

Métastases Cérébrales & Epithélioma anaplasique à Petite Cellule

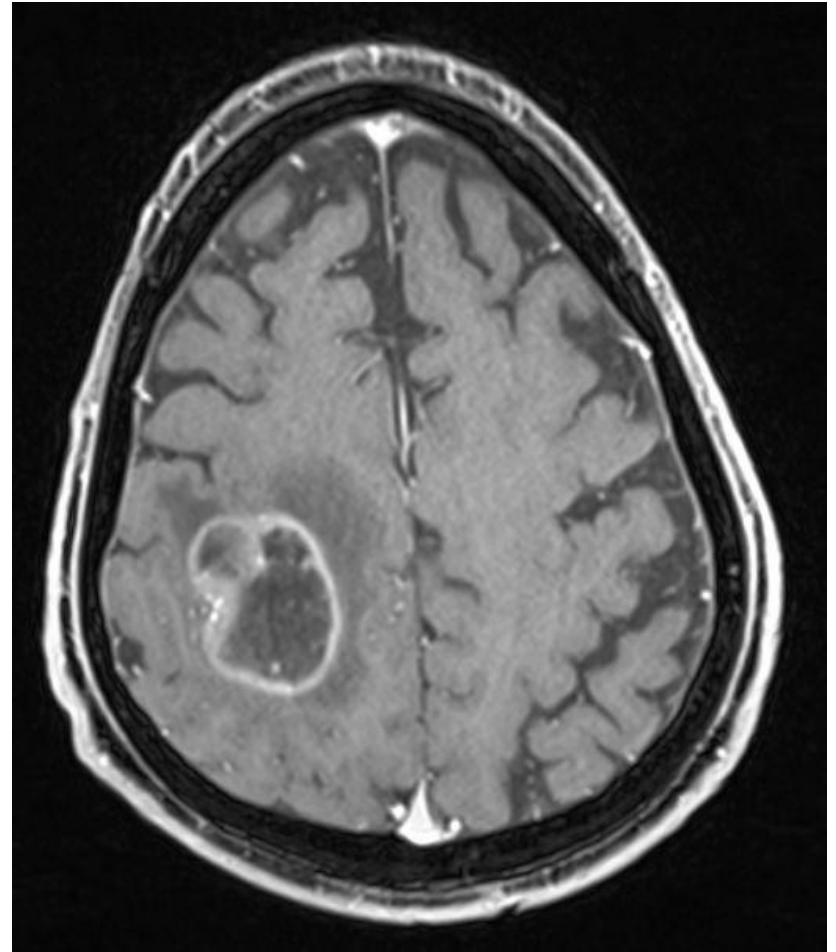
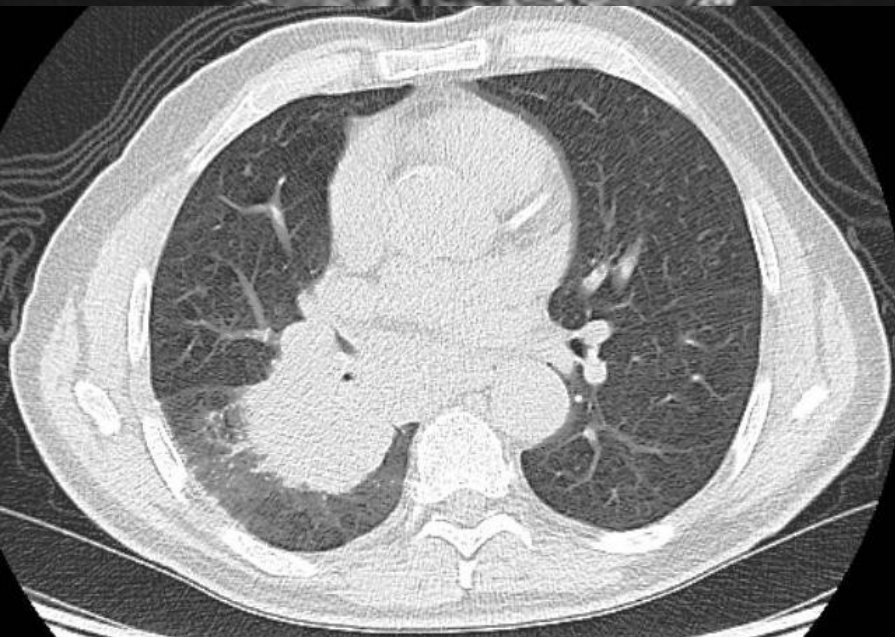
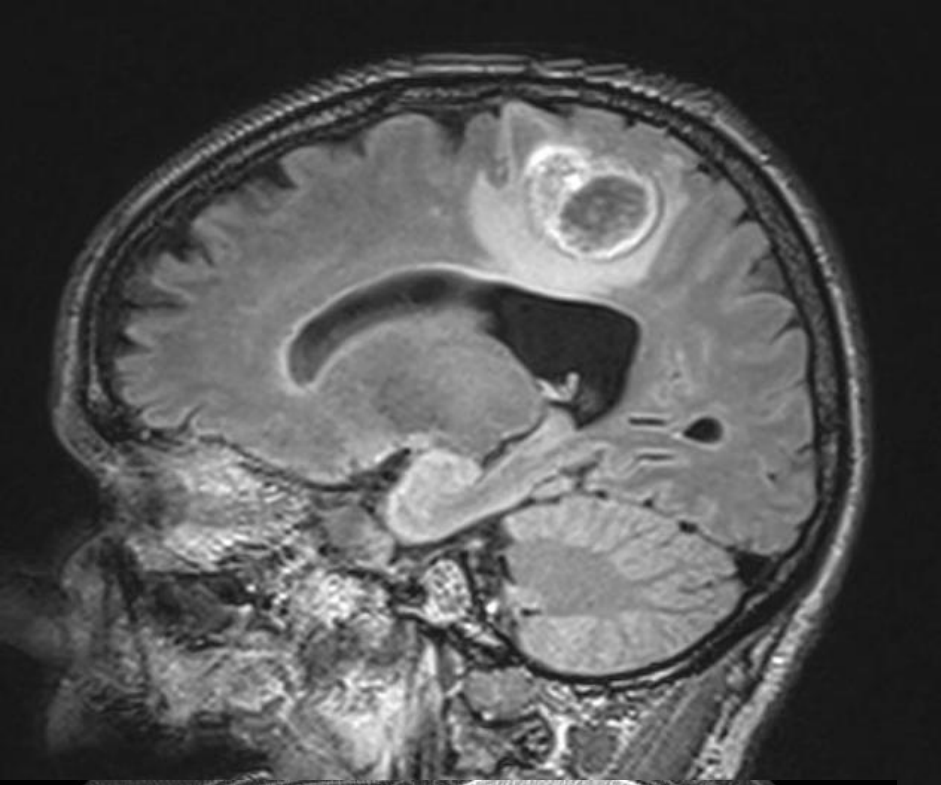
Van Houtte P.

