



Stéréotaxie cérébrale

Questions pertinentes et originales

Georges NOEL

Strasbourg

SNOB 15 mars 2019



Sommaire

- **Irradiation pré-opératoire**
- **Association aux nanoparticules**
- **Combinaison aux thérapies ciblées danger ou nécessité**

IRRADIATION PRÉ-OPÉRATOIRE

Rationnel

Avantage

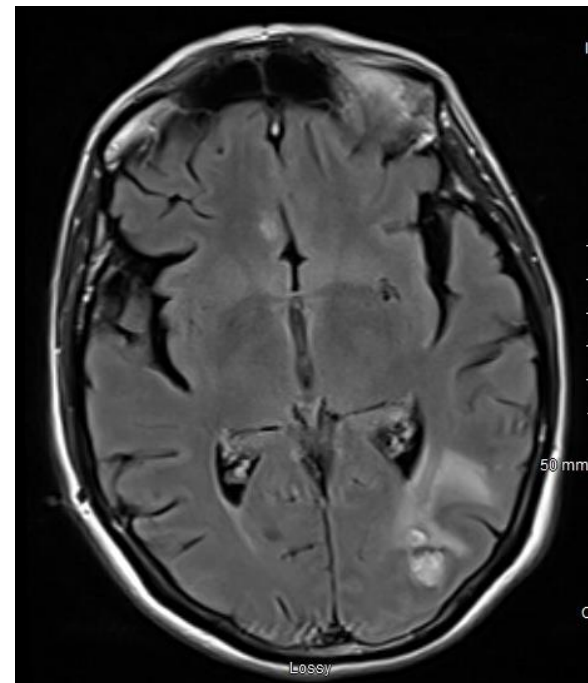
- Visualisation de la métastase et de ses limites
- Difficulté à délimiter un volume post-opératoire – voie chirurgicale
- Abord chirurgical facilité par l'œdème induit
- Traitement d'une tumeur hypervascularisée : radiosensible
- Diminution de la dissémination post-opératoire
- Diminution du risque de radionécrose
- Eviter les non traitement post op : 20,4% (Brennan C IJROBP 2014)

Inconvénient

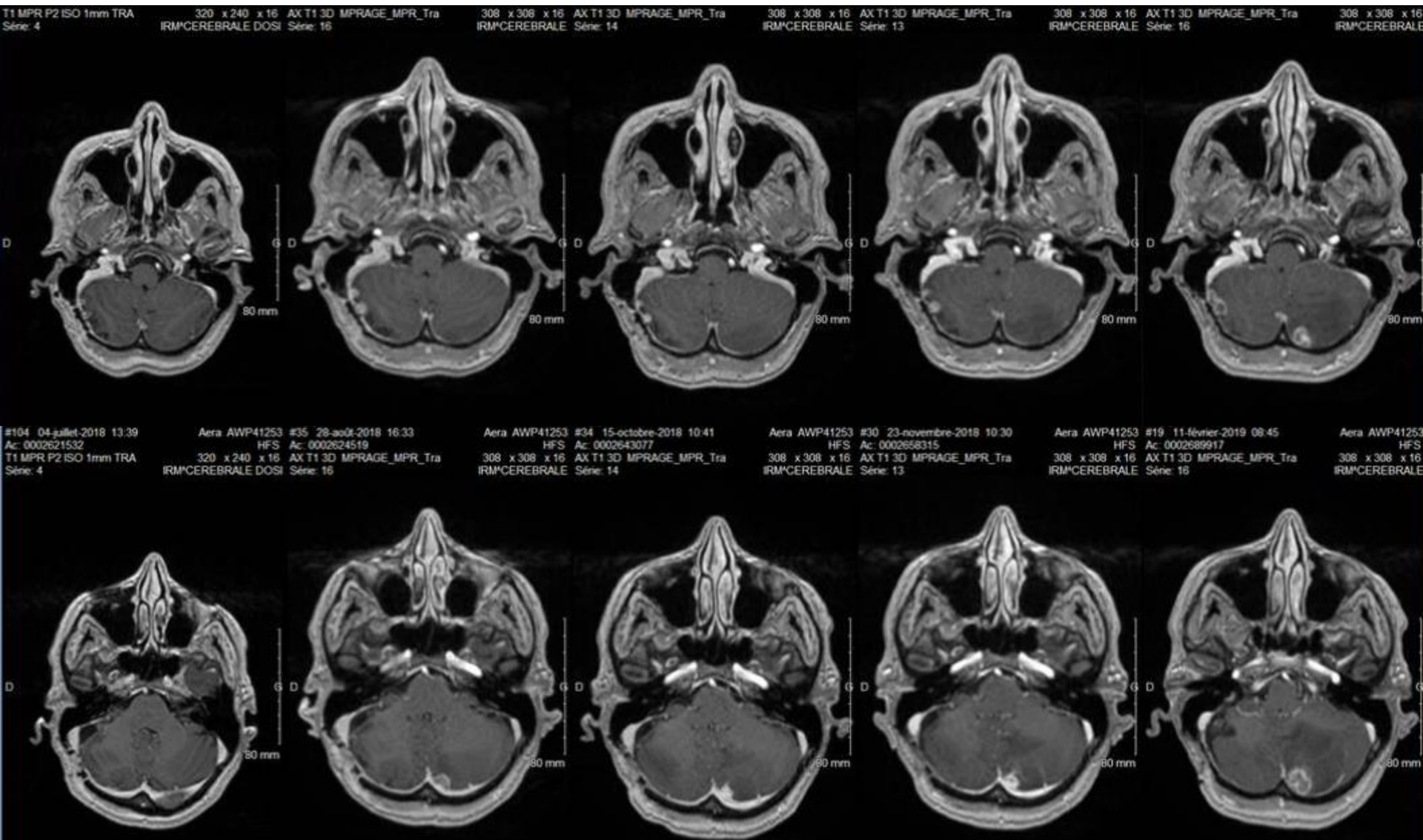
- Volume de tissus sain important / volume tumoral
- Dose non connue
- Délai radiothérapie-chirurgie non connu
- Risque de récidence potentiellement plus important- exérèse non élargie

Visualisation plus facile de la métastase

- Pour les grosses métastases les limites supérieures et inférieures ne sont pas si évidentes à délimiter



