

À propos des auteurs



Jie Wei Zhu, M.D.

Le D^{re} Zhu est une nouvelle résidente en oncologie médicale à l'Université de Toronto et terminera sa formation en médecine interne à partir de juillet 2025 également à l'Université de Toronto. Ses intérêts professionnels comprennent les tumeurs malignes du sein, gynécologiques et gastro-intestinales. Elle espère poursuivre sa formation en recherche dans le domaine de la méthodologie de la recherche clinique ou de la génétique moléculaire.

Affiliation de l'autrice : Département de médecine, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada



Ines B. Menjak, M.D.

La D^{re} Ines Menjak est oncologue médicale au *Sunnybrook Health Sciences Centre*. Elle a suivi sa formation médicale à l'Université de Toronto et est titulaire d'une maîtrise en méthodologie de la recherche en santé - option épidémiologie clinique - de l'Université McMaster. Elle est spécialisée dans le cancer de la peau et le cancer thoracique. Elle est la fondatrice et la responsable de la clinique d'oncologie gériatrique au Sunnybrook. Elle est également responsable du groupe d'essais cliniques sur le poumon. Ses activités de recherche portent sur l'amélioration des soins aux patients âgés atteints de cancer, ainsi que sur la toxicité de l'immunothérapie.

Affiliations de l'autrice : Département de médecine, division de l'oncologie médicale et de l'hématologie, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada



Arjun Sahgal, B.Sc., M.D., FRCPC

Le Dr Arjun Sahgal est un leader international de clinique et de recherche dans le domaine de la radiothérapie stéréotaxique de haute précision au cerveau et à la colonne vertébrale pour les métastases et les tumeurs primaires. Il est actuellement chef du département de radio-oncologie du *Sunnybrook Odette Cancer Centre*, affilié à l'Université de Toronto. Depuis sa formation en radio-oncologie à l'Université de Toronto et son stage postdoctoral à l'Université de la Californie à San Francisco, il a publié plus de 600 articles évalués par des pairs, notamment dans des revues à fort impact telles que le *Journal of Clinical Oncology*, le *Lancet Oncology* et le *New England Journal of Medicine*, ainsi que 40 lignes directrices internationales spécifiques à la radiochirurgie stéréotaxique et à la radiothérapie stéréotaxique corporelle (SBRT). Il a donné plus de 200 présentations en tant que conférencier international invité. Il a inventé le régime de 24 Gy en 2 fractions de SBRT pour les métastases rachidiennes, qui a été évalué dans son essai randomisé international ayant établi un jalon, le CCTG SC24, qui a prouvé sa supériorité par rapport à la radiothérapie palliative conventionnelle en ce qui concerne la réponse complète à la douleur. Il a joué un rôle déterminant dans la collecte d'un montant d'environ 50 millions de dollars de subventions et de fonds philanthropiques pour soutenir la recherche sur le système nerveux central (SNC) au Sunnybrook. Outre la direction de plusieurs consortiums de recherche internationaux, il a été coprésident de l'*AOSpine Tumour Knowledge Forum* et est actuellement président de l'*International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS)*. Sa prochaine phase de recherche porte sur le développement de la résonance magnétique avancée dans la radiothérapie du SNC, la radiothérapie adaptative par IRM-Linac pour le glioblastome, la radiothérapie adaptative par tomographie par émission de positons et la prédiction automatisée du risque de fracture vertébrale. Il dirige également l'essai randomisé canadien de la SBRT par rapport à la radiothérapie conventionnelle pour les métastases osseuses non vertébrales (CCTG SC-29).

Affiliations de l'auteur : Département de radio-oncologie, *Sunnybrook Health Sciences Centre*, Toronto, Ontario, Canada
Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada



Katarzyna J. Jerzak, M.D., M.Sc., FRCPC

La D^{re} Katarzyna Jerzak est oncologue médicale et clinicienne-chercheuse au *Sunnybrook Odette Cancer Center*, ainsi que professeure adjointe à l'Université de Toronto. Elle est également chercheuse associée au *Sunnybrook Research Institute* et responsable des essais cliniques en oncologie du sein dans son centre. Les recherches de la D^{re} Jerzak portent sur les essais cliniques et les métastases cérébrales. Elle est membre d'organisations internationales d'essais cliniques, notamment du comité du sein du *NRG Oncology* et du groupe de travail sur les métastases cérébrales du *Breast International Group (BIG)*. Elle participe également activement au groupe de travail central du *National Clinical Trials Network (NCTN)-BIG* sur les métastases cérébrales et est une membre clé de la *REAL Alliance Breast Cancer Canada*. La D^{re} Jerzak a publié plus de 100 articles, notamment dans des revues à fort impact telles que le *Lancet Oncology*, le *JAMA Oncology* et le *Clinical Cancer Research*.

