



# **Métastase cérébrale unique des CBNPC**

## **Place de la chimiothérapie**

---

**Maurice Pérol**  
**Hôpital de la Croix-Rousse**  
**Lyon**

**Nice, 30.04.05**



# Métastase cérébrale unique des CBNPC

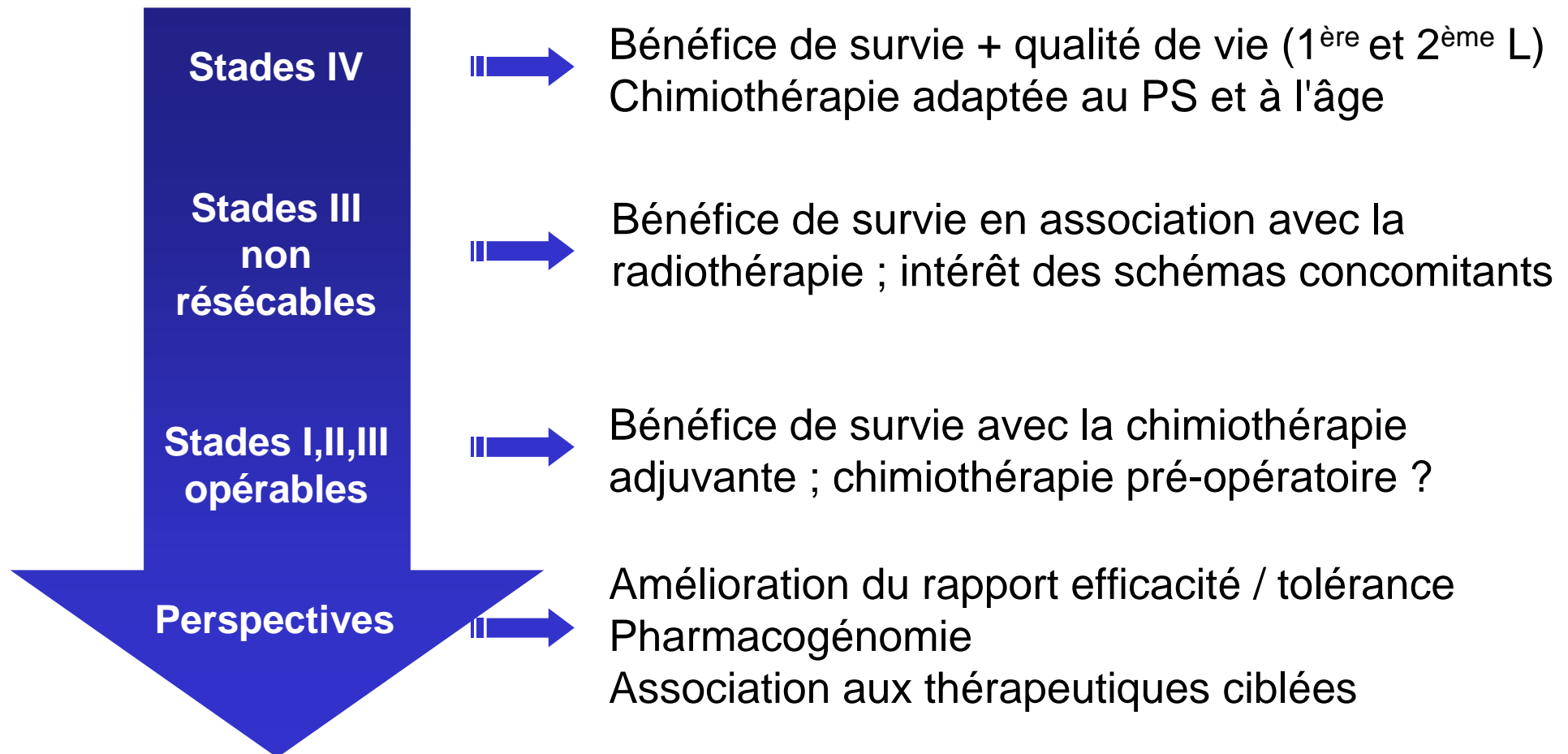
## Place de la chimiothérapie

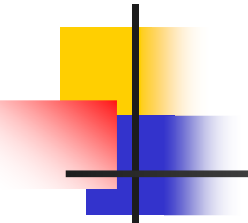
---

- Place actuelle de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique des CBNPC.
- Action de la chimiothérapie dans les métastases cérébrales des CBNPC.
- Quelle place pour la chimiothérapie dans les métastases cérébrales uniques des CBNPC ?