La rechute sur site opératoire



La rechute sur site opératoire

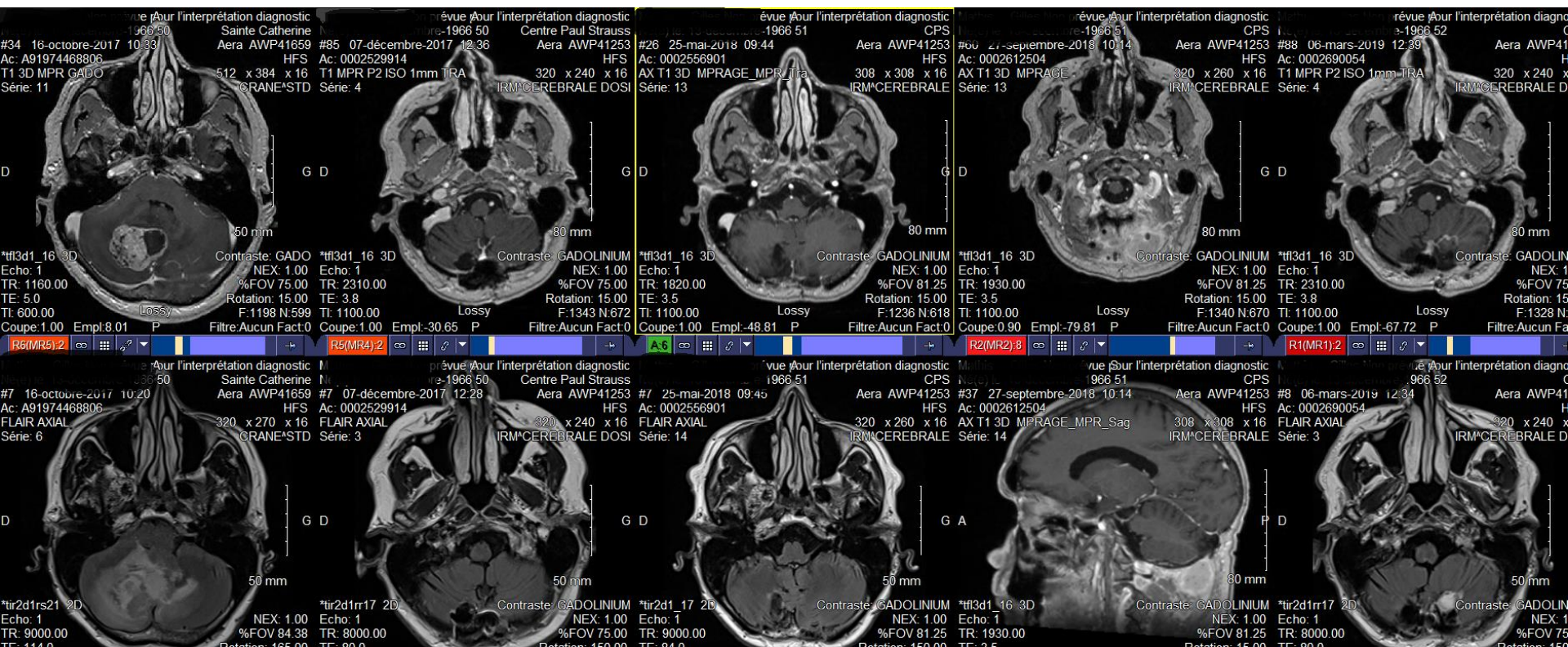
Octobre 2017

Décembre 2017

Mai 2018

Septembre 2018

Février 2019



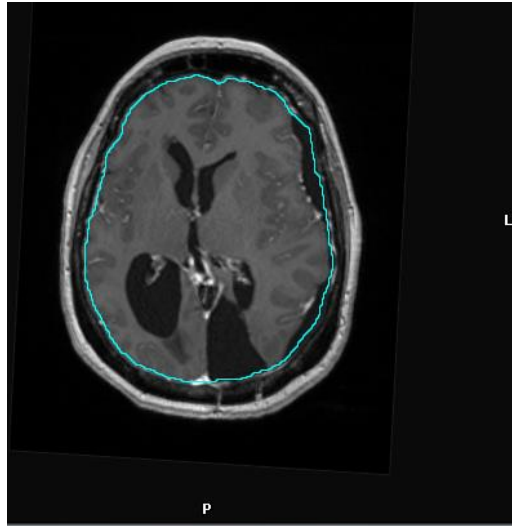
G D

50 mm

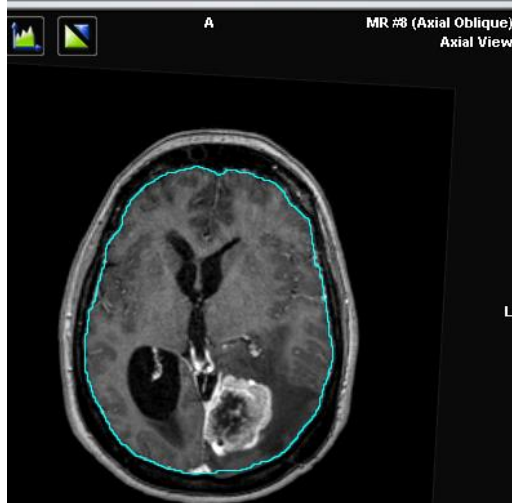
50 mm

Traitement post opératoire

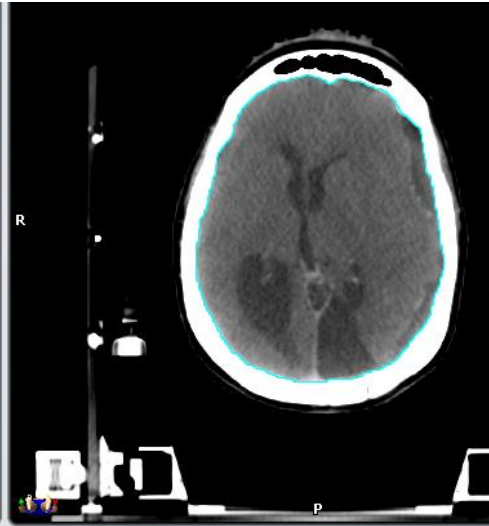
IRM
post-opératoire



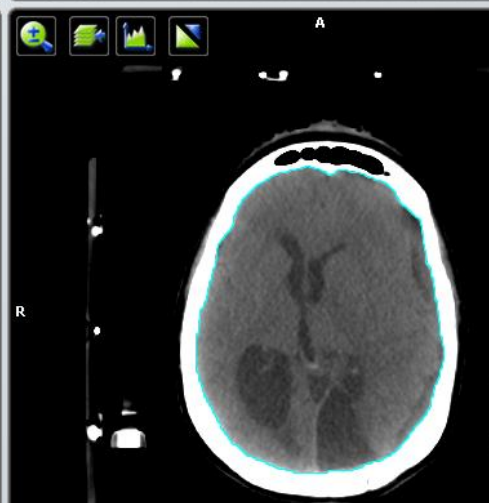
IRM
pré-opératoire



Scanner injecté
post-opératoire



Scanner non-injecté
post-opératoire



Volume tumoral

- **Hors prise de contraste de reliquat : pas de GTV**
 - CTV lit op IRM
 - CTV lit op scanner (sans injection)
 - IRM préop : contact avec la méninge / sinus veineux
 - CTVs = somme CTV scanner + CTV IRM
 - PTV = CTV + 2 mm

Volumes comparés

NOM DU VOLUME	VOLUME	CTV/GTV
CTV IRM	27,66	-5,9%
CTV SCANNER	26,24	-10,7%
GTV	29,39	-
CTVs	30,63	+4,2%

Clinical Investigation

Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases

Hany Soliman, MD,^{*} Mark Ruschin, PhD,^{*} Lilyana Angelov, MD,[†]
Paul D. Brown, MD,[‡] Veronica L.S. Chiang, MD,[§]
John P. Kirkpatrick, MD, PhD,^{||} Simon S. Lo, MD,[¶] Anita Mahajan, MD,[‡]
Kevin S. Oh, MD,[#] Jason P. Sheehan, MD, PhD,^{**} Scott G. Soltys, MD,^{††}
and Arjun Sahgal, MD^{*}

Recommandations

- CTV devrait inclure **l'ensemble de la prise de contraste de la cavité chirurgicale** en utilisant des coupes axiales d'IRM en séquence T1 + gadolinium, en excluant l'oedème visualisé sur l'IRM
- Le CTV doit inclure **l'ensemble du trajet opératoire** visualisé sur le scanner ou l'IRM
- Si **avant la chirurgie**, la **tumeur était en contact avec la dure-mère**, le CTV devra inclure **une marge de 5-10 mm le long du volet osseux** au delà de la région initialement au contact de la tumeur
- Si la **tumeur n'était pas en contact avec la dure-mère**, le CTV devrait inclure **une marge de 1 à 5 mm le long du volet osseux**
- Si **avant la chirurgie**, la **tumeur était en contact avec un sinus veineux**, le CTV doit inclure **une marge de 1 à 5 mm le long du sinus**

6 études

A New Treatment Paradigm: Neoadjuvant Radiosurgery Before Surgical Resection of Brain Metastases With Analysis of Local Tumor Recurrence **IJROBP 2014**

Anthony L. Asher, MD,^{*,§} Stuart H. Burri, MD,[†] Walter F. Wiggins, PhD,[†] Renee P. Kelly, RN, BSN,[‡] Margaret O. Boltes, RN,[§] Melissa Mehrlich, RN, BSN,[§] H. James Norton, PhD, MS,^{||} and Robert W. Fraser, MD[†]

Comparing Preoperative With Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis

Kirtesh R. Patel, MD*
Stuart H. Burri, MD‡
Anthony L. Asher, MD§

Neurosurgery 2016

Yoshinori Higuchi^{1,*}
Masaaki Yamamoto^{2,*}
Toru Serizawa³
Hitoshi Aiyama²
Yasunori Sato⁴
Bierta E Barfod²

Cancer Management and Research

2018

Open Access Full Text Article

Modern management for brain metastasis patients using stereotactic radiosurgery: literature review and the authors' gamma knife treatment experiences

Dovepress

open access to scientific and medical research

REVIEW

JNS JOURNAL OF
NEUROSURGERY
OFFICIAL JOURNALS OF THE AANS SINCE 1944

J Neurosurg, 2018

Preoperative stereotactic radiosurgery before planned resection of brain metastases: updated analysis of efficacy and toxicity of a novel treatment paradigm

Roshan S. Prabhu^{1,2}, Katherine R. Miller¹, Anthony L. Asher^{1,3}, John H. ...

[VIEW MORE](#) ➔

Neoadjuvant Stereotactic Radiosurgery Before Surgical Resection of Cerebral Metastases

Ankur R. Patel¹, Lucien Nedzi², Steven Lau², Samuel L. Barnett¹, Bruce E. Mickey¹, William Moore³, Shivani Bindal¹, Zabi Wardak², Tu Dan², Robert Timmerman², Toral R. Patel¹

WORLD NEUROSURGERY

2018

Preoperative Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastases: Preliminary Results

Elena Vetlova¹, Denis A. Golbin², Andrey V. Golanov³, Alexander A. Potapov⁴, Sergey M. Banov⁵, Natalia Antipina³, Valery V. Kostjuchenko⁶, Dmitry Y. Usachev⁷, Artem Y. Belyaev⁸, Sergey Goryaynov⁹

Cureus 2017

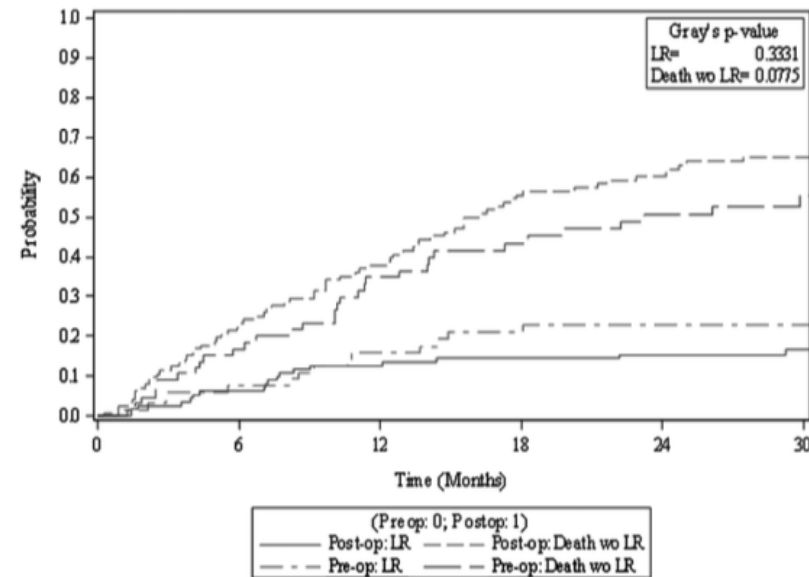
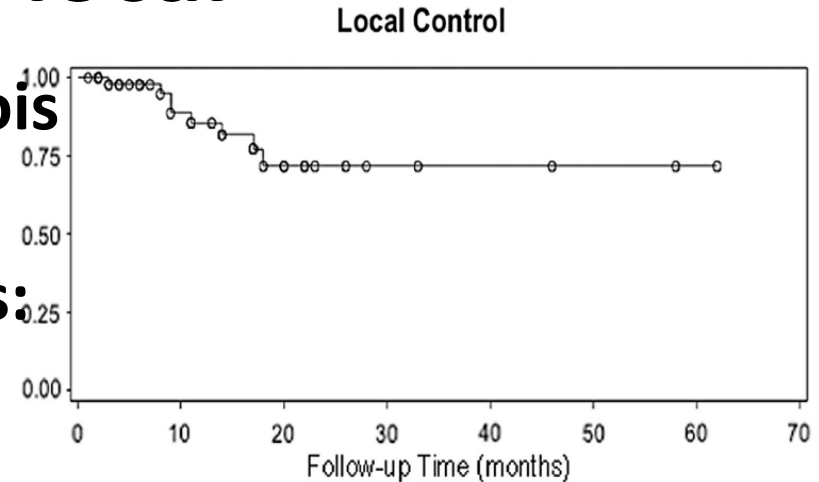
Présentation des patients

