

Prise en charge des métastases cérébrales en 2022

Dr LUIS SCHIAPPACASSE^{a,f}, Dr RÉMY KINJ^{a,f}, Dre RITA DE MICHELI^{b,f}, Dre NURIA MEDEROS^{b,f}, Dr CONSTANTIN TULEASCA^{c,f},
Dre GIULIA COSSU^{c,f}, Dr VINCENT DUNET^{d,f}, Pr MARC LEVIVIER^{c,f}, Pr JEAN BOURHIS^{a,f} et Dr ANDREAS F. HOTTINGER^{b,e,f}

Rev Med Suisse 2022; 18: 976-83 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.782.976

Les métastases cérébrales (MC) sont une manifestation fréquente des cancers systémiques. Les améliorations des techniques de radiologie offrent des options supplémentaires pour détecter de manière précoce les MC, les cibler avec précision et les différencier d'autres pathologies. Les outils thérapeutiques se sont également élargis pour inclure des techniques de radiothérapie stéréotaxiques, des thérapies ciblées et des immunothérapies. Au vu des nombreuses options de traitement pour les patients souffrant de MC, une approche multidisciplinaire doit impérativement être favorisée pour personnaliser le traitement de chaque patient et améliorer le pronostic. Cet article décrit les éléments clés du diagnostic, de la stratification du risque et les paradigmes modernes de la prise en charge et des traitements des patients avec MC.

Management of brain metastases in 2022

Brain metastases (BM) are a common occurrence of systemic cancers. Technical improvements in neuroimaging offer additional tools for an early detection of BM, to target them precisely and differentiate these lesions from other cerebral pathologies. The therapeutic tools have also evolved from neurosurgery and whole brain therapy to include stereotactic radiosurgery, targeted and immune therapies. Given the numerous treatment options available, a multidisciplinary approach is essential to offer the patient a personalized approach to optimize the sequence and combination of treatments to offer the best outcome possible. This article aims to review key elements of diagnosis, risk stratification and modern treatment paradigms in the diagnosis and management of BM.

INTRODUCTION

Les métastases cérébrales (MC) ont un impact direct sur l'espérance et la qualité de vie des patients. Le pronostic des patients avec MC dépend du type histologique et moléculaire, du nombre de métastases cérébrales, de la charge tumorale,

de l'index de performance du patient et de la disponibilité de traitements efficaces. Des programmes de dépistage actif permettent d'identifier des MC lorsqu'elles sont encore de taille millimétrique et asymptomatiques ou paucisymptomatiques. Une prise en charge précoce permet ainsi de minimiser les risques de déficit neurologique et d'améliorer la survie grâce aussi aux nouveaux traitements oncologiques systémiques dont l'efficacité au niveau cérébral reste cependant partielle.

Le risque de développer des MC varie selon la tumeur: les mélanomes (40-60% des patients), les cancers pulmonaires (20-45%; surtout les cancers pulmonaires à petites cellules) et les cancers du sein (5-30%) présentent le risque le plus élevé.¹ En revanche, le risque est plutôt faible pour les cancers rénaux (2-16%), colorectaux (1-4%), du tractus gastro-intestinal supérieur (1-3%) et de la prostate (1-3%).¹

Le profil moléculaire influence aussi directement le risque de MC: les mélanomes avec mutation BRAF V600E,² les cancers du sein triples négatifs (30,8%) ou avec sur-expression de l'EGFR2 (récepteur du facteur de croissance épidermique 2) (HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor2)/EGFR2; 28,0%)³ et les cancers pulmonaires avec mutations EGFR, ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) ou exprimant l'oncogène C-ROS-1 (C-Ros Oncogene 1 Receptor Tyrosine Kinase)⁴ présentent un risque élevé de dissémination cérébrale.

DIAGNOSTIC

Présentation clinique

Les MC peuvent induire des céphalées, des crises épileptiques, des déficits moteurs ou sensoriels, des troubles phasiques ou des changements de personnalité.¹ Les patients souffrant de MC présentent typiquement une histoire de déficit neurologique d'installation plutôt rapide, sur quelques jours à semaines. Des déficits neurologiques nouveaux chez un patient connu pour un cancer mandatent un bilan neurologique et une IRM. De plus, certains types de cancers plus à risque de dissémination cérébrale tels que les cancers du poumon, les mélanomes de stade IV et les cancers du sein HER2+ et triples négatifs justifient un programme de dépistage cérébral systématique.

Imagerie cérébrale

L'IRM est l'imagerie cérébrale de premier choix pour la recherche initiale et le suivi post-thérapeutique, le scanner

^aService de radiothérapie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Université de Lausanne, 1004 Lausanne, ^bService d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Université de Lausanne, 1004 Lausanne, ^cService de neurochirurgie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Université de Lausanne, 1004 Lausanne, ^dService de radiologie, neuroradiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Université de Lausanne, 1004 Lausanne, ^eService de neurologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Université de Lausanne, 1004 Lausanne, ^fCentre Lundin des tumeurs du cerveau et de la moelle épinière, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
luis.schiappacasse@chuv.ch | remy.kinj@chuv.ch | rita.de-micheli-chivilo@chuv.ch
nuria-neisy.mederos-alfonso@chuv.ch | constantin.tuleasca@chuv.ch
giulia.cossu@chuv.ch | vincent.dunet@chuv.ch | marc.levivier@chuv.ch
jean.bourhis@chuv.ch | andreas.hottinger@chuv.ch

Trouvez un chemin
individuel avec
ROZLYTREK®*

Avec ALECENSA®, près
de 2/3 des patients sont
en vie 5 ans après^{2**}

NSCLC ROS1+
& tumeurs
solides NTRK+¹

ALK+
NSCLC³



ROZLYTREK®
entrectinib

ENSEMBLE
dans la lutte contre
le cancer du poumon

ALECENSA®
alectinib 150 mg
capsules

* ROZLYTREK® est autorisé pour une durée limitée, voir la rubrique «Propriétés/Effets» dans l'information professionnelle de ROZLYTREK® (entrectinib) sur le site www.swissmedicinfo.ch
^{**} 62.5% des patients dans le bras de traitement avec ALECENSA® et 45.5% des patients dans le bras de traitement avec crizotinib étaient encore en vie après 5 ans.

