# Efaproxiral

**Affinité de l'Hb pour O<sub>2</sub> : pH, T°,.....et drogues**  
**Efficacité de la RT est dépendante O<sub>2</sub> tissulaire**  
→ **Intérêt des modificateurs de l'oxygénation cellulaire**

- Analogue du clofibrate, ne traverse pas la BHM
- Molécule synthétique modifiant l'allostérie de l'hémoglobine
- Réduit l'affinité entre hémoglobine et l'oxygène
- ↑ pO<sub>2</sub> dans le sang total (↑ P50 : pression partielle d'O<sub>2</sub> induisant la saturation de 50% de l'Hb)
- ↑ pO<sub>2</sub> dans les tissus
- ↑ l'oxygénation tumorale sans obligation de pénétration IT

# Efaproxiral

## ❖ RT-009 : Phase III randomisée (n=538)

- Random. : WBRT + O2 avec ou sans PIV d'Efaproxiral
- Méta cérébrales : CBNPC, sein, mélanome, GI, GU
- Schéma de la RT : 30Gy en 10f
- Perfusion de 75-100mg/kg IVC, 30 ' avant les séances
- Inclusions en 29 mois, 82 centres, 12 pays
- Critère I : survie globale
- Stratification par localisation (CB, seins, autres)

# Efaproxiral

## Résultats du RT 009

### ❖ CBNPC et sein (n=397)

- Augmentation de 35,3% de la médiane de survie dans le bras de traitement par Efaproxiral (p=0,07)

### ❖ Cancers du sein (n=115)

- La médiane de survie est doublée dans le bras de traitement par Efaproxiral

**9 vs 4.5 mois (p=0,006)**

# ENRICH (RT-016)

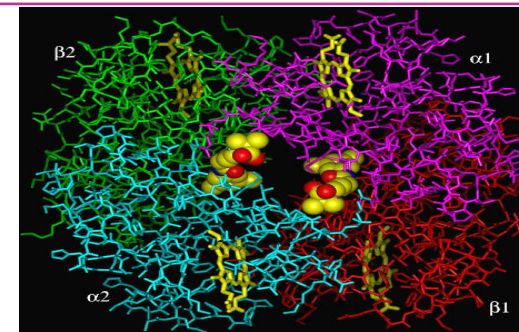
**EN**hancing Whole Brain

**R**adiation Therapy

**I**n Patients with Breast

**C**ancer and

**H**ypoxic Brain Metastases



➤ **N = 360**

**Randomisation 1:1**

**BRAS A : RT + Efavoxiral IV 75 mg/kg + O2**

***versus***

**BRAS B : RT + O2 (sans placebo)**

RT encéphalique standard (30Gy / 3.0 Gy / jour)

Stratification :

**IK (90-100 / 70-80) et la présence/absence de métastases hépatiques**

# Motexafin Gadolinium (Essai 9801)

- ❖ **M-Gado** : molécule diminuant la protection cellulaire au stress oxydatif
  - RT seule ou associée au M-Gd
  - N = 401 (251 CBNPC)
- ❖ **Résultats**
  - Bénéfices NS sur la survie
  - **CBNPC** : RT+M-Gd allonge le délai sans progression neurologique (p = 0,048)  
Amélioration des troubles cognitifs

Mehta et al ASCO 2006;  
Abstract N° 7014

## Motexafin Gadolinium (Essai 0211)

Essai de phase III, n = 550  
CBNPC, IK > 70%; 81% de MM

RT seule (n = 275) **versus**

RT + M-Gd 5 mg/kg (n = 279)

Amélioration du délai jusqu'à progression neurologique :

10

15,4

p = 0,12

Chirurgie de rattrapage

41

19

**Sous- groupe NA (n = 348) : amélioration du TNP**

8,8

24,2

p = 0,004

RT plus précoce : 1,6 mois vs 3 mois (Europe)

Corrélation+++ entre RT précoce et bénéfice M-Gd (p = 0,017)

Bénéfice si délai < 3 sem vs > 3 sem

p = 0,006

Cause du retard à la RT = Chimiothérapie d'emblée

17% population NA vs 83% population Europe

# Analyse « poolée » des 2 essais

Motexafin gadolinium (MGd) combined with WBRT prolongs time to neurologic progression in **NSCLC** patients with brain metastases : Pooled analysis of two randomized phase III trials. *WR Shapiro. (Abst. 2010; ASCO 2007)*