# Place de la chimiothérapie dans les CBNPC :

## Du pis-aller à une composante essentielle du traitement multidisciplinaire





# Place actuelle de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique des CBNPC

---

- Stades précoces résécables (IB, II, IIIA sélectionnés) et stades localement avancés (IIIA, IIIB) :

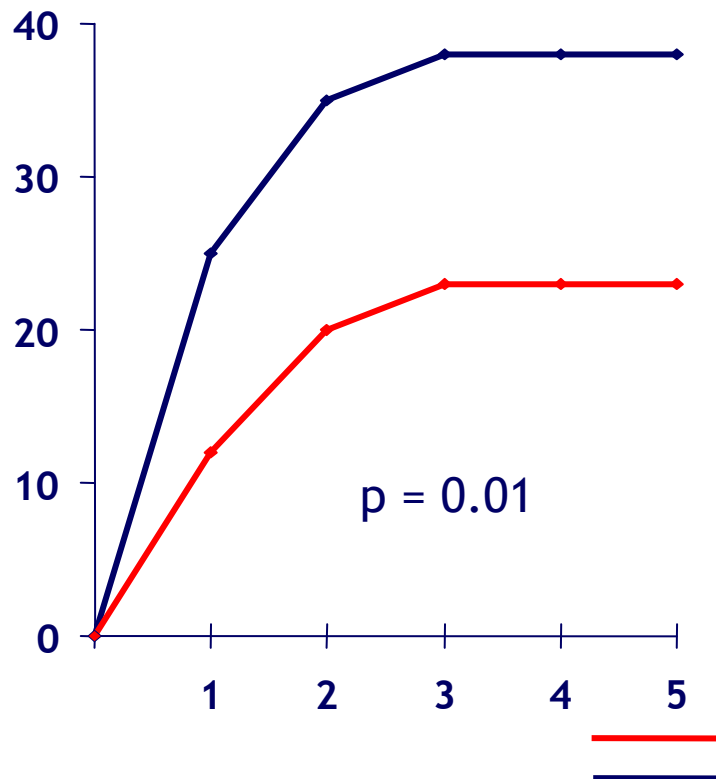
→ chimiothérapie + traitement local (chirurgie, radiothérapie)  
> traitement local seul.

- La chimiothérapie améliore la survie :
  - en réduisant le risque de rechute métastatique,
  - sans influence significative sur le taux de rechute locale.

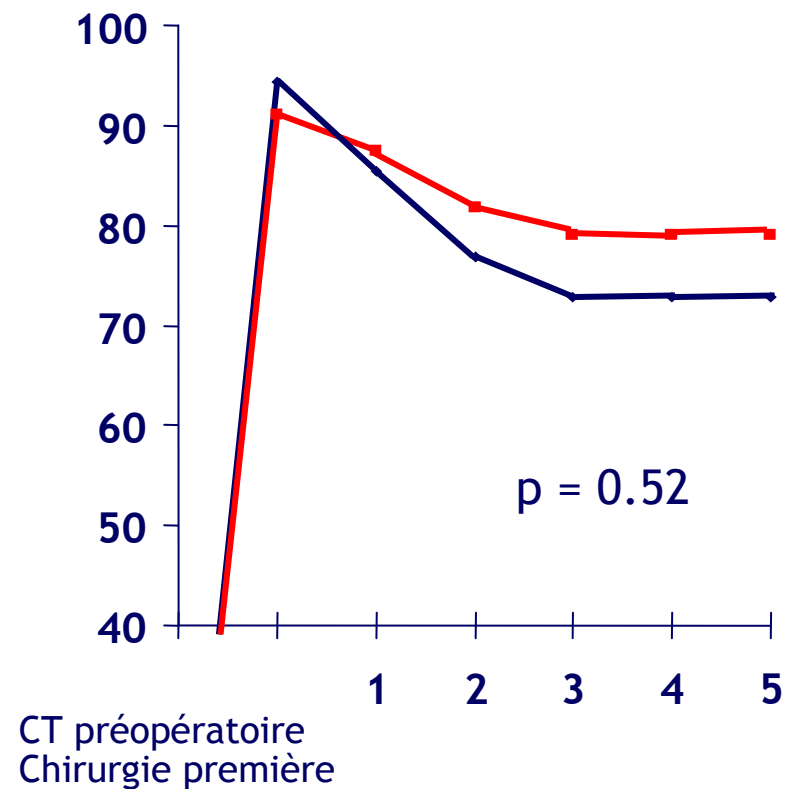
# Stades opérables et probabilité de rechute

