



UNIVERSITÉ DE  
SHERBROOKE

# La chimiothérapie intra- artérielle pour les néoplasies du système nerveux central

Karine Massicotte-Tisluck, résidente 3 en radiologie diagnostique

Dr Gérald Gahide, angioradiologiste

Remerciements à Dr David Fortin, neurochirurgien



# Objectifs

- Comprendre la physiologie derrière la de chimiothérapie intra-artérielle et le bris de la barrière hémato-encéphalique
- Comprendre l'évolution de la technique
- Présenter les résultats cliniques et des complications



# Plan de présentation

- Survol des néoplasies du système nerveux central (SNC) et des défis thérapeutiques
- Historique de la chimiothérapie intra-artérielle (CIA) et du bris de la barrière hémato-encéphalique (BBHE)
- Technique et médicaments utilisés
- Résultats cliniques à Sherbrooke et dans la littérature
- Complications



# Survol des néoplasies du SNC et des défis thérapeutiques

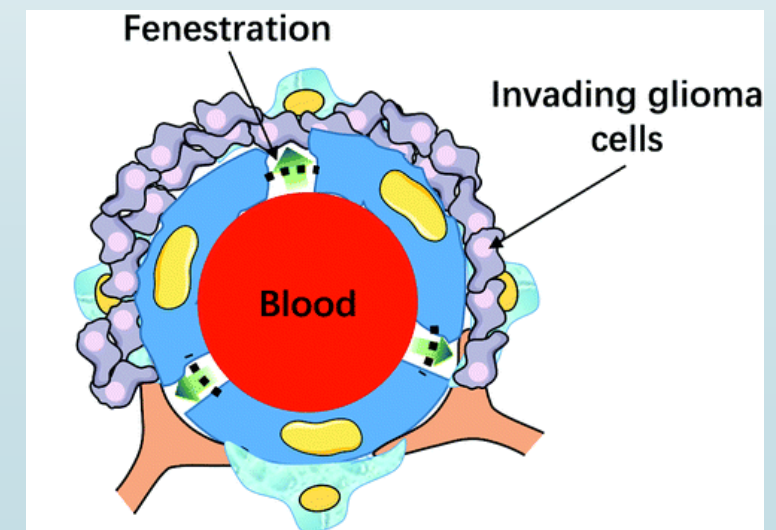
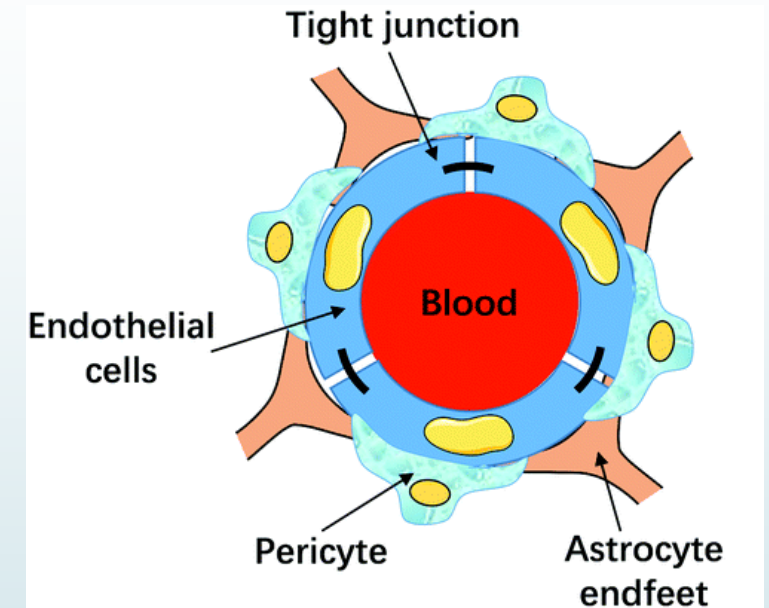


