

**Dr O'Brien :**

Vous suivez une formation continue sur ReachMD. Je suis le Dr Barbara O'Brien, neuro-oncologue au MD Anderson Cancer Center, à Houston, au Texas. Aujourd'hui, je vais aborder les stratégies de prise en charge des métastases cérébrales, en mettant l'accent sur le cancer du sein et le cancer du poumon non à petites cellules.

Les métastases cérébrales sont de plus en plus fréquentes dans le cancer du sein et le cancer du poumon non à petites cellules, et la prise en charge évolue rapidement. Aujourd'hui, je vais me concentrer sur la prise de décision pratique au quotidien, en particulier sur la façon dont nous intégrons les traitements systémiques aux approches locales.

Les métastases cérébrales sont les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes chez l'adulte, elles touchent jusqu'à 40 % des patients atteints d'un cancer.

Le dépistage des métastases cérébrales comporte des nuances. En ce qui concerne le cancer du sein, les recommandations ne préconisent pas de dépistage systématique chez les patientes asymptomatiques. Ce sujet reste toutefois très controversé et les données pourraient changer à l'avenir. Nous maintenons toujours un seuil bas pour le dépistage, en particulier en ce qui concerne le cancer du sein HER2-positif et le cancer du sein triple négatif, en raison du risque accru pour ces patientes.

Concernant le cancer du poumon non à petites cellules, il est recommandé de procéder à l'IRM à un stade avancé de la maladie et, en pratique, tout nouveau symptôme neurologique déclenchera une imagerie cérébrale, indépendamment du moment.

Les recommandations vont toujours largement en faveur d'un traitement local, mais le grand changement concerne le rôle croissant du traitement systémique agissant sur le SNC. Lorsque j'examine un patient, je commence par déterminer s'il existe une option systémique et, le cas échéant, si c'est le moment opportun de la

mettre en œuvre. L'une des indications des recommandations actuelles dit que si la maladie systémique est stable, il n'est pas nécessaire de changer de traitement systémique. Nous pouvons choisir de traiter le cerveau localement. Toutefois, si la maladie évolue, il convient d'envisager de privilégier un traitement agissant sur le SNC, s'il est disponible.

En ce qui concerne le traitement systémique, c'est vraiment là que les choses ont changé de manière spectaculaire chez certains sous-groupes de patientes. Dans le cadre d'une maladie HER2-positif, le TKI tucatinib, associé au trastuzumab et à la capécitabine, ainsi que le trastuzumab déruxtécane, que j'appellerai T-DXd, le conjugué anticorps-médicament, ont montré des réponses intracrâniennes significatives tant dans les métastases cérébrales que dans la LMD.

De nouvelles données concernant le T-DXd chez les patientes présentant une maladie à HER2 faible commencent également à émerger, ce qui ouvre la voie à des options thérapeutiques systémiques pour le traitement des métastases cérébrales à une cohorte beaucoup plus large de patientes atteintes d'un cancer du sein. Dans le cancer du poumon non à petites cellules, l'osimertinib et les inhibiteurs de l'ALK présentent une excellente pénétration dans le SNC et constituent le traitement de première intention à envisager chez certains patients.

Nous prenons en compte plusieurs facteurs lorsque nous réfléchissons au choix des modalités de traitement et à leur séquençage. Le premier de tous est la biologie de la tumeur, notamment du sous-type moléculaire du cancer du patient ; s'agit-il d'un cancer pouvant faire l'objet d'un traitement ciblé ? Nous prenons également en compte le nombre, la taille et la localisation des métastases cérébrales, qu'elles se trouvent dans ce que l'on appelle une zone éloquentes du cerveau ou dans une zone susceptible de tolérer une certaine croissance de la métastase sans provoquer de symptômes.

Nous prenons en compte les symptômes et déficits neurologiques, l'état de la maladie au niveau systémique, la présence ou non d'un cancer actif à l'échelle de

l'organisme ou la stabilité de l'état du patient ; ses antécédents thérapeutiques, notamment s'il a déjà reçu une radiothérapie du SNC sous quelque forme que ce soit ou s'il a déjà été exposé à des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), à des conjugués anticorps-médicament (CAM) ou à tout autre traitement capable de traverser la barrière hémato-encéphalique.

En ce qui concerne le séquençage du traitement systémique et du traitement local, notre réflexion évolue sur ce point. Cependant, un traitement systémique agissant sur le SNC, lorsqu'il est disponible et justifié, peut, dans certains cas, retarder ou remplacer le traitement local. Et c'est précisément dans ces moments-là que le débat et la coordination pluridisciplinaires revêtent une importance capitale.

En ce qui concerne le moment du traitement systémique et de la radiothérapie, nous avons tendance à éviter un traitement concomitant, car en théorie, il peut augmenter le risque de radionécrose symptomatique. Encore une fois, c'est un sujet qui mérite un débat pluridisciplinaire.

En fin de compte, la prise en charge des métastases cérébrales connaît une évolution. On observe une multiplication des traitements systémiques ciblés, qui ont véritablement constitué une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales. Le dépistage comporte des nuances. Les traitements systémiques, encore une fois, changent le paradigme. Les options de séquençage évoluent, et les soins multidisciplinaires sont essentiels.

J'espère que cette brève présentation vous aidera à garder une longueur d'avance dans votre pratique quotidienne. Merci d'avoir écouté.

---

**Dr O'Brien :**

Vous suivez une formation continue sur ReachMD. Je suis le Dr Barbara O'Brien, neuro-oncologue au MD Anderson Cancer Center de Houston, Texas.

**Dr Harbeck :**

Bonjour, je suis le Dr Nadia Harbeck. Je suis la directrice du Centre du sein de l'Hôpital universitaire LMU à Munich, en Allemagne.

Commençons notre discussion par un cas. Nous avons une femme de 34 ans atteinte d'un cancer du sein HER2-positif, négatif pour les récepteurs hormonaux du côté gauche. Cliniquement, il s'agissait d'un cT2 d'environ 3 cm avec des ganglions positifs. Nous avons découvert qu'elle présentait de multiples petites métastases hépatiques ainsi que plusieurs métastases cérébrales, certes petites et asymptomatiques. Nous avons commencé par le T-DXd associé au P, et nous avons dû obtenir le remboursement de l'assurance maladie sur la base du DB-09 et de l'autorisation de la FDA, mais nous estimions que la situation présentait un risque tellement élevé que nous voulions lui offrir le meilleur traitement de première intention possible.

Alors Dr O'Brien, comment aborderiez-vous ce cas ?