Références:

1. Information professionnelle de ROZLYTREK® sur le site www.swissmedicinfo.ch 2. Mok T et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in ALEX study, Ann Oncol. 2020; 31(8):1056-64. 3. Information professionnelle de ALECENSA® sur le site www.swissmedicinfo.ch

Toutes les références listées ici peuvent être demandées par des spécialistes auprès de Roche Pharma (Suisse) SA.

Alecensa® (alectinib). Indication: Alecensa est indiqué dans le traitement de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK positif), localement avancé ou métastatique. **Posologie:** Prendre deux gélules à 150 mg deux fois par jour (600 mg) par voie orale avec un repas. **Contre-indication:** Hypersensibilité à l'alectinib ou à l'un des excipients. **Précautions:** Surveiller: symptômes pulmonaires, fonction hépatique, fonction rénale, taux de CPK, fréquence cardiaque et pression artérielle. En cas de diagnostic de pneumopathie interstitielle/pneumonie: arrêter le traitement si une autre cause de la pneumopathie interstitielle/pneumonie est exclue. Élévation des enzymes hépatiques: réduire la dose ou arrêter le traitement. Aviser les patients de signaler toute douleur, tension ou faiblesse musculaires inexpliquées, et mesurer les taux de CPK pendant le premier mois du traitement ou si les patients signalent des symptômes. Le cas échéant, interrompre passagèrement le traitement et éventuellement réduire la dose à la reprise. Bradycardies symptomatiques ou événements potentiellement mortels: réexamen et évaluation critique du traitement concomitant et des médicaments antihypertenseurs pouvant contribuer à provoquer une bradycardie. En cas d'insuffisance rénale aiguë, arrêter temporairement le traitement, puis le reprendre à dose réduite après rétablissement. Anémie hémolytique avec hémoglobine < 10 g/dl (grade ≥2): arrêter temporairement le traitement jusqu'à ce que les valeurs se soient rétablies, puis poursuivre le traitement à dose réduite ou l'arrêter définitivement. Éviter une exposition prolongée au soleil et utiliser un écran solaire à large spectre. Patientes en âge de procréer ou partenaires d'hommes traités: utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant le traitement. Rapport de cas de perforation gastro-intestinale chez des patients à risque accru. Ne pas prendre en cas d'intolérance au lactose héréditaire. **Interactions:** Faible inhibition temps-dépendante du CYP3A4 et faible potentiel d'induction du CYP3A4 et du CYP2B6. Surveillance recommandée en cas de coadministration avec des substrats de la P-gp ou de la BCRP. **Effets indésirables: El très fréquents (>10%):** constipation, œdèmes, myalgie, nausées, éruption cutanée, anémie, diarrhée, augmentation de: ASAT, ALAT, bilirubine, CPK, vomissements, réaction de photosensibilité, troubles visuels, bradycardie. **El fréquents (>1% à 10%):** anémie hémolytique, dysgueusie, augmentation de la créatinine sérique, atteinte rénale aiguë, pneumopathie interstitielle/pneumonie, stomatite, augmentation de la PA dans le sérum, prise de poids. **Présentation:** Alecensa® 150 mg, 224 gélules (4x56). Catégorie de vente A. Pour toute information supplémentaire, veuillez consulter l'information professionnelle sur le site www.swissmedicinfo.ch. **Mise à jour:** décembre 2021.

ROZLYTREK® ▼ (entrectinib) indications: Chez tumeurs solides: Rozlytrek, en monothérapie, est indiqué pour le traitement de patients adultes et pédiatriques de 12 ans ou plus atteints d'une tumeur solide: qui présentent une tumeur porteuse d'une fusion du gène NTRK sans mutation de résistance NTRK identifiée et dont la tumeur est métastatique ou chez lesquels une résection chirurgicale entraînerait probablement une grave morbidité, et qui ne disposent d'aucune option thérapeutique satisfaisante ou qui présentent une progression de la maladie suite à un traitement antérieur. Rozlytrek n'est pas indiqué dans le traitement de lymphomes et de tumeurs primitives du SNC. Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC): Rozlytrek, en monothérapie, est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'un CPNPC ROS1-positif, métastatique. **Posologie:** Adultes: 600 mg par voie orale une fois par jour. Patients pédiatriques ≥ 12 ans: 300 mg/m² de surface corporelle (SC) par voie orale une fois par jour. **Contre-indication:** Rozlytrek est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'entrectinib ou à l'un des excipients. **Mises en garde et précautions:** A n'utiliser que si aucune option de traitement satisfaisante n'est disponible. Éviter l'utilisation et le contrôle régulier par ECG et la surveillance des électrolytes chez les patients atteints du syndrome congénital du QT long et chez les patients sous traitement prolongeant l'intervalle QT. Pour les symptômes ou les facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque congestive (ICC; Congestive Heart Failure, CHF) vérifier la FEVG (fraction d'éjection du ventricule gauche) avant de commencer le traitement par Rozlytrek. En cas de signes et symptômes cliniques de l'ICC, interrompez le traitement. Surveiller les patients concernant: la fonction hépatique, y compris les niveaux d'ALT et d'AST, les signes de changements cognitifs, les niveaux d'acide urique sérique, les signes ou symptômes de fracture. Surveillance de la fonction hépatique (y compris l'ALT et l'AST) toutes les deux semaines pendant le premier mois de traitement et tous les mois par la suite. Les patients ne doivent pas conduire de véhicules ou faire fonctionner des machines pendant des réactions neurologiques. Patients en âge de procréer: utiliser des méthodes contraceptives fiables pendant le traitement au Rozlytrek et pendant au moins 5 semaines après la dernière dose. Patients ayant un partenaire en âge de procréer: utiliser des méthodes contraceptives fiables pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière dose. Ne pas prendre en cas d'intolérance héréditaire au galactose, de carence complète en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose. **Interactions:** Potentiel d'inhibition du CYP3A et faible potentiel d'induction du CYP3A et du CYP2C8/9. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire lorsqu'il est utilisé avec des substrats de CYP3A. L'entrectinib est un faible inhibiteur de la P-gp et inhibe faiblement la BCRP: Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'utilisation avec des substrats P-gp ou d'utilisation simultanée avec des substrats BCRP. L'utilisation simultanée de Rozlytrek avec des inducteurs de CYP3A ou des inhibiteurs de CYP3A de forte et moyenne puissance doit être évitée. **Effets indésirables:** Très fréquent (>10%): fatigue, constipation, dysgueusie, œdème périphérique, vertiges, diarrhée, nausée, dyspnée, paresthésie, douleur, anémie, troubles cognitifs, prise de poids, vomissements, toux, élévation de la créatinine, pyrexie, arthralgie, myalgie, céphalées. Hypotension, neuropathie sensorielle périphérique, augmentation de l'AST, augmentation de l'ALT, ataxie, troubles du sommeil, infection pulmonaire, infection urinaire, faiblesse musculaire, diminution de l'appétit, vision trouble, éruption cutanée, neutropénie, douleurs abdominales, rétention urinaire et dysphagie. Fréquents (>1% à 10%): déshydratation, hyperuricémie, syncope, sautes d'humeur, photophobie, diplopie, insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QT (ECG), épanchement pleural, fractures. **Présentations:** Rozlytrek 100 mg: flacon de 30 gélules. Rozlytrek 200 mg: flacon de 90 gélules. **Catégorie de vente: A.** Pour des informations détaillées, veuillez consulter l'information professionnelle publiée sur le site www.swissmedicinfo.ch. **Mise à jour:** mai 2021.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Pour plus d'informations, veuillez consulter l'information professionnelle de ROZLYTREK® disponible sur le site www.swissmedicinfo.ch.