# Néoplasies du SNC et leurs défis

- ▶ Néoplasies primaires du SNC
  - ▶ Incidence adultes: 8,85 /100 000 habitants aux États-Unis
  - ▶ GBM (astrocytome grade WHO IV: le plus fréquent 3,19 /100 000)
- ▶ Traitement standard
  - ▶ Protocole Stupp (giales): chirurgie visant une résection complète, radiothérapie et chimiothérapie
  - ▶ Méthotrexate à haute dose IV avec radiothérapie (lymphomes)
- ▶ Pronostic du GBM
  - ▶ Survie à 5 ans inférieure à 10%
  - ▶ Temps moyen de survie inférieur à 2 ans
- ▶ Pauvre pronostic et mauvaise réponse aux traitements pouvant en partie être expliqués par la présence de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) et la Barrière Hémato-Tumorale (BHT)

# Néoplasies du SNC et leurs défis

- Rôle de la BHE
  - Perméabilité sélective des substance dans le système nerveux central
  - Diffusion
    - Molécule petite (< 180Da)
    - Lipophile (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, ethanol)
  - Transport actif
    - Molécules hydrophiles ou larges
- **98% des molécules médicamenteuses ne passe pas la BHE intacte**
- Astrocytomes haut grade
  - Faiblesse de la paroi des vaisseaux → accumulation de liquide interstitiel
    - Fenestrations, augmentation des espaces périvasculaires, jonctions capillaire anormale, etc



# Néoplasies du SNC et leurs défis

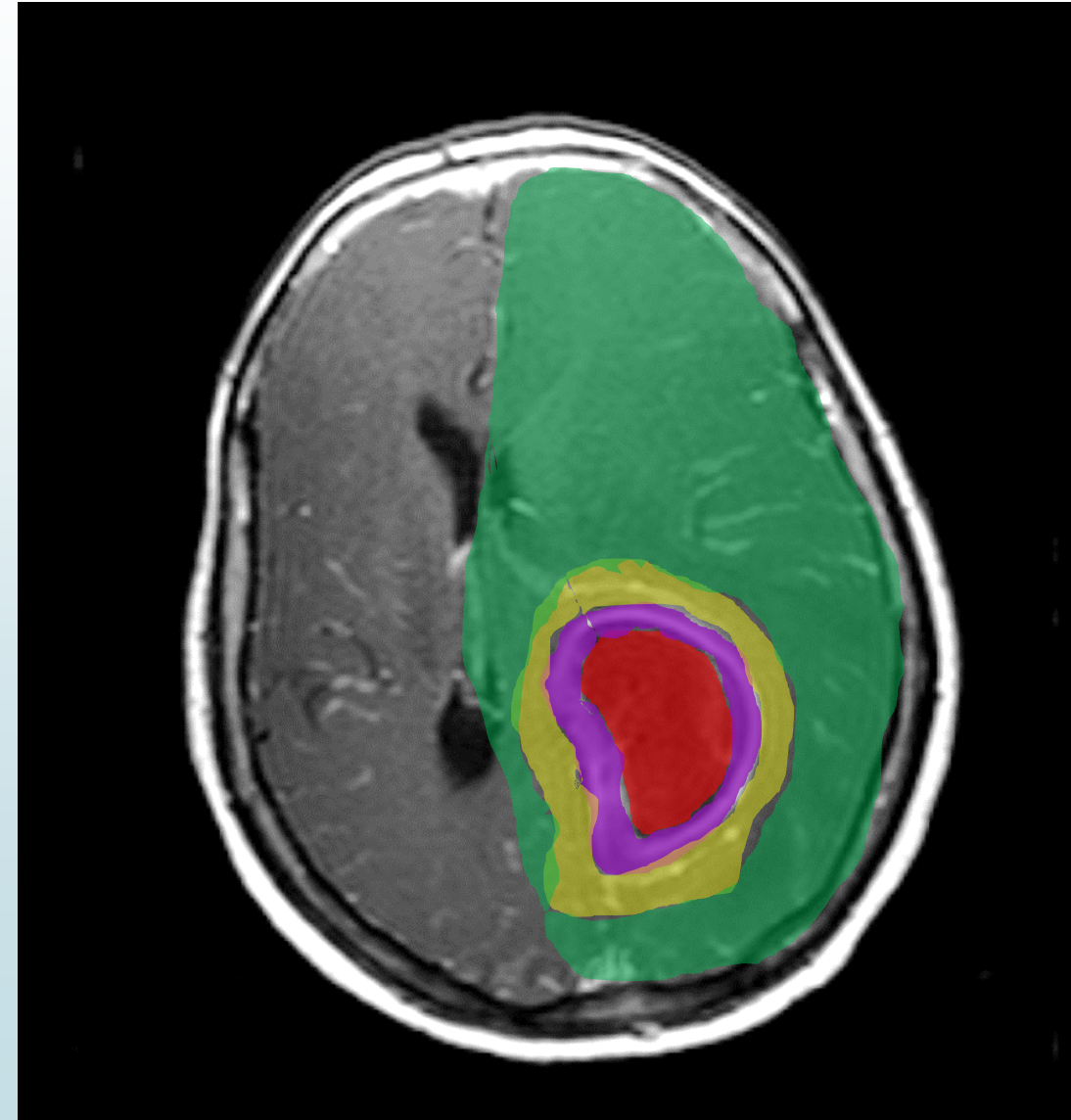
- Accumulation des médicaments dans la portion nécrotique centrale
- Nature infiltrative des tumeurs du SNC → cellules tumorales périphérique avec BHE intacte