## Essai préopératoire français

### Taux de métastases



### Taux de contrôle local

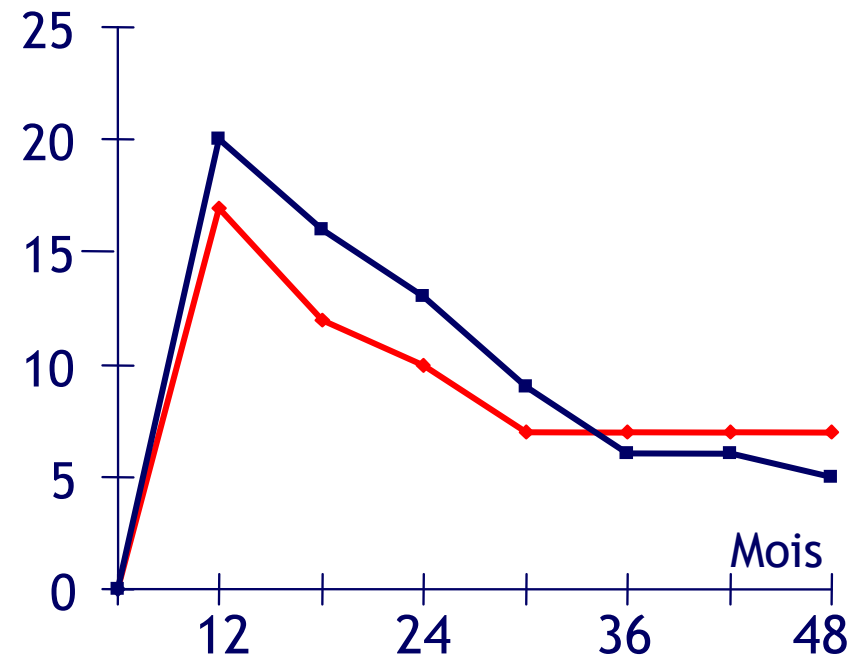
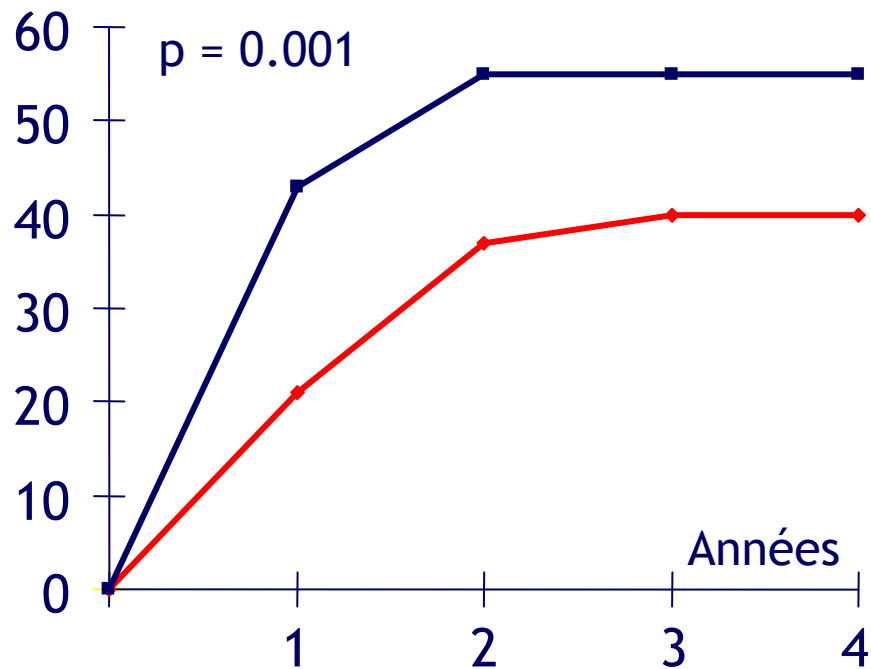