Affiliations de l'autrice : Département de médecine, division de l'oncologie médicale et de l'hématologie, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada

Approches actuelles et orientations futures pour le traitement des tumeurs solides métastatiques cérébrales

Jie Wei Zhu, M.D.

Ines B. Menjak, M.D.

Arjun Sahgal, B.Sc., M.D., FRCPC

Katarzyna J. Jerzak, M.D., M.Sc., FRCPC

Introduction

Les métastases cérébrales (MC) sont plus fréquentes chez les patients atteints d'un cancer du poumon, d'un cancer du sein et d'un mélanome métastatiques¹. Historiquement, la prise en charge des tumeurs cérébrales consistait en des traitements locaux avec résection chirurgicale et/ou de radiothérapie, avec soit une radiothérapie pancrânienne, soit une radiochirurgie stéréotaxique (RCS). Les lignes directrices actuelles recommandent la radiochirurgie stéréotaxique comme traitement initial pour les patients qui ont jusqu'à quatre

métastases cérébrales², mais plusieurs études ont démontré que la RCS initiale peut également être envisagée pour certains patients qui ont plus de quatre métastases cérébrales, compte tenu des avantages cliniques supplémentaires d'une amélioration de la fonction mnésique et de la qualité de vie par rapport à la radiothérapie pancrânienne³⁻⁵.

On comprend de mieux en mieux que les thérapies systémiques traversent la barrière hématoencéphalique (BHE) après la rupture de son intégrité lors du développement de la tumeur cérébrale. Les cellules tumorales disséminées

Mécanismes des métastases cérébrales (MC) et les options de traitements

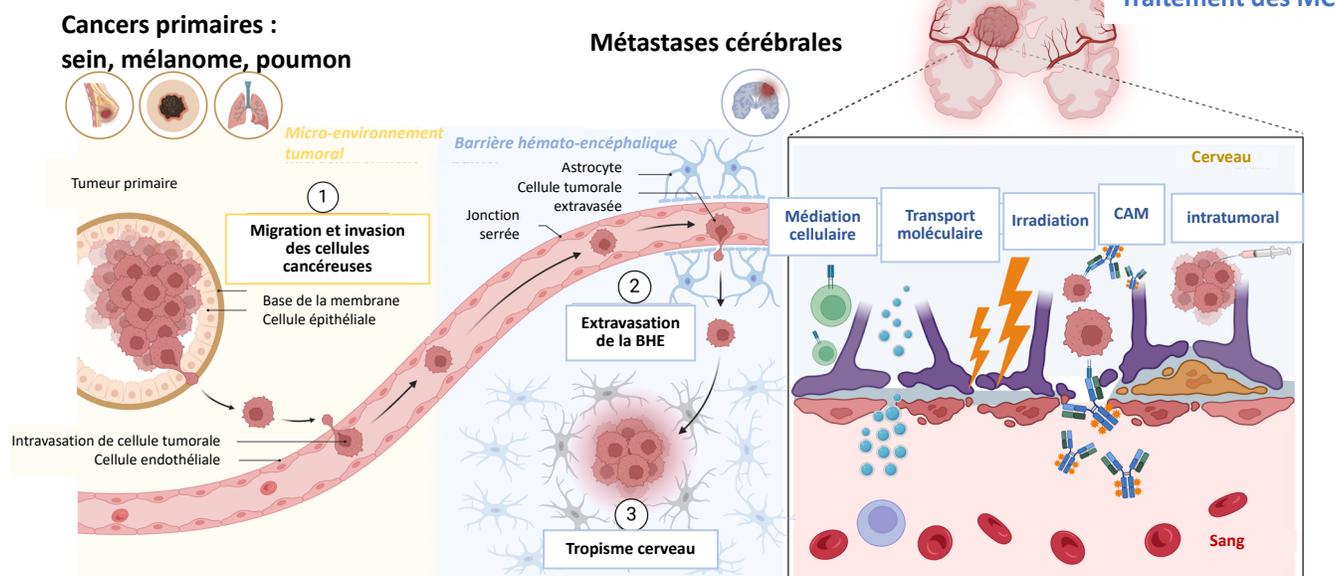


Figure 1. Schéma illustrant les mécanismes par lesquels les tumeurs primaires métastasent au cerveau et le mécanisme d'action de diverses thérapies, y compris le transport à médiation cellulaire, le transport moléculaire, la perturbation physique (c'est-à-dire la radiothérapie), la reconnaissance de l'épitope par le conjugué anticorps-médicament et l'administration intratumorale de médicaments; créé avec Biorender.com.