Zone nécrotique

BHT

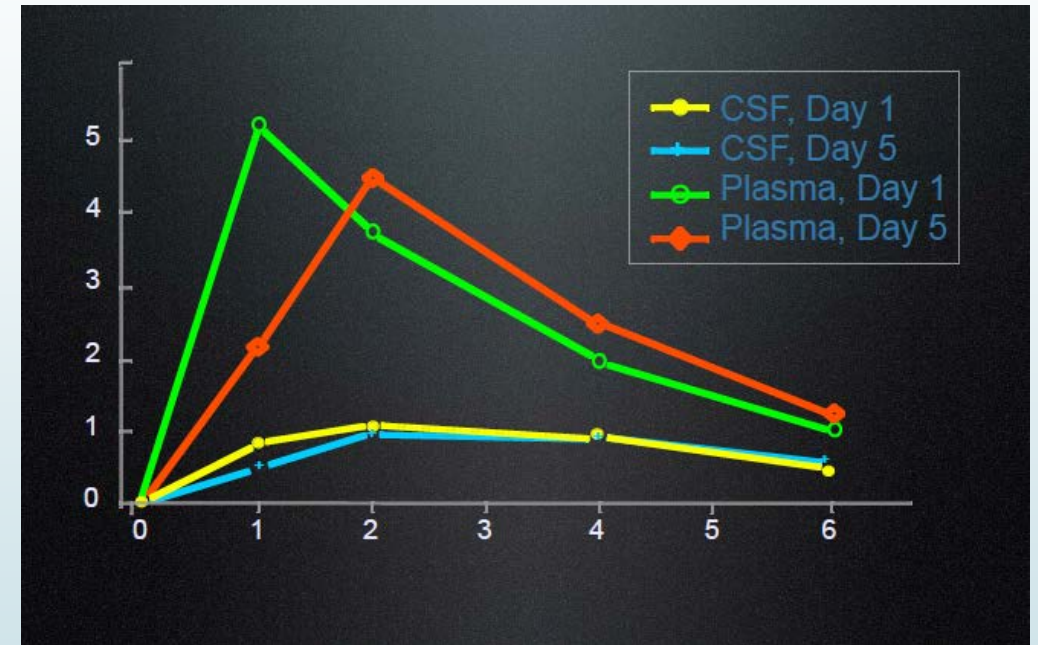
BHE anormale

BHE normale




# Néoplasies du SNC et leurs défis

- Concentration intra-tumorale des médicaments IV faible
- Friedman *et al*
  - Témzolomide pour néoplasie primaire: **LCR 20 à 30% vs concentration sérique**
  - Moins de 10% des métastases atteignent 10% de la concentration antitumorale obtenue dans les autres organes