# Stades localement avancés et probabilité de rechute

Taux de métastases

— RT  
— CT-RT

Taux de contrôle local



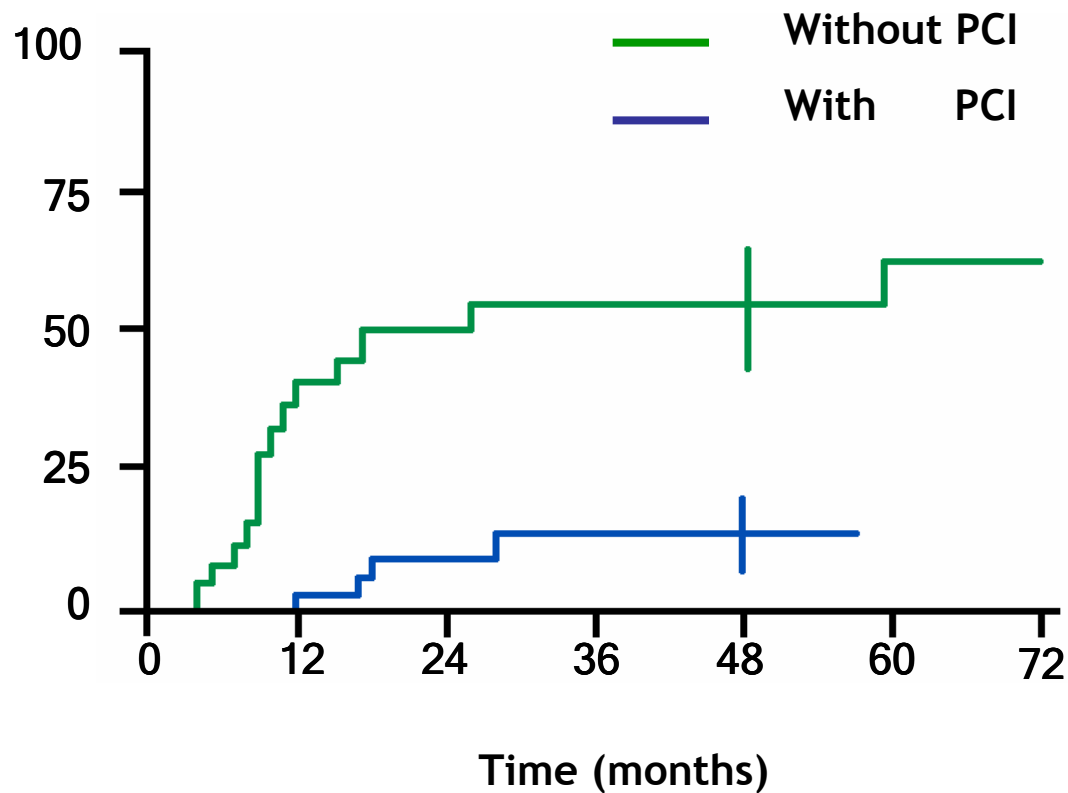
# Chimiothérapie et risque de métastase cérébrale

- La chimiothérapie agit en réduisant le risque de rechute métastatique, **sauf au niveau cérébral** (essai IALT) :

Rechute à 5 ans	CT adjuvante	Contrôle	p
Taux de rechute locale	24%	29%	< 0,003
Taux de rechute métastatique	41%	44%	< 0,03
Taux de métastases cérébrales	<b>16%</b>	<b>14%</b>	0,64
Taux de métastases extra-cérébrales	29%	35%	< 0,003

# Probabilité de rechute cérébrale après traitement par CT-RT-Xie (stades III)

Total brain metastases (%)