Roche

Roche Pharma (Suisse) SA
4052 Bâle

(CT-scan) étant réservé aux patients présentant une contre-indication à l'IRM. Le protocole IRM doit inclure au minimum les séquences suivantes: 3D-T1 isotropique de 1 mm de résolution avant et après injection d'une double ou triple dose de produit de contraste au gadolinium, 2D-T2 écho de spin (T2SE) transverse, FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) transverse et diffusion.⁵ Des séquences de susceptibilité (SWI) ou T2 écho de gradient (T2GE), de perfusion et de spectroscopie peuvent être ajoutées en complément.

La plupart des métastases présentent une morphologie non spécifique (hyposignal T1, hypersignal T2, prise de contraste annulaire ou nodulaire, œdème périlésionnel) (figure 1). La présence d'un hypersignal spontané en T1 ou d'un hyposignal sur les séquences SWI ou T2GE (figure 1E), témoignant de la présence de mélanine ou d'une hémorragie intralésionnelle, peut orienter vers certaines histologies comme le mélanome, le cancer du rein, de la thyroïde ou le choriocarcinome. De même, une morphologie dite du «pool sign», sous forme d'un anneau en hypersignal T2 en marge d'un nodule, peut orienter vers un adénocarcinome.⁶ L'IRM permet également de déceler une dissémination méningée ou pachyméningée ou ses signes indirects tels qu'une hydrocéphalie communicante. Parallèlement, les séquences de diffusion, perfusion et spectroscopie peuvent aider à différencier une métastase d'un abcès bactérien.

En particulier après une radiothérapie stéréotaxique (SRT), une analyse méticuleuse des images IRM est nécessaire pour différencier une progression tumorale d'une radionécrose: un

aspect en «Swiss Cheese», «bulle de savon» ou «carte de géographie», un mismatch T1/T2 (c'est-à-dire une prise de contraste sans nodule correspondant en T2), une faible vascularisation (nRCBV (Normalized Relative Cerebral Blood Volume) < 2,1) sur les séquences de perfusion,⁷ ou un rapport choline/lipides < 0,3 en IRM spectroscopique⁸ favorisent le diagnostic de radionécrose (figure 2).

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Chirurgie

Il existe plusieurs indications pour une résection neurochirurgicale d'une MC (figure 3). Elle permet de réduire les symptômes neurologiques liés à l'effet de masse lorsque la lésion est de grande taille. Les lésions induisant une compression du tronc cérébral ou une hypertension intracrânienne par hydrocéphalie nécessitent souvent une résection en urgence. En absence de cancer primaire identifié, elle permet d'obtenir du tissu pour orienter le diagnostic. Une approche chirurgicale peut également être envisagée pour une lésion progressant après radiochirurgie ou après une première résection.⁹

Les considérations techniques sont importantes. Une résection en bloc circonférentielle doit être préférée à une résection en morceaux pour réduire le risque de récurrence et de dissémination leptoméningée.¹⁰ La résection d'une métastase doit, sauf exception, être suivie d'une radiothérapie pour stériliser les bords de la cavité de la résection.

FIG 1 Exemples d'aspect de métastases non traitées en IRM conventionnelle

Métastases nodulaires frontales gauches et du noyau caudé gauche d'un carcinome canalaire mammaire de type non spécial (NST) en pondération T2 (A) et T1 après injection de produit de contraste gadoliné (gado-T1) (B).

Métastase kystique pariétale gauche d'un carcinome œsophagien en pondération gado-T1 (C).

Miliaire métastatique cérébelleuse d'un carcinome mammaire NST (D).

Métastases hémorragiques frontales droites et du précuneus gauche de mélanome démontrant un hyposignal franc sur la séquence de susceptibilité magnétique (SWI) (E).

Métastase temporale droite d'un adénocarcinome rectal se présentant sous la forme d'un nodule bordé d'une lame hyperintense T2, correspondant à un pool sign (F).

Carcinomatose leptoméningée (G), apparaissant sous la forme d'une prise de contraste des sillons cérébelleux, des nerfs trijumeaux et des pachyméninges (H) avec épaissement nodulaire de la dure-mère temporopolaire droite, toutes deux liées à un carcinome mammaire.

