

Prise en charge des métastases cérébrales des CBNPC

Isabelle MONNET
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil



Epidémiologie

- Le cancer bronchique a la plus forte incidence de MC (19,9% vs 6,9% pour le mélanome, 6,5% pour le rein et 5,1% pour le sein)
- MC présentes dans 10 à 20% des cas initialement
- Risque de développer des MC après traitement d'un CBNPC
 - de stade I-II: 10%
 - de stade III: 30 à 50%
- Augmentation probable d'incidence due aux:
 - Progrès de l'imagerie, meilleure détection (IRM utilisée plus largement)
 - Progrès thérapeutiques avec meilleur contrôle de la maladie extra-cérébrale par les traitements systémiques

Scores pronostiques: RPA

« recursive partitioning analysis »

1292 patients (3 essais du RTOG)

<u>Classe RPA</u>	<u>facteurs pronostiques</u>	<u>survie (mois)</u>
I	KPS \geq 70%, âge <65 Tumeur I contrôlée MC unique	7.1
II	KPS \geq 70% et âge \geq 65 ou tumeur I non contrôlée ou MC multiples	4.2
III	KPS <70%	2.3

Scores pronostiques GPA et ds-GPA

« graded prognostic assessment » et « diagnostic-specific GPA »

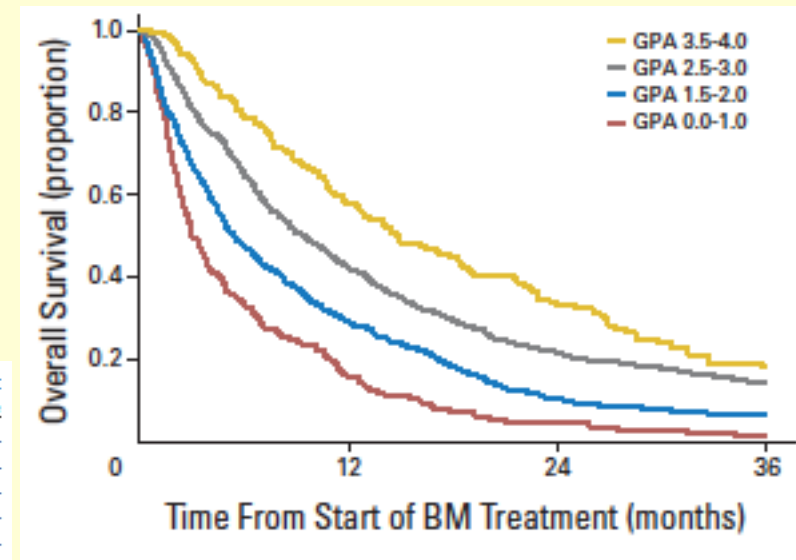
	score		
	0	0,5	1
Âge (ans)	> 60	50-60	< 50
KPS (%)	< 70	70-80	90-100
Méta extra-C	oui	-	non
Nombre de MC	> 3	2-3	1

3940 pts avec MC
1985-2007

Analyse uni et multivariée
Par type de tumeur

Non-small-cell and small-cell lung cancer		GPA Scoring Criteria			Patient Score
Prognostic Factor	0	0.5	1.0		
Age, years	> 60	50-60	< 50	---	
KPS	< 70	70-80	90-100	---	
ECM	Present	-	Absent	---	
No. of BM	> 3	2-3	1	---	
Sum total				---	

Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.0; 1.5-2.0 = 5.5; 2.5-3.0 = 9.4; 3.5-4.0 = 14.8



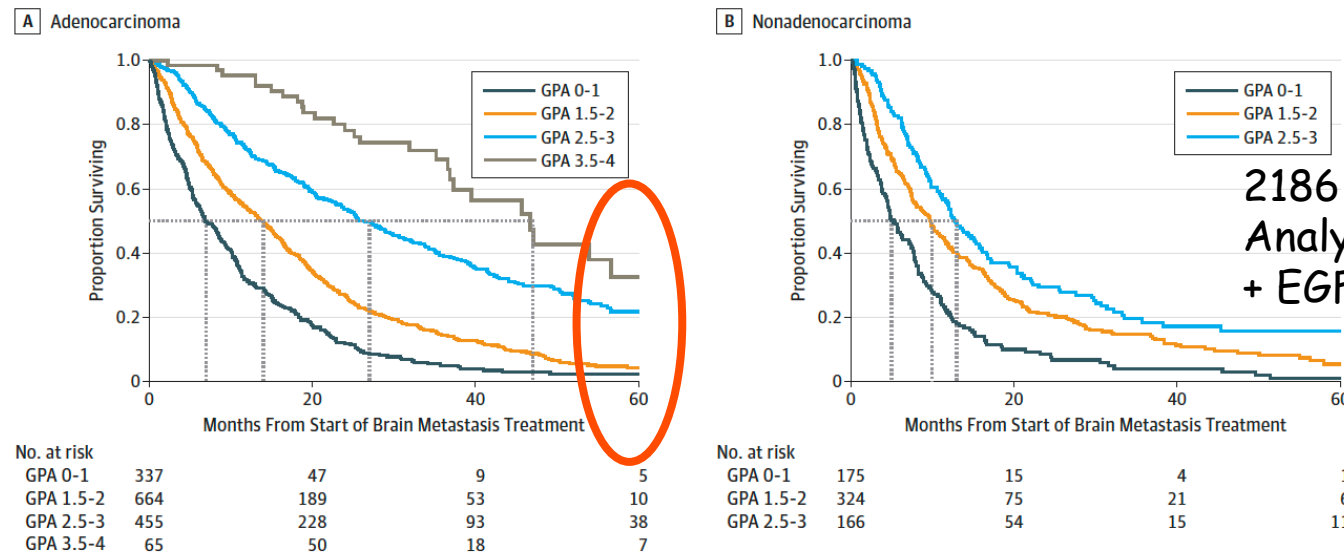
Sperduto J Clin Oncol 2012

Scores pronostiques: Lung-molGPA

Table 2. Updated DS-GPA for NSCLC With Brain Metastases (Lung-molGPA) Scoring Chart and Worksheet to Estimate Survival

Prognostic Factor	GPA Scoring Criteria ^a			Patient Score ^b
	0	0.5	1.0	
Age, y	≥70	<70	NA	—
KPS	<70	80	90-100	—
ECM	Present		Absent	—
Brain metastases, No.	>4	1-4	NA	—
Gene status	EGFR neg/unk and ALK neg/unk	NA	EGFR pos or ALK pos	—
Total	NA	NA	NA	—

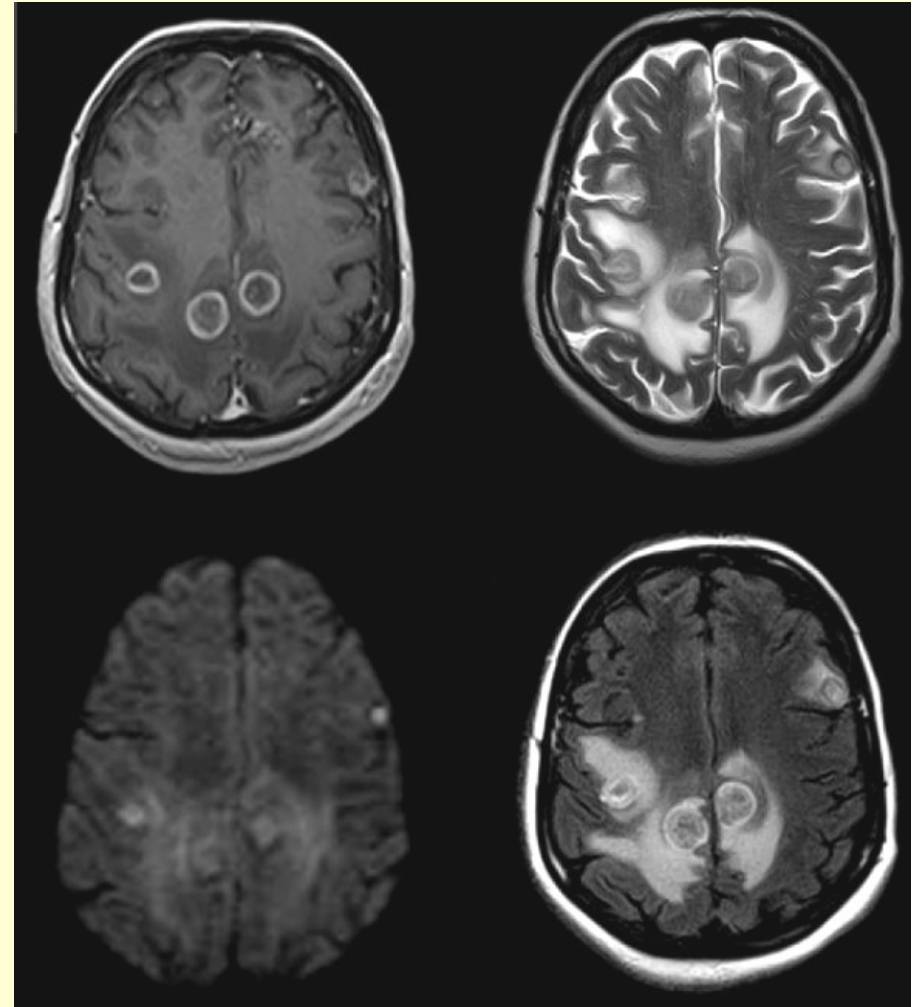
Figure. Kaplan-Meier Curves Showing Survival by the Lung-molGPA for Non-Small-Cell Lung Cancer



GPA indicates graded prognostic assessment.