# Métastase cérébrale unique des CBNPC

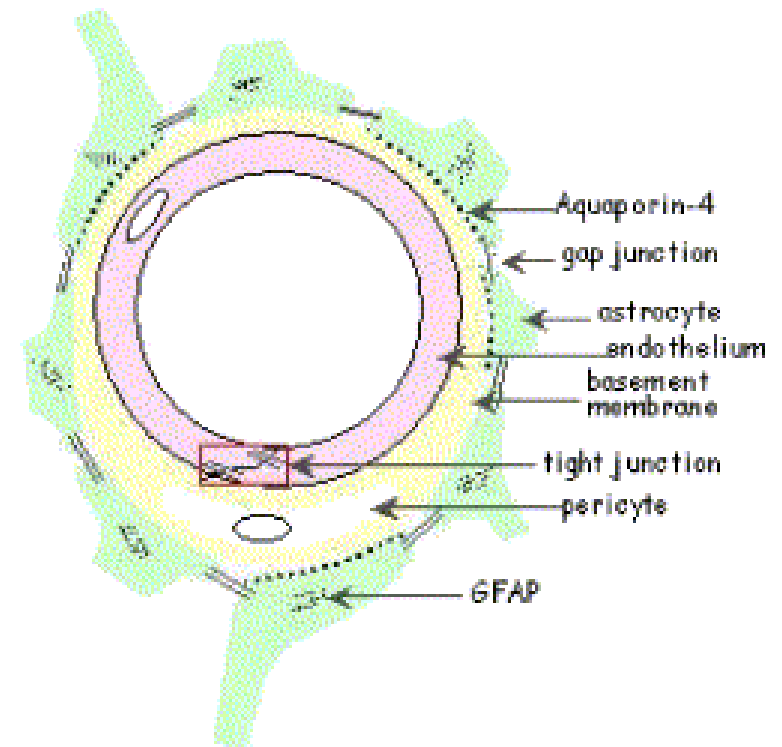
## Place de la chimiothérapie

---

- Place actuelle de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique des CBNPC.
- Action de la chimiothérapie dans les métastases cérébrales des CBNPC.
- Quelle place pour la chimiothérapie dans les métastases cérébrales uniques des CBNPC ?

# La barrière hémato-encéphalique

- Structure : jonctions entre les cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux, péricytes et astrocytes.
- Aspect anatomique et fonctionnel (glycoprotéine p).
- Ne peuvent la franchir que les molécules très liposolubles de faible poids moléculaire (< 500 Daltons)
- La quasi-totalité des drogues de chimiothérapie ne peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique.





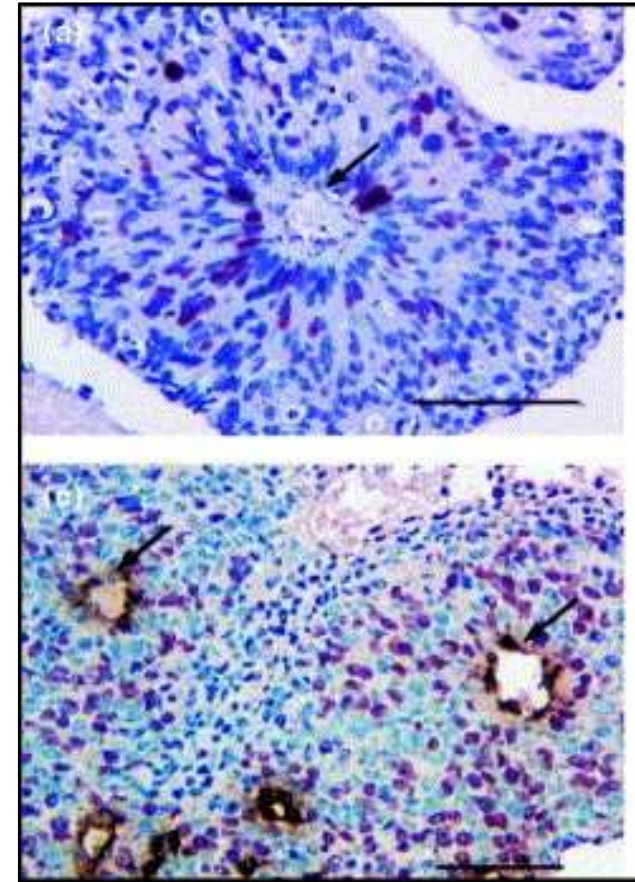
# Métastases cérébrales et barrière hémato-encéphalique

---

- Micro-métastases cérébrales (< 0,25 mm) :
  - barrière hémato-encéphalique intacte,
  - nutrition des cellules par diffusion,
  - inaccessibles aux drogues de chimiothérapie
  - pas de prévention de l'émergence ultérieure de métastases par la chimiothérapie (modèle des carcinomes à petites cellules).

# Métastases cérébrales et barrière hémato-encéphalique

- Métastases cérébrales constituées\* :
  - ectasie des vaisseaux existants avec division des cellules endothéliales,
  - néoangiogénèse induite par les cellules tumorales (VEGF +++),
  - néo-vaisseaux ayant perdu les propriétés structurales et fonctionnelles des vaisseaux cérébraux = rupture de la barrière hémato-encéphalique.



\* : Fidler, Lancet Oncol 2002 ; \*\* : Zucchetti, Ann Oncol 1991



# Métastases cérébrales et barrière hémato-encéphalique

---

- Accessibilité des "macro-métastases" cérébrales à la chimiothérapie :
  - "rupture" de la barrière hémato-encéphalique\*,
  - accumulation du contraste utilisé en TDM et IRM dans les lésions secondaires cérébrales,
  - concentrations VP16 et VM26 administrés avant neurochirurgie élevées dans les lésions cérébrales, nulles dans le cerveau sain\*\*.