Série	# pts Pre/post	# mts	Volume (mL)	Dose Gy / fr	Isodose (%)	Délai CH- RT
1	47	51	8,49	14/1	80	1 j
2	66/114	-	8,3/9,2	14/1 – 18/1	-	1 j
3	19	22	14,1	18/1	-	-
4	117	125	8,3	15/1	-	2 J
5	-	-	-	-	-	-
6	12		14,7	16/1	-	-

1/ Asher IJROB 2014; 2/ Patel Neurosurgery 2016; 3/Vetlova cureus 2017. 4/Prabhu J Neurosurg 2018; 5/ Higuchi cancer manag reaseach 2018; 6/ Patel World Neurosurgery 2018;

Contrôle local

- 1*/ Contrôle local à 6, 12, 24 mois
– 97,8%, 85,6%, et 71,8%
- 6*/ Contrôle local à 6 et 12 mois:
– 81.8% et 49.1%
- 2*/ Taux brut de **récidive** locale
– Préop: 15,9%
– Post-op: 12,6% (p=0,33)
- 3*/ Taux de **récidive**
– 9,1% (2/22) à 5 et 17 mois
- 4*/ Taux de **récidive**
– 25,1%



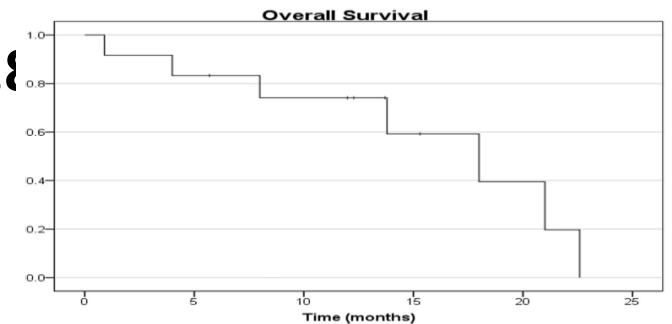
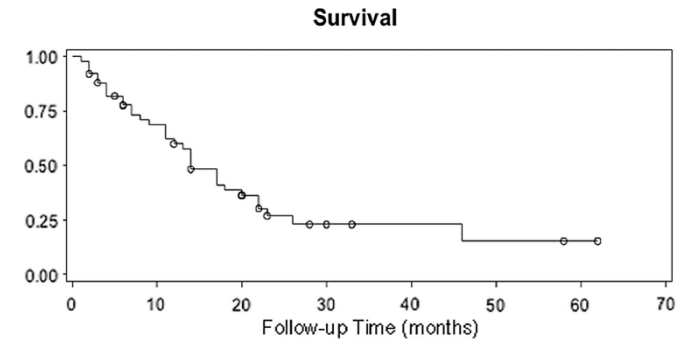
Facteurs pronostiques du contrôle local

- Facteur prédictif significatif:
 - Une large cavité op: 10 mL (2*)
 - (HR: 4,64, 95% CI: 1,32-16,27, P = ,02)
 - Absence de maladie systémique active (2*)
 - (HR: 3,32, 95% CI: 1,39-7,94, P = ,010)
 - L'exérèse incomplète (4*)
 - [HR] 6.67, p = 0.008)
 - Aumentation des récives locales avec les tumeurs les plus larges (6*) p=0.06.

*1/ Asher IJROB 2014; 2/ Patel Neurosurgery 2016; 3/Vetlova cureus 2017. 4/Prabhu J Neurosurg 2018; 5/ Higuchi cancer manag reaseach 2018; 6/ Patel World Neurosurgery 2018;

- 1*/ Survie globale à 6 et 12 mois:
 - 77,8% et 60,0%
- 6*/Suvie globale à 6 et 12 mois:
 - 83.3% et 74.1%
- 3*/ Survie globale médiane
 - 6,4 mois (0,5-22)
- 5*/Survie globale médiane
 - Préopératoire :10.5 mois
 - Postopératoire: 8.9 mois
 - HR: 1.067, 95% CI: 0.510–2.227, p= 0.1
- 2*/ Survie globale médiane
 - Préop: 17,1 mois
 - Postop: 13,5 mois, (P = ,04)
- 4*/Survie globale médiane et taux à de survie:
 - 17.2 mois et 36.7%

Survie globale



Facteurs pronostiques de la survie globale

- **Maladie systémique active (2*)**
 - (HR: 0,41, 95% CI: 0,29- 0,58, P ,001)
- **Exérèse incomplète (4*)**
 - (HR 2.63, p = 0.05)

*1/ Asher IJROB 2014; 2/ Patel Neurosurgery 2016; 3/Vetlova cureus 2017. 4/Prabhu J Neurosurg 2018; 5/ Higuchi cancer manag reaseach 2018; 6/ Patel World Neurosurgery 2018;

Rechute cérébrale

- 1*/ Taux de récurrence et médiane de rechute
 - 32% et 8 mois
- 5*/ Nouvelles lésions cérébrales à 12 mois
 - Préopératoire : 42.1%
 - Postopératoire: 32.8%
 - HR: 1.359, 95% CI: 0.331–5,581, p= 0.6703
- 4*/Récurrence :
 - 60,2%
- 6*/Taux de contrôle cérébral à 6 et 12 mois:
 - 72.7% et 14.5%

Ensemencement dural

- **2*/ Récidive leptoméningée à 12 et 24 mois– 25 pts (13,9%)**
 - Préop: **3,2%** - 3,2%
 - Post-op: 8,3% - 16,6% (**p=0,01**)
 - Temps médian de récurrence: 14 mois
- **5*/ Ensemencement sous-dural à 12 mois**
 - Préopératoire :**14.3%**
 - Postopératoire: 61.5%
 - HR: 9.095, 95% CI: 1.107–74.704, **p= 0.0339**)
- **Facteur prédictif significatif: (2*)**
 - **Présence de multiple métastases**
 - (HR: 1,35, 95% CI: 1,15-1,6, P= 0,001)

Radionécrose

- **2*/ Incidence cumulée à un an et 2 ans (P = ,010)**
 - Postopératoire 14,6% - 16,4%
 - Préopératoire 1,5% - 4,9%
- **Nombre de radionécrose : 42 patient (23,3%)**
 - 12 patients : corticothérapie
 - 5 patients : bévacizumab
 - 2 patient oxygène hyperbare
 - 4 patients chirurgie
- **4*/ Radionécrose symptomatique : 4.8%.**
- **Facteur prédictif significatif: (2*)**
 - Index de conformité
 - (HR for value reduced by 1: 0,05, 95% CI: 0,010-0,28, P=,001
 - absence de maladie systémique
 - (HR: 3,19, 95% CI: 1-10,33, P = ,05),
 - Localisation de la métastase (occipital vs cérébelleux)
 - HR: 12,1, 95% CI: 3,48-42,12, P = ,001)

COMBINAISON AUX THÉRAPIES CIBLÉES
DANGER OU NÉCESSITÉ

Review systématique stéréo cranienne + thérapies ciblée conséquences neurologiques