**Dr O'Brien :**

Il s'agit d'une jeune femme qui semble être en excellent état fonctionnel. Elle n'a jamais suivi de traitement, elle présente de très petites métastases cérébrales asymptomatiques. Nous traitons sa maladie à la fois au niveau systémique et au niveau du SNC. Dans ce cas précis, je privilégierais donc aussi un traitement systémique, notamment à base de trastuzumab déruxtécan et de pertuzumab, qui agissent sur le système nerveux central, plutôt qu'un traitement local tel que la radiothérapie, et certainement plutôt que de recommander une intervention chirurgicale suivie d'une radiothérapie.

Et je suis vraiment ravi que cette option soit désormais disponible dans le cadre de l'essai DESTINY-9, étayée par les résultats de l'essai DESTINY-12 et par les données dont nous disposons concernant spécifiquement les métastases cérébrales.

**Dr Harbeck :**

Oui, je suis tout à fait d'accord. Je crois que lorsque nous avons examiné cette patiente, nous avons pensé qu'elle avait besoin d'un traitement systémique. Les métastases cérébrales étaient de petite taille et asymptomatiques ; j'ai donc estimé que le traitement T-DXd associé à la chimiothérapie était la meilleure option possible.

Et je pense que si l'on examine les données dans l'essai DB09, il est clair que nous n'avions pas de métastases cérébrales actives, mais des métastases cérébrales stables, chez environ 6 % des patientes, et celles-ci en ont vraiment profité. Et la SSP, si je me souviens bien, était également indépendante de la présence de métastases cérébrales.

Et bien sûr, nous avons aussi l'essai DB12, qui est très cher à mon cœur. J'ai un conflit d'intérêts ici. J'étais l'un des co-investigateurs. Mais je pensais que nous avons observé une excellente activité du T-DXd au niveau des métastases cérébrales actives, avec des taux de réponse objective d'environ 70 à 80 %, que ces métastases soient actives ou stables. Et si l'on examine le graphique de l'essai DB12 qui compare la survie globale des patientes présentant des métastases cérébrales à celle des patientes qui n'en présentent pas, même s'il ne s'agissait pas d'un essai randomisé, les deux groupes affichaient une survie globale à un an de 90 %. J'ai trouvé que ces données étaient vraiment encourageantes pour les patients et pour nous, en tant que médecins.

Les autres données dont nous disposons concernent le tucatinib. C'est un médicament efficace, et il agit sur les métastases cérébrales stables. Mais il s'agirait là d'une situation de traitement de deuxième intention, car l'essai HER2CLIMB a été mené après que les patientes ont reçu un traitement par trastuzumab, pertuzumab et T-DM1. Et l'association tucatinib, trastuzumab et capécitabine s'avère en fait très efficace, qu'il y ait ou non des métastases cérébrales. Mais chez les patients présentant des métastases cérébrales actives également, on a observé une prolongation significative de la survie globale médiane.

Il s'agit donc d'une association active, mais pour cette patiente, j'ai estimé qu'elle n'était pas indiquée, car il s'agit d'un traitement de deuxième intention. Et dans nos recommandations actuelles de l'ESMO, le T-DXd est considéré comme le traitement de première intention. Donc, vous êtes d'accord avec cela ?

**Dr O'Brien :**

Oui, absolument. Et je pense très probable qu'à un moment donné, cette patiente soit également exposée au tucatinib. Je pense qu'au vu des données dont nous disposons, mais aussi du fait que le trastuzumab déruxtécane est désormais utilisé en première intention, cela me semble tout à fait logique.

Je ne fais que répéter ce qui a déjà été dit : c'est formidable de pouvoir proposer ces deux options à nos patients et d'en constater les avantages. C'est toujours un point positif lorsque nous constatons des métastases cérébrales, voire des métastases leptoméningées, chez des patientes présentant une certaine expression de HER2 et que nous pouvons compter sur ces médicaments.

**Dr Harbeck :**

D'accord. C'est intéressant que vous parliez de la maladie leptoméningée. Nous disposons de peu de données concernant nos agents, mais je pense qu'il existe, tant pour le T-DXd que pour le tucatinib, des données suggérant qu'ils seraient également efficaces. Mais je pense que la majorité de nos patientes se présentent manifestement sans symptômes, soit parce que notre dépistage est plus efficace, soit parce qu'elles présentent des métastases cérébrales symptomatiques.

Donc, si la patiente avait présenté des métastases cérébrales symptomatiques, auriez-vous agi différemment en première intention ?

**Dr O'Brien :**

Oui, c'est une bonne question. Donc, si les symptômes avaient été légers, je n'aurais probablement pas agi très différemment : j'aurais peut-être commencé par

prescrire une faible dose de stéroïdes pour voir si ils pouvaient légèrement soulager les symptômes, puis j'aurais poursuivi le traitement par T-DXd.

Mais s'ils étaient plus sévères, plus volumineux ou se manifestaient dans une zone cérébrale critique, là j'aurais privilégié un traitement local, fusse-t-il par radiothérapie ou par chirurgie suivie d'une radiothérapie, car nous disposons de plus de données probantes en faveur de cette approche, surtout si l'objectif est de maîtriser rapidement la situation.

**Dr Harbeck :**

D'accord. Et si la patiente avait présenté une progression isolée au niveau du SNC, qu'auriez-vous fait ?

**Dr O'Brien :**

Oui, c'est la question qui se pose, n'est-ce pas ? Je pense que la solution la plus simple aurait été de procéder à un traitement local. Mais d'un autre côté, je pense que cela soulève également la question plus vaste du contrôle à distance dans le SNC et, en fin de compte, de la prévention, un domaine que nous continuons d'étudier. Mais je pense que ce sont là des éléments importants à prendre en compte.

Je pense que la question la plus simple est la suivante : si un patient sous traitement systémique par T-DXd développe une, deux ou plusieurs métastases cérébrales, faut-il, au lieu de passer du T-DXd à un autre traitement systémique, poursuivre ce traitement afin de maintenir ce contrôle systémique ? Et pour couronner le tout, traiter ces métastases cérébrales par une radiothérapie locale de type SRS (radiochirurgie stéréotaxique).

**Dr Harbeck :**

Cela m'amène à une autre question. Si nous décidions d'opter pour la radiochirurgie stéréotaxique, il arrive parfois qu'une radionécrose se développe, et qu'elle soit très difficile à distinguer d'une oligoprogression ou de ces métastases irradiées.

Pourriez-vous nous en dire un peu plus à ce sujet et nous expliquer comment vous vous y prendriez ?