Imagerie IRM cérébrale

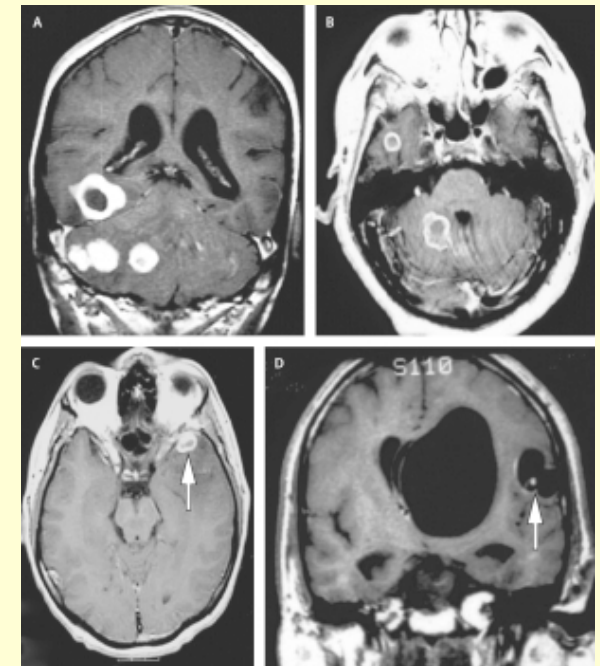
- Examen de référence
- Meilleure sensibilité (fosse postérieure, tronc cérébral, lésion de petite taille < 3mm)
- 1/3 des patients ayant une MC unique au scanner ont plusieurs lésions à l'IRM
- Isosignal ou hyposignal sur séquences pondérées en T1, hypersignal en T2 et FLAIR
- Réhaussement homogène ou annulaire après IV de gadolinium (rupture de la BHE), séquence T1 Gado
- IRM multimodale: séquences de diffusion (distinguer méta et abcès), IRM fonctionnelle....



Imagerie

Attention tout n'est pas une MC !

- Patients opérés pour « métastase unique »: tumeur primitive ou lésion infectieuse dans 11% des cas:
 - 2 glioblastomes
 - 1 astrocytome de bas grade
 - 2 abcès
 - 1 lésion inflammatoire non spécifique
- Si doute diagnostique, discussion en fonction du contexte:
 - Exérèse chirurgicale
 - Biopsie le plus souvent stéréotaxique
 - Surveillance de l'évolution



Pourquoi la prise en charge des MC de CBNPC est-elle complexe?

- En même temps éviter la dégradation fonctionnelle et cognitive et contrôler la maladie extra cérébrale
 - 33 à 50% des patients décèdent de causes neurologiques, les autres de leur maladie systémique
- Très peu d'essais dédiés aux MC de CBNPC
- Les MC ont été longtemps un critère d'exclusion des essais de chimiothérapie
- Prise en charge multidisciplinaire, réalisée au mieux dans le cadre de RCP de neuro-oncologie (non accessible dans tous les centres)

Un arsenal thérapeutique riche...

- Traitements locaux:
 - Chirurgie
 - Radio-chirurgie
 - Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée
- Traitement régional:
 - Irradiation de l'encéphale dans sa totalité (IET)
- Traitements systémiques:
 - Chimiothérapies
 - Traitements ciblés

L'efficacité sera jugée sur la survie globale, le contrôle intracérébral et les éventuelles séquelles neurocognitives

Traitements symptomatiques

- Traitements anti-oedémateux: corticoïdes (reco niveau 3)
 - Pas de symptômes: pas de traitement
 - Symptômes légers à modérés: 4 à 8 mg/j dexaméthasone
 - Symptômes modérés à sévères: 16 mg/j ou plus (voir IV)
 - En France prednisone le plus utilisé
 - Durée de traitement: en fonction des symptômes
- Traitements anti-épileptiques
 - Chez les patients n'ayant pas eu de crise convulsives, le traitement prophylactique n'est pas recommandé (niveau 3), mais à instaurer dès la première crise
 - À utiliser en période péri-opératoire
 - Prophylaxie secondaire de préférence par une molécule non inducteur enzymatique et bien tolérée (ex Levetiracetam, Keppra)

Traitement local: la chirurgie

- Elle seule permet la confirmation histologique
- Doit viser une exérèse totale
- Améliorations récentes:
 - Meilleure imagerie pré-op (IRM fonctionnelle, séquences IRM par tenseur de diffusion)
 - Nouveaux outils, microchirurgie
 - Neuro-navigation (chirurgie assistée par ordinateur) permet une craniotomie mini-invasive pour l'exérèse des MC
 - Cartographie per-opératoire en cas de chirurgie en zone éloquente: chirurgie éveillée et stimulation corticale.
- Geste opératoire moins lourd et suites plus simples (hospitalisation le + souvent < 1 semaine)

Traitement local: la chirurgie

cas particulier des MC uniques

	traitement	nbre	Dose (Gy)	Critères d'inclusion	MS (mois)	Récidive locale
Patchell	(biops) + IET	23	36	IK \geq 70%	3,4	42%
	Chir + IET	25	36		9,2*	20%*
Vecht	IET	31	40	PS \leq 2	6	
	Chir + IET	32	40		10*	
Mintz	IET	43	30	IK \geq 50%	6,3	
	Chir + IET	41	30		5,6	

Essais comparant chirurgie + IET et IET seule

Patchell N Engl J Med 1990, Vecht Ann Neurol 1993, Mintz Cancer 1996

Traitement local: la chirurgie

- Devra systématiquement être discutée
 - Lésion volumineuse (>3 cms) symptomatique ou non
 - Lésion nécrotique ou kystique avec halo oedémateux
 - Menace vitale par engagement et HTIC (lésion fosse postérieure)
 - Nécessité d'une preuve histologique (pas de tumeur primitive retrouvée 15%, plusieurs primitifs, suspicion de radionécrose, doute sur la nature métastatique de la lésion)
- Peut être discutée pour:
 - Lésion kystique volumineuse à vider pour diminuer le volume cible à irradier
 - Traitement préventif d'un déficit fonctionnel
 - Exérèse de la lésion la plus volumineuse qui sera suivie d'une RC de la 2^{ème} lésion laissée en place.....

Avis neurochirurgical

- Taux de récurrence élevé après chirurgie seule



Traitement post-opératoire à discuter systématiquement

Faguer, Rev Mal Resp 2012, Métellus Cancer Radiother 2015

Traitement local

la radio-chirurgie et la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée

- Techniques de haute précision
- Multiples mini-faisceaux convergents pour délivrer sélectivement une très forte dose dans un petit volume cible
- Respect des tissus avoisinants (dose quasi négligeable)
- Précision millimétrique nécessitant:
 - Immobilisation rigoureuse du crane
 - Repérage par imagerie tri dimensionnelle
 - Plannification dosimétrique avec logiciel spécialisé
- Doses et fractionnement?
- Traitement réservé pour MC de petite taille (≤ 3 cms) et peu nombreuses ($\leq 3-5$)

la radio-chirurgie (gamma-knife ou accélérateur linéaire)

une seule séance (15 à 20 Gy)
précision chirurgicale
immobilisation avec casque neurochirurgical

DISCOVERY

Radiosurgery

Radiosurgery is a highly precise form of radiation therapy that targets tumors and lesions in the brain. Treatment is a one-day, nonsurgical procedure.

HOW IT WORKS

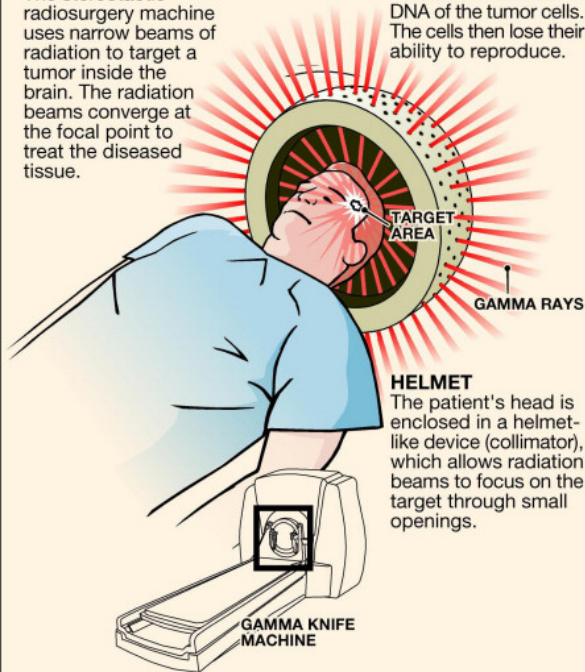
The stereotactic radiosurgery machine uses narrow beams of radiation to target a tumor inside the brain. The radiation beams converge at the focal point to treat the diseased tissue.

TUMORS

Radiation distorts the DNA of the tumor cells. The cells then lose their ability to reproduce.

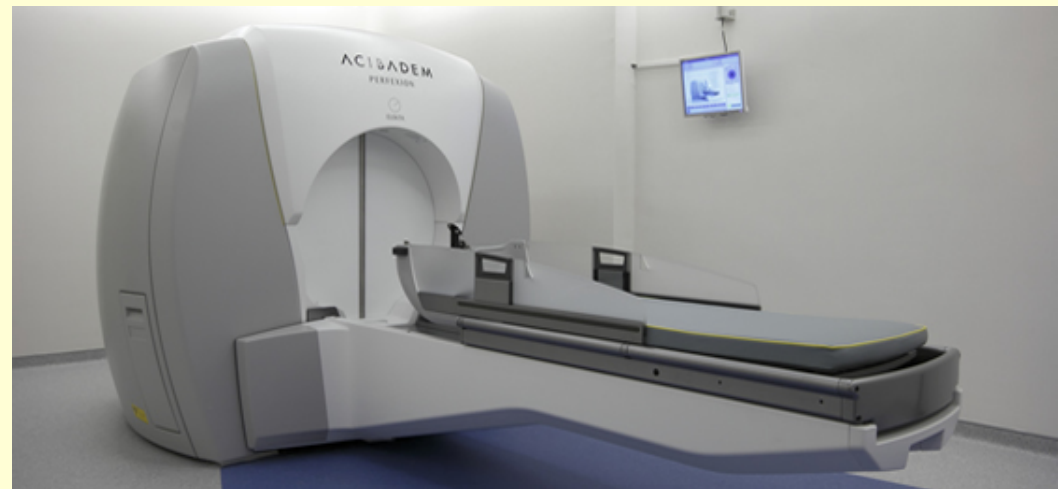
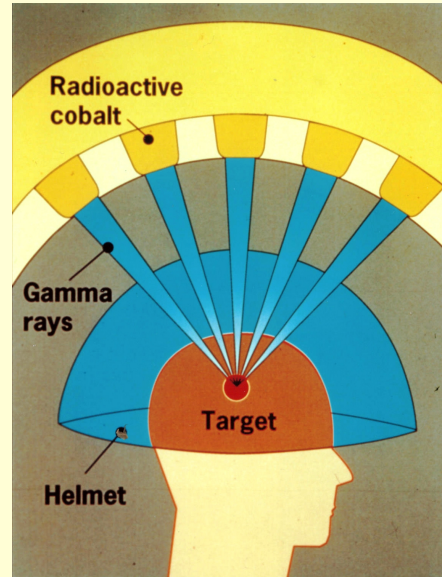
HELMET

The patient's head is enclosed in a helmet-like device (collimator), which allows radiation beams to focus on the target through small openings.