N = 805

(MM 80%; Déficit neuro 84%; méta extraC 47%)

RT (n = 403)

RT+MGd (n = 402)

TPN (m)      15,4      p=0.016, HR=0.74      9

TPN par investigateur      p=0.015, HR=0.76

TP neuro-cognitive      p=0.02, HR=0.78

Excellente tolérance

## ❖ Particularité HER2

- Incidence
- La BHM
- La prévention



# Incidence des métastases cérébrales sous trastuzumab

**Phénomène d'échappement sous Trastuzumab  
par envahissement du SNC plus fréquent / CT**

**Agressivité  
de la maladie**

**et**

**Trastuzumab ne  
traverse pas la BHM**

**Incidence de MC sous Trastuzumab en phase métastatique**

**25 à 48 %**

# Métastases cérébrales sous Trastuzumab en situation adjuvante

**Hypothèse : contrôle de la maladie μmétastatique,  
allongement de survie : augmentation détection de MC**

➤ **B31/N9831** (Romond 2005)

Incidence de MC comme 1er évènement

- B31 : ptes sous Trastuzumab      **n = 21 vs pas Trastuzumab n = 11**
- N9831 : ptes sous Trastuzumab   **n = 12 vs pas Trastuzumab n = 4**

➤ **HERA** (Piccart-Gebhart 2005) : 2/3 évènements = métastases à distance

Bras Trastuzumab : site cérébral est le 2ème site après les localisations osseuses

**21 évènements dans bras Trastuzumab**

Mise à jour

**26**

**vs**

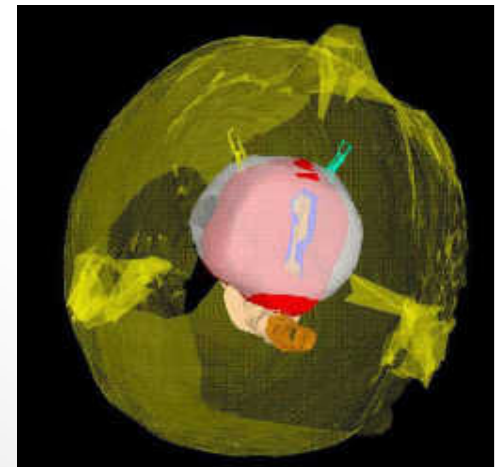
**15 évènements dans le bras observation**

**22**

# Conclusions

## Incertitudes

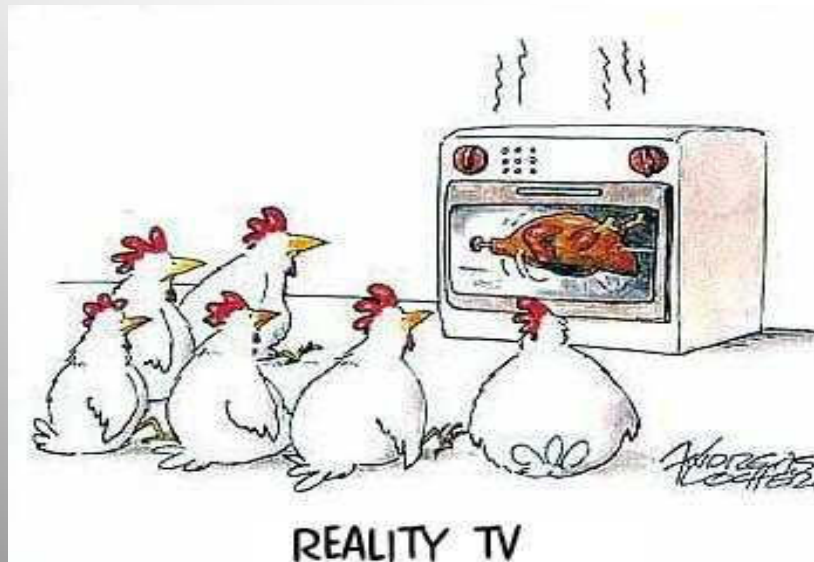
- Association RT+RS ou autres : recherche prometteuse
- Effet dose de l'irradiation & drogues ?
- Incidence des métastases Her2+ élevée :  
prise en charge à reste à définir
- Mystère totale sur la BHM (rupture focale, petites molécules,..)



# Conclusions

## Certitudes

- Radiothérapie seule : n'améliore pas la survie
- Tenir compte des facteurs pronostiques
- Il faut continuer à chercher dans un cadre multidisciplinaire..



..Merci