**Dr O'Brien :**

Très bien, là c'est vraiment un scénario tout à fait réaliste. C'est une question qui revient constamment : il ne s'agit pas seulement de savoir comment traiter la radionécrose, mais aussi, lorsque nous examinons les images, de déterminer ce que nous voyons exactement. S'agit-il d'une véritable progression tumorale ou d'une radionécrose ? Il existe quelques indices contextuels.

Tout d'abord, on observe généralement une radionécrose 6, 12 mois ou plus après le traitement. Mais il arrive parfois que nous devions recourir à des techniques d'imagerie plus sophistiquées pour tenter de clarifier la situation, ou simplement attendre un peu pour voir comment les choses évoluent à l'imagerie. Mais ce n'est pas un problème rare. Donc jusqu'à 25 % des patients qui ont été traités par SRS peuvent développer une radionécrose, et c'est plus souvent le cas pour les lésions plus grandes, certainement pour les lésions qui ont été traitées plus d'une fois.

Et en termes de prévention, c'est une bonne question. Il y a certainement un élément de la technique d'irradiation et d'optimisation des techniques d'irradiation. Le moment auquel certains de ces traitements systémiques sont administrés par rapport à la radiothérapie peut également jouer un rôle. Et puis en termes de prise en charge, si un patient n'est pas symptomatique, on se contente généralement de procéder à la surveillance. En général, nous surveillons simplement cette imagerie pour voir comment les choses évoluent.

Lorsqu'il s'agit d'un cas symptomatique, nous commençons généralement par un traitement de courte durée à base de stéroïdes. Et puis si le patient ne tolère pas les corticoïdes ou, bien sûr, si les corticoïdes n'apportent pas de bénéfice, alors on peut envisager l'inhibiteur du VEGF bévacicumab, lequel peut apporter de belles réponses, y compris sur les symptômes, ou une chirurgie ou une technique d'ablation au laser appelée LITT.

**Dr Harbeck :**

Oui, merci. Je pense qu'il s'agit de l'exemple idéal de la manière dont nous devons toujours communiquer entre nous dans ces contextes pluridisciplinaires, car il y a beaucoup de choses à prendre en compte avec les patients présentant des métastases cérébrales maintenant que nous avons également ces traitements systémiques très puissants.

**Dr O'Brien :**

Je suis d'accord. Eh bien, c'est tout le temps dont nous disposons aujourd'hui. Merci de nous avoir écoutés. Nous espérons que vous avez trouvé cette étude de cas utile.

---

**Dr O'Brien :**

Vous suivez une formation continue sur ReachMD. Je suis le Dr Barbara O'Brien, neuro-oncologue au MD Anderson Cancer Center de Houston, Texas, aux États-Unis.

**Dr Harbeck :**

Bonjour, je suis le Dr Nadia Harbeck. Je suis la directrice du Breast Center de l'Hôpital universitaire LMU à Munich, en Allemagne.

Commençons notre discussion par un cas. Nous avons une femme de 42 ans. Son diagnostic initial date d'octobre 2021 : cancer du sein lobulaire précoce G3, RH positif, HER2 faible, 1+. Elle a subi une chirurgie conservatrice du sein ; la tumeur s'est avérée être de stade T2N1, avec deux ganglions sentinelles sur trois atteints et un score de risque de récurrence élevé. Nous lui avons donc administré six cycles de chimiothérapie TC, une radiothérapie du sein droit et des ganglions lymphatiques régionaux, ainsi qu'un traitement adjuvant par GnRH et inhibiteur de l'aromatase, et de l'abémaciclib jusqu'en juin 2024.

Environ 1,5 an plus tard, elle est revenue. Elle souffrait de céphalées intermittentes. La stadification a révélé de multiples métastases hépatiques, une élévation des taux de transaminases et de bilirubine, des métastases osseuses disséminées, ainsi que deux petites lésions intracrâniennes de 3 et 4 mm. La biopsie du foie a révélé un cancer du sein métastatique à récepteurs hormonaux positifs, HER2 2+, sans amplification selon la technique FISH.

Nous avons donc estimé qu'il s'agissait d'une crise viscérale et qu'il n'y avait pas le temps de suivre une approche ciblée axée sur le système endocrinien ; nous avons donc décidé, sur la base des données du DB06, de lui prescrire du T-DXd en tant que traitement de première intention et de lui administrer des bisphosphonates. La restadification initiale effectuée trois mois plus tard a révélé une bonne rémission systémique. Les transaminases hépatiques avaient baissé, les lésions du SNC n'étaient plus visibles et elle ne se plaignait plus de maux de tête.

Dr O'Brien, comment auriez-vous abordé ce cas ? Pensez-vous que nous avons fait ce qu'il fallait ?

**Dr O'Brien :**

Alors, oui, je suis tout à fait d'accord avec cette approche. Je pense qu'elle met en évidence plusieurs points importants concernant la prise en charge des patients atteints d'un cancer à récepteurs hormonaux positifs, ce qu'on appelle cancer à HER2 faible. Elle a connu ce qui semble avoir été une phase de rémission de courte durée avant que la maladie ne progresse ; elle présente une atteinte hépatique importante, puis, bien sûr, des métastases au niveau du SNC.

Et bien que nous ne disposions pas vraiment de données directes solides et de haut niveau concernant cette approche particulière dans le cas des métastases cérébrales, si l'on extrapole à partir des résultats de l'essai DESTINY-12 et des bénéfices observés avec le T-DXd dans les métastases cérébrales, ainsi que des données issues de l'essai DESTINY-6 chez les patientes présentant un cancer à HER2 faible, je pense que cela semble tout à fait logique. Et nous pouvons

effectivement constater qu'avec ce suivi à intervalles rapprochés, ces deux petites métastases asymptomatiques semblent avoir disparu chez la patiente, ce qui nous conforte dans l'idée que nous sommes sur la bonne voie.

Dr Harbeck, pouvez-vous nous présenter d'autres données cliniques récentes démontrant l'activité intracrânienne des CAM dans le cancer du sein métastatique à récepteurs hormonaux positifs et à faible expression de HER2 ?

**Dr Harbeck :**

Et bien, contrairement au cas du cancer à HER2-positif, les données disponibles concernant l'activité de ces CAM dans le domaine du cancer du sein métastatique à récepteurs hormonaux positifs et à HER2 faible sont limitées, non pas parce que je pense qu'ils ne sont pas efficaces, mais parce que les études n'ont pas été conçues dans ce but.