Source: www.radiologyinfo.org

Copley News Service/Bob Kast

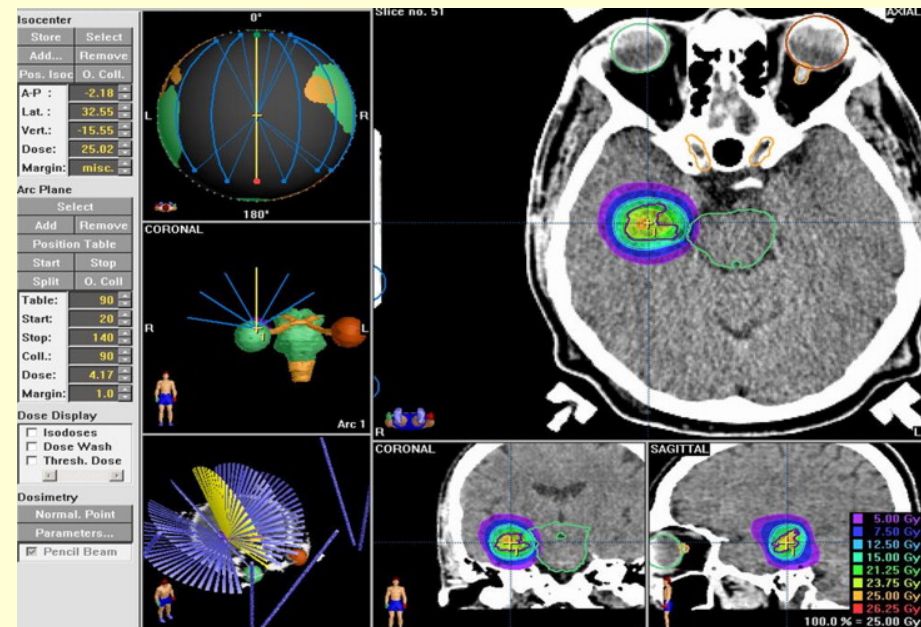


Équipe: un neurochirurgien, un radiothérapeute, un radiophysicien
et les manipulateurs

la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (cyber-knife ou accélérateur linéaire)



radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée
plusieurs séances (15-33 Gy en 3 à 5 fr)
immobilisation avec masque thermoformé



Équipe: un radiothérapeute, un
radiophysicien et les manipulateurs

Traitements locaux

efficacité

- Dépend du volume tumoral:
 - Contrôle local 90% si MC < 2 cm
 - Contrôle local 80% si MC entre 2 et 3cm
- Principale cause d'échec: récurrence cérébrale hors site irradié
- Surveillance par équipe spécialisée (multidisciplinaire):
 - IRM précoce à 1 mois
 - Puis IRM tous les 3 mois
- Difficulté: différencier progression tumorale et radionécrose :
 - 6 à 12 mois après la RT
 - Incidence 2 à 22% selon type de traitement et volume irradié
 - Diagnostic clinique + IRM de perfusion

Traitements locaux

tous les traitements se valent-ils?

- Pas d'études comparant directement chirurgie et radiochirurgie (RC) ou radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (RS)
- Avantages de la chirurgie:
 - Preuve histologique
 - Effet immédiat de décompression et épargne cortisonique
 - Pas de radionécrose
- Avantages RC:
 - Pas d'AG (mise en place du casque au bloc sous AL)
 - Précision « chirurgicale »
 - Peut traiter des lésions en zone fonctionnelle
 - Traitement de plusieurs lésions simultanément possible
 - Re-traitement possible
- Avantages RS:
 - À priori idem et moins invasif (pas de casque)

Traitement régional l'irradiation de l'encéphale in toto

- Était le « traitement de référence », traite les lésions visibles et les micrométastases
- Pas de différence entre les différents fractionnements (essais du RTOG):
 - le plus fréquemment utilisé: 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy sur 2 semaines
 - options:
 - 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy pour les patients ayant un mauvais PS
 - 37,5 Gy 15 fractions de 2,5 Gy en 3 semaines en cas d'esperance de vie >9 mois
- Contrôle des symptômes: 70 à 90%, réponse objective 30 à 50%
- Survie après radiothérapie seule: 3 à 6 mois (en moyenne 4 mois)
- Survie à 1 an 10 à 20%

Traitement régional

l'irradiation de l'encéphale in toto

- La toxicité aiguë: dans les semaines qui suivent
 - Otite
 - HTIC avec céphalées, nausées, somnolence en rapport avec un œdème cérébral réactionnel
- La toxicité subaiguë: entre 1 et 6 mois
 - Asthénie, alopecie, somnolence
 - Détérioration transitoire des fonctions cognitives
- La toxicité chronique: après 1 à 2 ans
 - Leuco-encéphalopathie avec perte de mémoire progressive et irréversible pouvant évoluer vers une démence
 - Incidence: 2 à 5%?
 - Perspectives: limiter la dose délivrée au système limbique, protéger les hippocampes

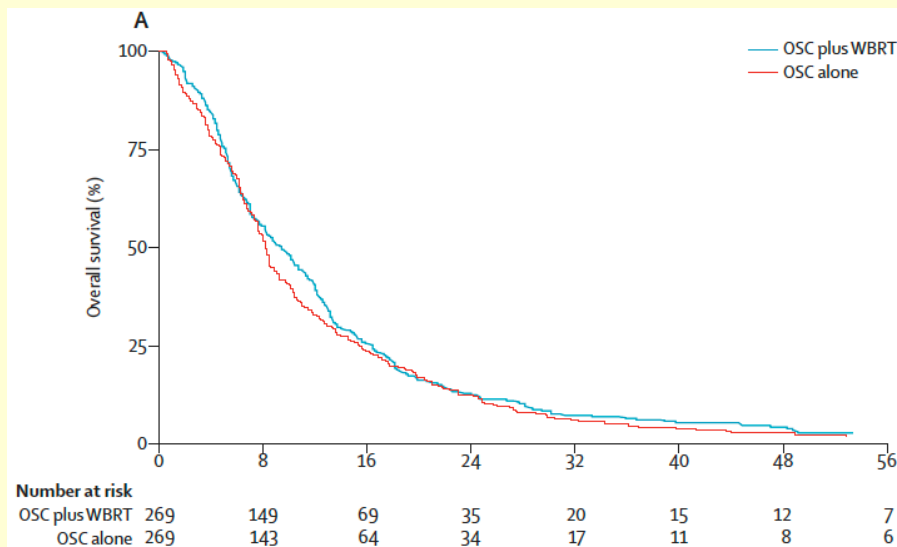
Traitement régional l'irradiation de l'encéphale in toto

THE LANCET

Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial

Paula Mulvenna, Matthew Nankivell, Rachael Barton, Corinne Faivre-Finn, Paula Wilson, Elaine McColl, Barbara Moore, Iona Brisbane, David Ardon, Tanya Holt, Sally Morgan, Caroline Lee, Kathryn Waite, Neil Bayman, Cheryl Pugh, Benjamin Sydes, Richard Stephens, Mahesh K Parmar, Ruth E Langley

GPA prognostic class		
3-5-4-0	5 (2%)	2 (1%)
2-5-3-0	39 (15%)	40 (15%)
1-5-2-0	109 (41%)	104 (39%)
0-0-1-0	111 (42%)	123 (46%)
Data unavailable	5	0



2007-2014 538 patients
(RT 20 gy en 5 fractions)

QdV: idem

Médiane de survie: 9,2 sem(BSC + RT) et
8,5 sem (BSC seuls)

hazard ratio of 1.06 (95% CI 0.90-1.26).

Mulvenna, Lancet 2016

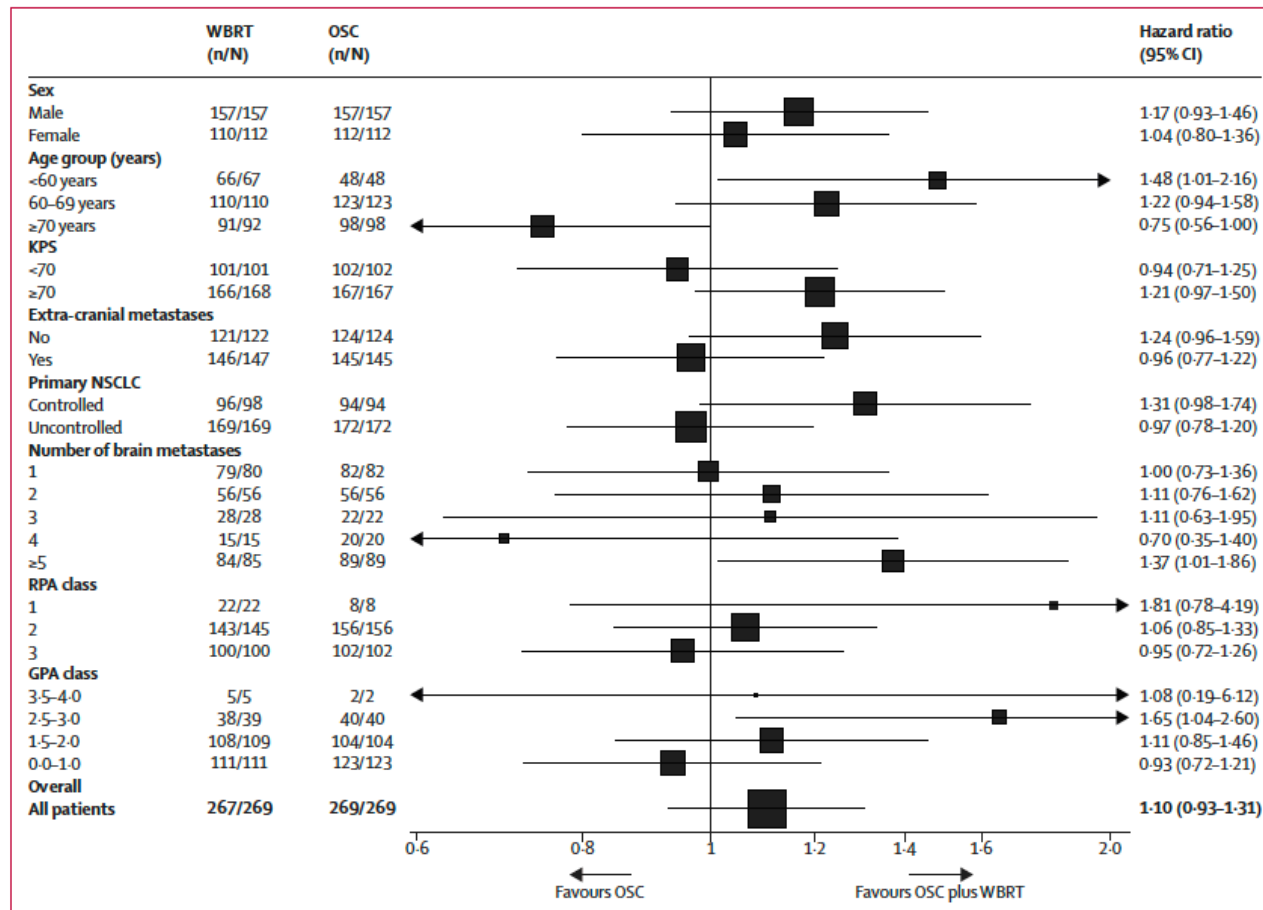


Figure 3: Forest plot of overall survival by patient characteristics

All hazard ratios are obtained from Cox proportional hazard models with adjustment for randomised group only. KPS=Karnofsky Performance Status. NSCLC=non-small cell lung cancer. RPA=recursive partitioning analysis. GPA=graded prognostic assessment. WBRT=whole brain radiotherapy. OSC=optimal supportive care.

