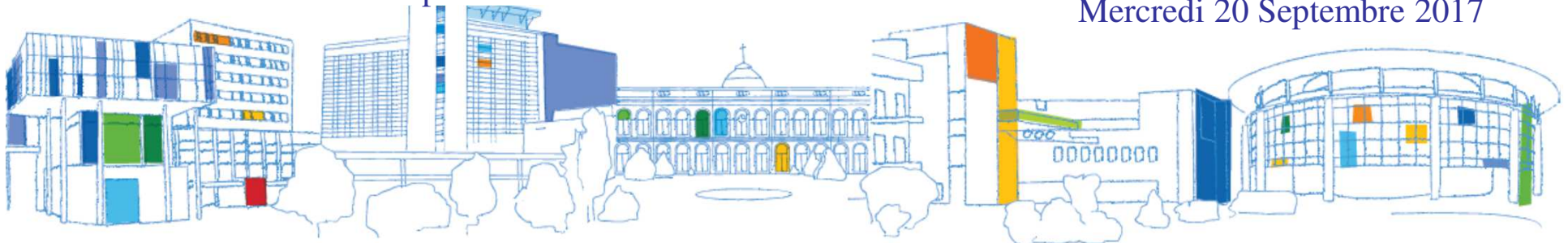




Les formes particulières :  
**Les méningites carcinomateuses**

Dr Rémi Veillon  
Oncologue Médical  
Service des maladies respiratoires

Limoges,  
Mercredi 20 Septembre 2017



# Liens d'intérêts

depuis 2013

- Participation à des congrès (ASCO, ESMO, WCLC) :
  - Roche, Amgen, Lilly, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, MSD, Bristol-Myers Squibb
- Board local d'experts ; animations ou interventions (réunions d'experts, post-congrès) :
  - Boehringer-Ingelheim, Roche, Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, MSD
- Consultant
  - MSD
- Honoraires investigateurs dans le cadre de recherche clinique (compte recherche Accelence)
  - Roche, Astra-Zeneca, Takeda, Abbvie, Merck-Serono, Bristol-Myers Squibb

*Le contenu et/ou les opinions exprimées lors de cette présentation ont été réalisés en toute indépendance*



# Introduction : méningites carcinomateuses

- 5-10% des CBNPC <sup>(1)</sup>
- Événement tardif, risquant de devenir plus fréquent avec nos nouveaux traitements
  - Allongement de la survie des patients
  - Efficacité méningée ? (immunothérapie ?)
- Facteur pronostic :
  - Performans status <sup>(2)</sup>. *Ex : Survie de 5,5 (PS 1-2) vs 0,7 mois (PS 3-4)* <sup>(3)</sup>
  - Perturbations du LCR (hypoglycorrachie, hyperprotéinorachie) <sup>(2)</sup>
  - Négativation cytologique du LCR <sup>(2)</sup>
- Mauvais pronostic
  - Survie de 3-5 mois <sup>(1-2-3-4)</sup>

(1) Kuiper et al. Lung cancer 2015 ; 89:255-61

(2) Lee SJ et al. – JTO 2013;8:185–91

(3) Park JH et al. Lung Cancer 2012;76:387–92

(4) Umemura S et al . Lung cancer. 2012 ; 77 :134-9



# Diagnostic

- Présentation clinique atypique <sup>(1)</sup>
  - Raideur de nuque (15%), nausées/vomissements (20-30%)
  - Céphalées (60%), troubles neuro-psychiques (50%), atteinte des paires crâniennes (60%)
- Diagnostic <sup>(2)</sup>
  - Ponction lombaire pour analyse du liquide céphalo-rachidien
  - Imagerie : IRM

(1) Pavlidis et al. – Ann. Oncol. 2014 ; (supplement 4) : iv285-291

(2) Recommandations NCCN : Brem SS et al. JNCCN 2011 ; 9 : 352-400



# IRM cérébro-spinal

- Bonne spécificité (80-95%)
- Sensibilité de 75% :
  - une IRM négatif n'exclut pas le diagnostic
- Nodules sous arachnoïdiens
- Prises de contrastes méningées
- Hydrocéphalie

Hyun et al. – Eur J Cancer 2016 ; 56 : 107-114  
Pauls et al. – Eur J Radiol 2012 ; 81 : 974 - 978



# Analyse du LCR

- Cytologie
  - Idéalement 10ml
  - Ne pas hésiter à renouveler le geste
- Hyperprotéïnorachie (>0,5g/l)
- Hypoglycorachie (<0,6g/l)
- Leucorachie (> 2 éléments/mm<sup>3</sup>)
- ADN tumoral circulant

Mack et al. – Cancer Treat Rev 2016 ; 43 : 83-91  
Glantz et al. – Cancer 1998 ; 82 : 733-739  
Yang JC et al. – ASCO 2016 ; Abstr 9002



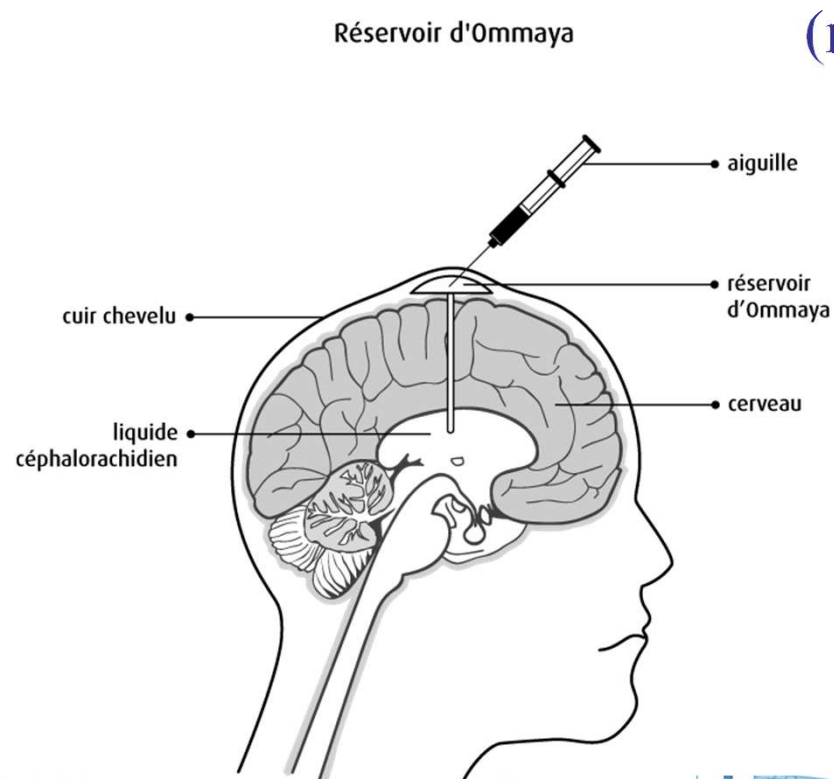
# Prise en charge des méningites carcinomateuses