Nous disposons de trois CAM enregistrés et approuvés dans le domaine du cancer du sein de type luminal. Il s'agit du trastuzumab déruxtécan, d'après les données de l'étude DB06, puisque nous avons traité nos patientes en première intention, mais l'étude DB04 a également montré une activité significative en deuxième intention. Vient ensuite le datopotamab déruxtécan, qui est autorisé en traitement de deuxième intention et plus sur la base de l'étude TROPION-Breast01. Et nous avons le sacituzumab govitécan, dont l'utilisation repose sur l'étude TROPiCS-02, également en deuxième intention.

Nous disposons des analyses par sous-groupes issues des essais cliniques, mais je pense que pour le T-DXd, les données les plus probantes proviennent de l'étude DB12, qui porte sur les patients HER2-positifs. Je pense qu'il n'y a pas de raison de penser que cela ne fonctionnerait pas de la même manière dans l'espace HER2 faible. Nous pourrions donc en discuter plus tard.

En ce qui concerne le datopotamab déruxtécan, l'essai TUXEDO-2 a livré des données intéressantes concernant les métastases cérébrales actives chez les

patientes atteintes d'un cancer triple négatif, avec un taux de réponse d'environ 37 %. Toutefois, puisqu'il ne s'agit que d'un petit nombre de patientes, ces résultats ne constituent pas des preuves très solides, même s'ils témoignent d'une certaine activité. Il est évident que ces données ne sont pas aussi bonnes que celles obtenues avec le T-DXd en général.

En ce qui concerne le sacituzumab, il existe une analyse par sous-groupes issue de l'étude TROPiCS-02, mais l'essentiel des données provient également de la configuration triple négative issue de l'essai ASCENT, dans laquelle on compte environ 12 patientes présentant des métastases cérébrales ; celles-ci affichent une SSP plus longue, bien qu'elle reste globalement très courte, mais la survie globale est alors similaire. En résumé, il semblerait donc que l'efficacité intracrânienne du sacituzumab soit limitée par rapport à son activité systémique.

Mais je pense que pour le T-DXd, on peut s'appuyer sur les nombreuses données disponibles concernant les tumeurs HER2-positives, et c'est d'ailleurs la raison pour laquelle nous avons choisi ce traitement pour notre patiente.

Dr O'Brien, êtes-vous d'accord avec ce que je dis ? Ou bien avez-vous un autre avis concernant ces CAM dans le traitement des cancers à récepteurs hormonaux positifs et à HER2 faible ?

**Dr O'Brien :**

Oui oui, je suis tout à fait d'accord. Je pense que nous disposons des données les plus convaincantes concernant le T-DXd. Malheureusement, bien qu'une étude sur la fenêtre thérapeutique ait démontré que le sacituzumab peut atteindre les métastases cérébrales, les résultats observés dans la pratique clinique se sont révélés mitigés. Et bien sûr, comme vous l'avez mentionné à propos de l'essai ASCENT, nous n'y avons pas vraiment trouvé d'éléments convaincants.

Mais je pense que cela ouvre la voie à de nouvelles recherches sur les CAM dans le traitement des métastases cérébrales. Et il y'eut une époque où on ne s'attendait

pas vraiment à ce que les conjugués anticorps-médicament, en raison de leur taille, apportent beaucoup de bénéfice dans le SNC, mais il s'avère que c'est ce que nous observons. Le patritumab déruxtécan en est un autre exemple. Il a récemment montré une activité précoce mais prometteuse dans le traitement des métastases du SNC, y compris la LMD.

**Dr Harbeck :**

Je pense que vous avez tout à fait raison. Je pense que nous avons désormais des raisons de croire que ces molécules de plus grande taille pourraient être efficaces contre les métastases cérébrales, et je considère comme un progrès le fait que nous incluions aujourd'hui dans ces essais cliniques des patients présentant au moins des métastases cérébrales stables, ce qui, à mon sens, nous aide à recueillir des données probantes.

Mais réfléchissons un peu à ce cas, Dr O'Brien : si la patiente avait présenté une maladie à HER2 très faible, auriez-vous modifié cette approche thérapeutique ? Peut-être privilégier un traitement local ? Ou pensez-vous que le T-DXd soit également efficace en cas de maladie à HER2 très faible dans le cerveau ?

**Dr O'Brien :**

C'est une bonne question. Alors, pour ces patients présentant une maladie à HER2 très faible, nous ne disposons que de cette coloration membranaire. Je pense que, d'après certaines des données dont nous disposons, même s'il ne s'agit pas là d'une preuve directe de haut niveau, il est possible d'en déduire que ces patients pourraient effectivement en tirer un certain bénéfice.

Dr Harbeck, je suis curieux de savoir quelle serait votre approche en cas de HER2 très faible ?

**Dr Harbeck :**

Je suis tout à fait d'accord. Qu'il s'agisse d'une maladie du SNC ou d'une maladie systémique, je n'agirais pas différemment, et je suis également fermement

convaincu que, dans le cas d'une maladie systémique, nous devrions adopter la même approche thérapeutique pour les tumeurs à HER2 très faible que pour celles à HER2 faible.

Dr O'Brien, si ce patient avait eu une radiochirurgie stéréotaxique antérieure, y a-t-il quelque chose que nous devrions faire différemment ?

**Dr O'Brien :**

Je pense que cela dépend si ce sont les mêmes lésions qui ont été traitées par SRS ou si elles se trouvent désormais à un autre endroit. Je pense que si le patient a déjà eu une SRS, cela nous indique qu'il développe d'autres métastases cérébrales, et donc je pourrais réfléchir au rythme de développement de ces métastases cérébrales, et cela pourrait en fait, pour moi, constituer un argument plus convaincant pour utiliser un agent systémique.

**Dr Harbeck :**

Oui, je suis tout à fait d'accord. Je pense que le T-DXd est également une très bonne option pour ces patients. Vous pouvez y revenir et effectuer une radiochirurgie stéréotaxique, puis une autre. Il n'y a vraiment pas de limite, n'est-ce pas ? Si les lésions sont petites et si vous pouvez bien les cibler, vous pouvez aussi y revenir.

**Dr O'Brien :**

Quand je repense à cette conversation que nous avons en ce moment, je me dis qu'il y a quelques années à peine, nous n'aurions pas pu avoir cette discussion sur l'enchaînement des traitements systémiques et des traitements locaux, et je trouve cela formidable. C'est vraiment agréable de pouvoir s'asseoir dans une pièce avec un patient et d'avoir cette conversation.

Eh bien, c'est tout le temps qu'on a aujourd'hui, et on espère que la discussion sera utile dans votre pratique. Merci de nous avoir écouté.

**Dr Levy :**

Vous suivez une formation continue sur ReachMD. Je suis le Dr Benjamin Levy.