Concentrations plasmatique vs LCR du Témzolomide IV





# Historique de la chimiothérapie intra- artérielle avec bris de la barrière hémato-encéphalique



# Historique CIA et BBHE

- Objectifs de la CIA et BBHE
  - Permettre un pic de concentration plasmatique plus élevé via un 1<sup>er</sup> passage
  - Augmente aire sous la courbe (concentration et exposition prolongée)
  - Augmente la concentration intra-tumorale



# Historique CIA et BBHE

- ▶ 1<sup>re</sup> études
  - ▶ Kloop et French dans les années 50, après la découverte de la BHE
    - ▶ Kloop: régression de tumeur chez lapin avec BBHE
    - ▶ French: ne réussit pas à le démontrer chez humain mais neurotoxicité
  - ▶ Eckman 1974
    - ▶ Plus haute concentration dans la tumeur avec CIA vs organes non ciblés

# Historique CIA et BBHE

- ▶ Rapoport et Neuwelt années 1970
  - ▶ Raffinement de la technique et analyse des effets du bris osmotique iatrogénique de la BHE
    - ▶ 1. ouverture de BHE réversible à haute osmolarité (tout ou rien)
    - ▶ 2. agent osmotique agit indépendamment des autres médicaments
    - ▶ 3. n'affecte pas perméabilité de la membrane endothéliale directement mais plutôt la perméabilité jonctions cellulaires
- ▶ Après plusieurs études, BBHE avec Mannitol est la technique privilégiée
  - ▶ Dure 30 minutes à 2h
  - ▶ Ipsilatéral au côté traité



# Historique CIA et BBHE

- ▶ Années 1980-début 1990
  - ▶ Certaines études rapportent des effets secondaires importants
    - ▶ Neurotoxicité, encéphalopathie, nécrose cérébrale et rétinopathie
  - ▶ Agents:
    - ▶ Régime à base de BCNU ou d'autres médicaments de la classe des nitrosourcées
    - ▶ Combinaison avec radiothérapie
- ▶ Depuis, protocoles de chimiothérapie ont été modifiés avec médicaments sécuritaires



# Historique CIA et BBHE

- ▶ Augmentation de concentrations intra-tumorale avec CIA et BBHE vs traitement IV démontrée par modèles sur rats avec prolongation de la survie
  - ▶ Neuwelt *et al*
    - ▶ Concentration de méthotrexate (MTX) jusqu' à **4x plus élevée dans la tumeur et 20x fois dans la région péri tumorale**
  - ▶ Schuster *et al* ainsi que Charest *et al*
    - ▶ Augmentation de **18x et 19x** de carboplatine et lipoxal™ dans les **noyaux des cellules tumorales**.
    - ▶ Augmentation du temps de survie moyen de **23,2 et 24,6 jours (IV) à 31 et 30,1 jours (CIA)**



# Historique CIA et BBHE

- ▶ Avantages du BBHE et CIA vs CIA seule
  - ▶ Burkhardt *et al*
    - ▶ Bevacizumab avec BBHE vs CIA seul permet d'obtenir concentration intra tumorale significativement supérieur
  - ▶ Drapeau *et al*
    - ▶ Témazolomide augmente 3x si CIA sans BBHE vs IV et 5x si avec BBHE



Technique et médicaments utilisés



# Régime de traitement

- Médicaments démontrés sécuritaires et efficaces pour CIA:
  - Carboplatine
  - Etoposide phosphate
  - Melphalan
  - Méthotrexate (MTX)
  - Caelyx
- 2 régimes de chimiothérapie selon type histologique:
  - Protocole à base de Carboplatine: lignée gliale, PNET et métastases
  - Protocole à base de MTX: lymphome primaire du SNC et lymphome systémique