Institut Bordet-Université Libre Bruxelles

- Pas de conflit d'intérêt

Patient n°1

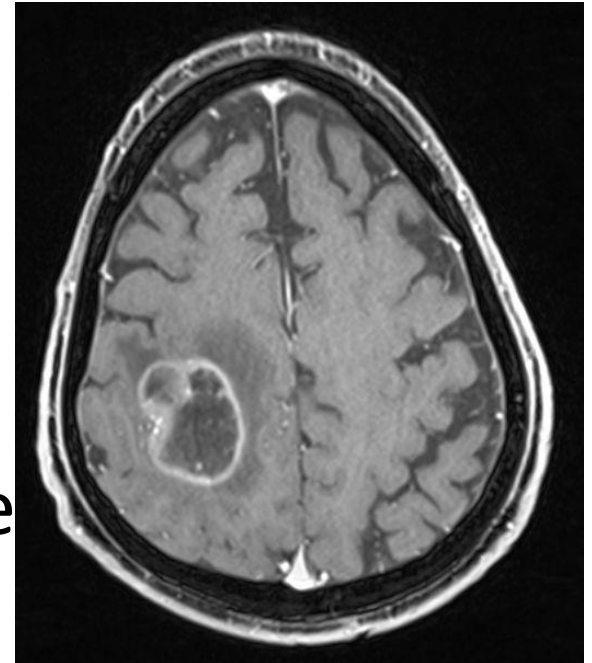
- Homme de 67 ans cardiologue
- Toux sèche
- Rx thorax : une lésion lobe inférieur droit
- Se présente au centre
- En cours de bilan, il développe des troubles de la motricité de la main gauche et un épisode de chute
- IRM cérébrale :



Lésion cérébrale unique

Quelles sont les alternatives possibles ?

- Corticoïdes
- Chirurgie
- Radiothérapie de l'encéphale
- Radiochirurgie en boost
- Commencer une chimiothérapie
- Traitement local selon réponse



Choix thérapeutique

Attitude thérapeutique se base en général sur le traitement des métastases cérébrales

Peu d'études spécifiques pour les petites cellules

- Critères

Performance status

Présence d'une maladie contrôlable

Le nombre, la taille et la localisation des métastases cérébrales

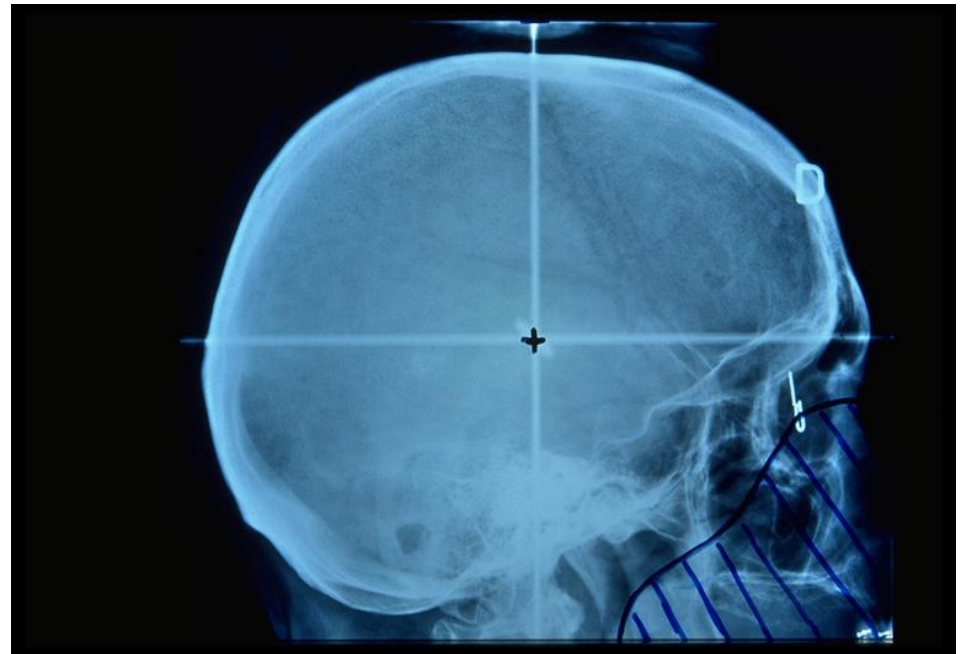
Les troubles neurologiques (zone motrice fonctionnelle)

L'histoire de la maladie

METASTASES CEREBRALES MULTIPLES

Radiotherapie

Traitement classique: 30 Gy en 10 fractions
panencéphalique
ou 20 Gy en 5 fractions



Résultats Survie médiane 4-5 mois, à 1 an : 10-15%

MULTIPLE BRAIN METASTASES

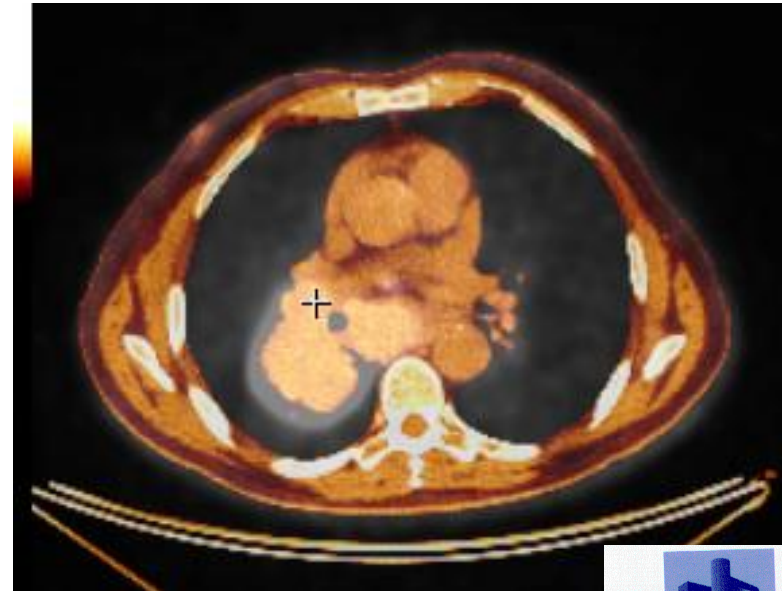
Prognostic factors

The RTOG Recursive Partitioning Analysis (RPA)

Class	Characteristics	Survival
I	KPS 70-100 Primary controlled Age <65 Mets to brain only	7 months
II	All other	4 months
III	KPS <70	2 months