# Activité de la chimiothérapie dans les métastases cérébrales des CBNPC

Auteur	Année	Chimiothérapie	N	Réponse cérébrale
Thomas	1990	Cisplatine HD	30	37%
		VP16 HD	30	30%
Robinet	1991	Cisplatine-5 FU	16	50%
Cotto	1996	Cisplatine-Fotemustine	31	16%
Minotti	1998	Cisplatine-VM 26	23	35%
Crino	1999	Cisplatine-Gem vs	26	41%
		Cisplatine-Mito-Ifo	23	39%
Franciosi	1999	Cisplatine-VP 16	43	30%
Fujita	2000	Cisplatine-Ifo-Irinotecan	30	50%



# Activité de la chimiothérapie dans les métastases cérébrales des CBNPC

Auteur	Année	Chimiothérapie	N	Réponse cérébrale
Robinet	2001	Cisplatine-vinorelbine	86	27%
Bernardo	2002	Carboplatine-Gem-NVB	22	45%
Dziadziuszko	2003	Temozolomide	12	0%
Langer	2003	Temozolomide	16	6%
Souquet	2003	Cisplatine-Temozolomide	50	19%
Cortes	2003	Cisplatine-Paclitaxel-Gem ou NVB	26	38%
Yang	2000	Cisplatine-Paclitaxel-VP16	20	41%



# Activité de la chimiothérapie dans les métastases cérébrales des CBNPC

- Action de la chimiothérapie sur les métastases cérébrales constituées identique à celle constatée sur les autres sites métastatiques.
- Le choix de la chimiothérapie dans le traitement des métastases cérébrales doit être fondé sur l'activité des cytotoxiques dans le CBNPC et non sur leur capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique.

Traitement	Nb patients	Nb pts évaluables	Réponse cérébrale	Réponse extra-cérébrale	Taux RO global
CT±RT cérébrale	86	76	<b>27%</b>	<b>35%</b>	21%
CT+RT cérébrale immédiate	85	73	33%	25%	20%



# Métastase cérébrale unique des CBNPC

## Place de la chimiothérapie

---

- Place actuelle de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique des CBNPC.
- Action de la chimiothérapie dans les métastases cérébrales des CBNPC.
- Quelle place pour la chimiothérapie dans les métastases cérébrales uniques des CBNPC ?



# Place de la chimiothérapie dans les métastases cérébrales uniques des CBNPC

---

- Pathologie relativement rare :
  - séries numériquement faibles
  - rétrospectives, portant sur de longues périodes
  - sélection des patients
  - moyens d'exploration cérébrale variant avec le temps (TDM, IRM)
- Comparaison des séries difficile : analyse de la survie méthodologiquement variable (surtout si métastases métachrones)
- Rôle de la chimiothérapie rarement évalué (séries neuro-chirurgicales, protocoles variés, évolution des modalités de la chimiothérapie).



# Place de la chimiothérapie dans les métastases cérébrales uniques des CBNPC

---

- Les bases de la réflexion :
  - données de la littérature très restreintes, exclusivement rétrospectives, non axées sur la chimiothérapie,
  - les niveaux de preuve sont donc faibles ;
  - argumentation essentiellement indirecte, fondée sur des recommandations d'experts.

# Résection combinée d'une métastase cérébrale unique et d'un CBNPC

Auteur	n	Synchrones	Métachrones	S 2 ans	S 5 ans	Facteurs pronostiques
Torre	21	21	0	34%	15%	N- médiastin
Read	27	27	0	35%	21%	
Macchiarini	37	10	27	-	30%	CT adjuvante (DFS) Intervalle libre
Mussi	45	19	26	-	16%	pN0, épidermoïde, intervalle libre
Bonnette	103	103	0	28%	11%	Adénocarcinome, chimiothérapie (0,07)
Granone	30	20	10	41%	17%*	Adénocarcinome, pN0
Billings	28	28	0	54%	21%	pN0

\* : à 3 ans

Nice, 30.04.05



# Résection combinée d'une métastase cérébrale unique et d'un CBNPC

---

- Survie prolongée en cas de résection combinée chez 11 à 30% des patients.
- Facteurs pronostiques : analyse numériquement limitée
  - absence d'atteinte ganglionnaire médiastinale
  - adénocarcinome (?)
  - résection chirurgicale thoracique complète
  - chimiothérapie ?



# Résection combinée d'une métastase cérébrale unique et d'un CBNPC

---

- Modalités de récurrence (n = 103) :
  - cérébrale exclusive 21%
  - thoracique exclusive 2%
  - systémique extra-cérébrale exclusive 18%
  - cérébrale isolée ou associée 44%
  - thoracique isolée ou associée 14%
  - systémique isolée ou associée 41%
- Majorité des récurrences systémiques cérébrales et extra-cérébrales.