Abréviations : BHE : barrière hématoencéphalique, CAM : conjugué anticorps-médicament, MC : métastase cérébrales

pénètrent dans la circulation et se propagent par la voie sanguine avec un organotropisme « graine et sol » se développant dans le cerveau qui fournit un microenvironnement tumoral approprié^{6,7}. Les cellules tumorales extravasent et augmentent la perméabilité de la BHE en diminuant l'expression des protéines des jonctions serrées, en diminuant les pédicules d'astrocytes, en réduisant la couverture des péricytes et en augmentant la néoangiogenèse⁸. L'intégrité altérée de la BHE permet la pénétration de grosses molécules médicamenteuses, telles que les conjugués anticorps-médicament, qui exercent leurs effets thérapeutiques sur les MC en se liant à des épitopes spécifiques des cellules tumorales et en libérant une charge cytotoxique, même en l'absence de radiothérapie⁹. D'autres mécanismes d'action thérapeutiques incluent le transport moléculaire (passif ou médié par les récepteurs), la perturbation physique (rayonnement ou ultrasons focalisés), l'administration directe au cerveau

(intrathécale ou intratumorale) et le transport à médiation cellulaire (extravasation des cellules immunitaires) (Figure 1)^{8,9}.

Plusieurs nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) à petites molécules ont été développés pour le traitement du cancer du poumon présentant une mutation activatrice, qui est associé au risque le plus élevé de MC. De nouveaux ITK ciblant l'ALK (de l'anglais *anaplastic lymphoma kinase*), dont le crizotinib, l'alectinib, le brigatinib et le lorlatinib, ont permis une avancée majeure dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) présentant un réarrangement du gène *ALK* et des MC¹⁰⁻¹³. L'essai de phase III CROWN a comparé le lorlatinib au crizotinib dans le traitement du CPNPC *ALK* positif (+) de stade avancé et a inclus 78 patients (26,4 %) présentant des MC actives, dont 30 (10,1 %) avaient une maladie mesurable¹³. Cette étude a révélé que les patients traités par lorlatinib

présentaient un taux de réponse objective (TRO) intracrânienne significativement plus élevé que ceux recevant le crizotinib (66 % contre 20 %). Le taux de réponse complète intracrânienne était également beaucoup plus élevé chez les patients recevant le lorlatinib (61 % contre 15 %). De plus, seuls 4 des 114 patients (3 %) sans MC lors de l'inclusion dans le groupe lorlatinib ont développé des MC par la suite. Ce chiffre est bien inférieur aux 33 % de patients ayant développé des métastases cérébrales dans le groupe crizotinib au cours de cet essai¹³. Dans l'ensemble, les données suggèrent que le lorlatinib contrôle non seulement les métastases cérébrales existantes, mais peut également prévenir le développement de nouvelles.

De façon similaire, il existe des preuves en faveur de l'utilisation de l'osimertinib pour le traitement des métastases cérébrales chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique présentant une mutation du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*). Une revue systématique et une méta-analyse incluant 15 études portant sur 324 patients ont fait état d'un TRO intracrânienne de 64 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 53 à 76 %; n = 195) et d'un taux de réponse complète intracrânienne de 7 à 23 %¹⁴. La durée médiane de la réponse du système nerveux central (SNC) dans les études incluses variait de 8,9 à 15,2 mois. Une étude rétrospective multicentrique récente portant sur 317 patients atteints d'un CPNPC porteur de mutations *EGFR* et *ALK* et présentant des MC a révélé que l'ajout d'une radiochirurgie stéréotaxique au traitement initial par ITK prolongeait le délai avant une progression au SNC par rapport au traitement par ITK seul. Le contrôle local au niveau du SNC a été considérablement amélioré par l'utilisation conjointe de l'ITK et de la RCS (rapport des risques instantanés [RRI] 0,30; IC à 95 % : 0,16 à 0,55, $p < 0,001$) par rapport à l'utilisation de l'ITK seul. L'incidence cumulée de la progression des lésions au SNC à 24 mois était de 9 % contre 25 %, respectivement¹⁵. Il n'y avait cependant aucune différence significative de survie globale (SG)¹⁵. Cette absence de détérioration de la survie avec l'omission de la radiothérapie a motivé un essai de phase II mené par le Canada, actuellement en cours, visant à déterminer l'impact de la RCS associée à l'osimertinib par rapport à l'osimertinib seul chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique avec mutation *EGFR*+, MC, et n'ayant jamais été traité (NCT03769103). Ces résultats sont