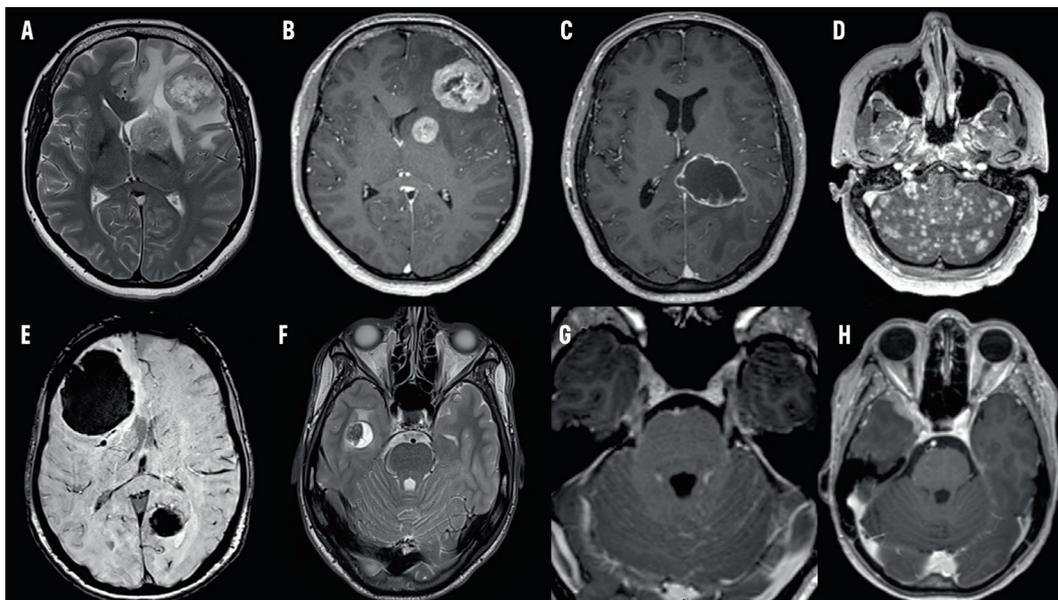
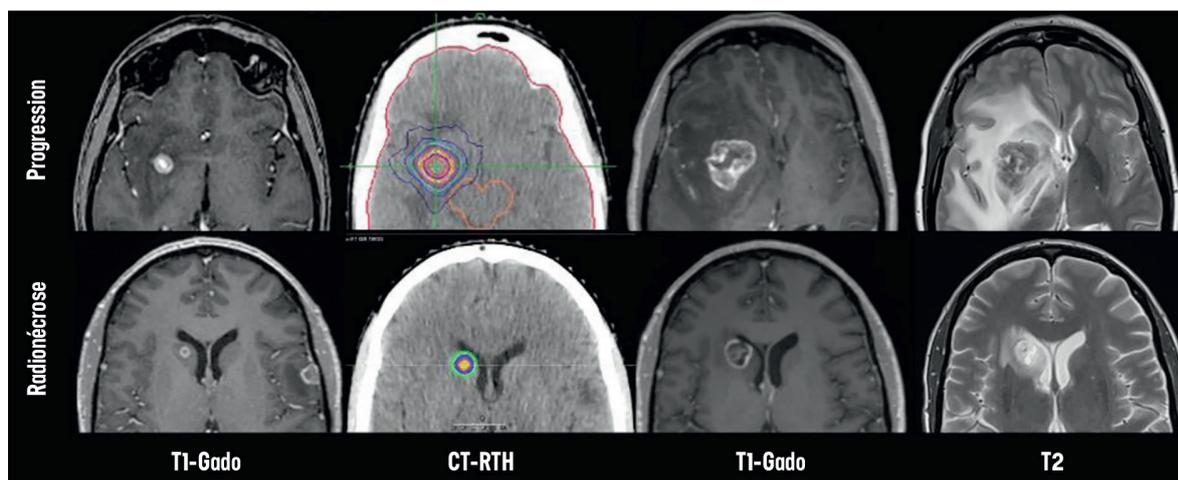


FIG 2 Métastase en progression vs radionécrose après radiothérapie stéréotaxique

Ligne du haut: progression tumorale d'une métastase putaminale droite d'un carcinome pulmonaire à petites cellules, survenue 6 mois après radiothérapie stéréotaxique, se caractérisant par la réapparition d'une prise de contraste, d'un nodule en T2 (absence de mismatch T1/T2).
Ligne du bas: radionécrose survenue 11 mois après radiothérapie stéréotaxique d'une métastase du noyau caudé droit d'un adénocarcinome pulmonaire, se caractérisant par une prise de contraste sans nodule identifiable en T2 (mismatch T1/T2).
Gado: gadolinium; CT-RTH: scanner de radiothérapie, avec distribution de dose.



Radiothérapie

Radiothérapie de l'encéphale in toto

L'irradiation encéphalique totale (IET) a longtemps été considérée comme le traitement standard pour la majorité des patients atteints de MC multiples. L'IET est habituellement délivrée en 10 fractions. Dans les 3 mois suivant une IET, les patients présentent fréquemment une asthénie, des nausées, une alopécie et des céphalées. Un déclin cognitif peut être observé à distance, dépendant de l'âge du patient, de ses antécédents et des traitements concomitants.¹¹ Cette approche devrait ainsi être limitée aux situations palliatives strictes. En effet, l'IET présente un taux de contrôle local des MC moindre comparé aux techniques de SRT, en raison de doses plus faibles administrées aux lésions cibles.¹¹

Radiothérapie stéréotaxique

La SRT permet de délivrer une dose élevée d'irradiation focale en une seule fraction, y compris dans des localisations qui ne se prêtent pas à une résection complète, en améliorant le taux de réponse. Plusieurs lésions peuvent être traitées lors de la même séance. Pour ces raisons, l'utilisation de la SRT a considérablement augmenté ces dernières années: il y a 10 ans, la plupart des recommandations de prise en charge proposaient la SRT comme traitement de choix uniquement pour les patients présentant moins de 3 ou 5 MC. Aujourd'hui, le volume global de métastases à traiter est plus pertinent que leur nombre comme facteur pronostique de survie. Le volume seuil le plus courant est de 3 cm³.^{11,12} La SRT permet également un excellent contrôle local, sans complication à long terme chez les patients de tout âge, y compris ceux de > 80 ans.¹³ Plusieurs études ont démontré que la SRT permet un contrôle similaire chez les patients présentant 5 à 10 métastases par rapport à ceux avec 2 à 4 métastases.¹⁴

Les patients qui présentent des MC récurrentes sont suivis de près par des IRM tous les 2 à 3 mois. Par conséquent, les

métastases récurrentes ou nouvelles sont susceptibles d'être découvertes et traitées lorsqu'elles sont petites, avant d'induire un effet de masse.