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapies intra-thécales
  
- Traitements systémiques
  - Cancers bronchiques sans anomalie moléculaire
  - CBNPC avec addiction oncogénique



# Chirurgie

- Pas de résection carcinologique possible
- Dérivation ventriculo-péritonéal
- Cathéter intra-ventriculaire avec réservoir sous cutané



Peyrl A, et al. - J Neurooncol 2014;120:139–45  
Pardo-Moreno J, et al. J Neurooncol 2015;125:351–8





# Radiothérapie

- Irradiation encéphalique totale ? Médullaire ?
  - Pas de preuve de son efficacité sur la survie <sup>(1)</sup>
- Irradiation focalisée :
  - Lésions visibles en IRM
  - Site de blocage du LCR :
    - diminution HTIC
    - Meilleure répartition des chimiothérapies intra-thécales
- Association radiothérapie encéphalique – chimiothérapie intrathécale <sup>(2-3-4)</sup>
  - Toxicité acceptable
  - Survie de 6mois

(1) Morris PG, et al . JTO2012;7:382–5

(2) Pan Z, et al. Int J Cancer 2016;139:1864–72

(3) Wasserstrom Wret al. Cancer 1982;49:759–72

(4) Park JH, et al. Lung Cancer 2012;76:387–92



# Injection de chimiothérapie intra-thécale

- Methotrexate, Cytarabine liposomale (DepoCyt<sup>®</sup>)
  - Tolérance liée à la voie d'administration, invasive <sup>(1)</sup>
  
- Evaluation de la réponse difficile <sup>(2)</sup>
  - Critères cliniques :
    - 70-80 % de réponses (disparition totale ou partielle des symptômes) <sup>(3)</sup>
    - Survie de 5 à 7 mois
  - Biologique
    - Négativation de la cytologie du LCR : 20 – 55% <sup>(4)</sup>
  
- Traitement jusqu'à ...

(1) Pardo-Moreno J, et al. J Neurooncol 2015;125:351–8

(2) Chamberlain et al. Neuro Oncol 2017 19 :484-492

(3) Wu Y- et al. Oncol Lett 2016;12:1301–14.

(4) Glantz MJ et al. Clin Cancer Res 1999;5:3394–402



# Traitements systémiques

- Molécules censées passer la barrière hémato-encéphalique : Temozolomide, BCNU, CCNU, Topotécan, Capécitabine, Methotrexate...



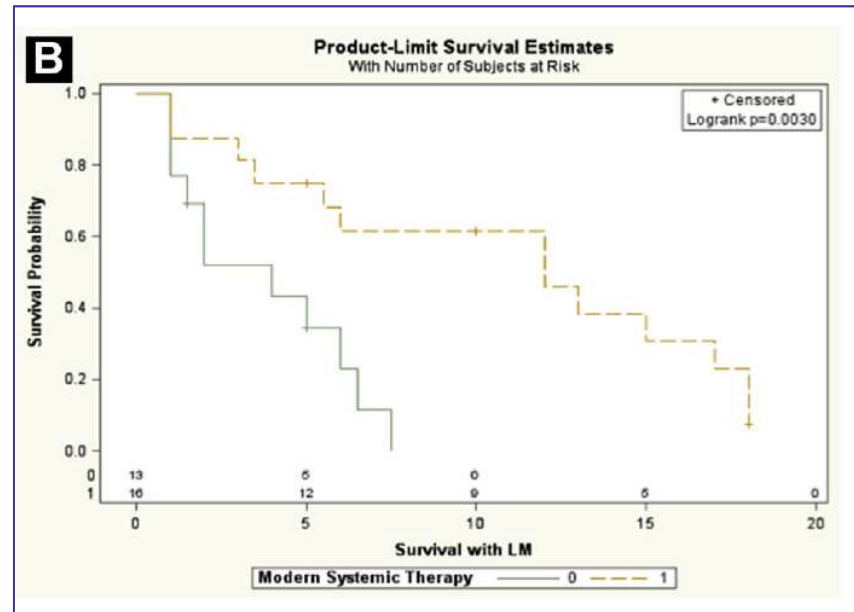
# Pemetrexed

- Au sein des « traitements modernes » des cancers bronchiques
- Survie prolongée au diagnostic de méningites carcinomateuses
- Pénétration dans Méningée faible : 5% de la concentration plasmatique dans le LCR

Kumthekar P et al. J Neurooncol 2013 ; 112 : 247–255

- Utilisation intra-thécale ?

NCT03101579

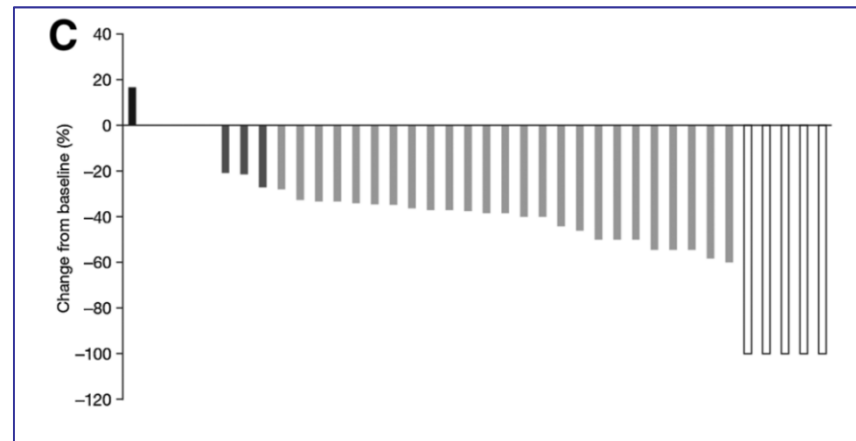


Riess et al. Clin Lung Cancer 2014 ; 15: 202–6



# Bevacizumab

- Essai BRAIN
- CBNPC métastatiques cérébraux
- Carboplatine Paclitaxel Bevacizumab
- Taux de réponse cérébrale 61%
- Durée de réponse de 8 mois