**TABLE 1**  
**Chemotherapy Regimens Used in Conjunction with the BBBD Procedure**

Chemotherapy agents	Doses (mg/m <sup>2</sup> )
<b>Carboplatin protocol</b>	
Carboplatin i.a.	400 mg/m <sup>2</sup>
Etoposide i.v.	400 mg/m <sup>2</sup>
Cyclophosphamide i.v.	330–660 mg/m <sup>2</sup>
<b>Methotrexate protocol</b>	
Methotrexate i.a.	5000 mg
Etoposide i.v.	150 mg/m <sup>2</sup>
Cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup>

BBRD: blood brain barrier disruption; i.a.: intraarterially; i.v.: intravenously.



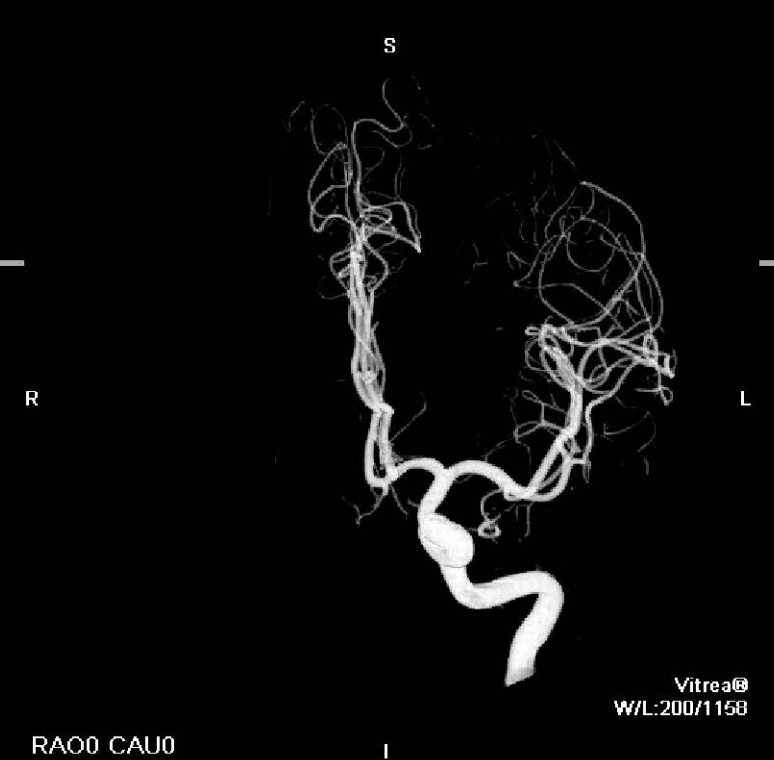
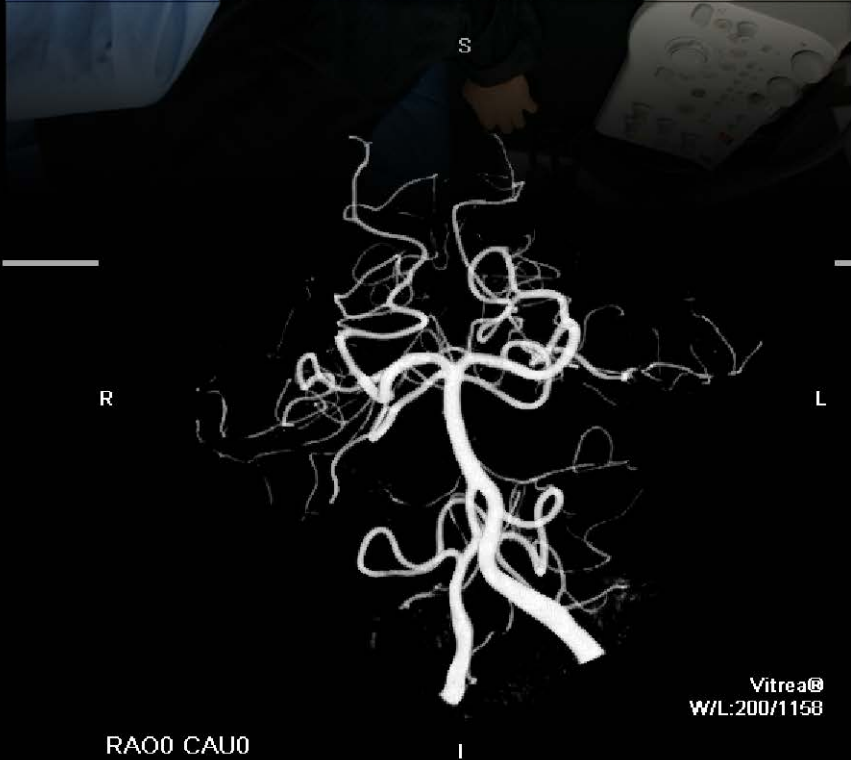
# Critères d'admissibilité (à Sherbrooke)