# Place de la chimiothérapie dans les métastases cérébrales uniques des CBNPC

---

- Deux situations différentes :
  - métastase cérébrale unique **synchrone** de la tumeur bronchique primitive ;
  - métastase cérébrale unique **métachrone** après traitement de la tumeur bronchique primitive supposée contrôlée : valeur pronostique de l'intervalle libre entre la tumeur primitive et la métastase cérébrale\*.
- Absence d'influence pronostique sur la survie/lésion cérébrale du caractère synchrone ou métachrone de la métastase cérébrale\*\*.



# Métastase cérébrale unique synchrone

---

Nice, 30.04.05



# Métastase cérébrale unique synchrone

## Position du problème

---

- Traitement d'un CBNPC "oligo-métastatique" :
  - site métastatique cérébral unique (IRM) avec menace fonctionnelle
  - tumeur bronchique primitive de "stade local" cI à cIIIA (IIIB exclus).
- Le bilan d'extension doit être exhaustif pour éliminer une autre localisation secondaire (TEP).
- Il paraît logique de privilégier le traitement local de la métastase cérébrale :
  - potentiel important de détérioration de la qualité de vie,
  - taux de non-réponse cérébrale à la CT  $\approx$  75% : risque d'évolution ne plaidant pas en faveur de la chimiothérapie initiale.



# Métastase cérébrale unique synchrone

## Position du problème

---

- Traitement local de la métastase cérébrale par chirurgie ou radiochirurgie.
- Problématique de la nécessité d'une irradiation cérébrale totale complémentaire :
  - taux de rechute cérébrale élevé,
  - la chimiothérapie est inactive sur les micrométastases cérébrales.