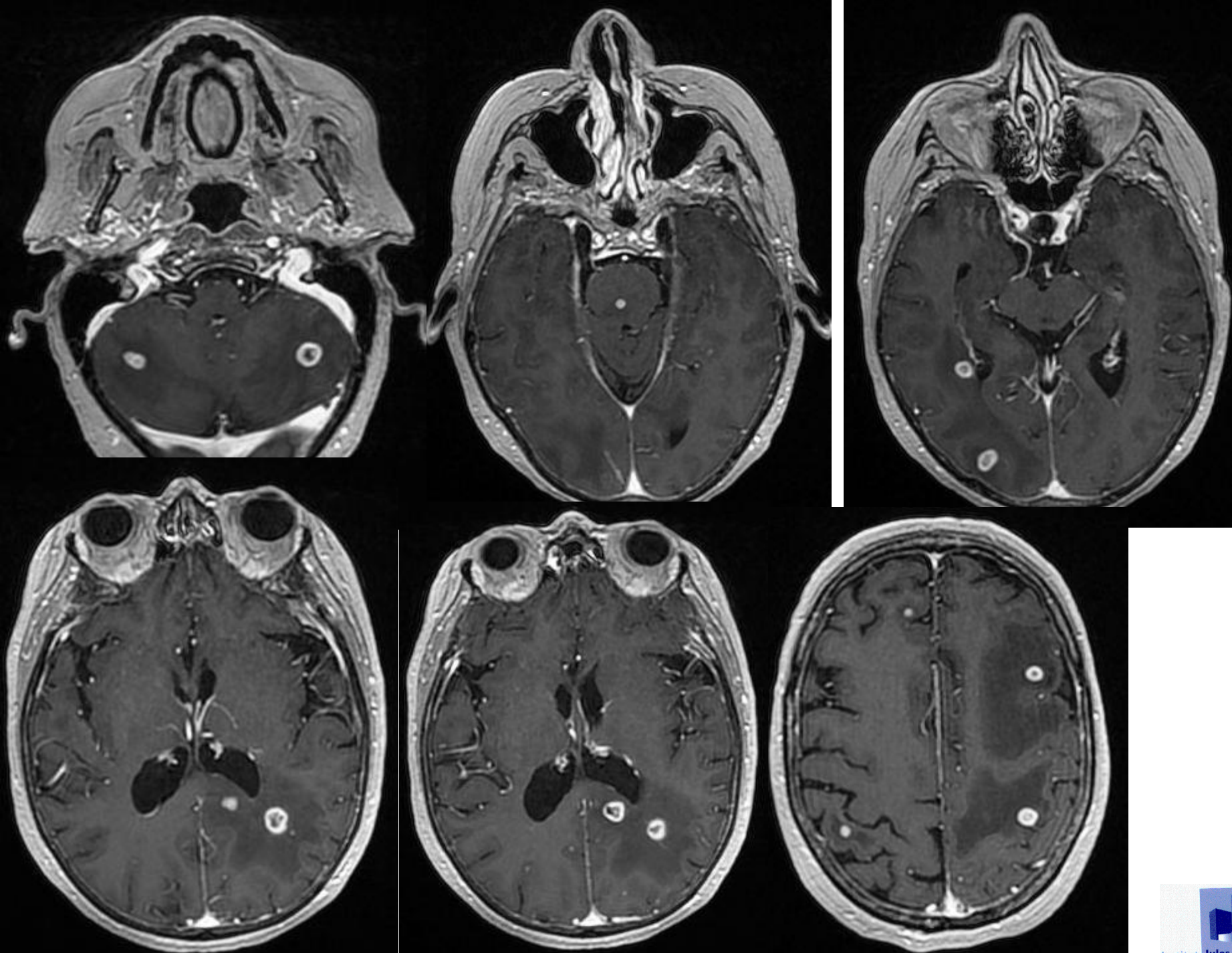
Patient n°1

- *Homme de 67 ans cardiologue*
- *Toux sèche*
- *Rx thorax : une lésion lobe inférieur droit*
- *Se présente au centre*
- *En cours de bilan, il développe des troubles de la motricité de la main gauche et un épisode de chute*
- *IRM cérébrale et poursuite du bilan*
- *PET-CT : lésion lobe inf dr et en 7*
- *AP: épithélioma anaplasique à petite cellule*
- *Début de la chimiothérapie*



Patient n°2

- Patiente de 75 ans
- En mai 2013 tumeur du sein gauche CCl de 9 mm SBR RO, RP 8/8, Ki < 5% Neu neg
- Tumorectomie et ggl sentinelle pT1aN0
- Tam et Rxt
- En mai 2014 douleurs hémiface, troubles de la coordination et de l'élocution
- IRM



Patient n°2

- Bilan est complété par un PET-CT
- Lésion lobe supérieur droit 3 cm
- Adénopathie en 5
- Pas d'autre localisation

Quelles sont les alternatives possibles ?

- Corticoïdes
- Chirurgie
- Radiothérapie de l'encéphale
- Radiochirurgie
- Commencer une chimiothérapie
- Traitement local à la demande
- Compléter le bilan par une échoendoscopie pour obtenir l'histologie



Quelle sera votre approche thérapeutique ?

- 1. Chimiothérapie première
- 2. RT panencephalique et chimiothérapie
- 3. Radiochimio concomitante thoracique et une ICP secondaire
- 4. Chimiothérapie et selon la réponse une RT thoracique et une RT cérébrale

Métastases Cérébrales Multiples Traitement palliatif pour des Epithéliomas anaplasiques à petite cellule

Chimiothérapie exclusive:

Phase II studies of single agent chemotherapy for delayed brain metastases from SCLC

Author (references)	Regimen	Assessable	CR	PR	RR%
Kleisbauer [18]	HD VP-16	5	0	2	40
Postmus [19]	HD VP-16	23	3	7	43
Giaccone [20]	VM-26	8	2	1	37
Postmus [21]	VM-26	80	6	20	33
Groen [22]	Carboplatin	19	2	6	40

Grossi et al. Crit Rev Oncol Hematol 2001; 37:61-7)

Multiple BM: palliative-intent ttt with special focus to SCLC Chemotherapy alone:

Several studies indicate a reponse rate of BM to primary chemotherapy alone (CT) of 50-80%, however:

- 1) One prospective MRI-assessed trial on 24 patients found a large difference between non-CNS reponse (73%) and BM response (27%)
(Seute et al JCO 2006:24:2079-83)
- 2) Another similar study on 17 patients found only 1/17 complete response and 4/17 partial responses
(overall RR 29%)
(Hochstenbag et al, J Neurooncol 2000; 48:243-8)

SCLC BRAIN METASTASES & RT

Authors	N°Pat.	CR+PR %	CR %	Median surv. months
Nugent	58	92		3
Cox	40	75	38	4
Baglan	47	85	64	4
Hirsch	24	46		3
Lucas	39	46	21	
Sculier	114	64		
Gianonne	41	100		
Mira	64	90	45	5.5
Carmichael	61	63	32	3
Ichinose	17	71		3.5
Hagedom	75			4.5

METASTASES CEREBRALES & RT PANENCEPHALIQUE

Impact de l'histologie

Castrucci and Knisley, Cancer Journal 2008,14:138-46

TABLE 1. Comparison of Survival Results of Recursive Partitioning Analysis (RPA) for Patients With All Histologies (n = 1200) vs SCLC Alone (n = 154) Treated With Cranial Irradiation

RPA Class	Definition	Median Survival (RTOG) ²³ (mo)	Median Survival (Videtic et al) ¹⁸ (mo)
I	KPS \geq 70 Age \leq 65 Controlled primary tumor Absence of systemic metastases	7.1	8.6
II	All patients not included in RPA class I or II	4.2	4.2
III	KPS <70	2.3	2.3

KPS, Karnofsky performance status.