Besse B, et al; Clin Cancer Res 2015;21:1896–903

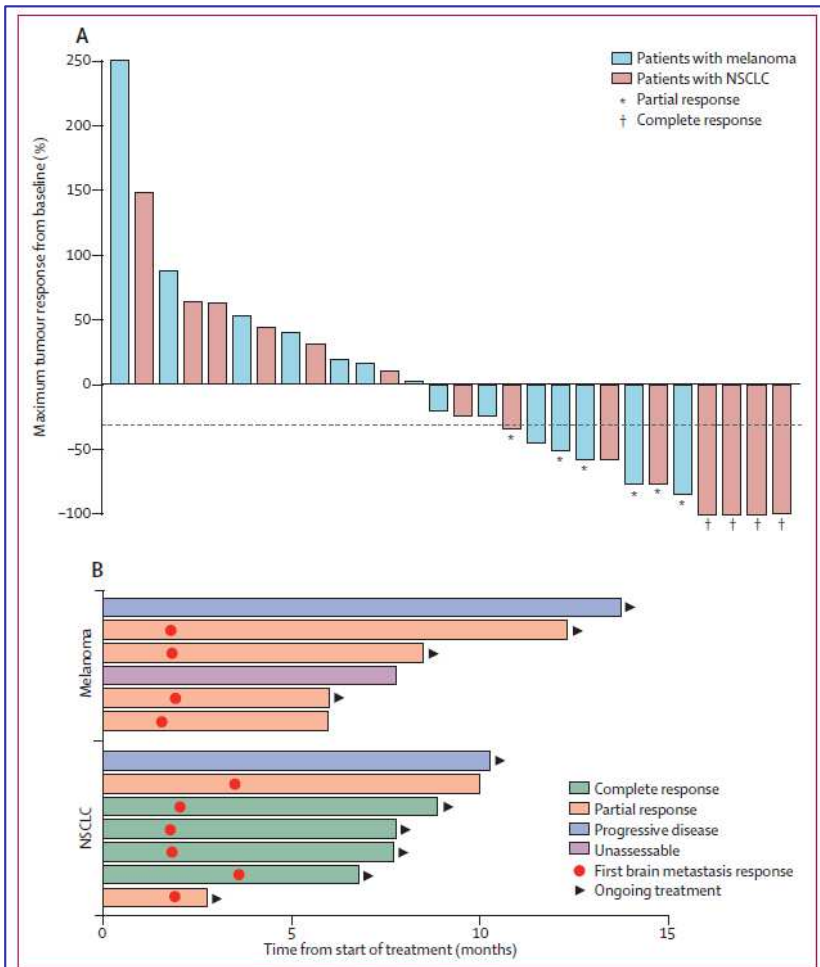


# Immunothérapie

- Mode d'action
  - Stimuler des lymphocytes ... au niveau méningé ?
- Augmentation de la survie des patients sous immunothérapie



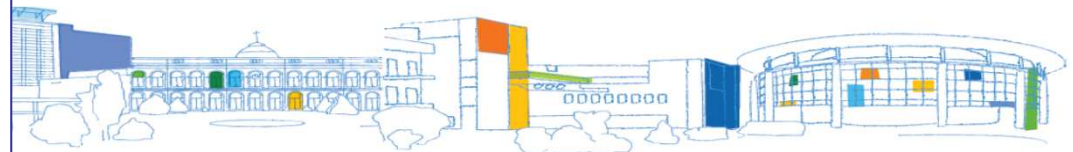
# Pembrolizumab et métastases cérébrales



**Figure: Brain metastasis response in assessable patients with melanoma or NSCLC**  
 (A) Best brain metastasis response by modified RECIST in assessable patients. The dashed line represents the -30% cut-off that defines an objective response. Two patients, one with melanoma and one with NSCLC, had progressive disease despite more than 30% shrinkage of target lesions due to the development of new brain metastases and unequivocal progression of non-target lesions, respectively. Eight patients were unassessable for brain response because of rapid systemic progression (melanoma, n=3; NSCLC, n=4) and intralésional haemorrhage (melanoma; n=1). (B) Time to brain metastasis response and duration of treatment. Bars represent individual patients who achieved a brain metastasis response or remained on trial for 6 months or longer. Three patients remained on treatment for 6 months or longer because of clinical benefit despite having either disease progression or being unassessable because of haemorrhagic lesions in the brain. NSCLC=non-small-cell lung cancer.

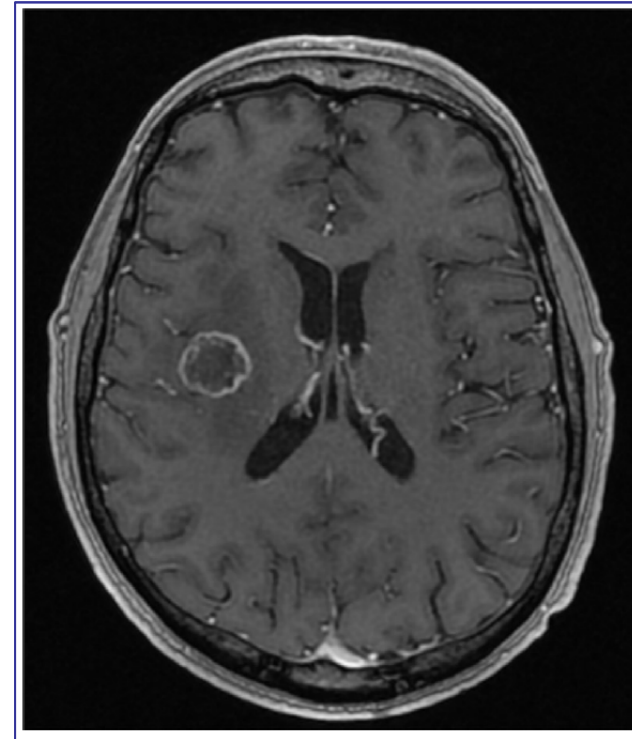
- Phase II
- PDL1 +
- Métastases cérébrales non traitées, asymptomatiques, sans corticoïdes
- Mélanome :
  - 4/18 réponses (22%)
- CBNPC
  - 6/18 réponses (33%)
  - 4 non évaluables (progression systémique) 2 stables, 6 progressions
- Bonne corrélation réponse cérébrale / réponse extra cérébrale