attendus avec impatience pour mieux comprendre quels patients atteints d'un CPNPC métastatique avec mutation *EGFR*+ peuvent éviter en toute sécurité une radiothérapie cérébrale initiale (et ses toxicités associées) pour des MC nouvellement diagnostiquées. Pour la maladie localement avancée, l'essai LAURA, qui a randomisé 216 patients atteints d'un CPNPC de stade III avec mutation *EGFR*+ pour recevoir de l'osimertinib ou un placebo après une chimioradiothérapie, a révélé que l'incidence de nouvelles lésions cérébrales était beaucoup plus faible, soit de 8 % dans le groupe sous osimertinib contre 29 % dans le groupe sous placebo¹⁶.

Un autre contexte important dans lequel les ITK ont démontré un bénéfice significatif est le cancer du sein métastatique (CSM) *HER2*+ avec métastases cérébrales^{17,18}. Les données les plus solides proviennent de l'essai randomisé *HER2*CLIMB qui a démontré un bénéfice de survie associé à l'ajout de tucatinib à la capécitabine/trastuzumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique actif ou stable traité pour les MC par rapport à celles recevant uniquement de la capécitabine et du trastuzumab¹⁹. Cette étude a porté sur 291 patientes (48 %) atteintes d'un cancer du sein métastatique *HER2*+ et avec MC, dont 60 % présentaient des MC actives, définies comme des MC non traitées ou traitées mais évoluant au moment de l'inclusion. Les patientes atteintes de MC qui ont reçu le tucatinib ont également bénéficié d'une SG médiane plus longue que celles qui n'en ont pas reçu (22 mois contre 13 mois; RRI 0,60; IC à 95 % : 0,44 à 0,81), ce qui était similaire à la population globale de l'étude. De plus, la survie médiane sans nouvelle lésion cérébrale était plus longue de 11,1 mois chez les patientes traitées par tucatinib (24,9 mois contre 13,8 mois, respectivement, $p = 0,006$). Cette étude reflète un changement émergent dans la conception des essais cliniques visant à inclure des patientes avec des MC actives, l'innocuité de cette approche ayant permis jusqu'à présent des avancées majeures dans le traitement des patientes atteintes d'un CSM *HER2*+

Pour les patientes atteintes d'un CSM *HER2*+ et de MC, le traitement par conjugués anticorps-médicaments (CAM) dirigés contre *HER2* peut également être une option. Le premier CAM disponible pour les patientes atteintes d'un CSM *HER2*+ fût le trastuzumab emtansine (T-DM1), qui a montré une efficacité au SNC dans l'essai clinique de phase IIIB KAMILLA²⁰. Parmi

les 2 002 patientes atteintes d'un CSM HER2+, 398 (19,9 %) présentaient des MC à lors de l'inclusion à l'étude²⁰. Une réduction ≥ 30 % de la « somme des plus grands diamètres » des MC a été observée chez environ 43 % de l'ensemble de la cohorte et chez environ 49 % de celles (n = 67, 16,8 %) qui n'avaient pas reçu de radiothérapie cérébrale auparavant. Depuis lors, le trastuzumab déruxtécane (T-DXd) a démontré un TRO au SNC de 73,3 % chez les patientes atteintes d'un CSM HER2+ avec MC actives (n = 15 patientes dans la population en intention de traiter)²¹, ainsi qu'un TRO intracrânienne impressionnant de 45 % dans une analyse groupée des essais cliniques DESTINY-Breast-01, -02 et -03²². Plus récemment, l'essai DESTINY-Breast-12, qui incluait 263 patientes atteintes d'un CSM avec des MC stables ou actives, et précédemment traitées par une thérapie anti-HER2, a rapporté une SSP de 58,9 % et un TRO de 71,7 % au SNC²³.