Brain Metastases & RT for SCCL

Experience of IB

- 4/90-5/96 Fares IASLC Dublin
- 49 patients
- Initial staging : limited 17 extensive 32
- Timing of brain disease
- Initial 19 patients, during chemotherapy 12 patients and after treatment 18 patients
- RT : whole brain irradiation 30 Gy, 10 fr.
- Mean Survival for isolated brain met. 10 months and for multiple sites 3 months
- Progressive brain disease at time of death : 70 %

Short Course whole brain RT for SCLC

30 Gy 10fr vs 20 Gy 5 fr

Bohlen et al Clin.Neurology and Neurosurg.2010

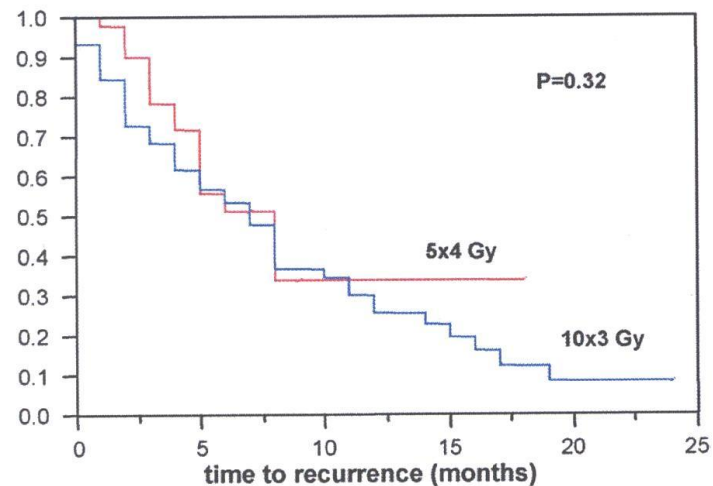
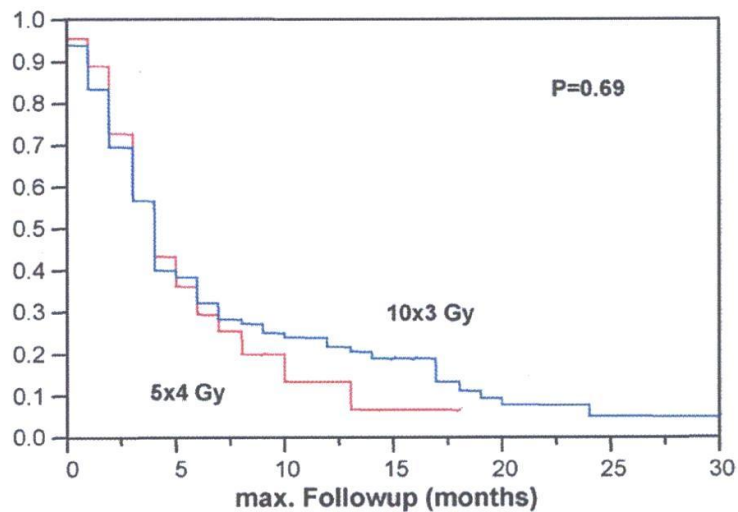


Fig. 2. Impact of the WBRT schedule on LC.

	12 months (%)	18 months (%)	p
Karnofsky			
<70	NA	NA	< 0.001
≥ 70	33	18	
N metastases			
1-3	32	14	0.002
≥ 4	23	13	
Extracranial met			
No	28	21	0.35
Yes	23	0	
Interval from diagnosis			
≤ 6 months	29	15	0.19
> 6 months	23	11	

BRAIN METASTASES ROBINET TRIAL

Ann Oncol 2001

- DDP100 mg/m² d.1, Vinorelbine 30 mg/m² d.1,8,15,22 q. 4w. X 6 cycles for responders

R
A
N
D

RT 30 Gy/10fr

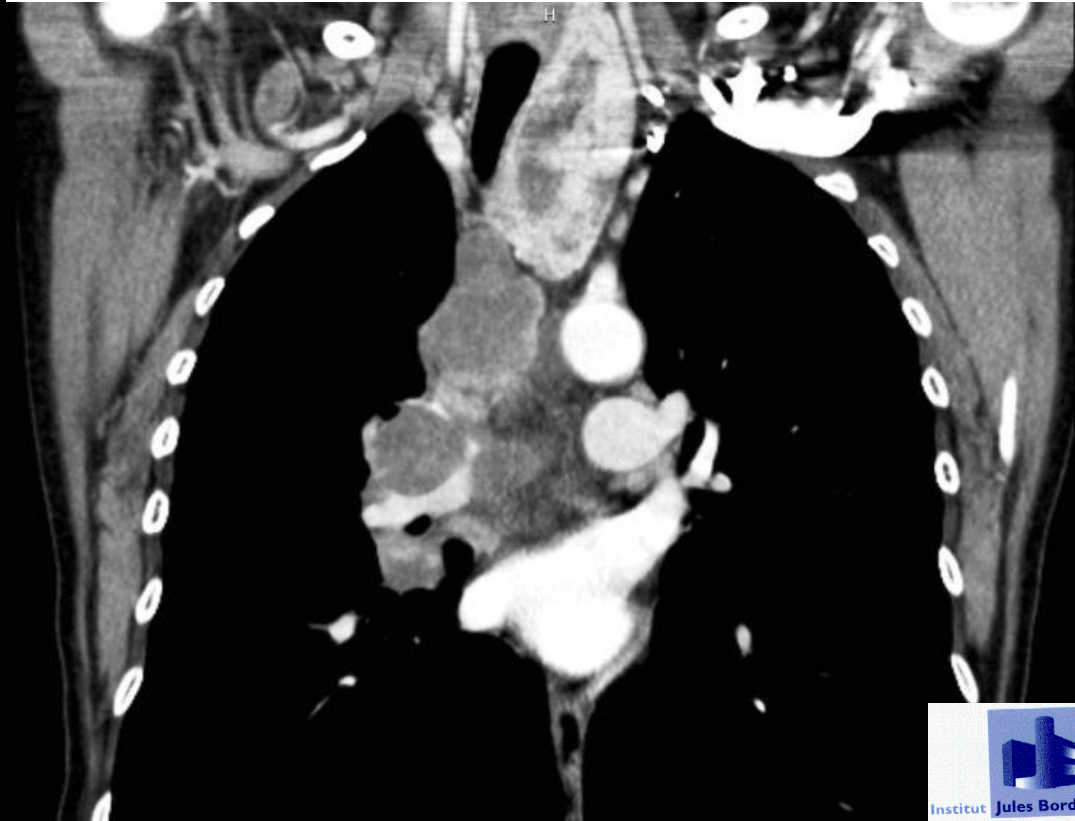
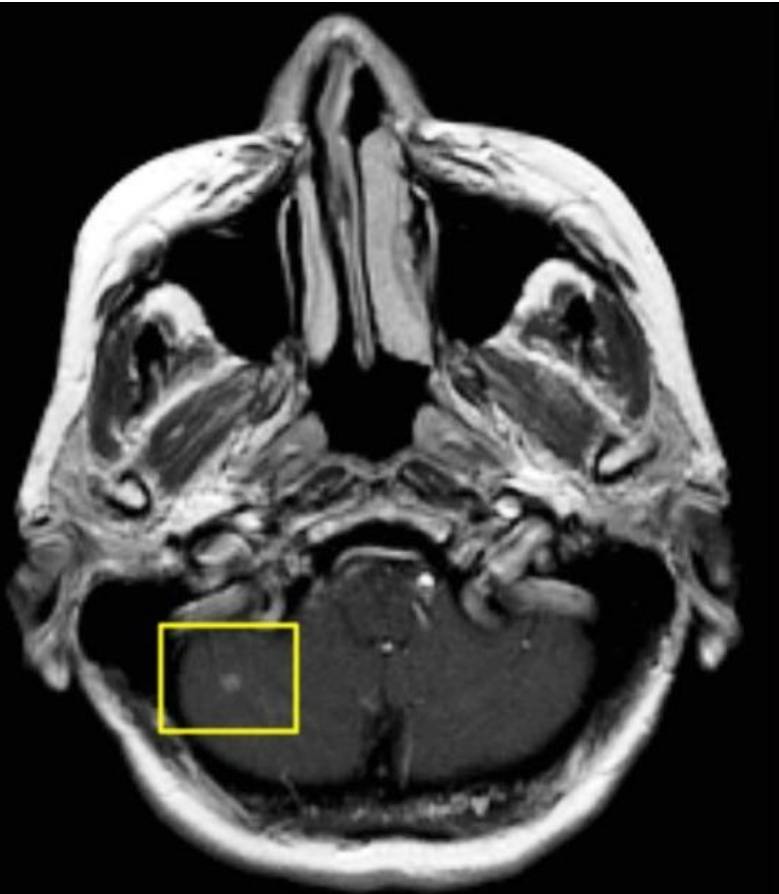
CT