Goldberg et al. Lancet Oncol 2016 17 :976-983



# Nivolumab et méningite carcinomateuse

- Case report
- Adénocarcinome bronchique métastatique cérébral et méningé d'emblée
  - Chimiothérapie IV et intrathécale
  - Puis Nivolumab
- Réponse clinique de 7 mois
  - Progression méningée et extra cérébrale concomitante



Gion M et al. Lung Cancer 2017 ; 108 : 72-74



# Addiction Oncogénique

- EGFR

- Gefitinib – Erlotinib
- Afatinib
- Osimertinib

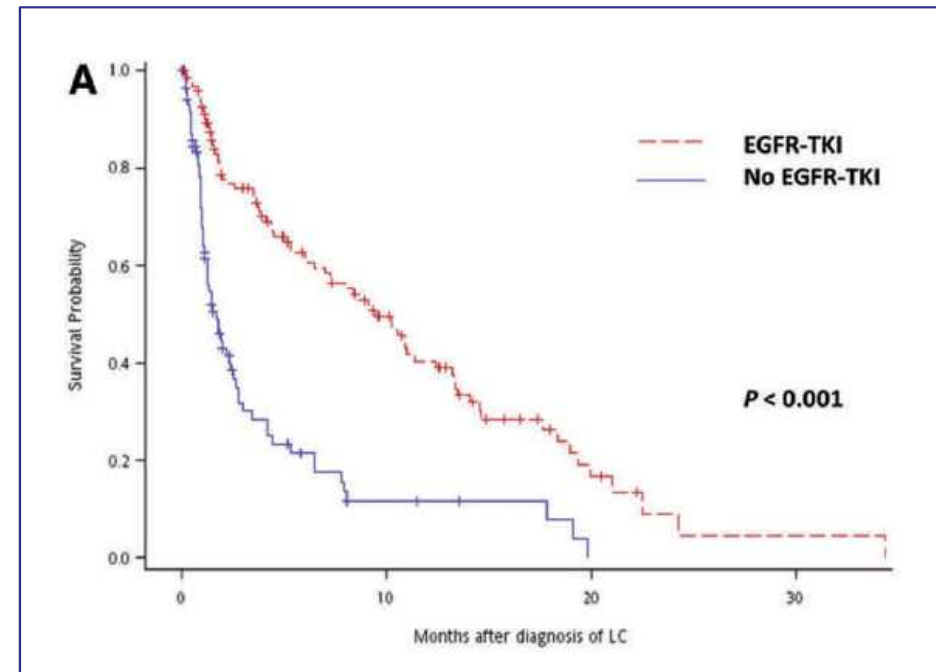
- ALK

- Crizotinib
- Alectinib – Brigatinib – Lorlatinib



# Anti EGFR de 1<sup>ère</sup> génération : Gefitinib - Erlotinib

- 2003 – 2010, Taiwan
- 101 patients avec méningite carcinomateuse d'un CBNPC mutés EGFR
- 65% traités par ITK : 10,9 mois de survie
- Sans ITK EGFR : 2,3 mois de survie



Liao et al. JTO 2015 ; 10 : 1754 - 61



# Anti EGFR de 1<sup>ère</sup> génération : Pénétration méningée

Togashi Y. Cancer Chemother Pharmacol 2012;70:399–405

- Mauvaise pénétration méningée

- Erlotinib dans LCR :

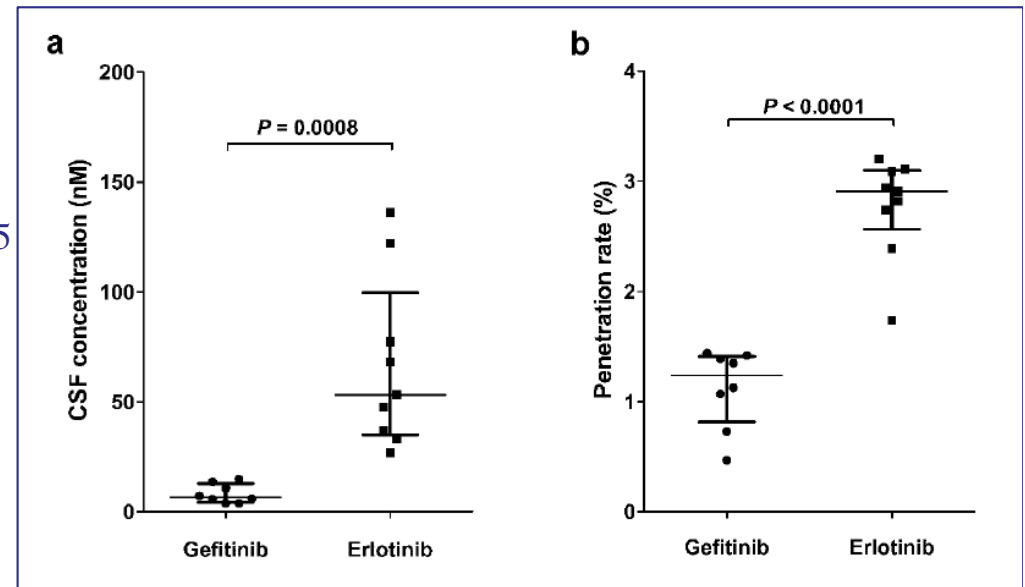
- 29ng/ml (2,8% de la concentration plasmatique)

- Gefitinib dans LCR :