Les patients âgés, avec $IK < 70\%$ et une maladie primitive non contrôlée ne doivent pas recevoir de d'IET

Mulvenna, Lancet 2016, Le Péchoux Lancet 2016

Faut-il faire de l'IET après traitement local (chir ou RC) ?

- Rationnel: Détruire la maladie micro-métastatique sur le site opératoire et à distance dans le cerveau (car taux de récurrence locale après chirurgie élevé)
- Mais: neurotoxicité à long terme
- si récurrences en l'absence d'IET: traitements de rattrapage possibles

IET après traitement local (chir ou RC) ?

auteurs	traitement	nbre	Gy	inclusion	MS	réc.locale (1 an)	réc.céréb (1 an)
Patchell 1998	Chir + IET chir	46 49	50	IK \geq 70 MC unique	9,9 11	15% 63%	15% 67%
Aoyama 2006	RC + IET RC	65 67	30	IK \geq 70 1-4 MC, taille < 3 cm	7,5 8	11% 27%	47% 76%
Chang 2009	RC + IET RC	28 30	30	IK \geq 70 1-4 MC RPA 1-2	5,7 15,2	0% 33%	27% 55%
Kocher EORTC 2010	Chir ou RC + IET Chir ou RC	81 + 99 79 + 100	30	PS 0-2 1 à 3 MC I contrôlée	10,9 10,7	NR NR	28% 52%
Brown 2016	RC + IET RC	102 111	30	PS 0-2 1 à 3 MC Taille < 3 cm	7,4 10,4	10% 27% à 1 an	8% 30%

IET après traitement local (chirurgie ou RC) ?

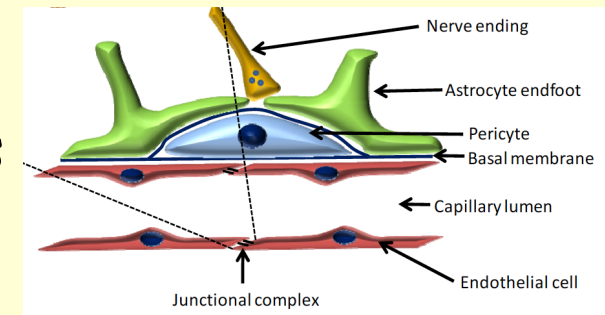
- Réduction des récurrences locales (sur le site opératoire et encéphaliques à distance)
- Pas d'amélioration de la survie globale ni du pronostic fonctionnel
- Plusieurs études montrent une détérioration cognitive
- Donc 2 options:
 - Surveillance rapprochée par exemple IRM à 1 mois puis IRM tous les 3 mois pour pouvoir retraiter en cas de récurrence
 - **Radiothérapie stéréotaxique sur le lit opératoire**
(NCCN 2017, référentiels RA 2017)

Traitement systémique

Seul traitement global de la maladie

la chimiothérapie

- Concept de barrière hémato-encéphalique, mais:
 - Les MC induisent une néovascularisation
 - Barrière altérée dans les MC macroscopiques
 - Prise de contraste et œdème cérébral



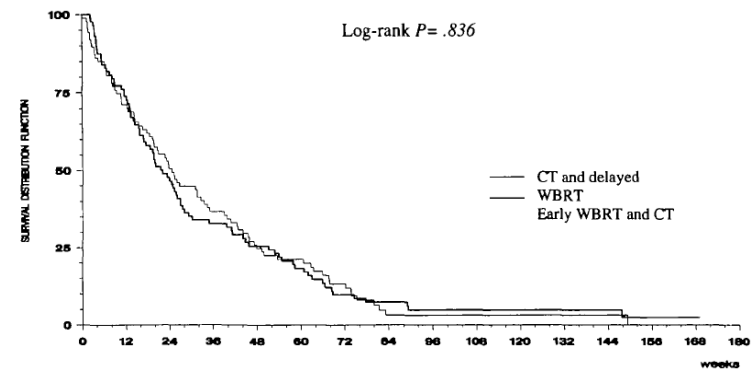
- L'efficacité de la chimiothérapie est reconnue dans les MC secondaires à certaines tumeurs (tumeurs germinales, CPC) et le taux de réponse ne dépend que de la chimiosensibilité de la tumeur primitive
- Taux de réponse des MC identiques aux localisations extra-cérébrale (23 à 50%)

Original article

Results of a phase III study of early *versus* delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1*

G. Robinet,¹ P. Thomas,² J. L. Breton,³ H. Léna,⁴ S. Gouva,¹ G. Dabouis,⁵ J. Bennouna,⁵ P. J. Souquet,¹² P. Balmes,⁶ L. Thiberville,⁷ P. Fournel,⁸ E. Quoix,⁹ R. Riou,¹⁰ P. Rebattu,¹¹ M. Pérol,¹² D. Paillotin⁷ & F. Mornex¹² on behalf of GFPC

	Arm A	Arm B	P
Overall number of patients	86	85	
Assessable for response	76	73	
Intracranial response			
CR	1	7	
PR	22	21	
ORR	27%	33%	0.12
95% CI	17–35.3	23.1–42.8	
Extracranial response			
CR	2	2	
PR	28	19	
ORR	35%	25%	0.41
95% CI	24.2–44	16–34	
Overall ORR	21%	20%	0.85
95% CI	12–28.9	12–28.9	
Median survival	24 weeks	21 weeks	0.83
Six months survival	46%	40%	
Median progression-free survival	13 weeks	11 weeks	0.92



Traitement systémique

chimiothérapies comportant du pemetrexed

auteurs	régime	ligne	n	R et contrôle cérébral	R et contrôle extra-cérébrale	SSP mois	MS mois
Bearz	pem	2 et 3	39	28% / 82%	38% / 69%	NR	10
Barlesi	Cis-pem	1	43	42% / 86%	35% / 81%	4	7,4
Bailon	Carbo-pem	1	30	40% / NR	17% / NR	7,8	9,7

*Bearz Lung Cancer 2010, Barlesi Ann Oncol 2011,
Bailon Neuro-Oncol 2012*

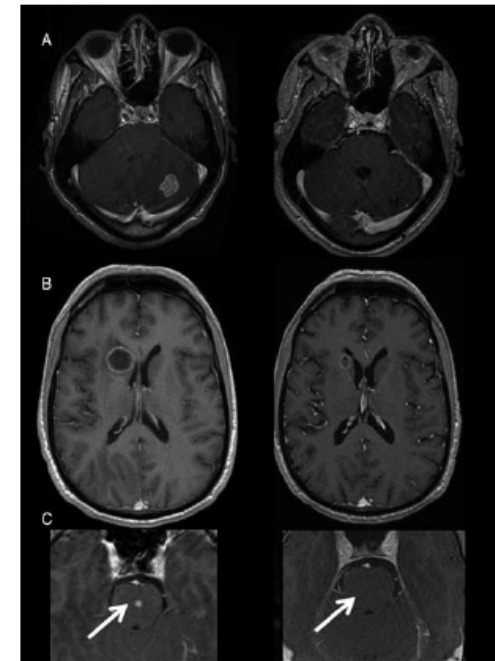


Fig. 1. Cerebral MRI (T1-weighted axial images after gadolinium) showing a radiologic response in 3 patients (A, B, and C). Left: before treatment; right: after 2 or 3 cycles of chemotherapy alone.

Traitement systémique: biothérapies

le bevacizumab: étude BRAIN

- CBNPC de stade IV
- Métastases cérébrales
- L1

(n = 67)

Paclitaxel 200 mg/m² à J1 +
carboplatine AUC6 +
bévacizumab 15 mg/kg
6 cycles

- CBNPC de stade IV
- Métastases cérébrales
- L2

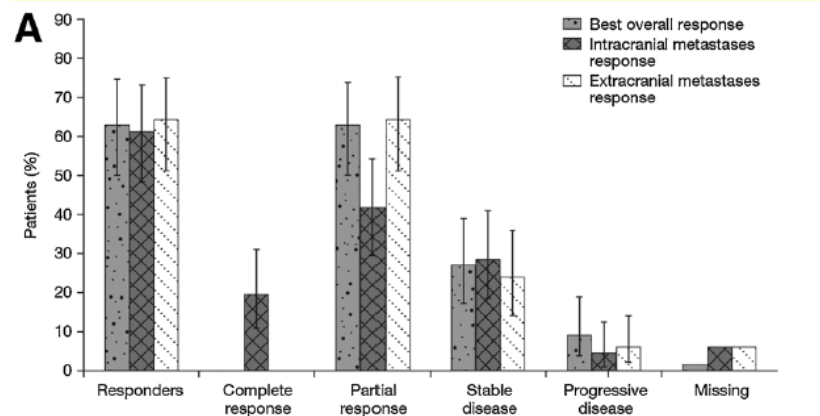
(n = 24)

Erlotinib 150 mg/j +
bévacizumab 15 mg/kg
6 cycles

Taux de réponse comparables sur les métastases cérébrales et la tumeur primitive

Très faible taux d'hémorragies cérébrales (1,5 et 0%)