Traitements systémiques

Cancers du poumon

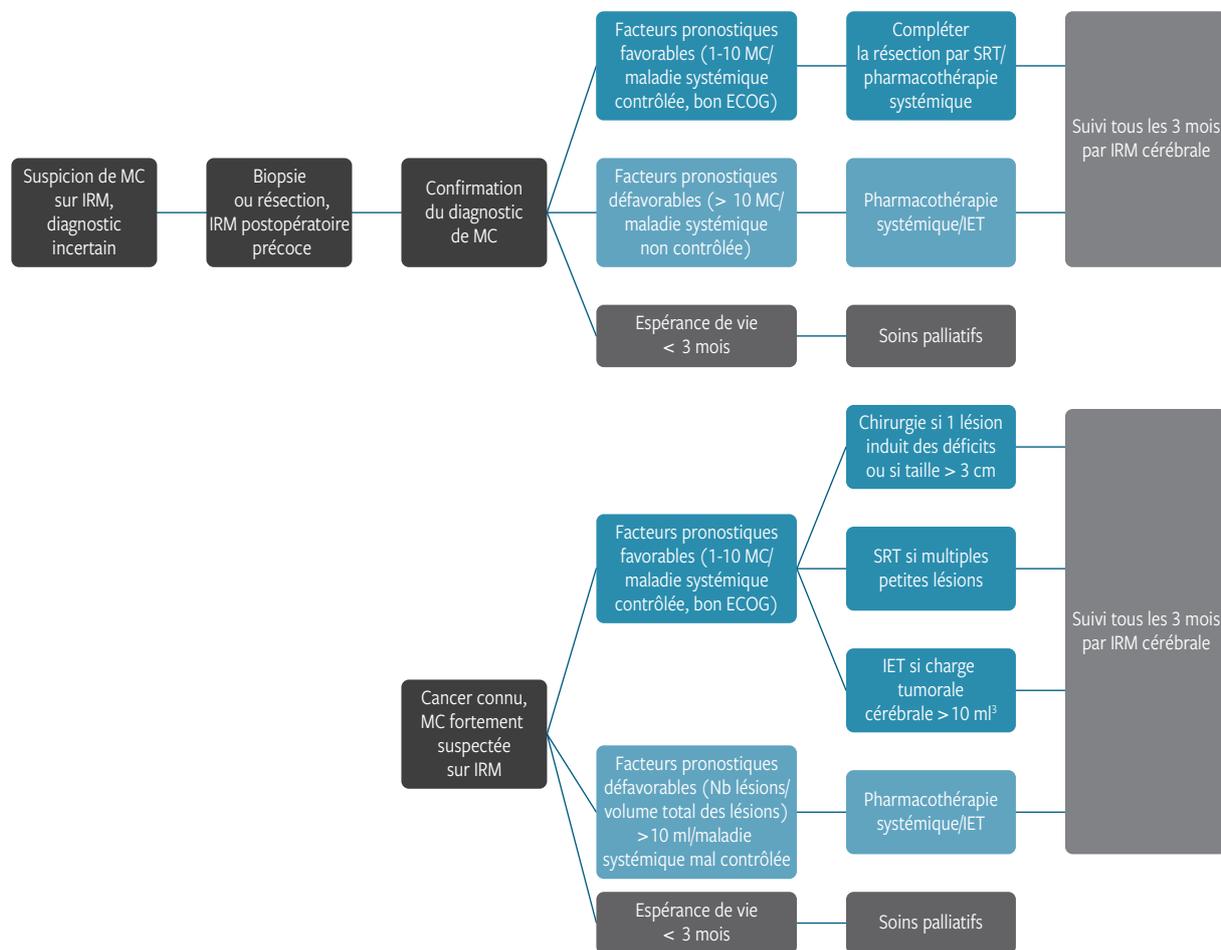
Les thérapies ciblées, telles que les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI), ont démontré un haut taux de réponse intracrânienne (TRIC) chez les patients atteints d'un carcinome pulmonaire non à petites cellules avec mutations du gène *EGFR* ou translocation *ALK*. Dans ces cas, ce traitement est priorisé par rapport au traitement local, hormis en cas d'effet de masse sévère ou de risque d'engagement cérébral. À titre d'exemple, le TRIC des anti-*ALK* est de 81% pour l'alectinib, 78% pour le brigatinib, 73% pour le cériatinib et 82% pour le lorlatinib. L'osimertinib, un TKI anti-*EGFR*, a montré un TRIC de respectivement 91 et 70% en traitement de première et deuxième lignes. L'entrectinib et le lorlatinib ont démontré une activité intracrânienne dans le cadre de translocation *ROS-1*, le capmatinib pour les mutations de l'exon 14 du gène *MET* (Mesenchymal-Epithelial Transition) et le selpercatinib pour la translocation du gène *RET*. L'immunothérapie, quant à elle, s'avère également active à l'étage cérébral, avec des taux de réponse de 30%, similaires aux réponses systémiques. La chimiothérapie de type classique est priorisée chez les patients avec une charge tumorale extracrânienne importante et des MC asymptomatiques.

Cancer du sein

Les patientes HER2+ avec MC sont susceptibles de bénéficier d'une thérapie ciblée. Une combinaison lapatinib/capécitabine montre un taux de réponse de 38 à 66% selon traitement préalable.¹⁵ La combinaison neratinib/capécitabine montre un taux de contrôle proche de 50% chez les patients avec MC prétraitées par chirurgie et radiothérapie et au moins 2 lignes de traitement systémique.¹⁶ Un traitement par trastuzumab/

FIG 3 Prise en charge générale des métastases cérébrales

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IET: irradiation encéphalique totale; MC: métastases cérébrales; Nb: nombre; SRT: radiothérapie stéréotaxique.