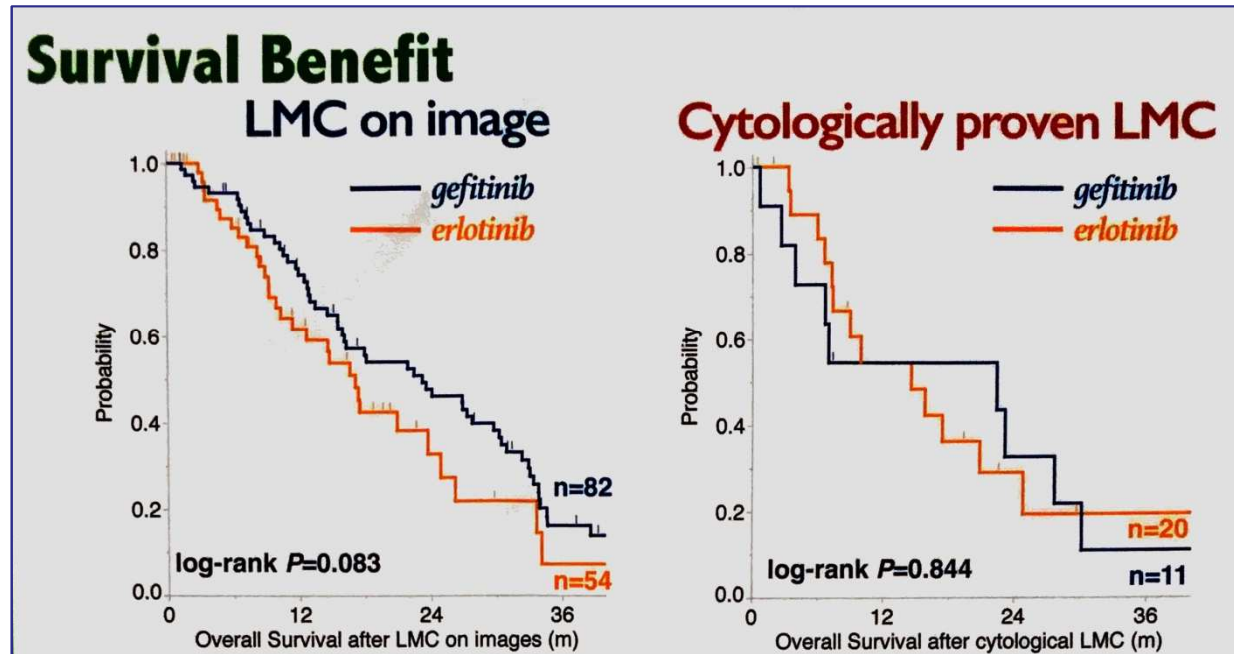
- 3.7ng/ml (1.13% de la concentration plasmatique)

- Différences significatives

- Ces concentrations plasmatiques sont suffisantes pour une action antitumorale



# Supériorité d'un anti EGFR ?

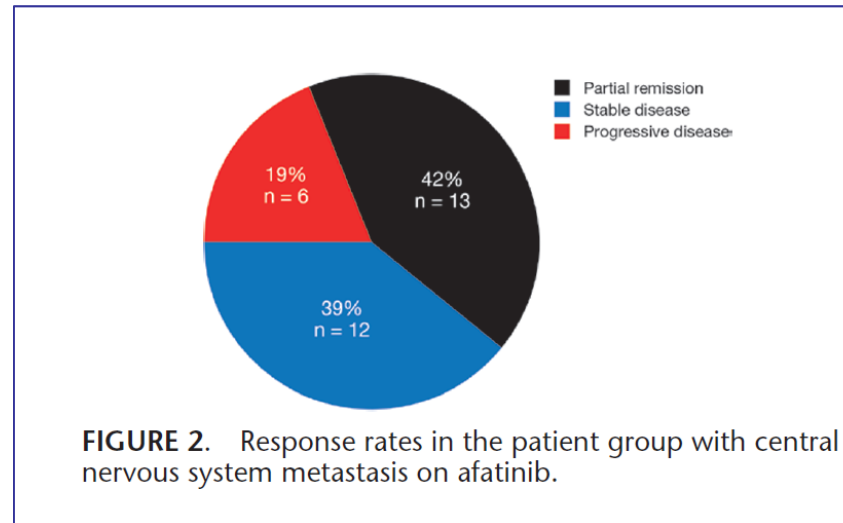


Malgré la meilleure pénétration de l'Erlotinib que du Gefitinib, pas d'argument pour dire qu'il apportera de meilleurs résultats sur une méningite carcinomateuse

# Anti EGFR de 2<sup>e</sup> génération : Afatinib

- Données du programme compassionnel de l'Afatinib (Allemagne)
- Patients traités par chimiothérapie et Erlotinib ou Gefitinib

- Réponses cérébrales :
  - Réponse partielle 13/31 (42%)
  - Stabilité 12/31 (39%)
  - Progression 6/31 (19%)



- 1 patient avec dosage Afatinib dans le LCR :
  - 1% de la concentration plasmatique (0,5ng/ml)
  - Au dessus de l'IC50

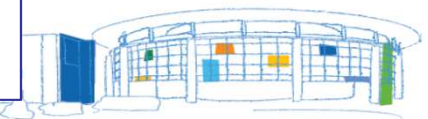
**TABLE 3.** IC<sub>50</sub> Values of Reversible EGFR-TKIs and Afatinib

	EGFR Wildtype			EGFR L858R		EGFR Exon 19 Deletion	
	LoVo	A431	H2073	H3255	H1975 EGFR T790M	PC-9	PC-9/VanR EGFR T790M
Afatinib	15	33	25	0.9	22	0.6	3
Gefitinib	59	73	61	11	3100	7	740
Erlotinib	91	250	110	9	6100	6	1300

Excerpt from Cross et al.<sup>44</sup>

Bordeaux

Hoffknecht et al. –  
JTO 2015 ;10:156-63



# Anti EGFR de 3<sup>e</sup> génération

- Etude BLOOM : Osimertinib à 160mg/j ; méningites carcinomateuses
- Pré-traitée par anti EGFR de 1<sup>ère</sup> génération