	L1
SSP	6,7 mois
MS	16 mois
S 12 mois	64,2%
RO globale	62,7%
RO cérébrale	61,2%
RO extra-cérébrale	64,2%



Besse Clin Cancer Res 2015

Traitement systémique chimiothérapie

- Ces données autorisent l'utilisation de la chimiothérapie en 1^{ère} ligne chez les patients ayant un CBNPC avec des MC asymptomatiques
- Étude FRAME européenne observationnelle
 - 1564 CBNPC, 17% de MC
 - Seuls 34% avaient reçu une irradiation cérébrale
 - Survie médiane 7,2 mois
 - 5,6 mois pour cisplatine gemcitabine
 - 9.3 mois pour cisplatine pemetrexed

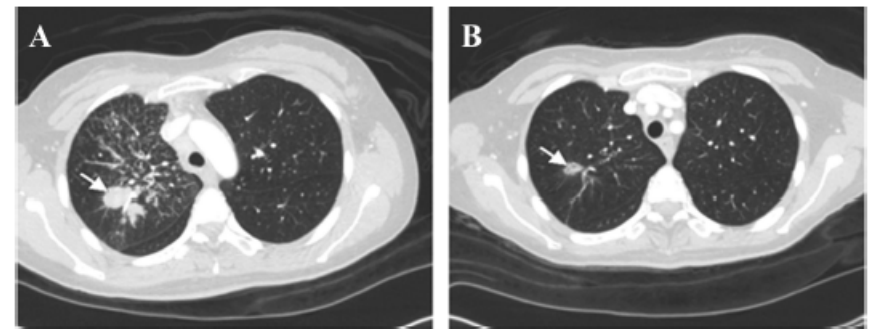
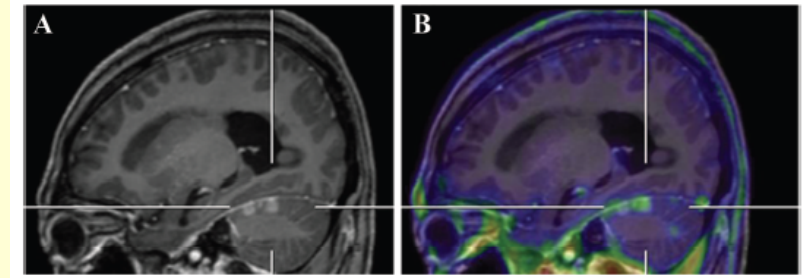
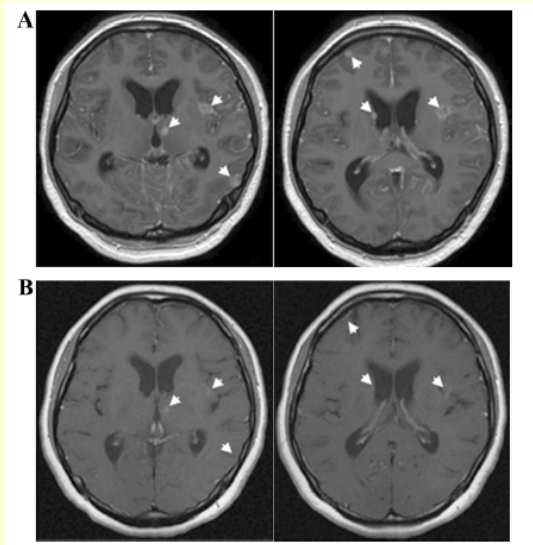
focus on brain and bone metastases

In patients with asymptomatic brain metastases who have not yet received prior systemic therapy (i.e. chemotherapy, TKIs) however, treatment with upfront systemic chemotherapy and deferred WBRT should be considered [II, B] [156, 157].

CBNPC mutés EGFR avec MC

- Risque de MC augmenté au diagnostic et lors de l'évolution
 - 50% à 3 ans
- Survie pouvant être prolongée
 - médiane 2 à 3 ans,
 - jusqu'à 47 mois si autres facteurs de bon pronostic
- Les TKI diminuent le risque de progression cérébrale par rapport à la chimio en 1^{ère} ligne
 - À 1 et 2 ans 6 et 21% sous TKI vs 19 et 32% sous chimio
 - HR 0,56
- Mauvaise pénétration cérébrale des TKI de 1^{ère} et 2^{ème} génération mais taux de réponse élevé
- Efficacité certaine mais difficile à mesurer
 - MC souvent irradiées
 - MC rarement mesurables
 - MC parfois pré-traitées par chimio ou TKI

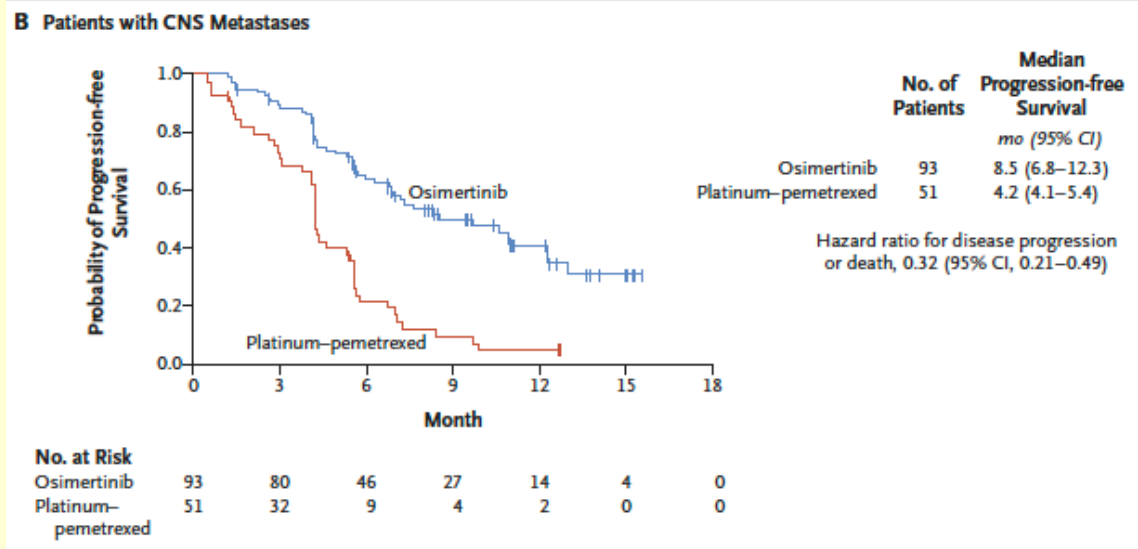
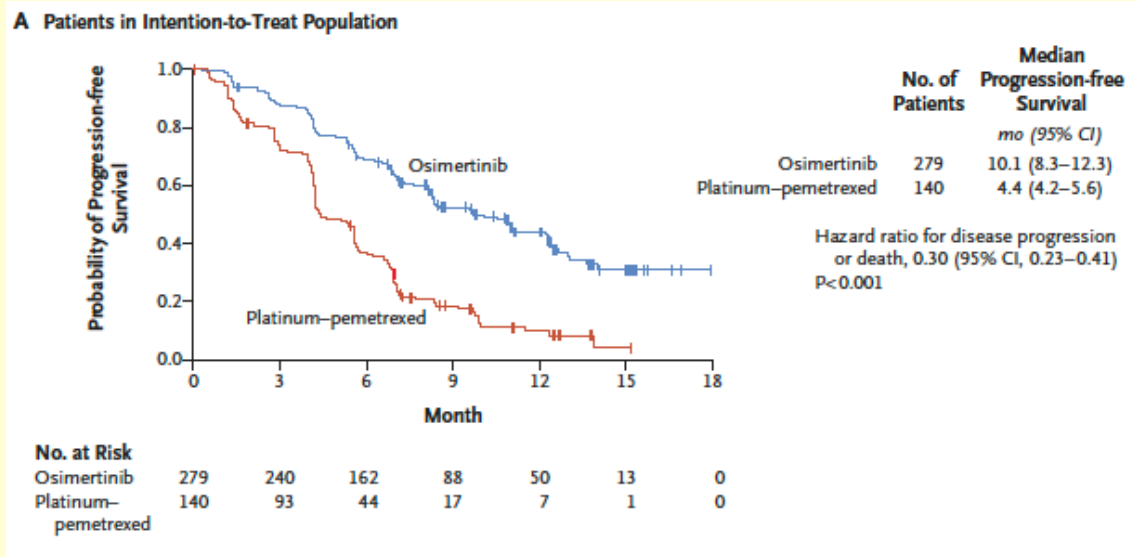
Traitement systémique les TKI d'EGFR



Weber J Thorac Oncol 2011

références	TKI	n	Réponse cérébrale	DCRC	Survie Mois
Fan 2014	erlotinib/géfitinib	102	85 %	95%	16,2
Hoffknecht 2015	afatinib	31	35%	66%	9,8
Schuler 2016	afatinib	48	NR	NR	22,4
Mok ASCO 2017 AURA 3	osimertinib	46 (mesurables) 75 (toutes)	70% 40%	NR	NR
Anh ASCO 2017 BLOOM	AZ3759	19	63%	NR	NR

les TKI d'EGFR: l'osimertinib (AURA3, 2^{ème} ligne)