**Dr Khandekar :**

Je suis le Dr Melin Khandekar.

**Dr Levy :**

C'est un plaisir de vous recevoir, Melin. Commençons par un cas. Un patient, un homme de 64 ans, qui présente initialement une toux et un essoufflement, et malheureusement, lors du bilan, on lui découvre un adénocarcinome avancé du poumon. Le patient est un ancien fumeur.

Une fois réalisée, la biopsie ne montre aucune altération génomique, mais surtout, elle révèle une surexpression d'HER2 3+. Ce patient, qui ne présente aucune anomalie susceptible d'être traitée, est d'abord pris en charge par chimiothérapie et immunothérapie. Le PD-L1, supposons, est de 10 %. Au moment du diagnostic, avant le début de la chimio-immunothérapie, le patient présentait effectivement quelques métastases cérébrales asymptomatiques. Le patient suit donc une chimio-immunothérapie, mais malheureusement, la maladie progresse en dehors du cerveau et au niveau du thorax. De plus, ces métastases cérébrales sont désormais plus actives et on observe également une progression au niveau du système nerveux central.

Voici à peu près un aperçu général des approches. Melin, comment prendriez-vous en charge un patient comme celui-ci ? Quelle approche adopteriez-vous face à un patient présentant une progression de la maladie au niveau du SNC, alors qu'il suit une chimio-immunothérapie de première intention ?

**Dr Khandekar :**

Je vous remercie, Ben. Je pense que c'est malheureusement une situation courante dans le cancer du poumon, et cela dépend vraiment de nombreux facteurs différents. Je dirais que la première question à se poser est : ces lésions

provoquent-elles des symptômes chez le patient ? Car la réponse influence considérablement le débat sur la question de savoir s'il faut privilégier pour la suite une approche thérapeutique systémique ou une approche thérapeutique locale. C'est formidable de constater, du point de vue des traitements locaux, qu'il existe de très bonnes options thérapeutiques systémiques, et chez les personnes présentant de petites métastases cérébrales asymptomatiques, je crois souvent judicieux de commencer par une chimio-immunothérapie en première intention.

Si le patient commence à présenter des symptômes, nous envisageons alors un traitement local, qu'il s'agisse de radiothérapie ou, dans certains cas, d'une intervention chirurgicale, en fonction de l'importance de l'effet de masse, de la taille de la tumeur et du nombre de foyers.

Et puis, l'autre facteur important est l'évolution de sa maladie extracrânienne. Donc, en cas de progression rapide hors du crâne, nous devons également y accorder une priorité. Il s'agit en réalité d'une concertation entre les oncologues médicaux et les thérapeutes locaux, les neurochirurgiens ou les radio-oncologues, afin de déterminer comment associer ces traitements et quelle est la probabilité d'obtenir une réponse à un traitement systémique.

**Dr Levy :**

C'est parfait. L'interaction et la collaboration vont jouer un rôle essentiel lorsque nous aborderons la question de la prise en charge de ces patients présentant une progression de la maladie au niveau du SNC.

**Dr Khandekar :**

Oui, je pense que c'est vraiment l'un des messages principaux que j'espère que les gens retiendront : la prise en charge des métastases cérébrales est avant tout un travail d'équipe. Et cette équipe regroupe les services d'oncologie médicale, de radiothérapie, de neurochirurgie, de neuro-oncologie. Nous nous appuyons souvent sur les avis de notre équipe de neuropsychologie concernant les effets potentiels de nos traitements locaux sur la fonction neurologique et la qualité de vie, car, en fin

de compte, ces aspects peuvent tous être affectés par un traitement du cerveau. Et cela dépend de la localisation des métastases, de leur taille, de l'importance de l'œdème et de la nécessité de recourir à des stéroïdes. Ce sont là des décisions qu'il vaut mieux prendre en équipe, car il existe des interactions entre tous les choix qui s'offrent à nous.

**Dr Levy :**

C'est vrai, et je pense qu'il faut aussi garder à l'esprit que ce patient présentait une surexpression HER2 3+, et la question est de savoir quel rôle joue le trastuzumab déruxtécán dans ce cas ? Et comme vous l'avez mentionné, il s'agit d'une concertation entre l'oncologie médicale et la radio-oncologie. On dispose désormais de données fiables concernant le trastuzumab déruxtécán administré après une chimio-immunothérapie chez les patients HER2 3+. Et c'est un aspect à prendre en compte ici.

Nous disposons de données issues de l'étude DESTINY-Lung01, ainsi que de celles de l'étude DESTINY-Lung03 et de l'étude DESTINY-PanTumor, qui montrent en substance que chez les patients présentant des tumeurs surexprimant HER2 (3+), les taux de réponse dépassent les 50 % en dehors du cerveau en traitement systémique, et que nous observons également des réponses au niveau cérébral chez ces patients. Je pense donc qu'il est vraiment important de reconnaître que ce médicament [le trastuzumab déruxtécán] est efficace et qu'il pénètre également dans le SNC. Nous avons besoin de plus de données à ce sujet, mais cela nous amène à nous demander s'il faut recourir à la radiothérapie. Prescrivons-nous le trastuzumab déruxtécán ? Comment mettons-nous tout ceci ensemble ?

Melin, si ce patient avait déjà subi une radiochirurgie stéréotaxique, ou, supposons, qu'il présentait plusieurs métastases cérébrales au moment du diagnostic, et que la décision avait été de traiter d'abord ces métastases par SRS ; et que maintenant il présente une progression dans le SNC après la chimio-immunothérapie, en quoi cela modifie-t-il votre analyse ?

**Dr Khandekar :**

Eh bien, nous y réfléchissons certainement, et cela dépend vraiment de la nature de la progression de la maladie dans le SNC. Donc, s'il y a une progression locale et que nous en sommes convaincus — et voici souvent la question qui se pose —, ce que nous observons localement est-il le résultat du traitement ou une radionécrose ? Est-ce une véritable progression de la maladie ? Y a-t-il plusieurs nouvelles lésions ? Si le patient a déjà subi une radiochirurgie, j'ai tendance à penser qu'il n'est pas judicieux de recourir à une nouvelle intervention de ce type, et nous devons envisager d'autres approches pour traiter les nouvelles lésions.

**Dr Levy :**

À quelle fréquence recourez-vous à la radiothérapie totale du cerveau, par rapport aux efforts que vous déployez pour privilégier d'autres stratégies afin d'éviter cette option ? À quel point est-ce fréquent dans votre pratique ?

**Dr Khandekar :**

C'est une excellente question, et je dirais que cela a fait évoluer les choses au cours de la dernière décennie, voire plus.