Parmi les autres traitements systémiques dont l'efficacité a été démontrée dans le traitement des MC, on peut citer les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) et les inhibiteurs de la voie BRAF/MEK, qui sont fréquemment utilisés pour traiter les patients atteints d'un mélanome métastatique. Environ 25 % des patients présentent des MC au moment du diagnostic du mélanome, et jusqu'à 75 % des patients développeront des MC au cours de leur vie¹⁹. Des essais cliniques, examinant l'association de l'ipilimumab et du nivolumab chez des patients atteints d'un mélanome métastatique et de MC asymptomatiques, ont établi que cette association constituait un traitement efficace avec des taux de réponse intracrânienne supérieurs à 50 %^{24,25}. L'essai CheckMate-204 a rapporté un TRO intracrânienne de 55 % chez 101 patients atteints de mélanome et de MC asymptomatiques, et de 17 % chez 18 patients atteints de MC symptomatiques²⁴. Le mélanome porteur de la mutation V600 du gène *BRAF* est associé à un risque plus élevé de métastases cérébrales. Pour cette population, les thérapies ciblant la voie de signalisation BRAF/MEK (c.-à-d. les associations dabrafénib/tramétinib, vémurafénib/cobimétinib ou encorafénib/binimétinib) ont été approuvées comme traitement standard, généralement après progression de la maladie sous immunothérapie²⁶. Un essai randomisé récent examinant l'association du relatlimab - un anticorps monoclonal bloquant le gène d'activation lymphocytaire 3 (*LAG-3*, *lymphocyte-activation gene 3*) - et du nivolumab chez des patients atteints d'un mélanome de

stade III ou IV non résecable et n'ayant jamais été traité a rapporté une diminution de 4 % de la fréquence des nouvelles métastases du SNC avec le relatlimab et le nivolumab par rapport au nivolumab seul (5 % contre 9 %, respectivement)²⁷. Cette étude a également révélé que l'association relatlimab et nivolumab a prolongé le délai médian avec l'apparition de métastases au SNC de 6,6 mois à 11,1 mois²⁸.

Bien que l'utilisation des thérapies systémiques pour les MC suscite de l'optimisme, il est préférable de faire preuve de prudence et d'adopter une approche multidisciplinaire du traitement, avec l'évaluation de neurochirurgiens, de radio-oncologues du SNC et d'oncologues médicaux. Plusieurs facteurs doivent être pris en compte pour choisir la meilleure approche thérapeutique, notamment les facteurs liés au patient (c'est-à-dire le nombre et la localisation des métastases cérébrales, les symptômes neurologiques et l'état fonctionnel du patient), la biologie de la tumeur (statut des biomarqueurs et probabilité de réponse objective complète intracrânienne) et les antécédents thérapeutiques. Dans certains cas, le traitement multimodal peut être une option. Cependant, dans les cas où la radiothérapie a déjà été maximisée, la thérapie systémique peut être une option plus intéressante, mais elle a été peu étudiée dans ce contexte (**Figure 2**). L'utilisation des thérapies systémiques en première intention est attrayante car il s'agit d'une stratégie qui peut potentiellement éviter les toxicités associées aux rayonnements, telles que l'ostéoradionécrose. Cela peut être particulièrement préoccupant avec l'avènement des CAM, qui sont associés à un risque accru d'ostéoradionécrose symptomatique avec un risque à 2 ans de 42 % pour les patientes atteintes de CSM HER2+ recevant du trastuzumab déruxtécane ou du sacituzumab govitécan en même temps qu'une radiochirurgie stéréotaxique. En revanche, le risque de nécrose est beaucoup plus faible (seulement 9 %) lorsque les CAM et la radiothérapie sont utilisés de manière séquentielle²⁹. Une autre étude rétrospective incluant 67 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ avec MC a également rapporté un risque significativement plus élevé d'ostéoradionécrose associée à l'exposition au T-DM1 après une radiochirurgie stéréotaxique ($p = 0,02$), avec une probabilité globale de nécrose post-radiochirurgie stéréotaxique de 21,6 %³⁰. Ainsi, il convient de prendre des précautions pour atténuer le risque d'ostéoradionécrose avec