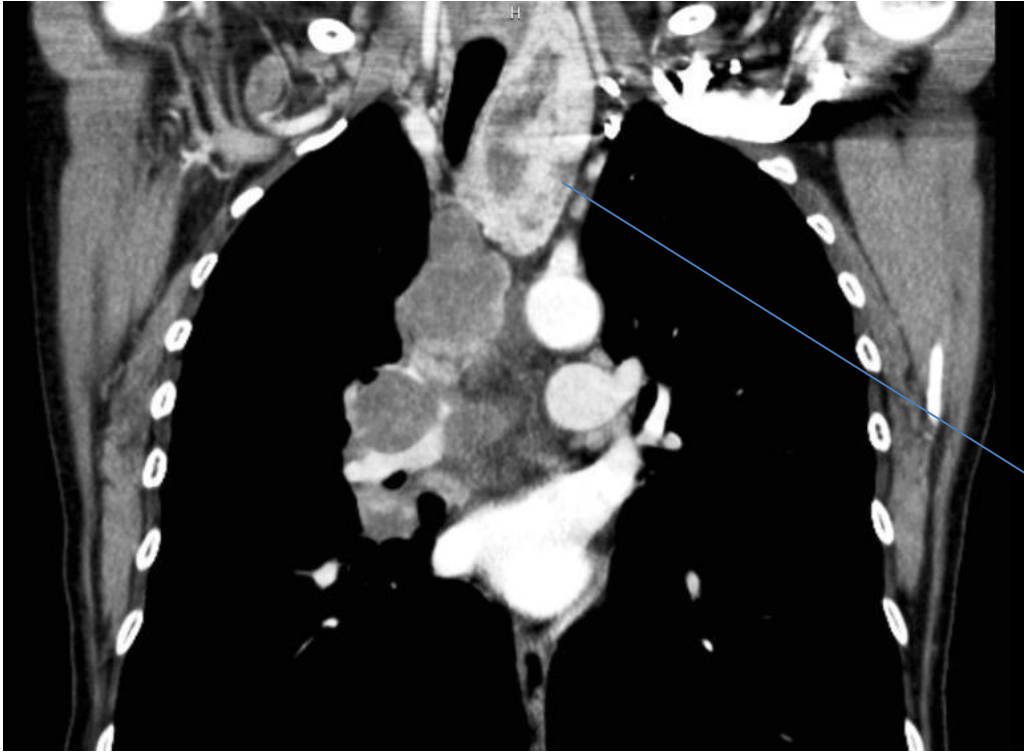
CT CT CT CT CT

RT 30 Gy/10fr

	Early RT	Late RT
N patients	85	86
RR at 2 cycles	20 %	21 %
Overall Brain Resp.	33 %	27 %
Survival : 6 months	46 %	40 %
Toxicity gr 4 neutropenia	36 %	35 %

Patient n°3 Une patiente de 65 ans traitée pour un cancer du sein 4 ans auparavant Elle se plaint de dyspnée et le bilan montre un épithélioma anaplasique à petite cellule