Une étude récemment publiée dans le JAMA par le Dr Ayal Aizer, du Dana-Farber Cancer Institute et du Brigham and Women's Hospital, a porté sur des patients présentant jusqu'à 20 métastases cérébrales. Ces patients ont été répartis de manière aléatoire entre un traitement par radiothérapie totale du cerveau épargnant l'hippocampe et un traitement par radiochirurgie. L'étude a montré que le choix de la radiochirurgie, qui évite la radiothérapie totale du cerveau, n'entraînait aucune diminution de la survie et se traduisait par une amélioration significative de divers indicateurs de qualité de vie.

Je dirais que ces résultats ont justifié de s'éloigner autant que possible de l'approche « radiothérapie totale du cerveau ». Je pense qu'il y a encore des patients pour lesquels nous envisageons une radiothérapie totale du cerveau,

notamment lorsqu'il y a plusieurs métastases. J'ai soigné des patients présentant 40, 50, 60 ou 70 métastases cérébrales.

**Dr Levy :**

Oui, nous partageons en quelque sorte votre parcours. Je pense que nos radio-oncologues partagent certainement cet évitement, si possible. Ce n'est pas qu'on puisse toujours passer outre, mais il faut vraiment essayer de mettre en place d'autres stratégies pour y parvenir.

Cet aspect prend également une place centrale en oncologie médicale, car nous savons que, pour certaines des mutations que nous identifions dans le cancer du poumon, si nous administrons des traitements ciblés, la pénétration dans le SNC sera si intense que nous pourrions réellement tenter de rester à l'écart.

On pourrait compliquer un peu ce cas. Il y a beaucoup de questions concernant l'oncologie médicale ici. Si ce patient présentait une mutation du HER2, que ferions-nous ? Et cela changerait bien sûr beaucoup de choses pour nous. Pour un patient présentant une progression au niveau du SNC sous chimio-immunothérapie, voire sous trastuzumab déruxtécan, cela constituerait une opportunité de recourir à certains de ces nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase qui ont été approuvés dans ce domaine. Et il est certain que les taux de réponse au niveau du SNC sont de 40, 50 ou 60 %, ce qui permettrait potentiellement d'éviter le recours à la radiothérapie. Il est donc clair qu'une mutation du HER2 n'est pas tout à fait la même chose qu'une surexpression de HER2.

Et puis certaines questions si cette patiente présentait une amplification de HER2, juste un petit point pour l'oncologue médical : je ne suis pas sûr que nous sachions vraiment comment gérer le cancer du poumon qui présente une amplification de HER2. Nous savons bien sûr que, en cas de surexpression de HER2 de grade 3+, le trastuzumab déruxtécan constitue une option. Il présente une pénétration potentielle dans le SNC. Nous savons que, dans le cas du cancer du poumon présentant une mutation du gène HER2, le trastuzumab déruxtécan constitue sans

aucun doute une option, mais il existe désormais d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui peuvent apporter une amélioration significative et qui pénètrent également dans le SNC.

C'est un moment très passionnant. Melin, un dernier mot sur ce cas ?

**Dr Khandekar :**

Je pense que vous avez mis le doigt dessus en disant que nous sommes maintenant dans une nouvelle ère où nous pouvons utiliser le traitement systémique pour traiter très efficacement les atteintes microscopiques et de petite taille dans le cerveau, et cela nous a vraiment permis d'atténuer certaines toxicités que nous avons observées avec de grands champs d'irradiation. Cela met de nouveau en évidence l'approche collaborative, je pense, et c'est là qu'il est si important d'avoir une concertation pluridisciplinaire sur ces patients afin d'essayer d'optimiser, pour ce patient en particulier, le contrôle de la maladie, mais aussi les résultats en termes de qualité de vie.

**Dr Levy :**

Excellent résumé. Sur ce, notre temps est écoulé. Nous espérons que cette discussion sur ce cas vous a été utile, et merci de nous avoir écoutés.

---

**Dr Levy :**

Vous suivez une formation continue sur ReachMD. Je suis le Dr Benjamin Levy.

**Dr Khandekar :**

Je suis le Dr Melin Khandekar.

**Dr Levy :**

C'est un plaisir de vous recevoir, Melin. Melin, commençons par un cas pour encadrer notre discussion. Il s'agit d'une femme de 64 ans qui n'a jamais fumé et qui consulte son médecin traitant pour une toux et une perte de poids involontaire

d'environ 4,5 kg. Malheureusement, le bilan révèle une masse du lobe supérieur droit ainsi que des métastases osseuses et des métastases hépatiques. Son IRM cérébrale est négative. Le bilan après biopsie révèle une mutation sensibilisante de l'EGFR, et la décision, sur cette base, est de débiter l'osimertinib associé à une chimiothérapie selon le schéma FLAURA2.

Cette patiente répond assez bien à ce schéma, mais développe malheureusement une progression non seulement dans les poumons et le foie, mais également de nouvelles métastases cérébrales.

Alors, Melin, un scénario très fréquent ici. Comment abordez-vous ce cas ? Et nous aborderons ici la possibilité que le datopotamab déruxtécane constitue la prochaine ligne de traitement, puisqu'il a été approuvé pour cela. Mais vous avez dans votre cabinet cette patiente qui présente une progression intracrânienne, sans métastases cérébrales au départ. Comment l'accompagnez-vous dans ce processus décisionnel ?

**Dr Khandekar :**

Merci, Ben. Cette question revient souvent, malheureusement, et nous essayons toujours de réfléchir à la manière dont nous maximisons les bénéfices globaux de nos traitements et minimisons les préjudices. Faut-il recourir à plusieurs traitements, ou peut-on en choisir un seul qui agisse sur ces deux domaines ? Et une partie, je pense, est influencée par les symptômes que présente le patient.

Nous discutons donc avec l'équipe d'oncologie médicale, nos neurologues et nos neurochirurgiens pour élaborer ensemble un plan d'action.

Mais peut-être, Ben, pourrais-tu passer en revue les données cliniques concernant l'activité des conjugués anticorps-médicaments dans le cancer du poumon non à petites cellules métastatique avec mutation de l'EGFR ; nous aurions en quelque sorte une référence pour les données dont nous avons besoin, du point de vue des traitements locaux, afin d'éclairer nos choix.

**Dr Levy :**

Le datopotamab déruxtécan occupe une place centrale parmi les CAM utilisés dans le traitement du cancer du poumon avec mutation de l'EGFR. Il s'agit d'un CAM TROP2 qui a été examiné de manière approfondie dans le cancer du poumon et qui s'est vraiment révélé efficace dans le contexte de l'EGFR. Les données dont nous disposons concernant le datopotamab déruxtécan dans le cadre du cancer du poumon lié à l'EGFR proviennent d'une analyse groupée des études TL05 et TL01.