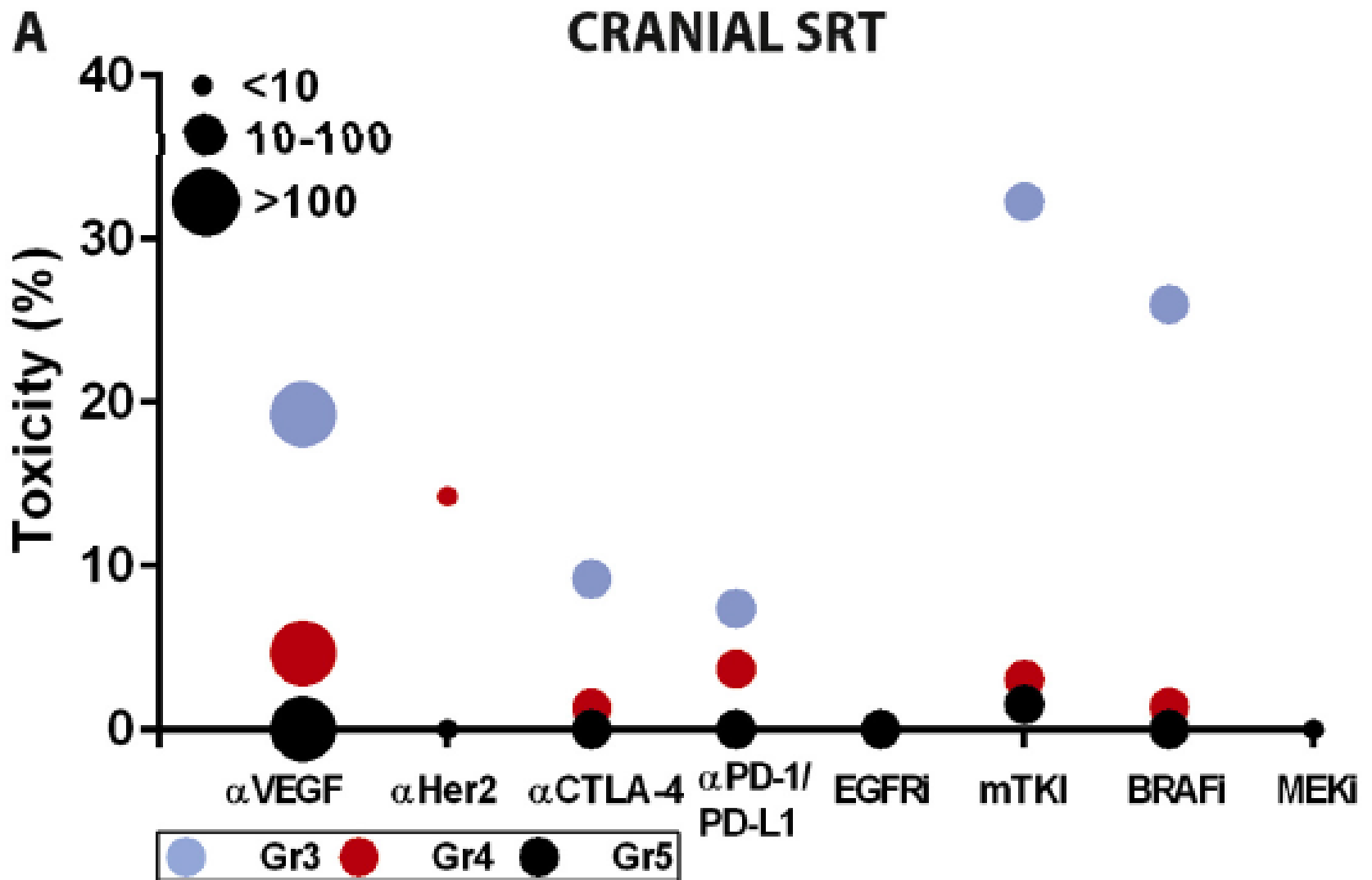
Médicament	# études	Conclusion
Sunitinib Sorafénib	4	3 étude : pas de grade III 1 étude : fatigue grade III (un cas)
Erlotinib	8	1 étude : pas de grade ≥ 3 1 étude : 1 cas /50 grade III céphalées 4 études: pas de différence neurotoxicité 1 étude : différence grade III MMS sans cause nette 1 etude : tox ↗↗↗ avec IET
Géfitinib	5	1 étude: pas de neurotoxicité 1 étude : qq cas 2 études : amélioration de la QoL 2 rétrospectives: qq de toxicité (céphalées, N/V)
Lapatinib	1	pas de grade ≥ 3 Un cas de crise d'épilepsie Altération QoL mais peu de patients ont remplis deux questionnaires

Review systématique stéréo cranienne + thérapies ciblée conséquences neurologiques

Médicaments	# études	Conclusion
Vemurafenib	6	Un cas de toxicité dermatologique Qq cas de radionécrose Pas de grading pas de QoL
Ipilimumab	5	1 étude : pas de neurotoxicité – QoL stable 1 étude : augmentation hémorragie – grade III neurotoxicité (1 cas) 1 étude : toxicité de bas grade 1 étude : 20% de « toxicité » (saignement, crise épilepsie...
Trastuzumab	2	1 étude: pas de neurotoxicité 1 étude : pas de grade ≥ 3
Bévacizumab	1	Pas de neurotoxicité Pas d'évaluation QoL Pas d'évaluation cognition

Review systématique stéréo cranienne + thérapies ciblée conséquences neurologiques

Classes thérapeutiques	médicaments	Conclusions
Anti-VEGF	Bevacizumab	Toxicité rare à nulle Possible effet protecteur radionécrose
Anti-Her2	Trastuzumab	Pas de toxicité neuro
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	Peu de risque
Anti PD1/PDL1	Nivolumab/pembrolizumab	Trop peu de données
TKI multirécepteur	Sorafenib/sunitinib	Peu de risque (1 cas de grade 5)
Inhibiteur EGF-R	Géfitinib/Erlotinib/Lapatinib	Peu de risque Lapatinib : pas de donnée
Inhibiteur ALK	Crizotinib/ Ceritinib/ Alectinib	Peu de risque mais étude peu robuste
BRAFi	Vermurafenib/dabrafénib	Études non concordantes: prudence
MEKi	Trametinib	Pas de conclusion

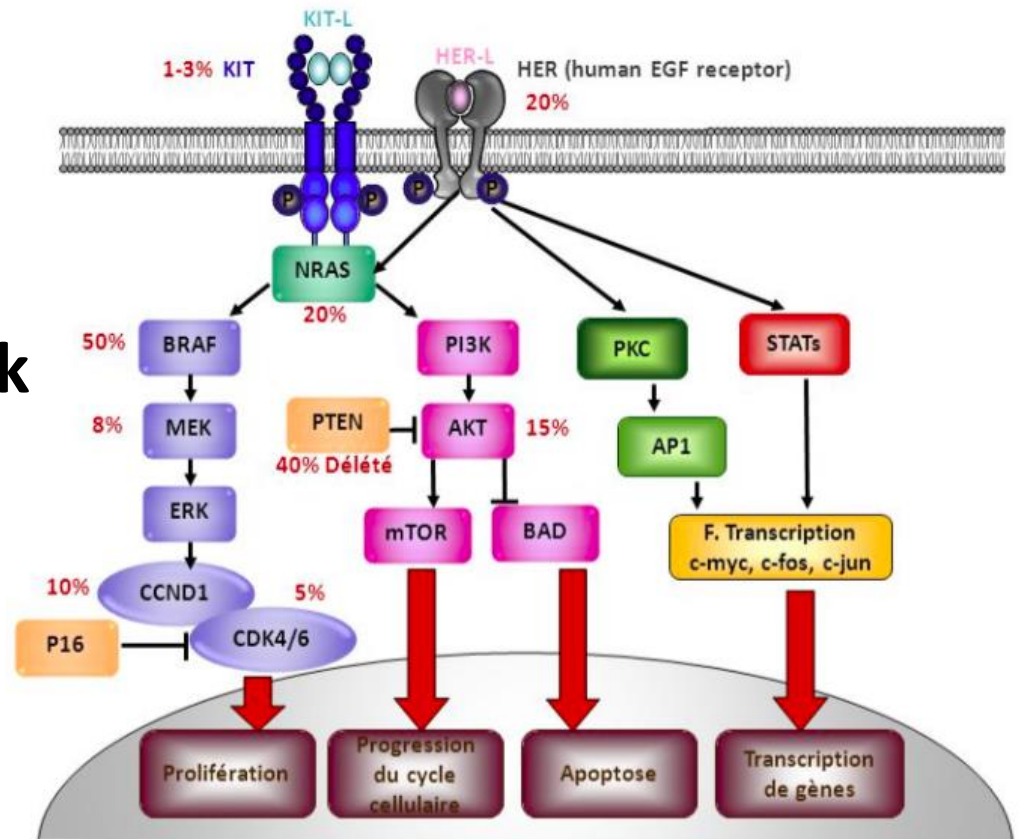


Rationnel de la question

- **La mutation du gène de la kinase BRAF V600 est fréquente dans le mélanome mais dans d'autres cancers**
 - **Les BRAFi améliorent les taux de survie sans récurrence et de survie globale**
 - dabrafenib et vemurafenib
 - **BRAFi + MEKi améliorent encore les résultats**
 - trametinib and cobimetinib
- **La radiothérapie en conditions stéréotaxiques**
 - **84 % de réponse symptomatique**
 - **50-97%: RC + RP – RC: 17-69%**

Biologie BRAFi et RT

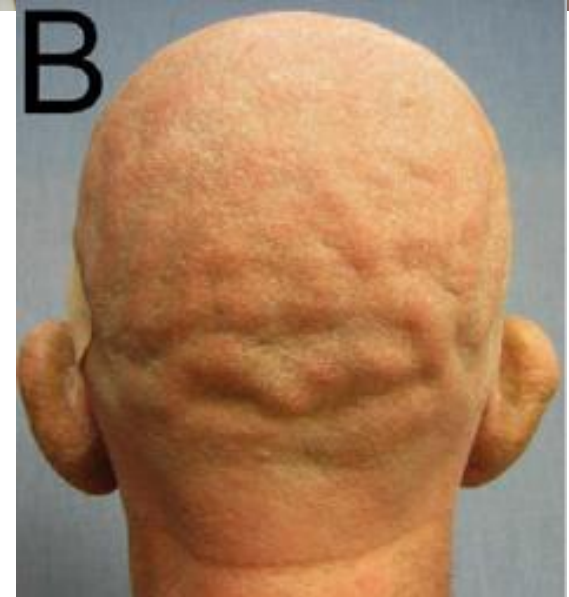
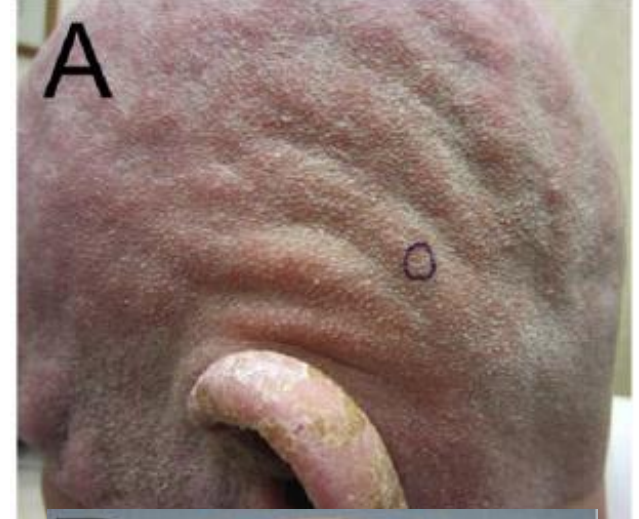
- **BRAFi + MEK**
 - Arrêt de la prolifération
 - Via la voie MAPK/Erk
 - Stop en phase G1
- **Phase G1 + RT**
 - Phase radiosensible