Concentration cérébrale X10/gef

Réponse cérébrale 70% vs 30%

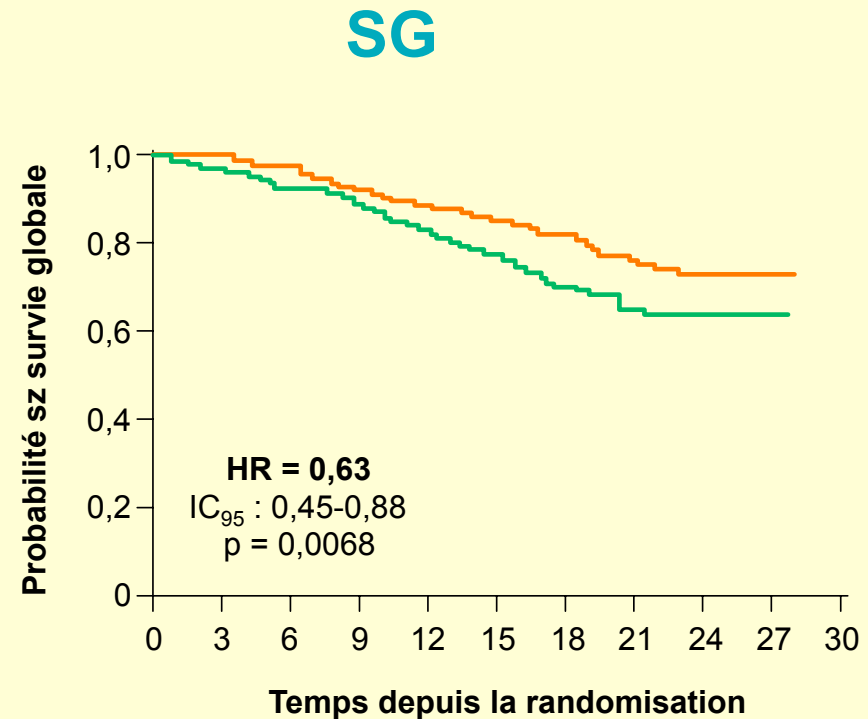
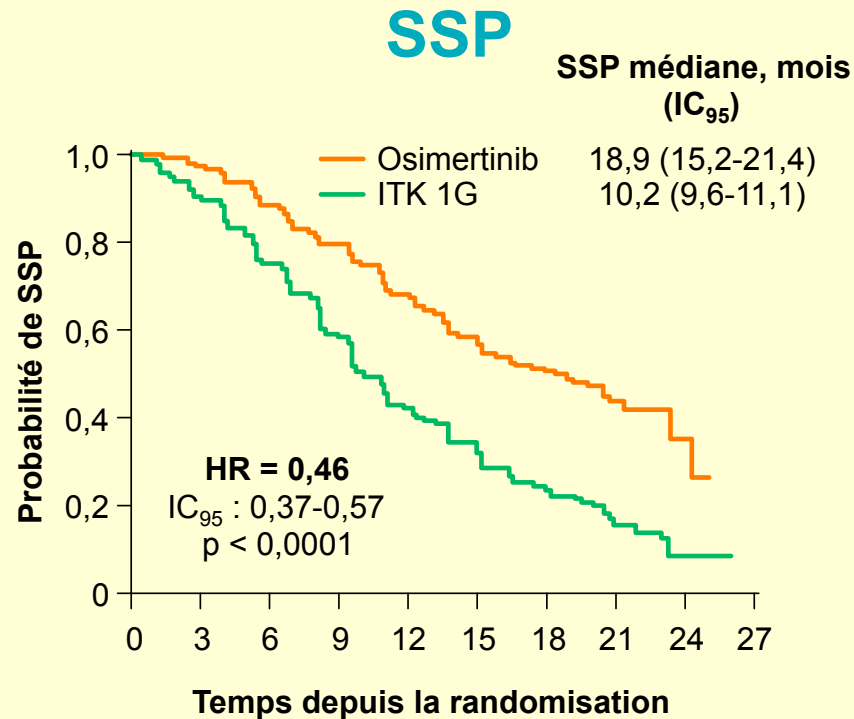
SSP cérébrale: 11,7 vs 5,6 mois

Probabilité de progresser au plan cérébral à 6 mois:

11,5 % vs 28,2%

*Mok, N Engl J Med 2017
et ASCO 2017*

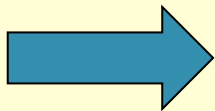
les TKI d'EGFR: l'osimertinib (FLAURA, 1^{ère} ligne)



SSP avec MC: 15,2 vs 9,6 mois HR: 0,47

SSP sans MC: 19,1 vs 10,9 mois

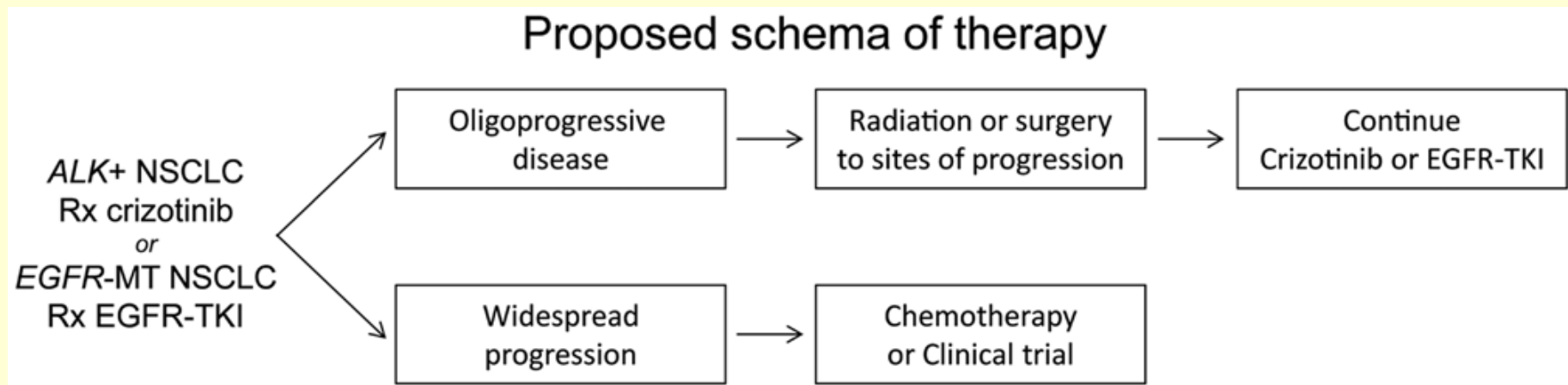
OR: 80% vs 76%



L'osimertinib va devenir le nouveau standard des mutés EGFR en 1^{ère} ligne surtout en cas de MC

CBNPC mutés EGFR avec MC

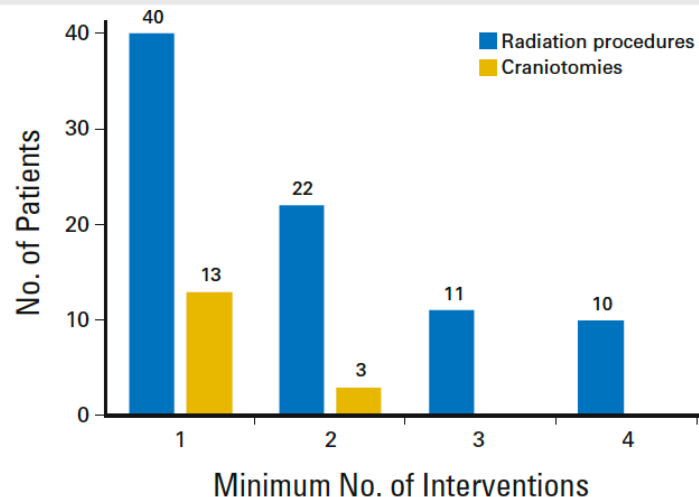
- 1^{ère} ligne: TKI d'EGFR (lequel? erlotinib mieux que géfitinib? **Bientôt osimertinib?**)
- Surveillance IRM rapprochée++
- A progression s'aider de la rebiopsie ou biopsie liquide
 - Oligo-progression cérébrale: RT stéréo cérébrale + poursuite TKI
 - Progression multisite: changement de traitement systémique (osimertinib si T790M)



CBNPC ALK+ avec MC

- MC fréquentes
 - au diagnostic (24%)
 - à la progression (45% à 2 ans, 58% à 3 ans)
 - beaucoup d'évolutions cérébrales comme 1^{er} site de rechute
- Survie pouvant être prolongée après l'apparition d'une MC (médiane à **49,5 mois**, SSP cérébrale de 11,9 mois dans une série de 90 patients ALK+)

Significant Variables			
KPS 90 to 100	0.404	0.186 to 0.878	.022
Absence of extracranial metastasis	0.277	0.081 to 0.944	.040
TKI initiated after brain metastasis diagnosis	0.399	0.181 to 0.878	.022



Dogogo-Jack Clin Pharmacol Ther 2017
Johung J Clin Oncol 2016

Traitement systémique: les anti-ALK

le crizotinib

- Mauvaise pénétration cérébrale du crizotinib
- Dans l'essai PROFILE 014 le crizotinib est supérieur à la chimiothérapie en terme de:
 - SSP cérébrale: 15,7 vs 12,5 mois
 - Taux de contrôle cérébral à 24 semaines: 56% vs 24%
 - Le crizotinib améliore la PFS et la survie globale y compris pour les patients avec MC

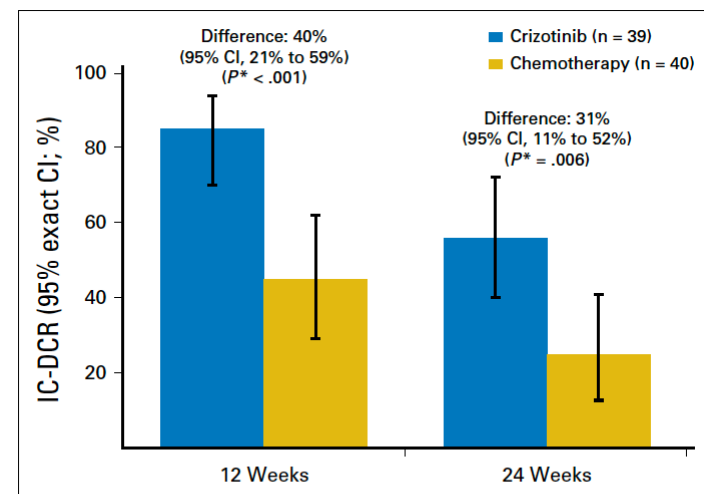
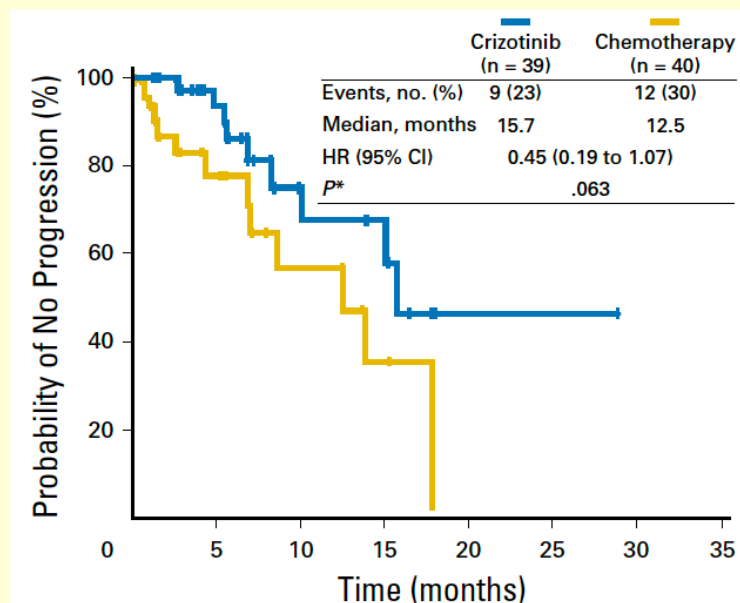


Fig 3. Intracranial disease control rate (IC-DCR) at the indicated time after the first dose of study medication in patients with treated brain metastases at baseline. (*) Two-sided Pearson χ^2 test.