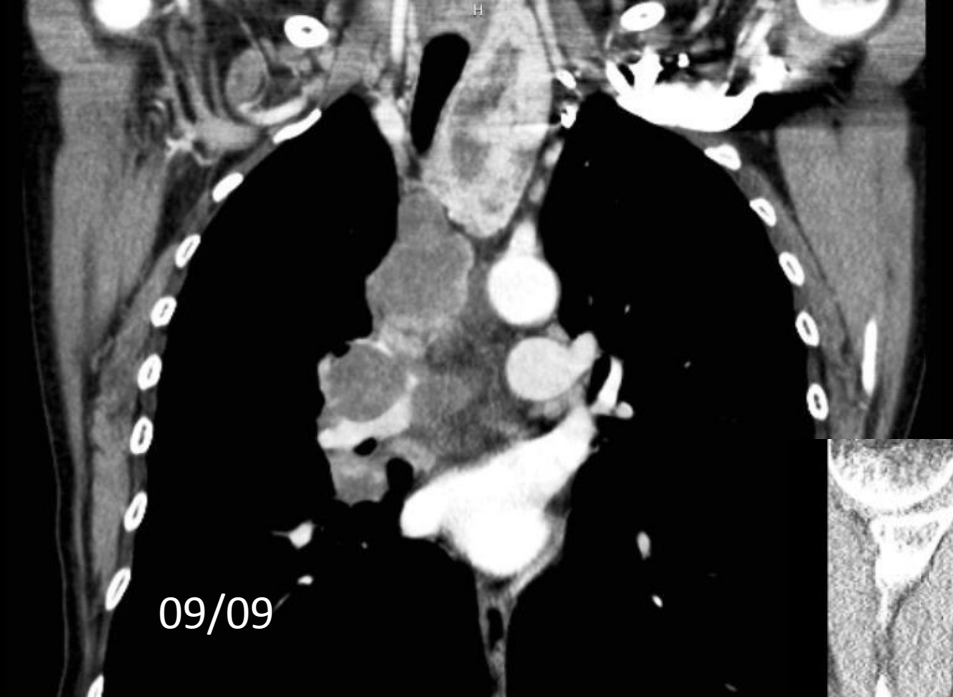




Pour vous ceci
est de

1. la Tumeur

2. Non

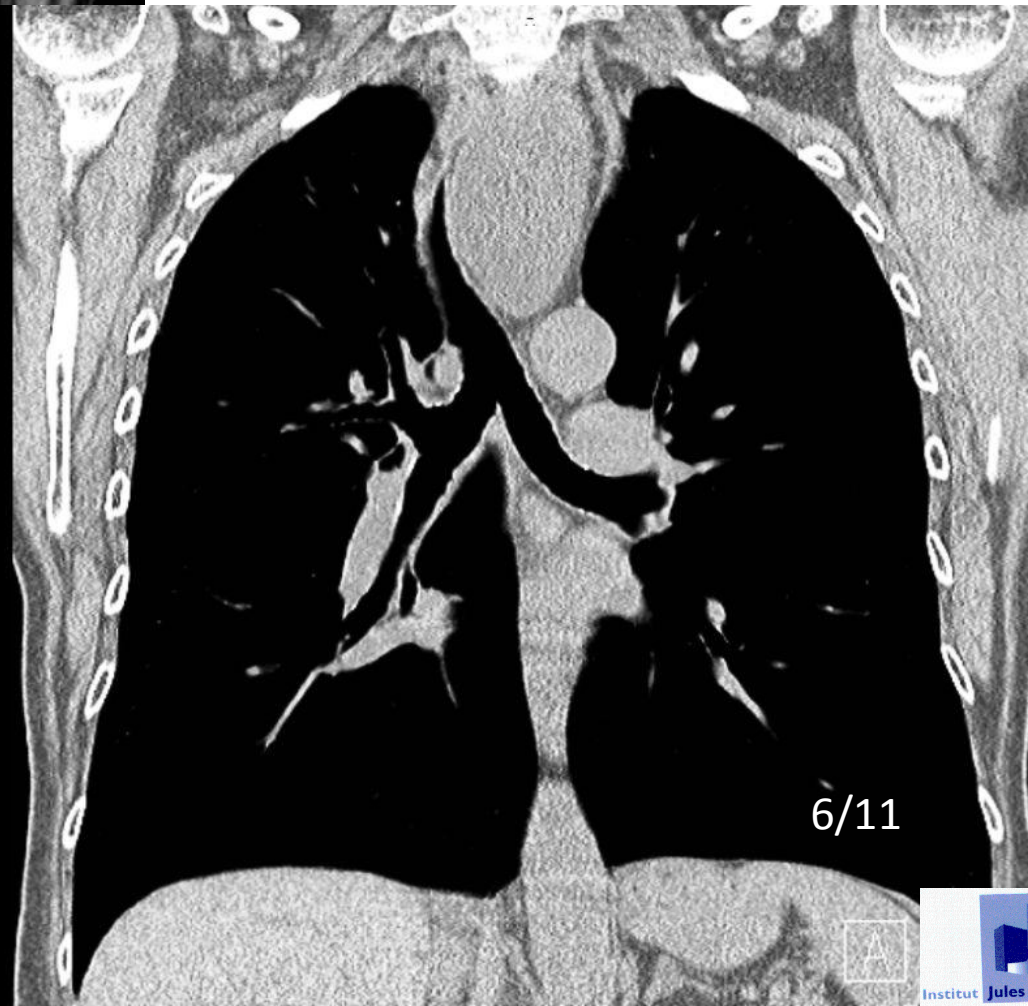


Chimio DDP-VP 16 x 2

CT : bonne réponse

IRM cérébrale : pas lesion

DDP-VP16 RT 45 Gy

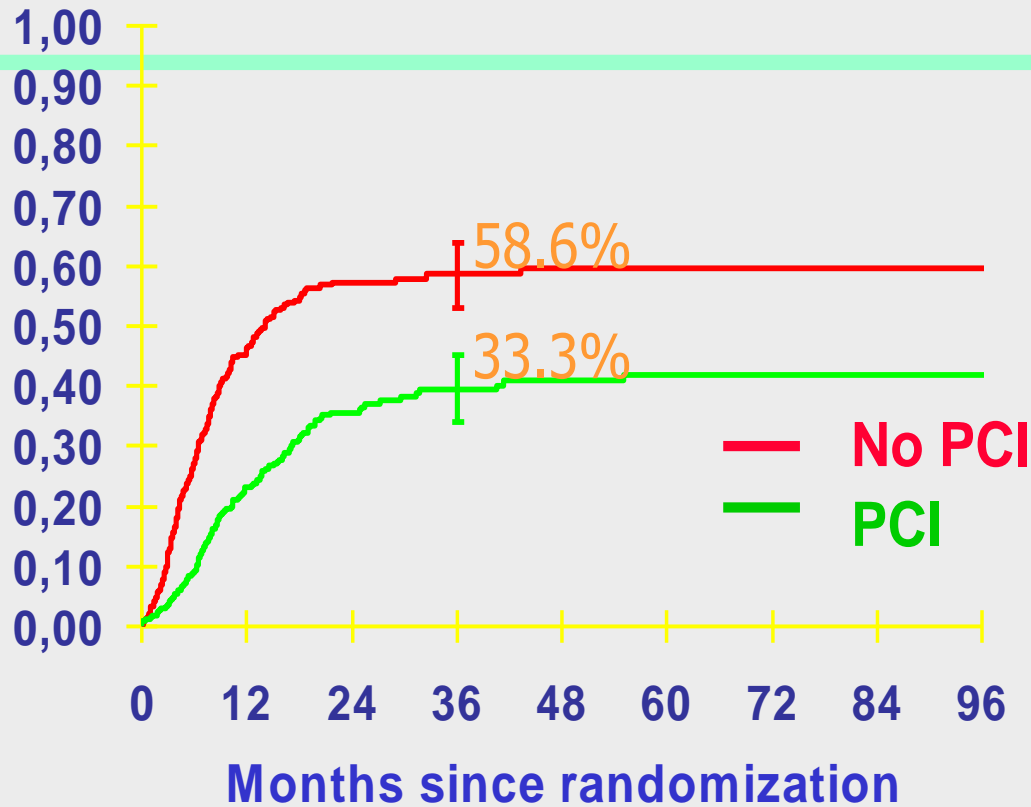


Pour cette patiente, une irradiation cérébrale sera-t-elle réalisée ?

- 1. ICP : 25 Gy in 10 fr
- 2. ICP : 30 Gy in 10 fr
- 3. ICP : 36 Gy in 20 fr b.i.d
- 4. Pas d'irradiation cérébrale