## BLOOM study design: osimertinib LM cohort 1

Study cohort objectives – cohort 1: **EGFRm NSCLC and LM**

To assess the safety and tolerability of osimertinib in patients with LM

First patient dosed: April 14, 2015

### Osimertinib LM cohort 1

Advanced or metastatic EGFRm NSCLC and confirmed diagnosis of LM by positive CSF cytology

Key inclusion criteria:

- Primary tumor with EGFR L858R or exon 19 deletion
- **Prior EGFR-TKI treatment**
- ECOG PS 0–2
- Stable extracranial disease
- At least one LM lesion by MRI scan

Osimertinib  
160 mg QD

Data cut-off: March 10, 2016

### Assessments

- Adverse events\*
- Efficacy assessment:
  - OS
  - Brain MRI and extracranial MRI or CT scan\*†
  - CSF cytology
  - Neurological exam\*
  - CNS symptoms\*
- PK in CSF
- Quantification of EGFRm DNA in CSF

\*As assessed by study investigator; †modified RECIST for CNS disease; RECIST 1.1 for extracranial disease. CT/MRI, CSF cytology and neurological exam frequency every 6 weeks. 1 cycle = 21 days of continuous dosing. CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status MRI, magnetic resonance imaging; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

NCT02228369

PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '16**

Presented by: James Chih-Hsin Yang

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

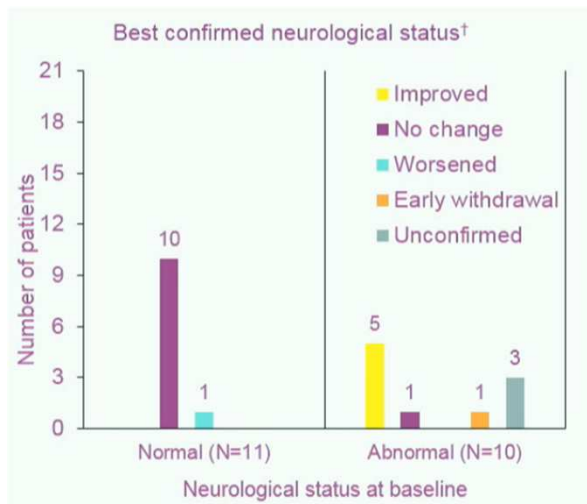
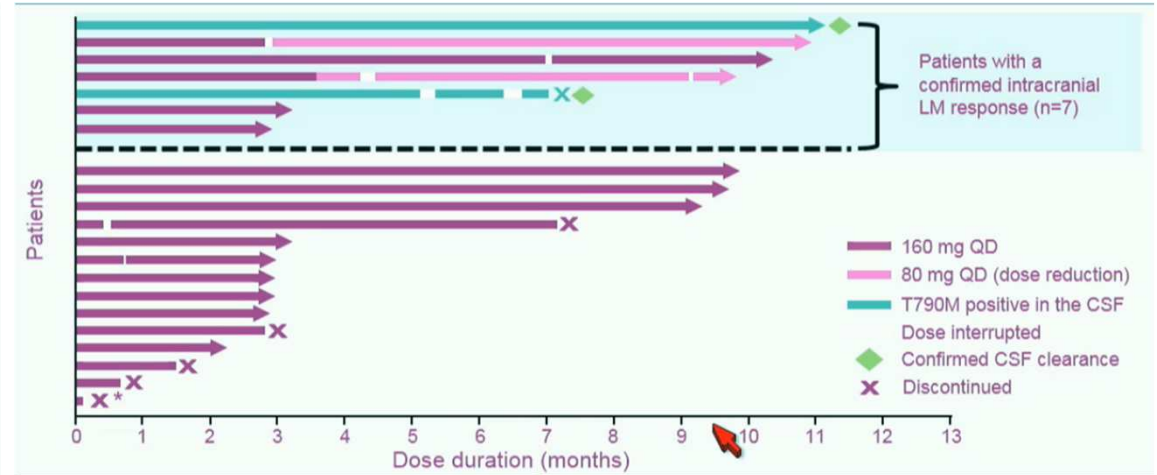
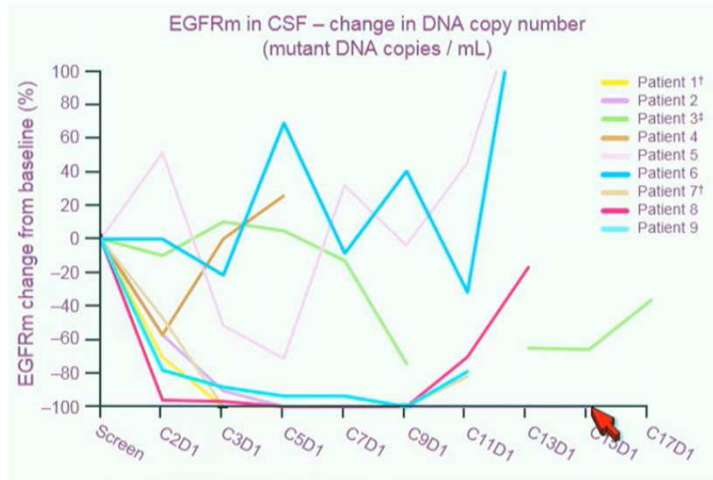


Hôpitaux de  
Bordeaux



Yang et al. ASCO 2016 – Abstract 9002

# BLOOM : Osimertinib 160mg/j ; méningite carcinomateuse



- EGFRm en diminution dans le LCR
- Amélioration de l'examen neurologique
- Réponse en IRM
- Longue durée de traitement