En résumé, ils ont regroupé des patients de 2 études différentes qui étaient EGFR-positifs et qui avaient reçu du datopotamab déruxtécan en monothérapie, et environ 117 patients ont été évalués. Et dans l'analyse groupée, les taux de réponse pour le Dato-DXd en monothérapie chez les patients EGFR-positifs qui avaient présenté une progression de la maladie sous ITK et chimiothérapie étaient au-delà de 40 %. La SSP était d'environ 6 mois, et la SG était au-delà d'un an ; elle était de 15 mois. Et donc, en raison de ces données d'analyse groupée, le datopotamab déruxtécan est approuvé pour les patients porteurs de mutations sensibilisantes à l'EGFR qui ont présenté une progression de la maladie sous un ITK de troisième génération et une chimiothérapie.

Il y a un nouveau venu sur le marché, un CAM en phase de développement, appelé sacituzumab tirumécan. Il s'agit d'un autre TROP2 CAM qui est en cours d'examen dans le contexte de l'EGFR. Et il y a vraiment 2 études à mentionner. L'une d'entre elles est l'étude OptiTROP-Lung03, qui compare ce composé au docétaxel en troisième ligne chez des patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire avancé présentant une mutation de l'EGFR, et qui a montré une amélioration de la SSP ainsi que des tendances favorables en termes de SG.

Et plus récemment, l'étude OptiTROP-Lung04 a comparé le sac-TMT à la chimiothérapie en deuxième intention chez les patients EGFR-positifs dont la maladie a progressé sous traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de troisième génération. Une fois encore, on observe ici des tendances très

intéressantes : des améliorations en termes de SSP, et nous constatons également des améliorations ou des tendances positives en matière de SG. Ce produit bénéficie d'une procédure d'examen prioritaire auprès de la FDA ; il faudra donc voir comment le sac-TMT s'intègre dans le traitement et comment il est utilisé par rapport au datopotamab déruxtécan. Il y a donc beaucoup de choses là-dedans.

Comme vous l'avez mentionné, Melin, nous devons discuter entre nous de la manière dont vous l'aborderiez, par rapport au fait de vous faire savoir qu'il peut y avoir une pénétration du SNC ici avec ces agents, et vraiment approfondir cela.

**Dr Khandekar :**

Oui, je pense que c'est un excellent point. Nous sommes également très enthousiastes de constater que de nombreux CAM entraînent des réponses intracrâniennes, même s'il faut garder à l'esprit que nous avons besoin de données pour mieux cerner les patients susceptibles d'y répondre.

Si nous pouvons réduire au minimum la toxicité en n'utilisant qu'un seul traitement adapté aux deux sites [intracrânien et extracrânien], ce serait la meilleure option. Mais nous sommes également prêts à intervenir et à recourir à la radiothérapie si nécessaire.

**Dr Levy :**

Revenons à ce cas, ainsi qu'à une nouvelle concertation entre les services d'oncologie médicale et de radio-oncologie. Si ce patient présentait des métastases cérébrales au départ, or, rappelez-vous que dans le cas que j'ai présenté, il n'y avait pas de métastases cérébrales au départ, mais un patient EGFR-positif présentant des métastases cérébrales au départ. Existe-t-il encore des possibilités de recourir à la radiothérapie en première intention chez ces patients EGFR-positifs ? Y a-t-il encore des situations où vous le feriez ?

**Dr Khandekar :**

C'est une bonne question. Et comme vous l'avez dit, on a ici un excellent exemple

de la transformation radicale qu'a connue la prise en charge de ces patients en termes de tolérance. Nous n'hésitons plus, par exemple, à commencer par des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ciblant l'EGFR. Nous disposons de beaucoup de données.

Je pense que le problème, c'est que bon nombre de ces personnes devront tout de même suivre une radiothérapie à un moment ou à un autre. Et quel est le moment idéal pour recourir à la radiothérapie ?

Dr Levy, que feriez-vous si une telle patiente avait reçu un traitement de première intention par amivantamab et lazertinib ?

**Dr Levy :**

Je pense que si la patiente avait suivi ce traitement MARIPOSA à base d'amivantamab et de lazertinib, il est évident que nous voudrions probablement commencer par une chimiothérapie. Et dans ce cas, s'il y avait une progression au niveau du SNC en même temps, je m'appuierais sans aucun doute sur mon radio-oncologue, car, comme nous le savons, Melin, la chimiothérapie ne pénètre pas vraiment bien dans le cerveau ; ce serait donc l'occasion pour moi de collaborer avec le radio-oncologue.

Revenons en arrière. Et si cette patiente avait déjà subi une radiochirurgie stéréotaxique ? C'est un sujet qui revient souvent ; vous en avez parlé tout à l'heure à travers les CAM. Que faut-il savoir sur le risque de radionécrose ?

**Dr Khandekar :**

C'est une question difficile, et nous le constatons chez les patientes, car celles-ci réagissent mieux aux traitements systémiques et vivent plus longtemps. Mais ce que l'on sait de la radionécrose, c'est qu'il s'agit d'un effet tardif que l'on peut observer après une radiochirurgie du cerveau. Des rapports indiquent une augmentation de ce phénomène chez les personnes recevant des CAM, même s'il

n'est pas certain qu'il s'agisse d'un effet propre aux CAM. Cela dépend-il de la cible ou de la charge utile administrée ?

Je dirais que l'autre grand domaine d'intérêt est : comment procéder au diagnostic ? Car c'est une question qui revient souvent. S'agit-il d'une progression sous traitement ou d'un effet de la radiothérapie ? S'agit-il d'une nécrose ou de la maladie ? Et comment le déterminer ? Et les chercheurs ont examiné plusieurs modalités d'imagerie différentes. Malheureusement, il n'existe pas de modalité unique permettant de l'affirmer avec certitude ; ce sont souvent le temps et l'évolution clinique qui nous renseignent, même si nous étudions actuellement de nouvelles modalités pour tenter d'évaluer cela. Il s'agit toutefois d'un travail en cours, pour lequel nous avons besoin de meilleurs outils de diagnostic.

Dr Levy, comment aborderiez-vous le traitement de deuxième intention si l'objectif du traitement est un contrôle systémique rapide plutôt qu'un contrôle intracrânien ?