Incidence of Brain Relapse

Auperin metaanalysis for SCLC in CR

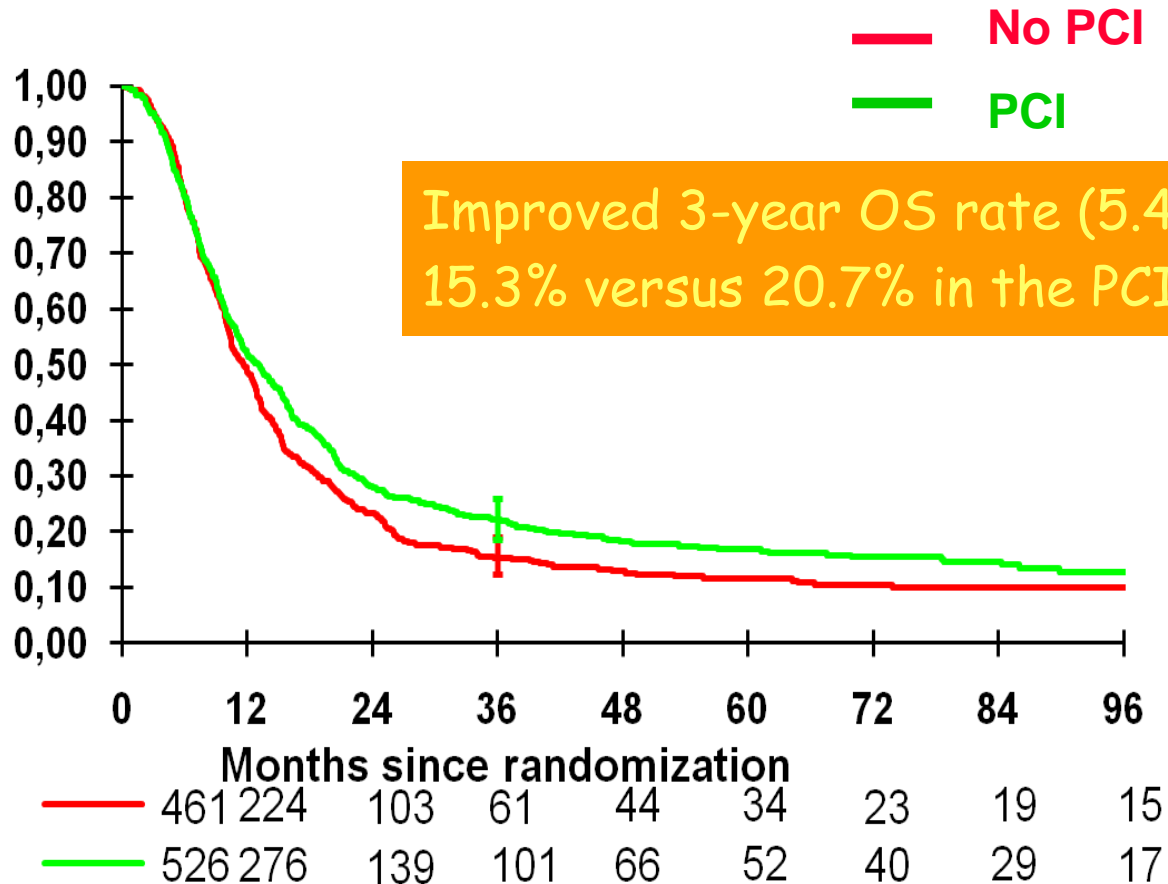


At risk

—	457	171	88	57	41	32	21	18	14
—	524	248	133	96	66	52	40	29	17

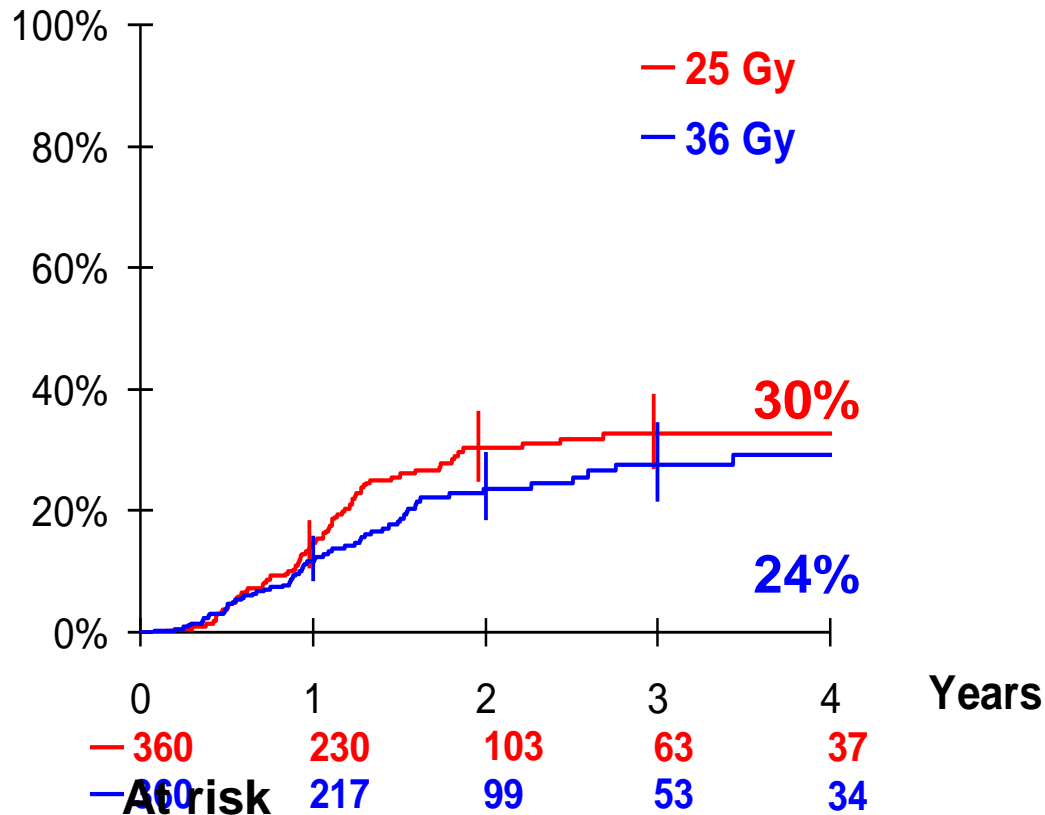
Aupérin et al, NEJM 1999;341:476

Overall Survival



At risk

Brain metastasis incidence



Hypothesis
40% in the 25Gy arm
25% in the 36Gy arm

143 brain metastases observed before March 1st 2007

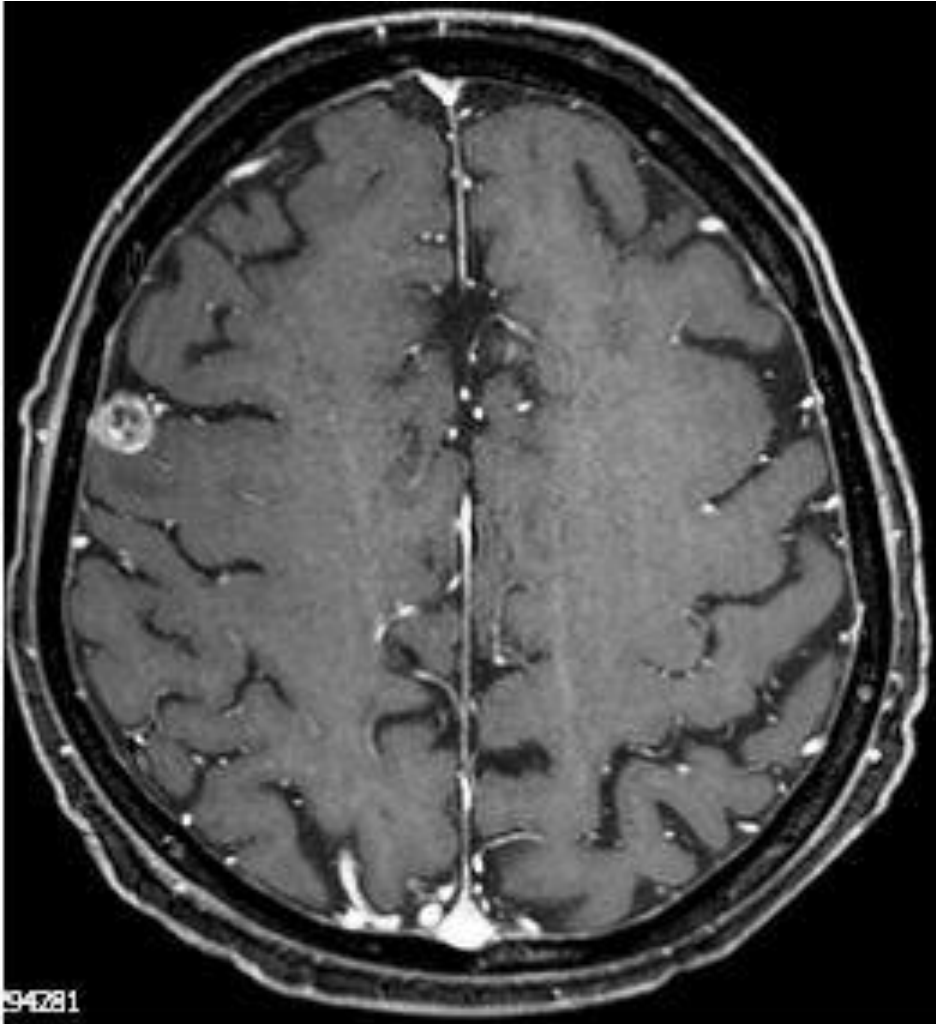
HR of brain metastasis in 36 Gy versus 25 Gy: 0.77 (0.55-1.08),
p=0.13