En cas de récurrence,

exclure une radionécrose et le traitement va dépendre du status de performance, des déficits neurologiques, du type de progression cérébrale et des traitements précédents. Les options de traitement sont la chirurgie suivie de SRT, la SRT, la pharmacothérapie systémique et l'irradiation holocrânienne.

emtansine (T-DM1) a montré un TRIC de 44% chez les patientes prétraitées dans un essai de phase III.¹⁷ Le temps médian de développement des MC peut être retardé avec l'ajout du pertuzumab au trastuzumab/docétaxel, passant de 12 à 15 mois.¹⁸

Mélanome

La SRT reste le traitement de première ligne chez les patients avec un nombre limité de petites MC asymptomatiques, tant que la maladie systémique est contrôlée. Pour les autres patients, il faut considérer un traitement par double immunothérapie (anti-CTLA-4 (anti-Cytotoxique T-Lymphocyte-Associated Protein 4) et anti-PD-1 (anti-Programmed Cell Death Protein 1)).¹⁹ Les inhibiteurs BRAF/MEK (méthyléthylcétone) sont réservés aux porteurs d'une mutation BRAF avec des MC symptomatiques chez qui une réponse rapide est souhaitée. Le TRIC avec les inhibiteurs BRAF/MEK est de 58%, similaire à la réponse systémique mais reste souvent de courte durée.²⁰ Un traitement d'inhibiteurs BRAF/MEK est à considérer en

première intention chez les patients avec mutation BRAF et une dissémination leptoméningée ou une maladie très avancée.¹⁹ Chez les patients avec des MC asymptomatiques, la combinaison d'une double immunothérapie également chez les patients porteurs de mutation BRAF reste privilégiée, avec un taux de réponse global de 46% mais une durée de réponse étendue (PFS (Progression-Free Survival) > 50% à 18 mois).²¹

L'efficacité de la combinaison ipilimumab/nivolumab est plus faible chez les patients présentant des MC symptomatiques nécessitant des stéroïdes, avec un de taux de réponse de 21%.²¹ Dans ces cas, une chimiothérapie par témozolomide peut être considérée, même si le pronostic reste sombre.

APPROCHE PLURIDISCIPLINAIRE ET TUMOR BOARD

Les différentes sociétés savantes ont publié des recommandations de prise en charge des MC (tableau 1).^{10,22} La prise en

TECENTRIQ. LES LIENS QUI COMPTENT.¹



NOUVEAU: AUTORISÉ LORS DE NSCLC DE STADE II & IIIA AVEC PD-L1 ≥ 50%^{1*}

eNSCLC

0.43
DFS Hazard Ratio^{2*}



NOUVEAU: REMBOURSÉ SANS DEMANDE DE PRISE EN CHARGE^{1,3}

HCC



mOS de⁶
19.2



REMBOURSÉ SANS DEMANDE DE PRISE EN CHARGE^{1,3}

SCLC



34%
OS de 18 mois⁷



HOMOLOGUÉ¹

1L mTNBC

mOS de⁸
25.4



HOMOLOGUÉ¹

1L NSCLC

REMBOURSÉ³

2L NSCLC



HOMOLOGUÉ¹

Mélanome



HOMOLOGUÉ¹

mUC

NOUVEAU À PARTIR DU 01/01/2022: FORFAIT SWISS DRG POUR UN DÉMARRAGE IMMÉDIAT DU TRAITEMENT^{9**}

BSC = meilleurs soins de soutien, **DFS** = survie sans maladie, **eNSCLC** = cancer du poumon non à petites cellules précoce, **CHC** = carcinome hépatocellulaire, **HR** = Hazard Ratio, **IC** = intervalle de confiance, **mOS** = survie globale médiane, **mUC** = carcinome urothélial métastatique, **NSCLC** = cancer du poumon non à petites cellules, **OS** = survie globale, **PD-L1** = Programmed Death-Ligand 1, **SCLC** = cancer du poumon à petites cellules, **SoC** = norme de soins, **TC** = cellules tumorales, **TNBC** = cancer du sein triple négatif



* Stadification selon la 7e édition du système de classification UICC/AJCC. L'étude (IMpower010) a montré une amélioration de la survie sans maladie (DFS) pour ce sous-groupe de patients (HR non stratifié=0.43 ; IC à 95%: 0.27-0.68) par rapport aux meilleurs soins de soutien (BSC). L'analyse de la DFS pour les patients atteints de tumeurs NSCLC de stade II-IIIa, avec expression de PD-L1 ≥ 50%, est un critère d'évaluation secondaire prévu dans le protocole (n=229). Le HR non stratifié est rapporté. Le suivi médian était de 32.2 mois chez les patients au stade II-IIIa. Les données de survie globale restent immatures. Le critère d'évaluation primaire (DFS dans le groupe sous atezolizumab par rapport au groupe BSC) a été analysé de manière hiérarchique dans 3 populations d'analyse: 1. DFS dans la population au stade II-IIIa avec TC ≥ 1%; 2. Population totale randomisée au stade II-IIIa; 3. Population totale randomisée au stade IB-IIIa. Le critère d'évaluation primaire a été atteint dans la première et la deuxième population d'analyse (Hazard Ratios stratifiés).
**L'instauration immédiate du traitement via SwissDRG est valable pour les indications qui sont admises aux caisses-maladie.

Referenzen: 1. Information professionnelle TECENTRIQ® disponible à l'adresse www.swissmedinfo.ch 2. Felip E, Altorki N, Caicun Z et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IM-power010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial, *The Lancet*, 2021;398:1344-1357 including Appendix. 3. Liste des spécialités disponible sur www.spezialitätenliste.ch 4. ESMO: Vogel A, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021 Jun;32(6):801-805. 5. EASL: Bruix J et al. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *Journal of hepatology* 2021, 75(4), 960-974. 6. Finn RS et al. IMbrave150: updated overall survival data from a global, randomized, open-label Phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs Sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 3, suppl (January 20, 2021) 267-267. Presented at ASCO GI January 2021. Abstract 267. 7. Liu SV et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):619-630. 8. Emens LA et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2021; 32(8):983-993. 9. Catalogue des forfaits par cas: www.swissdrgrg.org

Toutes les références listées peuvent être demandées par les professionnels auprès de Roche Pharma (Suisse) SA.