Traitement systémique: les anti-ALK le crizotinib

- Dans les essais PROFILE 1005 et 1007: 275 patients avec BM
- Taux de réponse moins bon au plan cérébral que systémique, et meilleur après irradiation:
 - BM non pré-traitées / pré-traitées :
 - Taux de contrôle cérébral à 12 semaines: 56% / 62%
 - Taux de contrôle systémique à 12 semaines: 63% / 65%
 - Temps médian jusqu'à progression cérébrale: 7 mois / 13,2 mois

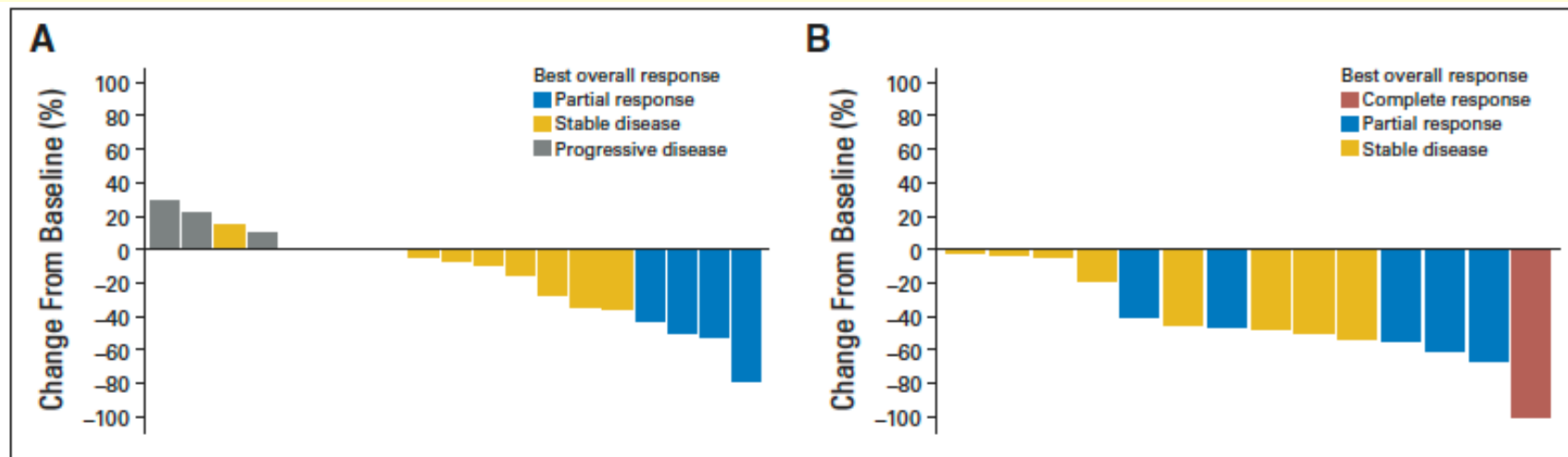


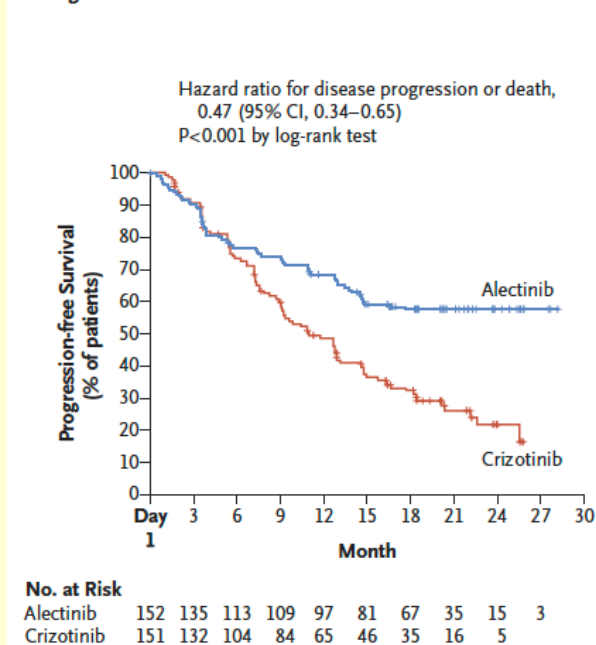
Fig 2. Waterfall plots of best percentage change in intracranial target lesions for patients with \geq one intracranial target lesion at baseline with previously (A) untreated or (B) treated brain metastases.

Traitements systémiques

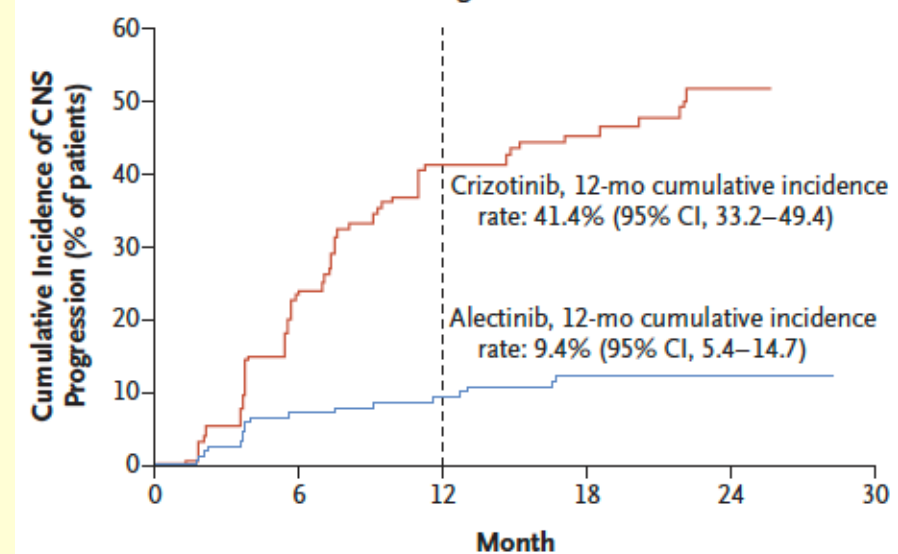
les anti-ALK de 2^{ème} génération en 1^{ère} ligne

- Céritinib vs chimiothérapie (ASCEND4)
 - 31% et 33% de MC
 - Taux de réponse cérébrale (lésions mesurables): 73% vs 27%
 - Durée de réponse cérébrale: 16,6 mois
- Alectinib vs chimiothérapie (ALEX)

A Progression-free Survival



C Cumulative Incidence of CNS Progression



Soria Lancet 2017, Mok N Engl J Med 2017

Traitements systémiques l'alectinib

Table 2. Objective Response Rates in the Intention-to-Treat Population and among Patients with CNS Lesions at Baseline.*

Variable	Crizotinib	Alectinib
Intention-to-treat population		
No. of patients	151	152
Response		
No. of patients	114	126
% (95% CI)	75.5 (67.8–82.1)	82.9 (76.0–88.5)†
Complete response — no. (%)	2 (1)	6 (4)
Partial response — no. (%)	112 (74)	120 (79)
Stable disease — no. (%)	24 (16)	9 (6)
Median duration of response (95% CI) — mo	11.1 (7.9–13.0)	NE (NE)
Patients with measurable CNS lesions at baseline		
No. of patients	22	21
CNS response		
No. of patients	11	17
% (95% CI)	50 (28–72)	81 (58–95)
CNS complete response — no. (%)	1 (5)	8 (38)
Median duration of response (95% CI) — mo	5.5 (2.1–17.3)	17.3 (14.8–NE)
Patients with measurable or nonmeasurable CNS lesions at baseline		
No. of patients	58	64
CNS response		
No. of patients	15	38
% (95% CI)	26 (15–39)	59 (46–71)
CNS complete response — no. (%)	5 (9)‡	29 (45)§
Median duration of response (95% CI) — mo	3.7 (3.2–6.8)	NE (17.3–NE)

L'alectinib est plus efficace,
en particulier en cas d'atteinte
cérébrale

Permet de repousser la date
d'apparition des MC

l'alectinib « protège » le
cerveau!

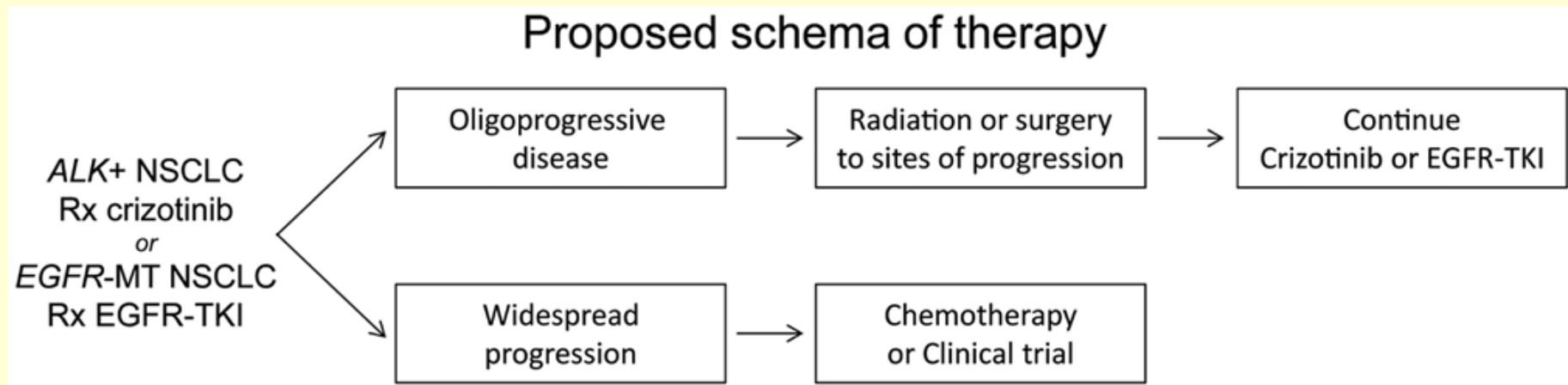
Traitements systémiques

les anti-ALK de 2^{ème} génération

références	Drogue	Nombre de MC	MC mesurable	Réponse cérébrale	Anti-ALK antérieur	Contrôle cérébral
1^{ère} ligne						
Solomon	Crizotinib	39 (23%)	NR	NR	Non (RT)	85% (12 sem) 56% (24 sem)
ASCEND 4	Ceritinib	59 (31%)	22	73%	Non	86%
ALEX	Alectinib	58 (38%)		81%	Non	
2^{ème} ligne et plus						
Costa PROFILE 1005/1007	Crizotinib	109 (12%)	22	18%	Non	56% (12 sem)
		166 (19%)	18	33%	Non (RT)	62% (12 sem)
ASCEND 1	Ceritinib	94 (38%)	11	55%	19 non 75 oui	79% 65%
ASCEND 2	Ceritinib	100 (71%)	33	39%	Oui	85%
ASCEND 3	Ceritinib	50 (40%)	10	58%	Non	86%
Gadgeel	Alectinib	136 (60%)	50 (37%)	64%	Oui	90%
Kim Arm B 180mg	Brigatinib	74 (67%)	18	67%	Oui	83%
Shaw	Lorlatinib	74	35	57% en L2, 25% en L3, 30% en L4	Oui	NR