Le Pechoux for the PCI99/01 Intergroup, ASCO

Patient n°4

- 52 ans
- Homme
- T4N3M1b épanchement pleural méta foie
- Syndrome cave sup
- 6 cures de DDP-VP16
- Réponse mineure
- Asymptomatique point de vue cérébral
- IRM:

Lésion unique

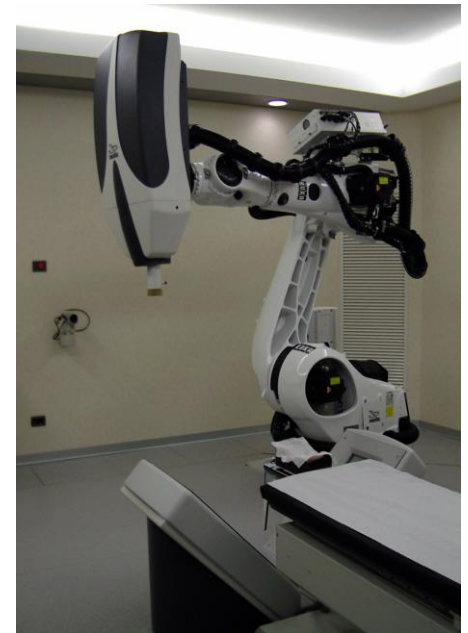
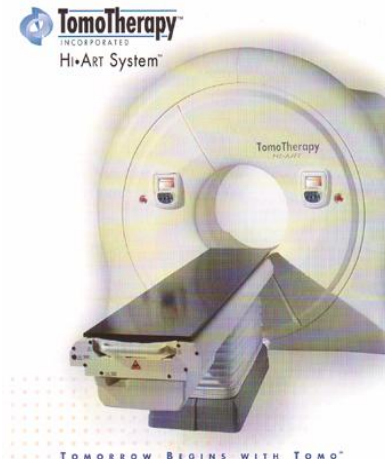
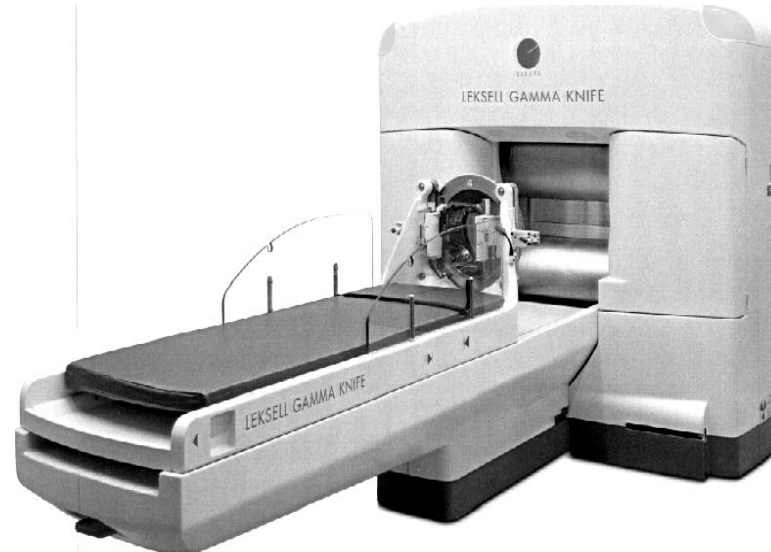
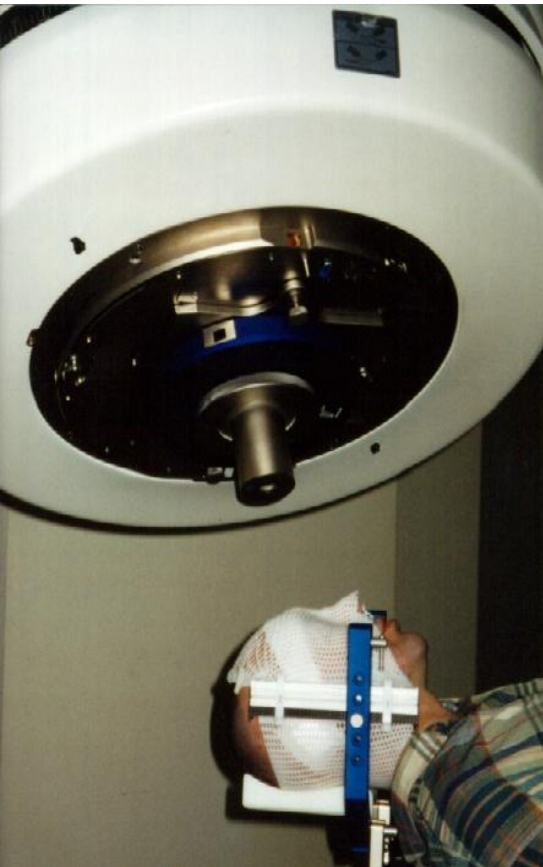


Quelles sont les alternatives possibles ?

- Aucun traitement
- Corticoïdes
- Chirurgie
- Radiothérapie de l'encéphale
- Radiochirurgie
- Recommencer une chimiothérapie
- Traitement local à la demande



Radiochirurgie ou radiothérapie stereotactique Radiothérapie de haute précision



Radiosurgery and SCLC

	N pat.	OS (months) Median	New brain lesion (%)	Local control 1 Y (%)	Neurological death (%)
Wegner	44	9	61	86	
		SBRT	6		
		SBRT+Whole brain	14		
Harris	51	5.9	58	57	53
Nakazaki*	44	5.8		90	18
Olson	27	3	60	76	
Kuremsky	31	5.9	65	54	55

- Negative prognostic factors :
 - more than 5 lesions
 - carcinomatous meningitis

- Décès 2 mois post RT