**Dr Levy :**

C'est une question vraiment difficile, et c'est justement ce dont nous parlions. Comment établissez-vous les priorités entre les cancers situés sous le cou et ceux du cerveau ? D'où mes échanges réguliers avec des radio-oncologues. Que faisons-nous ici ?

Si j'estime qu'il faut mieux maîtriser ce qui se passe au niveau du foie et des poumons, c'est clairement l'occasion de recourir à un CAM, un CAM ciblant TROP2 comme le datopotamab déruxtécan, dans l'espoir qu'il puisse pénétrer dans le cerveau. Cependant, le SNC reste prioritaire pour moi. En fait, si le patient souffre d'une affection du SNC non maîtrisée, peu importe ce qui se passe au-dessous du cou, au niveau des poumons et du foie, je compte vraiment sur les approches par radiothérapie pour aider à maîtriser ce qui se passe dans le cerveau. C'est primordial.

**Dr Khandekar :**

Je suis tout à fait d'accord avec cela : il s'agit d'une concertation, et c'est grâce à cette communication ouverte que nous essayons d'optimiser les bénéfices pour le patient. Et dans ces situations difficiles, chacun est différent, chaque patient est différent, et nous essayons simplement d'en discuter.

**Dr Levy :**

Eh bien, c'est tout pour aujourd'hui. Nous espérons que cette discussion sur ce cas vous a été utile, et merci de nous avoir écoutés.

---

**Dr Levy :**

Vous suivez une formation continue sur ReachMD. Je suis le Dr Benjamin Levy. Aujourd'hui, je vais aborder les stratégies de prise en charge dans le cadre d'une approche multidisciplinaire des métastases cérébrales.

Il faut toutefois garder à l'esprit que les métastases cérébrales sont en augmentation partout dans le monde. 25 % des patients atteints d'un cancer développent des métastases intracrâniennes. Cela s'explique en partie par le fait que les traitements ciblés et les immunothérapies ont donné d'excellents résultats en prolongeant la durée de survie, mais cela s'est paradoxalement accompagné d'une augmentation de l'incidence des métastases cérébrales. Il s'agit donc d'une question centrale quant à la prise en charge.

De nos jours, lorsqu'on pense à la prise en charge des métastases cérébrales, il existe un éventail de considérations. Nous devons tenir compte de la taille, du nombre et des foyers des métastases cérébrales, des symptômes associés, ainsi que de la présence ou de l'absence de mutations exploitables, sans oublier, et c'est essentiel, la prise de décision partagée avec le patient. Ce n'est donc pas aussi facile qu'auparavant. C'est plus complexe, plus nuancé et plus personnalisé, mais conduit bien sûr à de meilleurs résultats.

Et bien sûr, quand on y réfléchit, cela nécessite la mobilisation de tous et une approche multidisciplinaire, qui englobe l'oncologie médicale, la radio-oncologie, la neurochirurgie, la neuro-oncologie et, surtout, les disciplines d'appui qui aident les patients à traverser cette épreuve.

Autrefois, tout reposait sur la radio-oncologie et la chirurgie, mais l'arrivée de nouveaux traitements a changé la donne. Du point de vue de l'oncologie médicale, il faut garder à l'esprit que les différents médicaments présentent des degrés de pénétration dans le SNC et des activités au niveau du SNC qui varient. Bien sûr, ce sont les traitements ciblés qui ouvrent la voie. Les traitements ciblés ont révolutionné l'algorithme thérapeutique et le modèle de prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales. Nous savons que ces médicaments, ces inhibiteurs à petites molécules, sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et de provoquer des réponses significatives et durables dans le cerveau. Il faut toutefois noter que tous ces traitements ciblés ne se valent pas. Certains offrent une meilleure pénétration dans le SNC que d'autres. Et je pense qu'il est important de garder cela à l'esprit lorsque vous envisagez d'utiliser ces traitements spécifiques dans votre clinique.

La deuxième chose à retenir, c'est que certains de ces nouveaux médicaments qui ne sont pas des traitements ciblés, notamment les anticorps bispécifiques, les conjugués anticorps-médicaments et même les immunothérapies, ont la capacité de pénétrer dans le SNC et ont démontré des taux de réponse intracrânienne. Maintenant, leur efficacité n'est généralement pas aussi élevée que celle des traitements ciblés, mais n'oublions pas que certains d'entre eux arrivent au cerveau et peuvent permettre d'éviter le recours à la radiothérapie.

Il est donc très important que vous vous informiez à ce sujet avant de les proposer. Il m'arrive souvent d'obtenir des deuxièmes avis à ce sujet, et je suis surpris, tout comme l'oncologue traitant, de constater à quel point certains de ces médicaments peuvent être efficaces au niveau du cerveau. Une fois encore, cela fera toujours l'objet d'une concertation entre le radio-oncologue et le neurochirurgien.

Du point de vue de la radio-oncologie, il ne faut pas oublier qu'il existe également différentes modalités. Il existe une radiochirurgie stéréotaxique. Il existe une forme sophistiquée de radiochirurgie stéréotaxique appelée Gamma Knife. Et puis, il existe la radiothérapie cérébrale totale. La radiothérapie cérébrale totale n'est certes pas une technique que nous utilisons beaucoup, mais il en existe également une forme qui épargne l'hippocampe, ce qui peut permettre de préserver les fonctions neurocognitives. Il est donc vraiment important, encore une fois, de comprendre qu'il existe également différentes modalités en radio-oncologie.

Enfin, avec la neurochirurgie, ces techniques ont également avancé. Il faut garder à l'esprit que certains patients peuvent être candidats à une intervention neurochirurgicale en fonction du foyer de la lésion et des structures adjacentes.

Il s'agit donc d'une décision nuancée, personnalisée et propre à chaque patient. Le choix des patients est déterminant pour le choix des traitements. Nous devons donner la priorité aux résultats, tout en tenant compte de la toxicité et de la sécurité des patients. Une fois encore, il faudra la mobilisation de tous pour déterminer la meilleure façon de prendre en charge ces patients. Il faut garder à l'esprit qu'après le traitement, quel qu'il soit, nous devons gérer la toxicité de ces modalités, qu'il s'agisse d'une radionécrose ou d'une éventuelle progression de la maladie sous un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) qui ne fonctionne pas. Ce sont là des éléments à prendre en compte qui revêtent une grande importance. Et aussi, comment faisons-nous les deux ? Allons-nous recourir à la fois à la radiothérapie et à des traitements systémiques ? C'est précisément là qu'une approche multidisciplinaire s'impose.

Et sur ce, mon temps est écoulé. J'espère vous avoir donné matière à réflexion. Merci de nous avoir écoutés.