TECENTRIQ® (atezolizumab). **I:** Cancer du poumon non à petites cellules (**NSCLC**): Traitement des patients atteints d'un NSCLC localement avancé ou métastatique, après chimiothérapie préalable. Traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un NSCLC métastatique sans aberrations génomiques tumorales du gène EGFR ou ALK en association avec nab-paclitaxel (indépendant du PD-L1) ou avec paclitaxel (PD-L1 ≥ 1%) et carboplatine. Pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un NSCLC de stade II ou IIIa (système de classification de l'UICC/AJCC, 7e édition) dont la tumeur n'a pas progressé après une chimiothérapie à base de cisplatine et présente une expression tumorale de PD-L1 ≥ 50%. **Carcinome urothélial (UC):** traitement de patients adultes atteints d'un UC localement avancé ou métastatique, après chimiothérapie préalable à base de platine. **Cancer du poumon à petites cellules (SCLC):** traitement de patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade avancé (ES-SCLC) de première ligne en association avec le carboplatine et l'étoposide. **Cancer du sein métastatique triple négatif (TNBC):** traitement en association avec nab-paclitaxel de patientes atteintes d'un TNBC, non résecable, localement avancé ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 1% et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie ou de traitement systémique ciblé préalable pour leur maladie avancée. TECENTRIQ ne doit pas être utilisé en combinaison avec le paclitaxel dans le traitement de patientes adultes atteintes d'un TNBC non résecable, localement avancé ou métastatique. **Mélanome:** traitement des patients adultes atteints d'un mélanome métastatique ou non résecable, testés positifs pour la mutation BRAF-V600E en association avec le cobimétinib et le vemurafénib. **Carcinome hépatocellulaire (CHC):** en association avec le bévacizumab dans le traitement des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable ou métastatique qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur. **P:** NSCLC, CU, SCLC, CHC: 1200 mg en perfusion i.v. administrée toutes les 3 semaines. Les patients sont traités par TECENTRIQ jusqu'à la perte du bénéfice clinique ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité non traitable. **TNBC, mélanome:** 840 mg en perfusion i.v. administrée toutes les 2 semaines. Les patientes sont traitées par TECENTRIQ jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. **C1:** Hypersensibilité connue à l'atezolizumab ou à l'un des excipients. **PC:** TECENTRIQ est associé à des infections et des effets indésirables d'origine immunologique. Des cas d'effets indésirables d'origine immunologique, dont certains d'issue fatale, ont été observés au niveau des poumons, du foie, des voies digestives, du système endocrinien, de la peau, du système nerveux, du cœur, des reins, du muscle strié et d'autres systèmes d'organes. Des directives spécifiques pour le traitement des effets indésirables ainsi que d'autres mises en garde et précautions sont fournies dans l'information professionnelle. Chez les patients atteints de CHC, il convient de rechercher la présence de varices œsophagiennes avant d'instaurer le traitement par l'association d'atezolizumab et de bévacizumab. **E1:** infections du poumon et des voies urinaires, anémie, neutropénie, thrombocytopénie, leucopénie, lymphopénie, hypersensibilité, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, diminution de l'appétit, hypomagnésémie, hyperglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, neuropathie périphérique, céphalées, vertiges, dysgueusie, syncope, hypertension, hypotension, toux, dyspnée, hypoxie, congestion nasale, pneumonite, rhinopharyngite, dysphonie, nausées, diarrhée, constipation, vomissements, douleurs abdominales, colite, dysphagie, douleurs oropharyngées, stomatite, pancréatite, anomalies des paramètres biologiques de l'hépatite, augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, hépatite, éruption cutanée, alopecie, prurit, peau sèche, douleurs musculo-squelettiques, arthralgie, dorsalgies, protéinurie, phosphatase alcaline sanguine augmentée, créatinine sanguine augmentée, fatigue, pyrexie, asthénie, œdème périphérique, frissons, syndrome pseudo-grippal, réactions liées à la perfusion. **IA:** Aucune étude formelle d'interactions pharmacocinétiques n'a été réalisée avec l'atezolizumab. **FG:** 1 flacon de 14/20 ml de solution à diluer pour perfusion contient 840/1200 mg d'atezolizumab. Catégorie de vente A. Pour des informations détaillées, voir l'information professionnelle sur www.swissmedinfo.ch. **Mise à jour:** Décembre 2021.



Roche Pharma (Suisse) SA
4052 Bâle



RocheOnline
Demandes de prise en charge
et informations produit
www.roche-online.ch

TABLEAU 1

Résumé des recommandations de prise en charge

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR: récepteur du facteur de croissance épidermique; MC: métastases cérébrales; SRT: radiothérapie stéréotaxique.

Recommandations générales et radiothérapie

- Les patients avec MC symptomatiques doivent bénéficier d'un traitement focal (SRT, résection) (exceptions potentielles: existence d'un traitement systémique avec fort taux de réponses cérébrales), pour autant que leur état général le permette
- Une thérapie focalisée (SRT, éventuellement résection) ne devrait pas être retardée pour les patients avec MC asymptomatiques, sauf exceptions qui doivent impérativement être discutées en tumor board

Neurochirurgie

- Une approche chirurgicale peut être considérée aux conditions suivantes
- Pour obtenir une confirmation histologique du diagnostic
 - En présence de grandes lésions avec effet de masse
 - Les patients avec de multiples lésions cérébrales sont moins susceptibles de profiter d'une approche chirurgicale

Thérapies systémiques

- L'osimertinib peut être proposé aux patients avec des MC asymptomatiques d'un cancer pulmonaire non à petites cellules avec mutation *EGFR*. Une thérapie focale peut être retardée dans ce cas, jusqu'à la preuve d'une progression cérébrale
- L'alectinib, brigatinib ou céritinib peuvent être proposés aux patients avec des MC asymptomatiques d'un cancer pulmonaire non à petites cellules avec réarrangement ALK. Une thérapie focale peut éventuellement être retardée dans ce cas, jusqu'à la preuve d'une progression cérébrale
- Une immunothérapie par pembrolizumab peut être proposée aux patients souffrant d'un cancer pulmonaire avec des MC asymptomatiques qui reçoivent également du pémétréxed et un dérivé du platine
- Les combinaisons ipilimumab/nivolumab (tous patients) ou dabrafénib/tramétinib (patients avec mutation *BRAF V600E*) peuvent être proposées aux patients souffrant d'un mélanome avec des MC. Une thérapie focale peut éventuellement être retardée dans ce cas, jusqu'à la preuve d'une progression cérébrale
- La combinaison tucatinib/trastuzumab/capécitabine peut être proposée aux patients avec des MC asymptomatiques d'un cancer du sein EGFR-2 positif. Une thérapie focale peut éventuellement être retardée dans ce cas, jusqu'à la preuve d'une progression cérébrale