CBNPC ALK + avec MC

- 1^{ère} ligne: anti ALK (lequel ? Céritinib mieux que crizotinib? **Bientôt alectinib?**)
- Surveillance IRM rapprochée++
- A progression s'aider de la rebiopsie ou biopsie liquide
 - Oligo-progression cérébrale: RT stéréo cérébrale + poursuite anti-ALK
 - Progression multisite: changement de traitement systémique (Céritinib AMM, Brigatinib et Lorlatinib ATU)



Traitement systémique l'immunothérapie

- Peu de données
- Le taux de réponse cérébrale semble peu différent de la réponse systémique
- Pas de complications neurologiques

essai	traitement	Nbre de pts	Type de MC	Taux de réponse
Bidoli	nivolumab	38	Asymptomatiques et contrôlées	19%
ChekMate 012 Bras M	nivolumab	12	Non prétraitées	16,6%
Goldberg	pembrolizumab	18	Non prétraitées	33%

Bidoli ESMO 2016, Goldman ASCO 2017, Goldberg Lancet Oncol 2017

Stratégies thérapeutiques

Guidelines ESMO 2016

Catégorie de patients	Recommandations
RPA classe I et II	Traitement spécifique recommandé
RPA classe III	Meilleurs soins de support
MC unique	RS, RC ou chirurgie
2-3 MC	RS chez les patients RPA I et II (II,B)
>3 MC	IET chez les patients RPA I et II (II,B)
MC pauci ou asymptomatique	Traitement systémique initial et radiothérapie en cas d'apparition ou d'aggravation des symptômes
MC symptomatiques avec œdème cérébral	Corticoïdes
Patient « fit » (en bonne condition générale)	Autre traitement que l'IET (IV, C)
CBNPC avec addiction oncogénique et BM asymptomatique	Les TKI de dernière génération sont efficaces et permettent de repousser la radiothérapie
ALK+ progressant sous crizotinib	Céritinib (ou alectinib)

Stratégies thérapeutiques

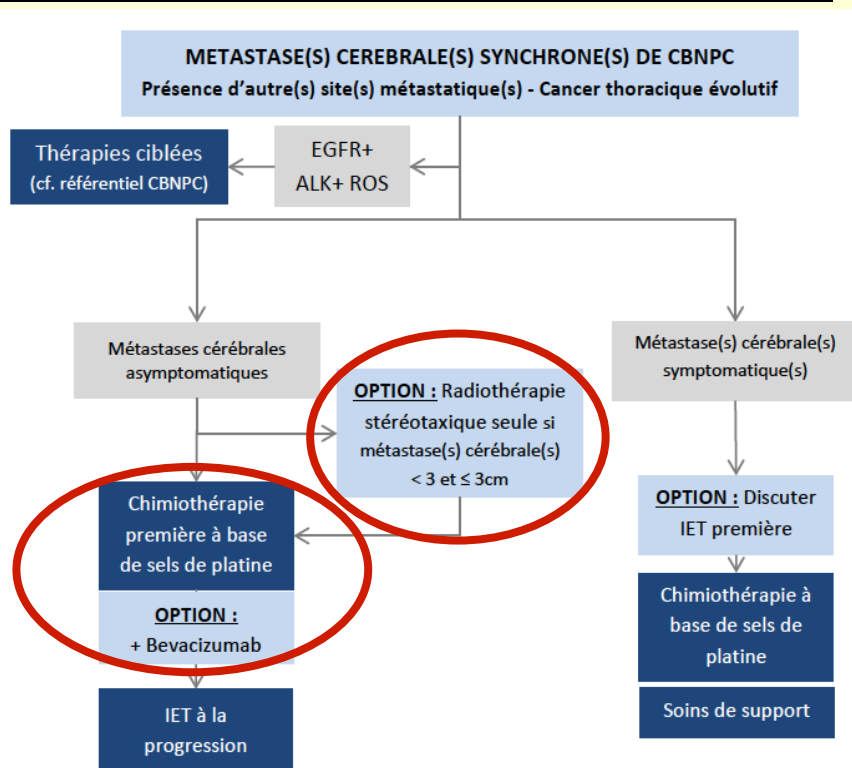
CBNPC T1-2, N0-1, T3N0 et 1 à 3 MC traitables localement:

1. Traitement local cérébral (chir ou RC ou RS \pm RT post-op)

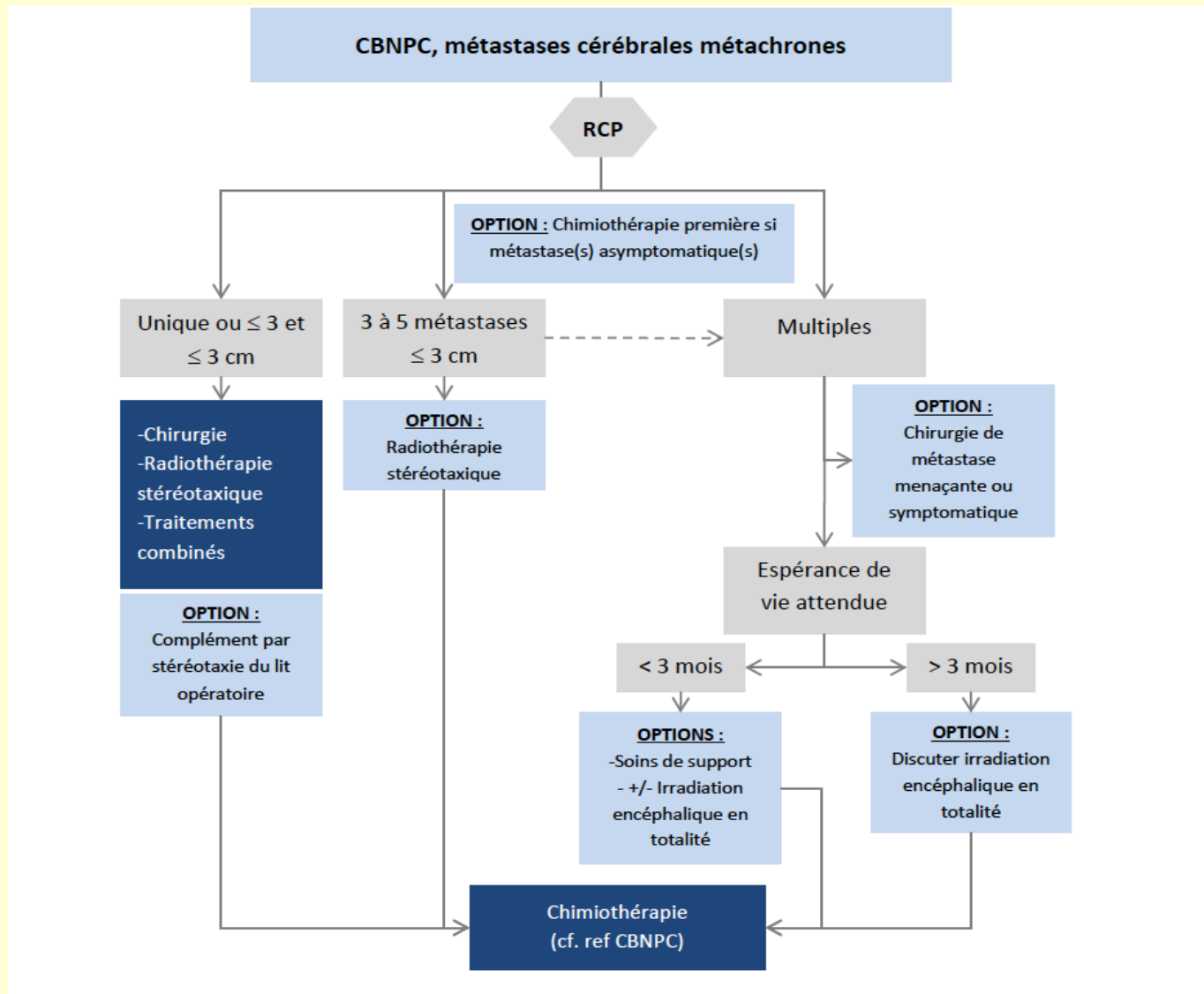
2. Traitement local du poumon (chirurgie)

Intégrer chimiothérapie (en 2 ou en 3?)

CBNPC avec MC et autres métastases



Stratégies thérapeutiques



Stratégies thérapeutiques RCP neuro-oncologique

- Programme thérapeutique « au cas par cas »
- Associer le traitement global de la maladie (chimiothérapie \pm anti-angiogéniques ou TKI en fonction du statut mutationnel) et les traitements locaux:
 - Dans quel ordre? (séquence idéale non démontrée)
 - Pas de traitements concomittents
- Réunions multidisciplinaires associant dans l'idéal:
 - l'oncologue ou le pneumo-oncologue assurant la vision globale de la maladie et l'indication des traitements systémiques
 - le neurochirurgien, le radiothérapeute, le neuro-radiologue et le neuro-oncologue assurant la connaissance du meilleur traitement local ou loco-régional