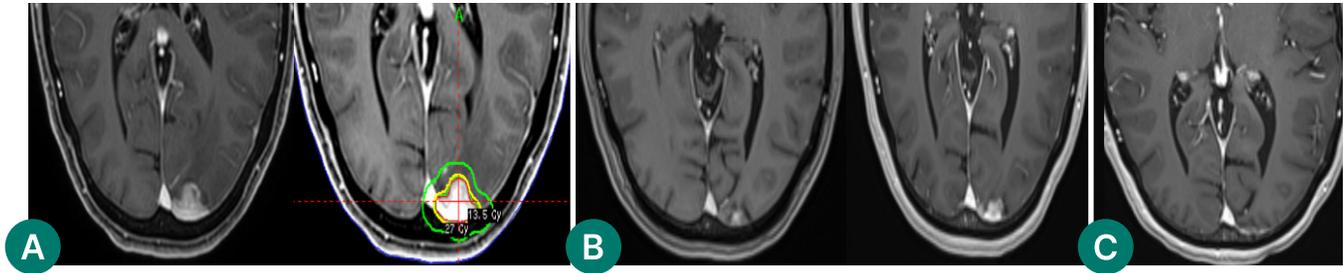


Figure 2. (A) Patientte atteinte d'un cancer du sein HER2+ (IHC 3+) avec métastase cérébrale traitée par RCS (27 Gy en 3 fractions) avec une bonne réponse. (B) Deux ans plus tard, alors qu'elle continue le trastuzumab/pertuzumab, elle présente des signes de croissance avec une imagerie de perfusion suggérant une récurrence. (C) Après 3 cycles de trastuzumab déruxécán, une réponse spectaculaire est observée; avec l'aimable autorisation de Jie Wei Zhu, M.D., Ines B. Menjak, M.D., Arjun Sahgal, B.Sc., M.D., FRCPC, et Katarzyna J. Jerzak, M.D., M.Sc., FRCPC.

Abbréviation : IHC : immunohistochimie, RCS : radiochirurgie stéréotaxique

l'utilisation de plus en plus répandue des CAM pour d'autres sites pathologiques.

Les efforts futurs devraient viser à encourager le recrutement de patients atteints de MC dans des essais cliniques, en particulier lorsqu'on s'attend à ce que les agents expérimentaux soient efficaces sur le SNC. Corbett *et al.* ont estimé que 56 % des essais cliniques de phase III évaluant l'efficacité des thérapies systémiques dans le cancer du poumon métastatique, le cancer du sein et le mélanome ont recruté des patients atteints de MC, il y a donc encore place à des progrès³¹. En outre, l'inclusion de patients atteints de MC dans les essais cliniques pourrait accélérer la recherche sur les biomarqueurs afin de mieux comprendre la biologie des MC, les marqueurs prédictifs de la réponse et les mécanismes de résistance aux thérapies évaluées, ainsi que les nouvelles cibles thérapeutiques³².

À l'avenir, les essais devraient également déterminer si les thérapies efficaces dans le cadre métastatique peuvent être utiles dans la prévention des MC. L'essai HER2CLIMB-05 (NCT05132582), qui évalue l'efficacité du tucatinib en traitement d'entretien en première intention, étudiera également si cette petite molécule ITK peut réduire l'incidence des MC chez les patientes atteintes d'un CSM HER2+ nouvellement diagnostiqué. Dans le contexte de la maladie de stade précoce, l'essai CompassHER2-RD (NCT04457596) évalue l'ajout du tucatinib au T-DM1 pour les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ résiduel après un traitement

néoadjuvant dirigé contre HER2. Les thérapies qui peuvent prévenir le développement des MC sont d'un grand intérêt et représentent un besoin important non satisfait. Un nomogramme permettant de prédire le développement de MC chez les patients atteints de diverses tumeurs solides serait utile et pourrait aider à définir les critères d'inclusion pour les futurs essais de prévention.

L'évaluation des thérapies systémiques actives sur le SNC chez les patients atteints de métastases leptoméningées (MLM) - qui sont associées à une survie particulièrement courte - est un autre domaine où les besoins ne sont pas satisfaits. Une revue systématique récente a démontré qu'aucun des 244 essais de phase III n'a rapporté de résultats spécifiques aux MLM et que seulement 5,3 % des études ont inclus des résultats spécifiques au SNC³³. Brastianos *et al.* ont identifié qu'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire en monothérapie est une option de traitement efficace chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, du poumon et de l'ovaire, avec des MLM. L'évaluation de thérapies combinées futures, idéalement dans le cadre d'essais randomisés, serait d'un grand intérêt³⁴. Les traitements pour les patients atteints de MLM provenant d'un cancer du sein métastatique, d'un mélanome et d'un CPNPC ont récemment été examinés³⁵⁻³⁷. L'essai de phase II BLOSSOM, qui a examiné l'efficacité de l'osimertinib chez 73 patients atteints d'un CPNPC avec mutation EGFR+ qui ont développé des des MLM après un traitement par