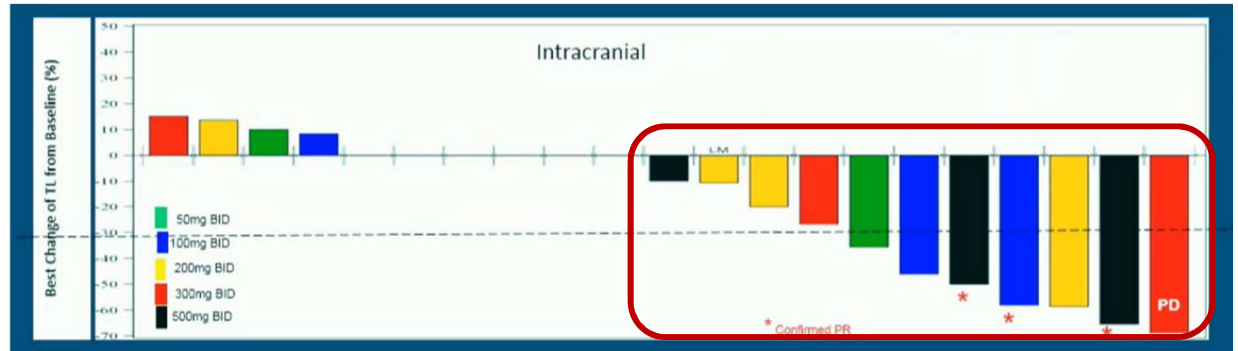
Yang et al. ASCO 2016 – Abstract 9002



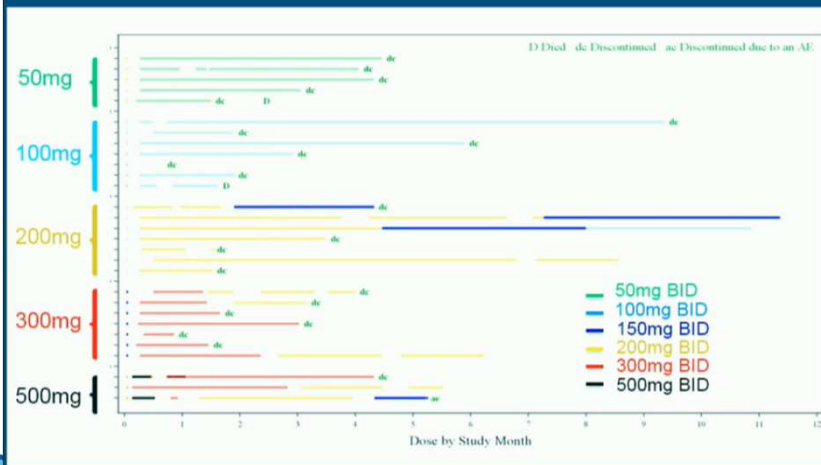
# Etude BLOOM : AZD3759

Patient no.	Dose	pEGFR in CSF tumor cells ("H" score)		
		Screening	C1D8	Change vs screening
1	50mg BID	27.7	1.7	-94%
2	100mg BID	45	40	-11%
3	200mg BID	175	50	-71%
4	200mg BID	9	0	NA*
5	300mg BID	47	0	-100%

\*NA: The patient had less than 10 tumor cells at baseline and no tumor cells after 7 day treatment.



## Duration of treatment



- LCR : 4/5 répondeur en IHC sur les cellules tumorales
- Taux de réponses : 11 « répondeurs » sur 21
- Durée de traitement : jusqu'à 48 semaines
- À partir de 200mgx2/j : IC50 dans le LCR atteinte

Concentration plasma / LCR 1:1

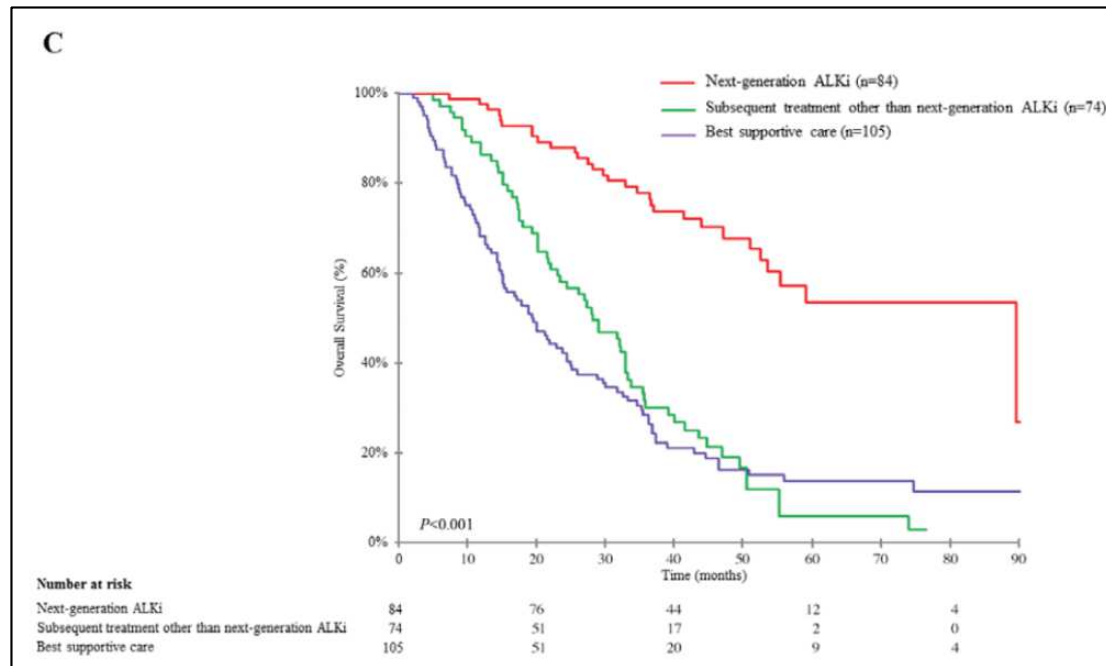
Ahn et al, ASCO 2016 abst 9003





# ALK

- L'atteinte cérébrale est le tendon d'Achille de ces patients
- Longue survie attendue, donc risque de survenue de méningite carcinomateuse augmenté



Duruisseaux M. et al. Oncotarget 2017 ; 8 : 21903 - 21917



# ALK : Crizotinib

- Mauvaise pénétration dans le LCR
  - Case report : concentration plasmatique 0.616 ng/mL (ratio plasma/LCR : 0,26%)

Costa et al. JCO 2011 ; 29 : e443-5

- Le SNC : principal site de rechute sous Crizotinib
  - 50% de patients vont progresser au niveau cérébral