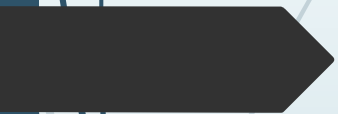
- ▶ Maladie mesurable sur TDM ou IRM C+
- ▶ KPS (Karnofsky performance score) >50
- ▶ Absence d'effet de masse significatif (citerne quadrigéminale ouverte, pas de séquestration des ventricules latéraux et absence d'herniation)
  - ▶ Contre-indication absolue
- ▶ Procédure avec BBHE amène augmentation transitoire de la pression intracrânienne
  - ▶ 1 seul territoire peut être traité à la fois
  - ▶ Certains centres font le traitement sur 2 jours afin de traiter 2 territoires



# Technique

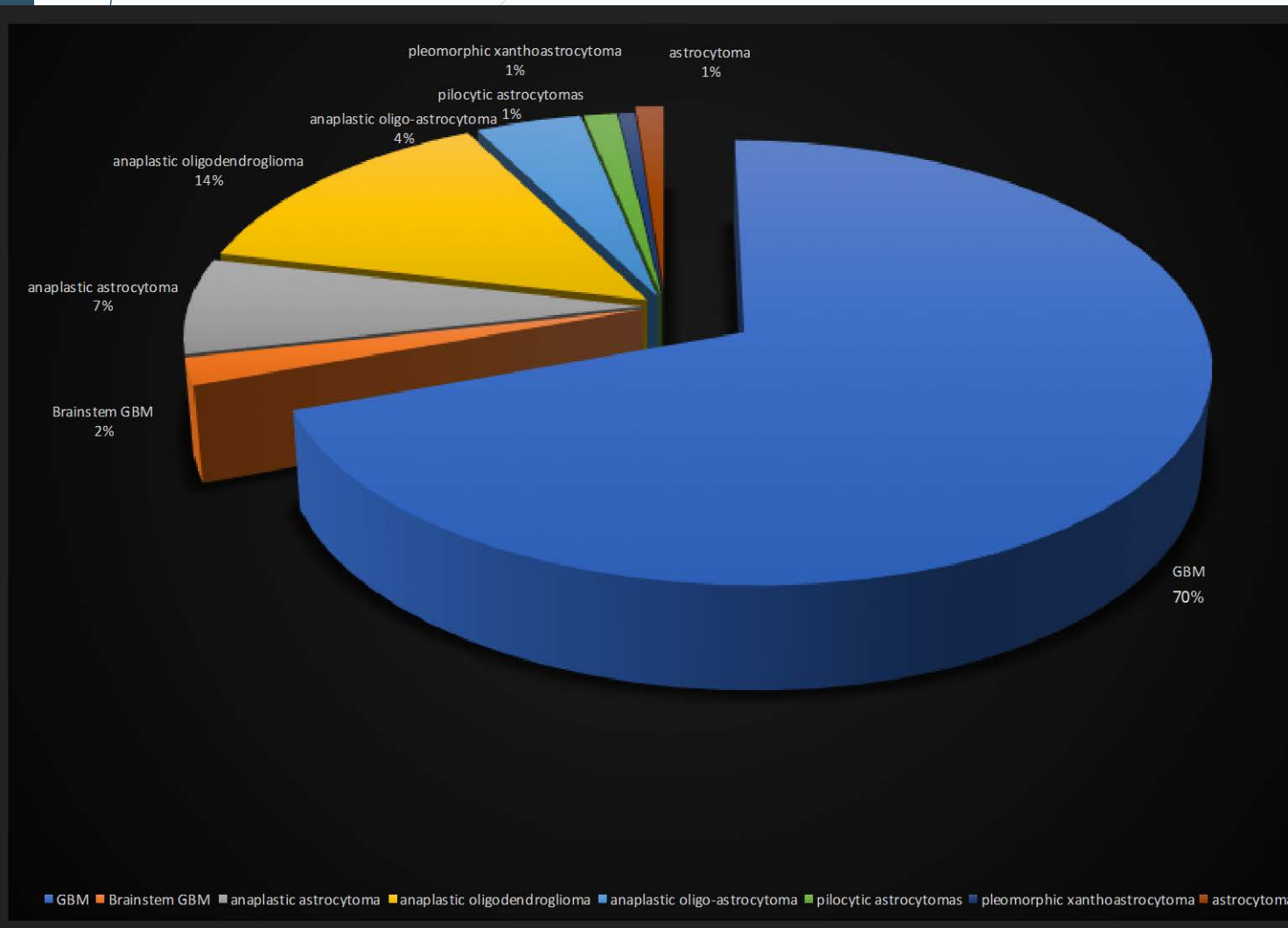
- ▶ Sous anesthésie générale
- ▶ Cathétérisme sélectif via accès fémoral percutané du principal vaisseau nourricier de la tumeur.
  - ▶ Si plusieurs vaisseaux: alternance du territoire à chaque cycle.
- ▶ Cathéter place dans les carotides internes à la hauteur de C1-C2 ou à la hauteur C5-C6 pour les vertébrales
- ▶ Confirmation du positionnement et de l'intégrité des artères par angiographie
- ▶ Détermination de la vitesse d'infusion pour le Mannitol en minimisant le reflux du contraste.
- ▶ Infusion du Mannitol à haut débit sur 30 secondes