ITK a rapporté un TRO de 52 % pour les MLM. Des études plus importantes sont nécessaires pour valider ces résultats³⁸. Plusieurs nouvelles approches thérapeutiques sont également à l'étude. Par exemple, un traitement intrathécal par nivolumab et ipilimumab (NCT055988530), ainsi que le rhénium-186 liposomal, une nouvelle thérapie par radioligands encapsulés dans des nanoliposomes (NCT05034497).

Il est nécessaire d'accorder une attention croissante aux tumeurs solides qui sont moins susceptibles de former des métastases au cerveau. Par exemple, les patients atteints de tumeurs malignes gastro-intestinales et gynécologiques vivent plus longtemps et peuvent voir leur cancer se propager au cerveau, ce qui crée un besoin croissant d'essais des MC agnostiques vis-à-vis de la tumeur, en particulier lorsque des thérapies systémiques ayant une forte probabilité d'efficacité sur le SNC sont disponibles pour différents sous-types de tumeurs primaires.

Conclusion

En conclusion, les tumeurs cérébrales représentent un défi important dans le traitement des patients atteints de tumeurs solides. Les progrès récents dans les thérapies systémiques pour les TC, y compris les ITK, les CAM et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, ont amélioré les résultats pour les patients. Les efforts futurs devraient être orientés vers la compréhension des activateurs moléculaires des TC et des thérapies visant à prévenir leur développement.

Autrice correspondante

Katarzyna Joanna Jerzak, M.D., M.Sc., FRCPC

Courriel : katarzyna.jerzak@sunnybrook.ca

Divulgations des liens financiers

J.W.Z. : Aucune déclarée.

I.B.M. : Aucune déclarée.

A.S. : Aucune déclarée.

K.J.J. : Conférencière/Comité adviseur/Honoraires

de consultante : Amgen, AstraZeneca, Apo Biologix, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Esai, Genomic Health, Gilead Sciences, Knight Therapeutics, Merck, Myriad Genetics Inc, Pfizer, Roche, Seagen, Novartis, Organon, Viatrix;

Soutien à la recherche : AstraZeneca, Eli Lilly, Seagen

Références

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22(14): 2865–2872. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149.
2. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al. Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(05):492–516. doi: 10.1200/JCO.21.02314.
3. 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–e491. doi: 10.1016/j.wneu.2020.10.124.
4. Balasubramanian SK, Sharma M, Venur VA, et al. Impact of EGFR mutation and ALK rearrangement on the outcomes of non-small cell lung cancer patients with brain metastasis. *Neuro-oncol* 2020;22(02):267–277. doi: 10.1093/neuonc/noz155.
5. Sahgal A, Ruschin M, Ma L, Verbakel W, Larson D, Brown PD. Stereotactic radiosurgery alone for multiple brain metastases? A review of clinical and technical issues. *Neuro Oncol.* 2017;19(suppl_2):ii2–ii15. doi:10.1093/neuonc/nox001.
6. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):66. doi:10.1038/s41572-019-0111-2.
7. Gwak HS. Molecular biology of brain metastases. *Brain Tumor Res Treat.* 2023 Jan;11(1):8-15. doi: 10.14791/btrt.2022.0045.
8. Arvanitis, C. D., Ferraro, G. B. & Jain, R. K. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer* 20, 26–41 (2020). doi: 10.1038/s41568-019-0205-x.
9. Mair MJ, Bartsch R, Le Rhun E, et al. Understanding the activity of antibody-drug conjugates in primary and secondary brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(6):372-389. doi:10.1038/s41571-023-00756-z.
10. Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from PROFILE 1014. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2858–2865. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5888.
11. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(09):829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
12. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10072):917–929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.

13. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al; CROWN Trial Investigators. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(21):2018–2029. doi: 10.1056/NEJMoa2027187.
14. Erickson AW, Brastianos PK, Das S. Assessment of effectiveness and safety of osimertinib for patients with intracranial metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e201617. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.1617.
15. Pike LRG, Miao E, Boe LA, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors with and Without Up-Front Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases From EGFR and ALK Oncogene-Driven Non-Small Cell Lung Cancer (TURBO-NSCLC). *J Clin Oncol*. Published online July 24, 2024. doi:10.1200/JCO.23.02668.
16. Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2024;391(7):585–597. doi:10.1056/NEJMoa2402614.
17. Saura C, Garcia-Saenz JA, Xu B, et al. Safety and efficacy of neratinib in combination with capecitabine in patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3626–33. doi: 10.1200/JCO.2014.56.3809.
18. Lin NU, Murthy RK, Abramson V, et al. Tucatinib vs placebo, both in combination with trastuzumab and capecitabine, for previously treated ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer in patients with brain metastases: updated exploratory analysis of the HER2CLIMB. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.5610.
19. Cagney DN, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017;19(11):1511–21. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox077>.
20. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1350–1358. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.020.
21. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med*. 2022;28(9):1840–1847. doi:10.1038/s41591-022-01935-8.
22. Hurvitz SA, Modi S, Li W, et al. 3770 A pooled analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC) with brain metastases (BMs) from DESTINY-Breast (DB) -01, -02, and -03. *Ann Oncology*. 2023;34(2):335–336. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.554
23. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med*. Published online September 13, 2024. doi:10.1038/s41591-024-03261-7.
24. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1692–1704. doi:10.1016/S1470-2045(21)00545-3.
25. Long GV, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):672–81. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6.
26. Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(1):48–56. doi: 10.1177/1758834015616934.
27. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):863–873. doi:10.1016/S1470-2045(17)30429-1.
28. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ; RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24–34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970.
29. Lebow ES, Pike LRG, Seidman AD, Moss N, Beal K, Yu Y. Symptomatic necrosis with antibody-drug conjugates and concurrent stereotactic radiotherapy for brain metastases. *JAMA Oncol*. 2023;9(12):1729–1733. doi:10.1001/jamaoncol.2023.4492.
30. Id Said B, Chen H, Jerzak KJ, et al. Trastuzumab emtansine increases the risk of stereotactic radiosurgery-induced radionecrosis in HER2 + breast cancer. *J Neurooncol*. 2022;159(1):177–183. doi:10.1007/s11060-022-04055-y.

31. Corbett K, Sharma A, Pond GR, et al. Central nervous system-specific outcomes of phase 3 randomized clinical trials in patients with advanced breast cancer, lung cancer, and melanoma. *JAMA Oncol.* 2021;7(7):1062-1064. doi:10.1001/jamaoncol.2021.1359.
32. Lazaratos AM, Petrecca K, Guiot MC, Jerzak KJ, Dankner M. CNS activity of trastuzumab deruxtecan in HER2-expressing non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2024;25(7):e282. doi:10.1016/S1470-2045(24)00261-4.
33. Sharma, A. E., Corbett, K., Soliman, H., Sahgal, A., Das, S., Lim-Fat, M. J., & Jerzak, K. J. (2023). Assessment of phase 3 randomized clinical trials including patients with leptomeningeal disease: A systematic review. *JAMA oncol*, 9(4), 566-567. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7364
34. Brastianos PK, Lee EQ, Cohen JV, et al. Single-arm, open-label phase 2 trial of pembrolizumab in patients with leptomeningeal carcinomatosis [published correction appears in *Nat Med.* 2020 Aug;26(8):1309. doi: 10.1038/s41591-020-0978-1]. *Nat Med.* 2020;26(8):1280-1284. doi:10.1038/s41591-020-0918-0.
35. Bartsch R, Jerzak KJ, Larrouquere L, Müller V, Le Rhun E. Pharmacotherapy for leptomeningeal disease in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2024;122:102653. doi:10.1016/j.ctrv.2023.102653.
36. Khaled ML, Tarhini AA, Forsyth PA, Smalley I, Piña Y. Leptomeningeal disease (LMD) in patients with melanoma metastases. *Cancers (Basel).* 2023;15(6):1884. doi:10.3390/cancers15061884.
37. Wang Y, Yang X, Li NJ, Xue JX. Leptomeningeal metastases in non-small cell lung cancer: Diagnosis and treatment. *Lung Cancer.* 2022;174:1-13. doi:10.1016/j.lungcan.2022.09.013.
38. Park S, Baldry R, Jung HA, et al. Phase II Efficacy and Safety of 80 mg Osimertinib in Patients With Leptomeningeal Metastases Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (BLOSSOM). *J Clin Oncol.* 2024;42(23):2747-2756. doi:10.1200/JCO.24.00708.