Kwak et al. NEJM 2010 ; 363 : 1693 - 1703

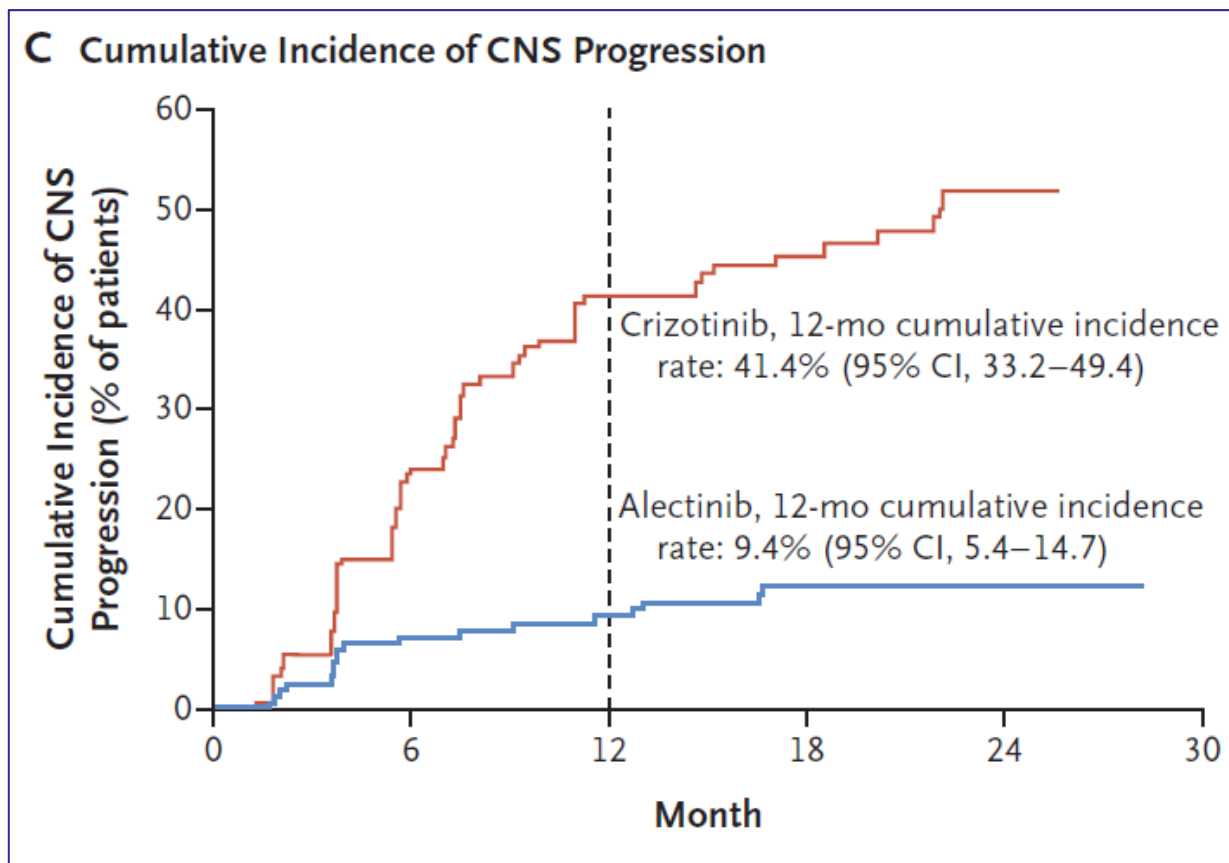
Camidge et al. – Lancet Oncol 2012 ; 13 : 1011-1019



# ALK : Alectinib

- Bonne pénétration méningée
  - Ratio LCR/plasma : 60%

Kodama et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2014 ; 74 : 1023-8

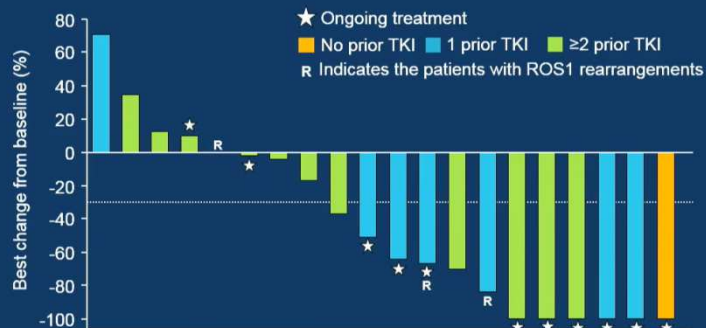


Peters et al. NEJM 2017; 377:829-838



# ALK : Lorlatinib

## CNS Responses in ALK/ROS1+ Patients with Measurable Disease



ALK, anaplastic lymphoma kinase; PD, progressive disease; ROS1, c-ros oncogene 1; TKI, tyrosine kinase inhibitor

## Resolution of Leptomeningeal Disease Arising After 3 Prior ALK TKIs



June 10, 2015

ALK, anaplastic lymphoma kinase; BID, twice daily; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; TKI, tyrosine kinase inhibitor



July 26, 2015

ALK+ NSCLC  
Post crizotinib,  
ceritinib,  
alectinib  
(900 mg BID)

Started lorlatinib  
at 100 mg QD  
on June 18, 2015

Images courtesy of Alice Shaw,  
Massachusetts General Hospital

## Concentrations of Lorlatinib Achieved in Cerebrospinal Fluid

- CSF fluid was sampled and correlated with a corresponding plasma sample from four patients receiving the RP2D of 100 mg QD

Patient	CSF concentration unbound* (ng/mL)	Plasma concentration unbound* (ng/mL)	CSF/plasma unbound*
1	2.64	4.3	0.61
2	101	155	0.65
3	82	106	0.77
4	125	131	0.96

\*Unbound refers to plasma proteins

CSF, cerebrospinal fluid; QD, once daily; RP2D, recommended phase II dose

Solomon et al. ASCO 2016 – Abstract 9009



# Conclusion

## Méningite carcinomateuse

- Événement rare mais grave
- Jusqu'alors délaissé
  - Mauvais pronostic
  - Peu de possibilité thérapeutiques
- A l'avenir :
  - Plus fréquent si la survie s'améliore
  - Immunothérapie :
    - Efficacité au niveau méningé ?
  - Thérapies ciblées :
    - meilleure pénétration méningée