Risque dermatologique



Prolifération Folliculaire Kystique



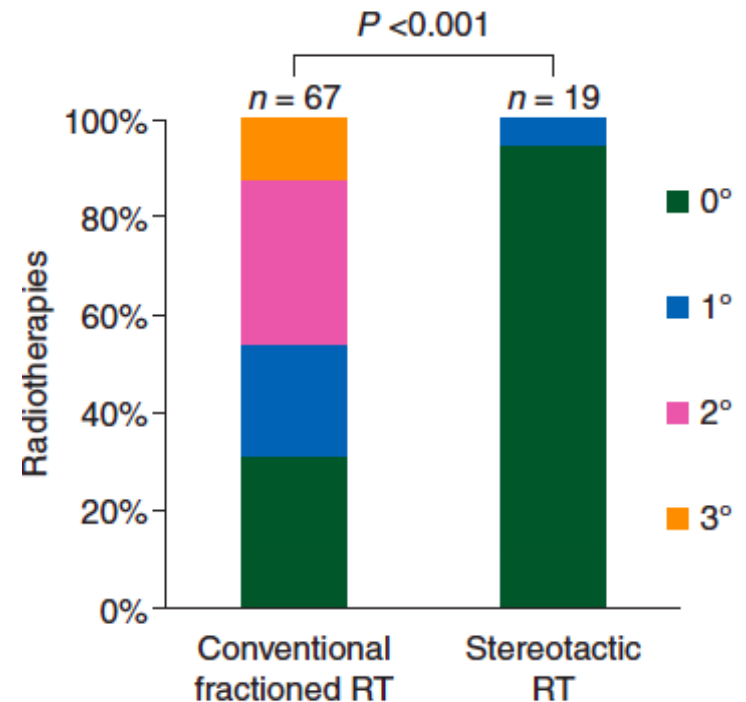
Cutis Verticis Gyrata: 2 semaines après le commencement du Vemurafenib.
Biopsie : hyperkératose folliculaire et métaplasie syringosquameuse

Risque d'effet dermatologique

- 70 patients et 86 traitements concomitants
 - Grade 2 et 3 dermatologique : 27% et 9%

- Si IET

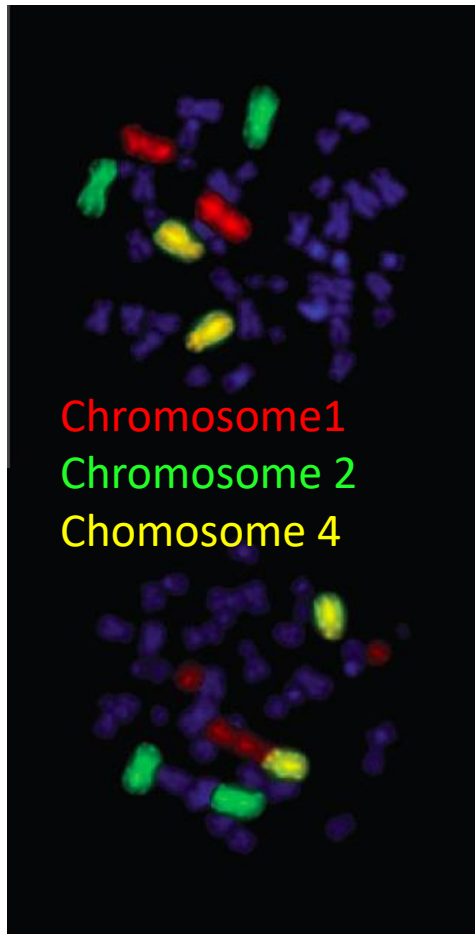
	# patients	Grade 2	Grade 3
RT	91	7%	0%
RT + BRAFi	32	34%	6%
P < 0.001			



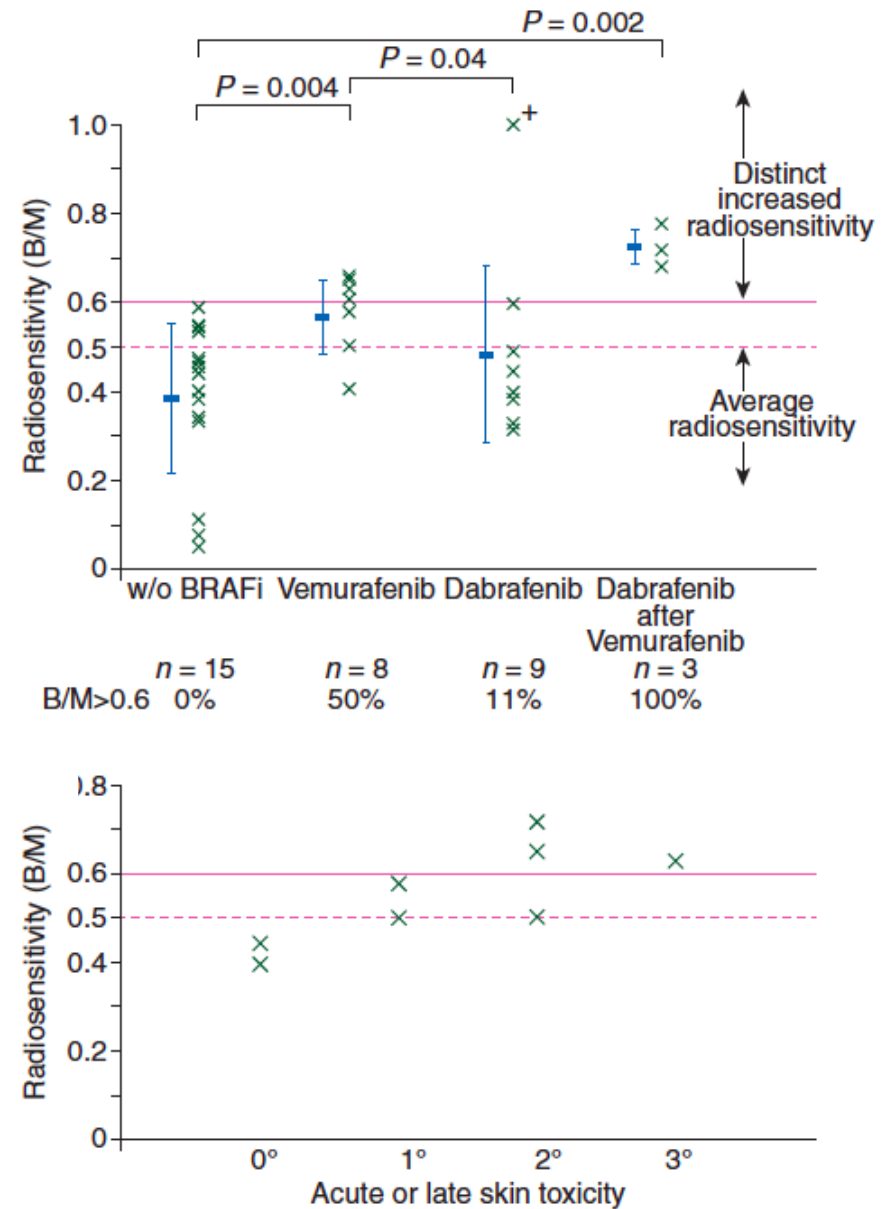
- Si stéréotaxie = pas de risque

Effets génomiques

Effet des double-cassures en métaphase (B/M)



Apparition de dicentrique et acentrique avec le BRAFi



Augmentation de la radiosensibilité avec l'augmentation des B/M

B/M > 0,6 supérieur après Vermurafenib

Effet dose

- La dose d'irradiation augmente le risque de dermatite avec les BRAFi
- Dose totale > dose par fraction
 - Dose limite sans BRAFi: 30 Gy
 - Dose limite avec BRAFi: $\approx$ 20 Gy
- À dose de RT égale, l'accroissement de la dose de BRAFi ne change pas la radiosensibilité

Troubles neurologiques

- Pas d'augmentation du risque de radionécrose ni d'hémorragie
- 10 séries rapportant les données
- Données hétérogènes
- Taux de risque dans l'échelle connue des patients ayant une radiothérapie en conditions stéréotaxiques sans BRAFi

Radionécrose et Hémorragie

- **Radionécrose**

- Stéréotaxie: 0 à 20,9%
- Stéréotaxie + IT: 0 à 33,3%
- P : NS

- **Hémorragie**

- Stéréotaxie: 0,83 à 30%
- Stéréotaxie + IT: 0 à 28%
- P : NS

Efficacité de la combinaison

- **Survie globale :**
 - 3 études /8 : x par 2 ou 3 avec l'association
 - Autres : pas de différence
- **Contrôle local**
 - Pas de différence
- **Contrôle régional**
 - Une étude / 5
 - Temps à l'apparition des métastases : 14 mois avec IT vs 3.3 mois