charge optimale doit être définie en fonction de l'état général, de l'atteinte neurologique, des comorbidités, de l'histologie et du profil moléculaire de la tumeur primaire ainsi que des traitements déjà effectués. Il est essentiel que la situation de

chaque patient soit discutée en détail en présence des différents spécialistes lors de tumor boards dédiés aux MC. Le CHUV a inauguré en 2014 une clinique multidisciplinaire des MC comprenant des experts en radio-oncologie, oncologie médicale, neurochirurgie, neuroradiologie et des services de soutien à cette population complexe de patients. À ce jour, plus de 1000 patients ont été traités par SRT et suivis de manière serrée pour évaluer la réponse au traitement et identifier l'apparition de nouvelles lésions (plus de 2000 traitements et plus de 4000 MC traitées).

CONCLUSION

Notre compréhension de la pathogénie et de la prise en charge des MC s'est fortement améliorée ces dernières années, grâce au développement de techniques de pathologie, d'imagerie médicale et de radiothérapie, des thérapies ciblées, de l'immunothérapie et de la génomique. Ces progrès ont permis d'améliorer le devenir des patients en prolongeant leur espérance de vie, mais aussi en diminuant les déficits neurologiques. Une prise en charge multidisciplinaire est essentielle afin de permettre une thérapie individualisée pour chaque patient souffrant de MC.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les patients avec métastases cérébrales symptomatiques doivent bénéficier d'un traitement focal (radiothérapie stéréotaxique, résection) (exceptions potentielles: existence d'un traitement systémique avec fort taux de réponse cérébrale), pour autant que leur état général le permette
- Une approche chirurgicale peut être considérée en présence de grandes lésions avec effet de masse
- Dans certaines tumeurs avec des caractéristiques moléculaires spécifiques, une approche par thérapies ciblées ou immunothérapie peut être considérée en premier ligne

1 Hottinger AF, Weber DM, Levivier M, Stupp R. Management of Gliomas, Medulloblastoma, CNS Germ Cell Tumors and Carcinomas Metastatic to the CNS. In Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, Armitage JO, Piccart M, eds. Textbook of Medical Oncology, 4th ed. New York City: Informa Healthcare, 2010; p. 283-301.
 2 Maxwell R, Garzon-Muvdi T, Lipson EJ, et al. BRAF-V600 Mutational Status Affects Recurrence Patterns of Melanoma Brain Metastasis. *Int J Cancer* 2017;140:2716-27.
 3 Darlix A, Louvel G, Fraisse J, et al. Impact of Breast Cancer Molecular Subtypes on the Incidence, Kinetics and Prognosis of Central Nervous System Metastases in a Large Multicentre Real-Life Cohort. *Br J Cancer* 2019;121:991-1000.
 4 Shin DY, Lee DH, Kim CH, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Brain Metastasis in

Patients with Nonadenocarcinoma of the Lung. *J Cancer Res Ther* 2016;12:318-22.
 5 Kaufmann TJ, Smits M, Boxerman J, et al. Consensus Recommendations for a Standardized Brain Tumor Imaging Protocol for Clinical Trials in Brain Metastases. *Neuro Oncol* 2020;22:757-72.
 6 Bhatt AA, Lin EP, Almast J. The "Pool Sign" of Metastatic Adenocarcinoma. *Neuroradiology* 2018;60:983-5.
 7 Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, et al. Perfusion Weighted Magnetic Resonance Imaging to Distinguish the Recurrence of Metastatic Brain Tumors from Radiation Necrosis after Stereotactic Radiosurgery. *J Neurooncol* 2010;99:81-8.
 8 Chernov MF, Hayashi M, Izawa M, et al. Multivoxel Proton MRS for Differentiation of Radiation-Induced Necrosis and Tumor Recurrence after Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases. *Brain Tumor Pathol* 2006;23:19-27.
 9 *Elder JB, Nahed BV, Linskey ME,

Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Emerging and Investigational Therapies for the Treatment of Adults with Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery* 2019;84:E201-3.
 10 **Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40:492-516.
 11 Antoni D, Clavier JB, Pop M, et al. Institutional, Retrospective Analysis of 777 Patients with Brain Metastases: Treatment Outcomes and Diagnosis-Specific Prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:630-7.
 12 Yamamoto M, Serizawa T, Sato Y, Higuchi Y, Kasuya H. Stereotactic Radiosurgery Results for Patients with 5-10 versus 11-20 Brain Metastases: A Retrospective Cohort Study Combining 2 Databases Totaling 2319 Patients. *World*

Neurosurg 2021;146:e479-91.
 13 Watanabe S, Yamamoto M, Sato Y et al. Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases: A Case-Matched Study Comparing Treatment Results for Patients 80 Years of Age or Older Versus Patients 65-79 Years of Age. *J Neurosurg* 2014;121:1148-57.
 14 **Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Multiple Brain Metastases (JLKG0901): A Multi-Institutional Prospective Observational Study. *Lancet Oncol* 2014;15:387-95.
 15 Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib Plus Capecitabine in Patients with Previously Untreated Brain Metastases from HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (LANDSCAPE): A Single-Group Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2013;14:64-71.
 16 Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus

Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3138-49.

17 Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:597-609.

18 Baselga J, Cortés J, Im SA, et al.

Biomarker Analyses in CLEOPATRA: A Phase III, Placebo-Controlled Study of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, First-Line Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3753-61.

19 *Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO Consensus Conference Recommendations on the Management of Metastatic Melanoma: Under the

Auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2020;31:1435-48.

20 Davies MA, Saiag P, Robert C, et al.

Dabrafenib Plus Trametinib in Patients with BRAF. *Lancet Oncol* 2017;18:863-73.

21 Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018;379:722-30.

22 **Le Rhun E, Guckenberger M,

Smits M, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up of Patients with Brain Metastasis from Solid Tumours. *Ann Oncol* 2021;32:1332-47.

* à lire

** à lire absolument