# Métastase cérébrale unique synchrone

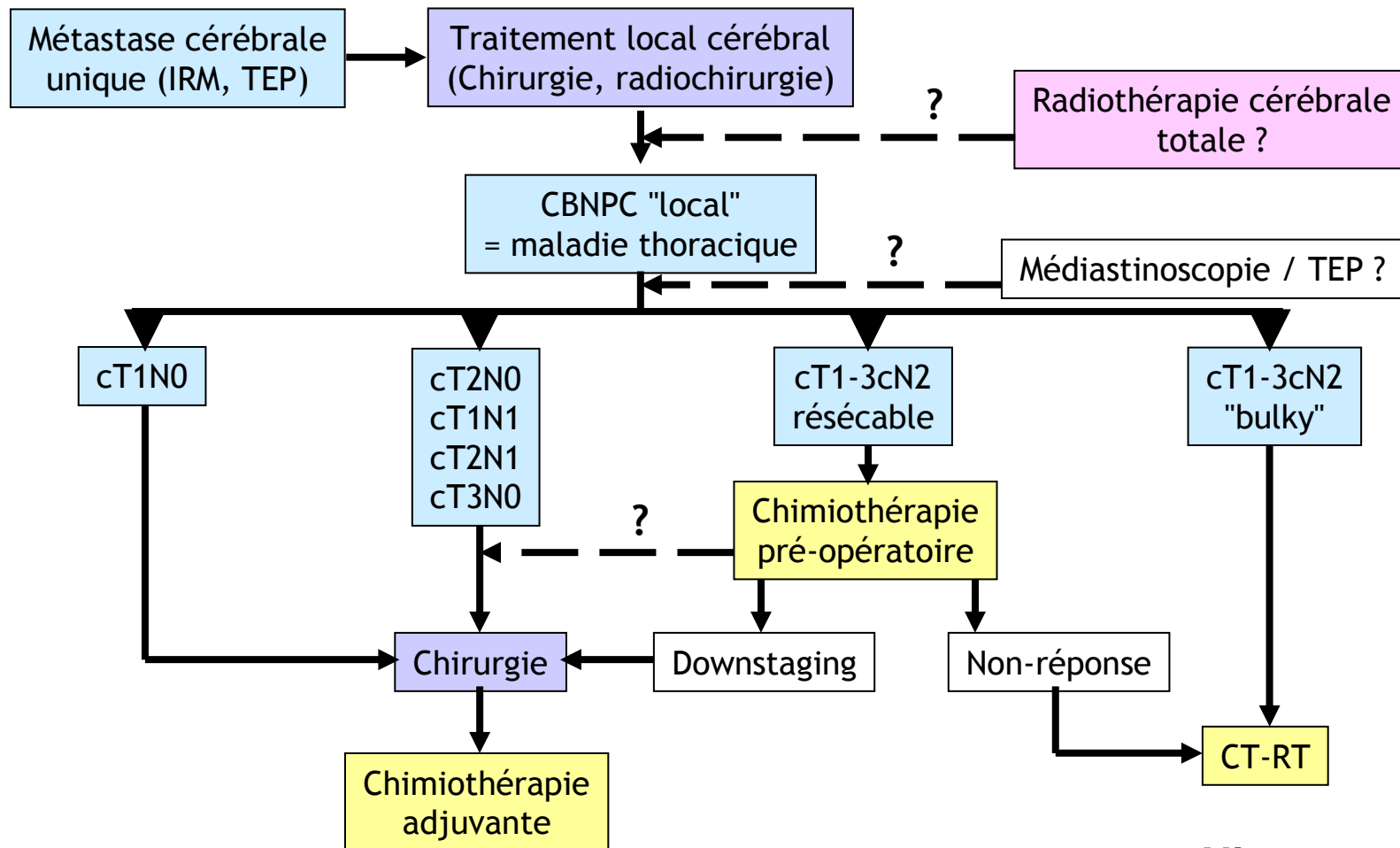
## Position du problème

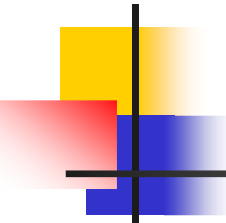
---

- Traitement de la lésion thoracique primitive :
  - doit obéir aux principes habituels de traitement des CBNPC localisés,
  - chimiothérapie indispensable car :
    - maladie déjà métastatique avec risque majeur de rechute systémique extra-cérébrale,
    - preuve de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante à réduire le risque de rechute métastatique extra-cérébrale.
  - timing par rapport au traitement local de la T. bronchique :
    - standard = chimiothérapie adjuvante ;
    - chimiothérapie pré-opératoire si cN2 prouvé, à évaluer dans les stades plus précoces.

# Métastase unique synchrone

## Place de la chimiothérapie



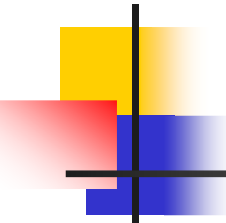


# Métastase cérébrale unique synchrone

## Questions relatives à la chimiothérapie

---

- Timing de la radiothérapie cérébrale / chimiothérapie :
  - précoce avant traitement de la tumeur primitive ?
  - clôturé, mais risque plus élevé de rechute cérébrale ?
  - toxicité croisée avec la chimiothérapie ?
- Place de la chimiothérapie dans la séquence thérapeutique :
  - intérêt particulier dans ce contexte d'une chimiothérapie pré-opératoire / chimiothérapie adjuvante post-opératoire ?



# Métastase cérébrale unique synchrone

## Questions relatives à la chimiothérapie

---

- Quelles drogues ?
  - argumentation forte en faveur d'une bithérapie à base de cisplatine (efficacité) ;
  - influence des drogues sur la toxicité tardive de la radiothérapie cérébrale ?
  - interaction possible avec le traitement anti-comitial :
    - phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital inducteurs du cytochrome P 450 3A4
    - augmentation du métabolisme du paclitaxel, du CPT11, des EGFR Tki.



# Métastase cérébrale unique métachrone

---

Nice, 30.04.05



# Métastase cérébrale unique métachrone

## Position du problème

---

- Traitement d'une récurrence cérébrale unique après traitement d'un CBNPC (supposé contrôlé) :
  - bilan exhaustif à la recherche de métastases extra-cérébrales (TEP),
  - traitement local cérébral à privilégier : menace fonctionnelle ;
  - problématique de la radiothérapie cérébrale totale,
  - place de la chimiothérapie :
    - CT pré-opératoire cérébrale non adaptée (risque de progression)
    - inefficacité probable dans la prévention des récurrences cérébrales
    - à discuter selon traitement adjuvant antérieur.



# Métastase cérébrale unique métachrone

## Position du problème

---

- Chimiothérapie après traitement de la lésion cérébrale :
  - fonction de l'état général et neurologique
  - si absence de chimiothérapie adjuvante préalable :
    - indication logique de chimiothérapie (efficacité de la CT adjuvante, maladie métastatique prouvée) : 4 cycles de chimiothérapie à base de sel de platine
  - si chimiothérapie adjuvante préalable :
    - récurrence < 6 mois suivant la chimiothérapie : chimiothérapie de seconde ligne à discuter ;
    - récurrence > 6 mois/CT adjuvante : chimiothérapie de première ligne à discuter.