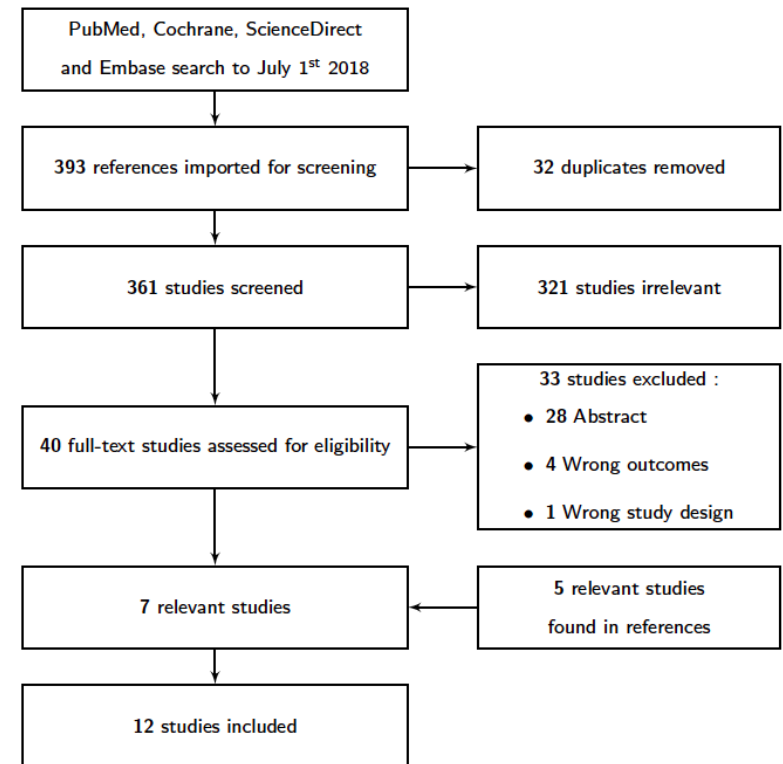


Figure 2: PRISMA flowchart of the literature search and studies selection

Rôle de l'oedème

- Oedeme = cellules présentatrice d'Ag
- Radiothérapie stéréotaxique → Fabrication de nouveaux antigènes → nouveaux anticorps via l'immunité adaptative → prévention du développement de nouvelles métastases

→ effet bystander / Apscopal

Recommandations de l'ECOG

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 June 1; 95(2): 632–646. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.01.038.

Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

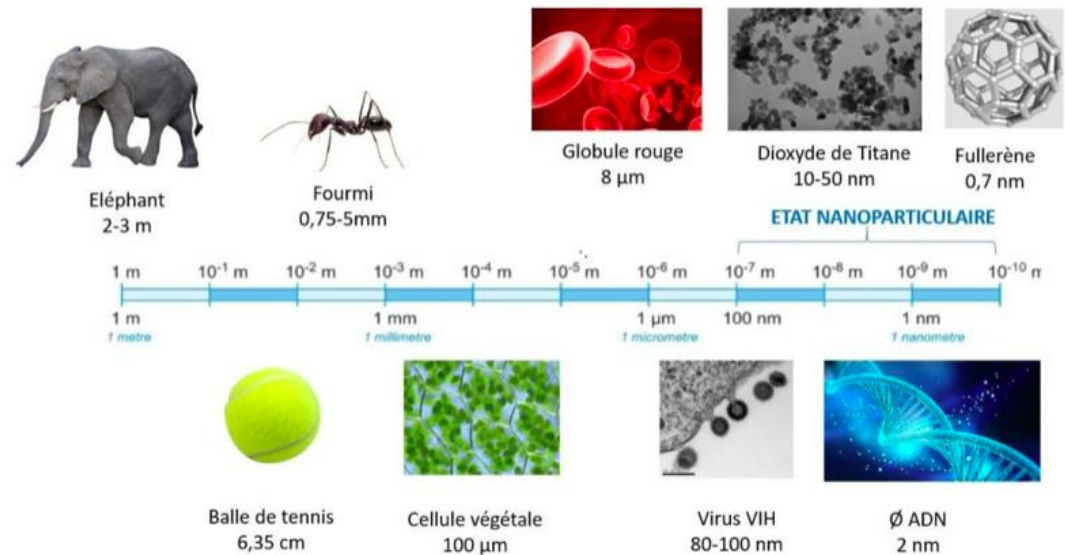
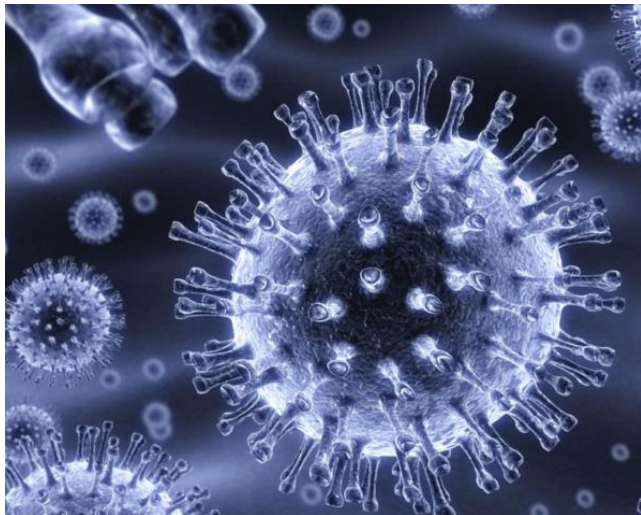
Christopher J. Anker, MD^{*}, Kenneth F. Grossmann, MD, PhD[†], Michael B. Atkins, MD[‡], Gita

- Si BRAFi ou MEKi
- dose fractionnée
 - arrêt ≥ 3 jours avant et après RT
- Radiothérapie en conditions stéréotaxiques
 - arrêt ≥ 1 jour avant et après RT

NANOPARTICLES

Nanoparticules

- Il s'agit de particules dont le plus grand diamètre fait moins de 100 nm
- Composée d'une base « lourde », or ($Z=79$), hafnium ($Z=72$) ou gadolinium ($Z=64$)
- Leur assemblage permet d'avoir un véritable « couteau Suisse »



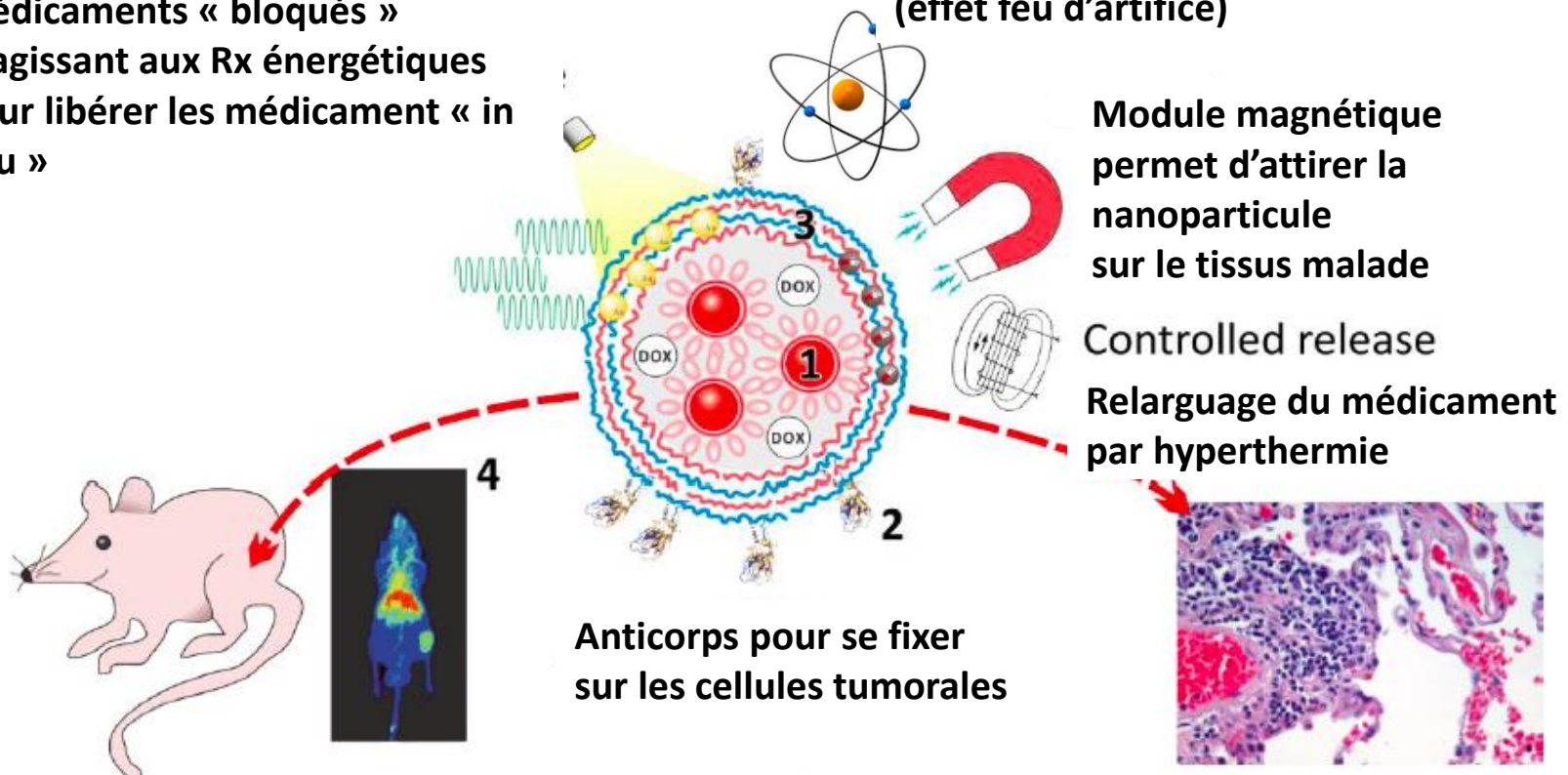
Nanoparticules

Médicaments « bloqués »
réagissant aux Rx énergétiques
Pour libérer les médicament « in
situ »

Multiplication des électrons locaux
accentuant l'effet rayonnement
(effet feu d'artifice)

Module magnétique
permet d'attirer la
nanoparticule
sur le tissu malade

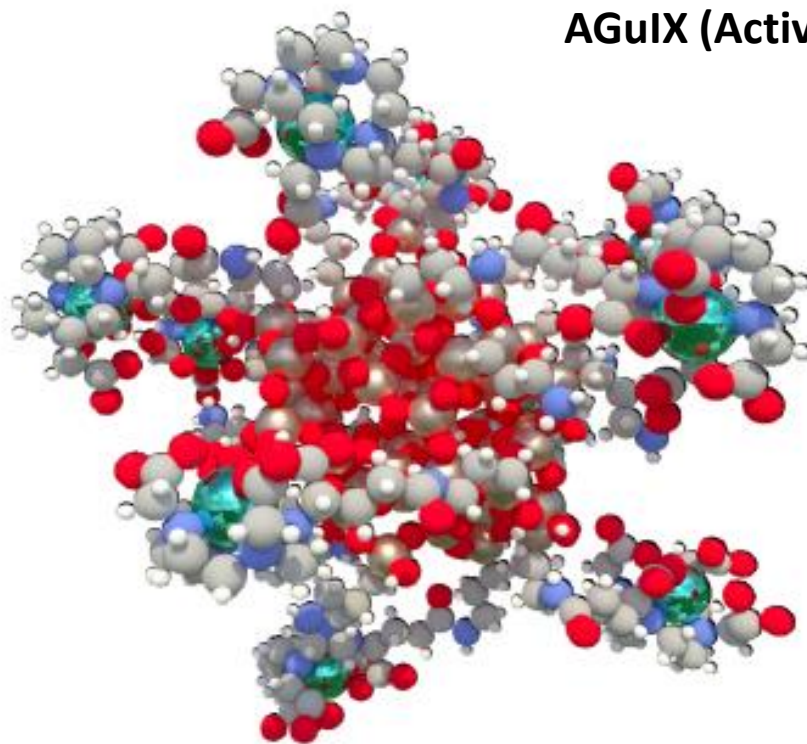
Controlled release
Relarguage du médicament
par hyperthermie



Marqueurs pour visualiser les nanoparticules
Par des imageries spécifiques (TEP – IRM)

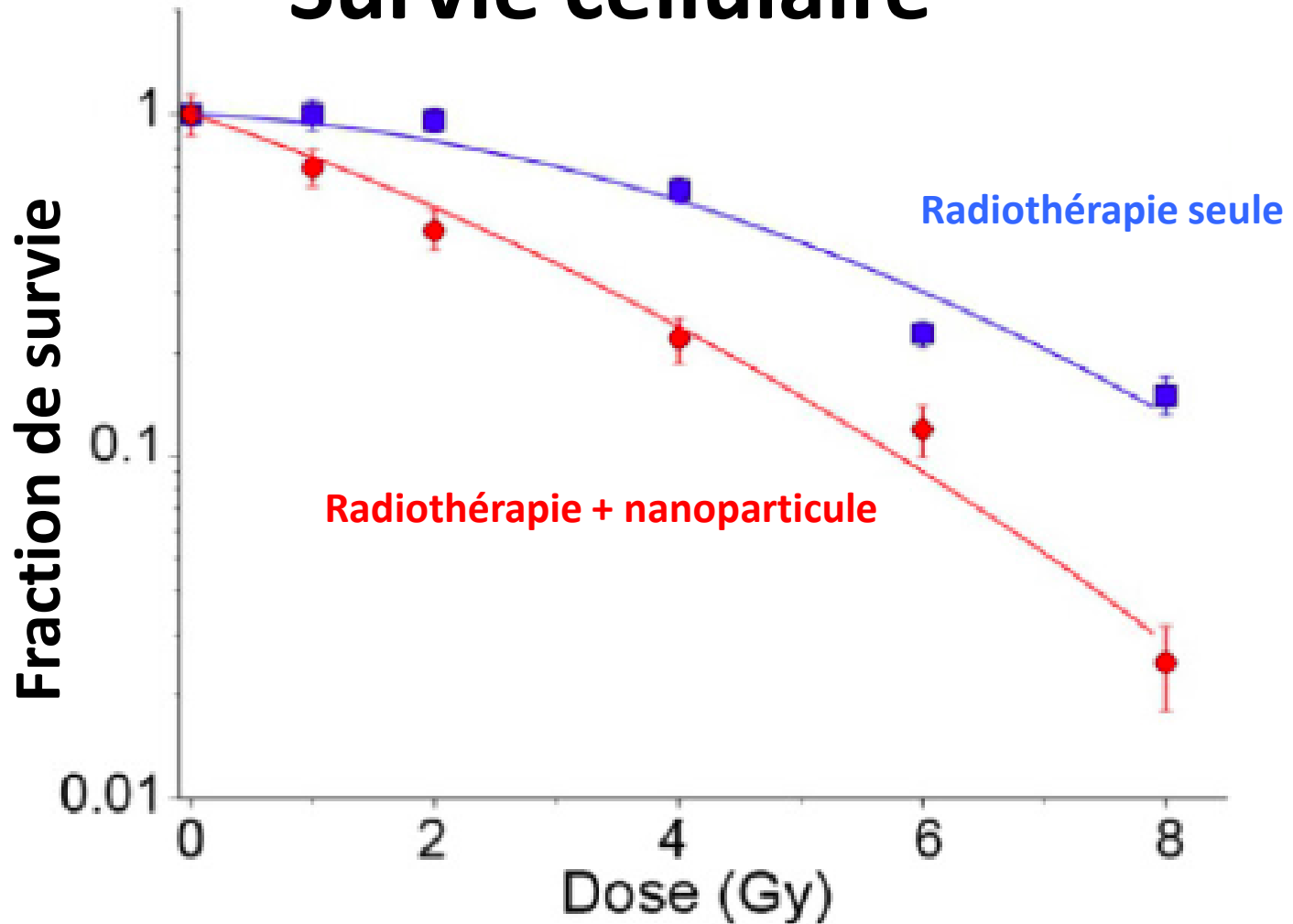
Research Paper

Nanoparticule de gadolinium et radiation pour les métastases cérébrales multiples de mélanome – preuve de concept suite à un essai de phase I

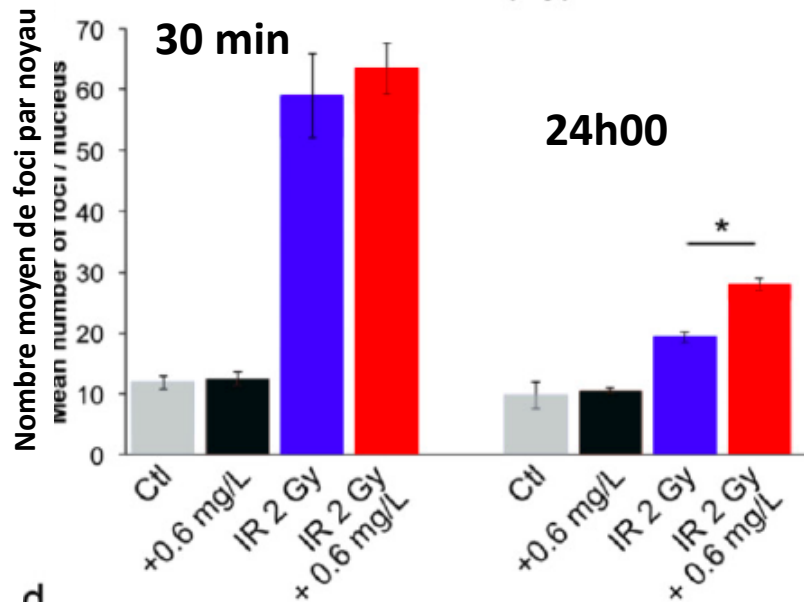
AGuIX (Activation and Guidance of Irradiation by X-Ray)**Main Characteristics of AGuIX Nanoparticles**

Chemical composition	$\text{Gd}_{10}\text{Si}_{40}\text{C}_{200}\text{N}_{50}\text{O}_{150}\text{H}_x$
Molar mass	8.5 ± 1 kDa
Size	3 ± 0.1 nm
Zeta potential	9.03 ± 5.5 mV

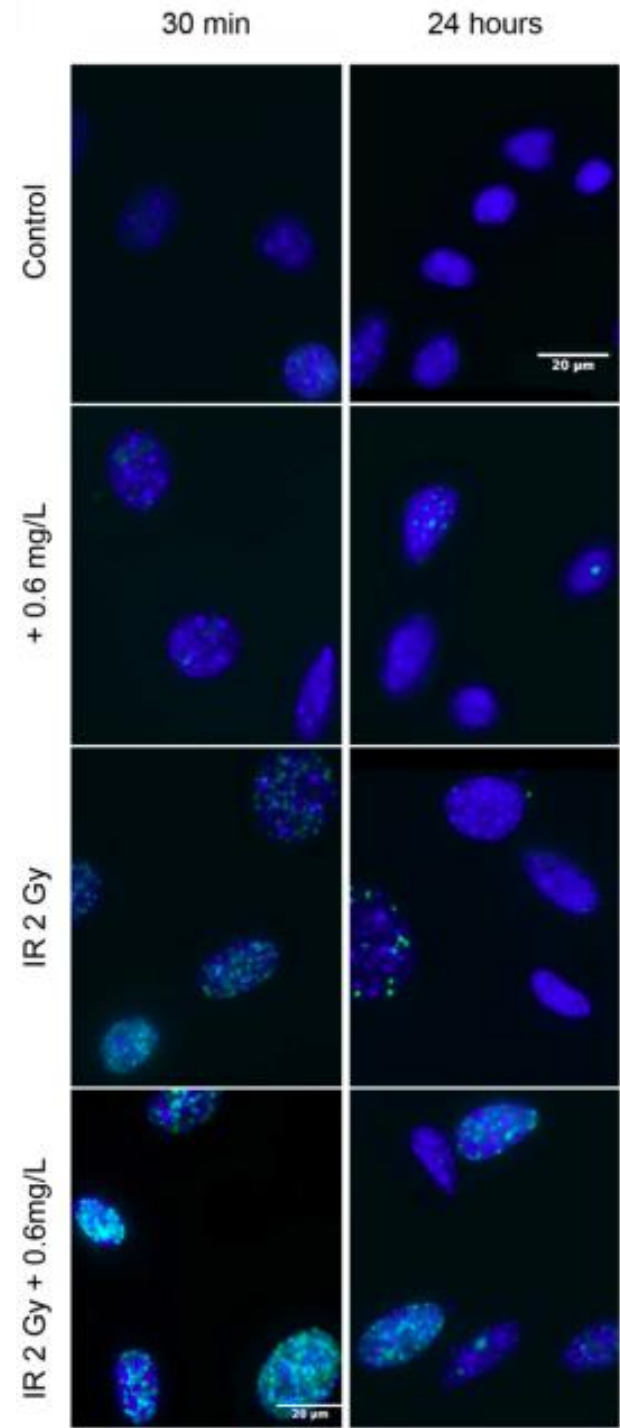
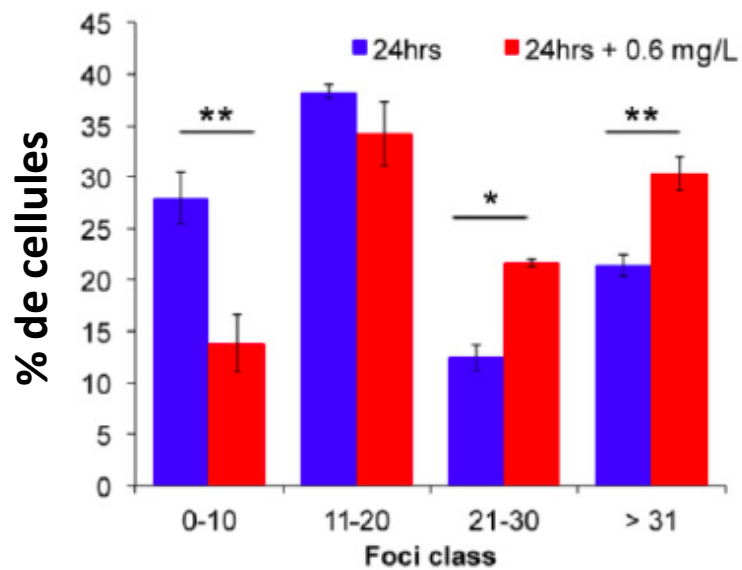
Survie cellulaire

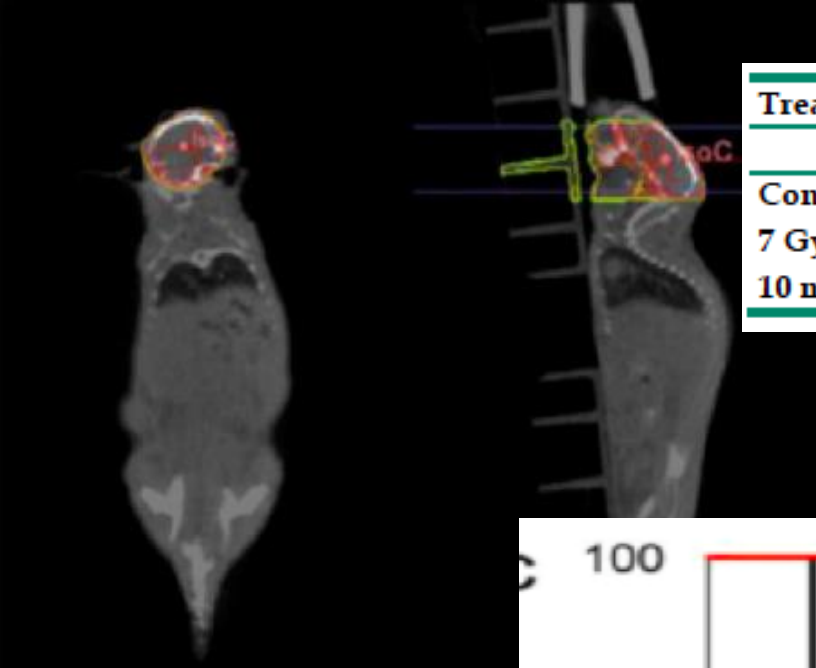


	α (Gy ⁻¹)	β (Gy ⁻²)	D50 % (Gy)	SF2	%EF 2Gy	DEF	SER 2Gy
Control	0.04	0.26	4.5	0.96	-	-	
0.6 mg/L AGuIX	0.26	0.022	1.8	0.46	52 %	1.3	2.08

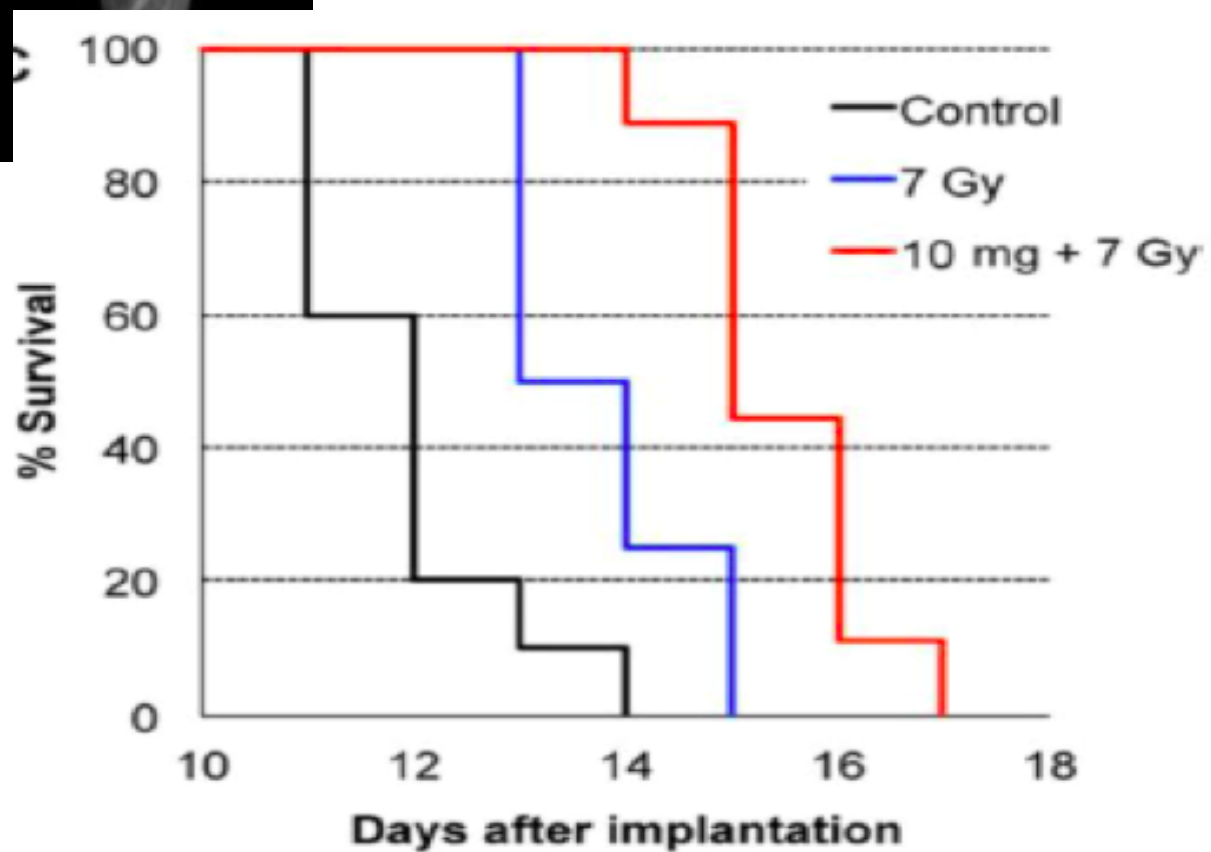


- Nombre de foci = gravité des dégâts
- Taille des foci = dégâts non réparables





Treatment group	n	Survival time (days)		ILS <i>vs. control</i>	
		Mean $\pm$ SE	MeST	Mean	MeST
Control	10	11.9 $\pm$ 0.6	12	-	-
7 Gy	8	13.7 $\pm$ 0.6	13	15.1 %	8.3 %
10 mg + 7 Gy	9	15.4 $\pm$ 0.5	15	29.4 %	25 %



BMJ Open Treatment of multiple brain metastases using gadolinium nanoparticles and radiotherapy: NANO-RAD, a phase I study protocol

2018

Camille Verry,^{1,2} Lucie Sancey,³ Sandrine Dufort,⁴ Geraldine Le Duc,⁴
Christophe Mendoza,⁵ François Lux,³ Sylvie Grand,⁶ Josiane Arnaud,⁷
Jean Louis Quesada,⁵ Julie Villa,¹ Olivier Tillement,³ Jacques Balosso^{1,2}

Protocole

- Une injection AGuiX AGuIX (concentration 100 mg/mL, 5 doses 15, 30, 50, 75 and 100 mg/kg
- IRM 2 heures après l'injection
- IET 30 Gy en 10 fractions, 5 fractions par semaine, une fraction par jour
- En cours ...
- Stéréotaxie ?...

Conclusions

- **La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est encore source de réflexions et d'évolutions**
- **La radiothérapie en conditions stéréotaxiques doit s'adapter aux évolutions thérapeutiques**
- **La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est associée à des recherches de pointe**

Opportunité de développer des essais cliniques