- ▶ Revérification de l'intégrité des vaisseaux par angiographie
- ▶ Administration de la chimiothérapie à débit constant avec injecteur automatique
- ▶ Traitement aux 4 semaines (1 cycle) pour jusqu'à 12 cycles





# Résultats

# Expérience à Sherbrooke



- ▶ Entre 1999 et 2014: 722 patients
- ▶ Tumeurs gliales sur 15 ans: 463
  - ▶ 319 GBM dont 9 GBM du tronc
  - ▶ 32 Astrocytome anaplasique
  - ▶ 5 Astrocytome
  - ▶ 6 Astrocytome pilocytique
  - ▶ 62 Oligodendrogliome anaplasique
  - ▶ 19 Oligoastrocytome anaplasique
  - ▶ 3 Xanthoastrocytome pléomorphe
- ▶ Nombre de cycle
  - ▶ Médiane: 4

# Résultats tumeurs gliales

## ► Madajewicz *et al*

- 71 patients avec GBM traités par Cisplatine IA et Étoposide IA
- Réponse de 48% : 4 réponses complète (CR), 30 réponses partielles (PR)
- Effets secondaires minimes: vision floue 4,8% et crise épilepsie partielles 6%

## ► Fortin *et al*

- 51 GBM 1<sup>re</sup> ligne de traitement et 12 rechute, traités par Carboplatine IA et Melphalan IA
- Survie moyenne à partir du diagnostic initial de 23 mois et à partir en l'entrée dans l'étude 11 mois

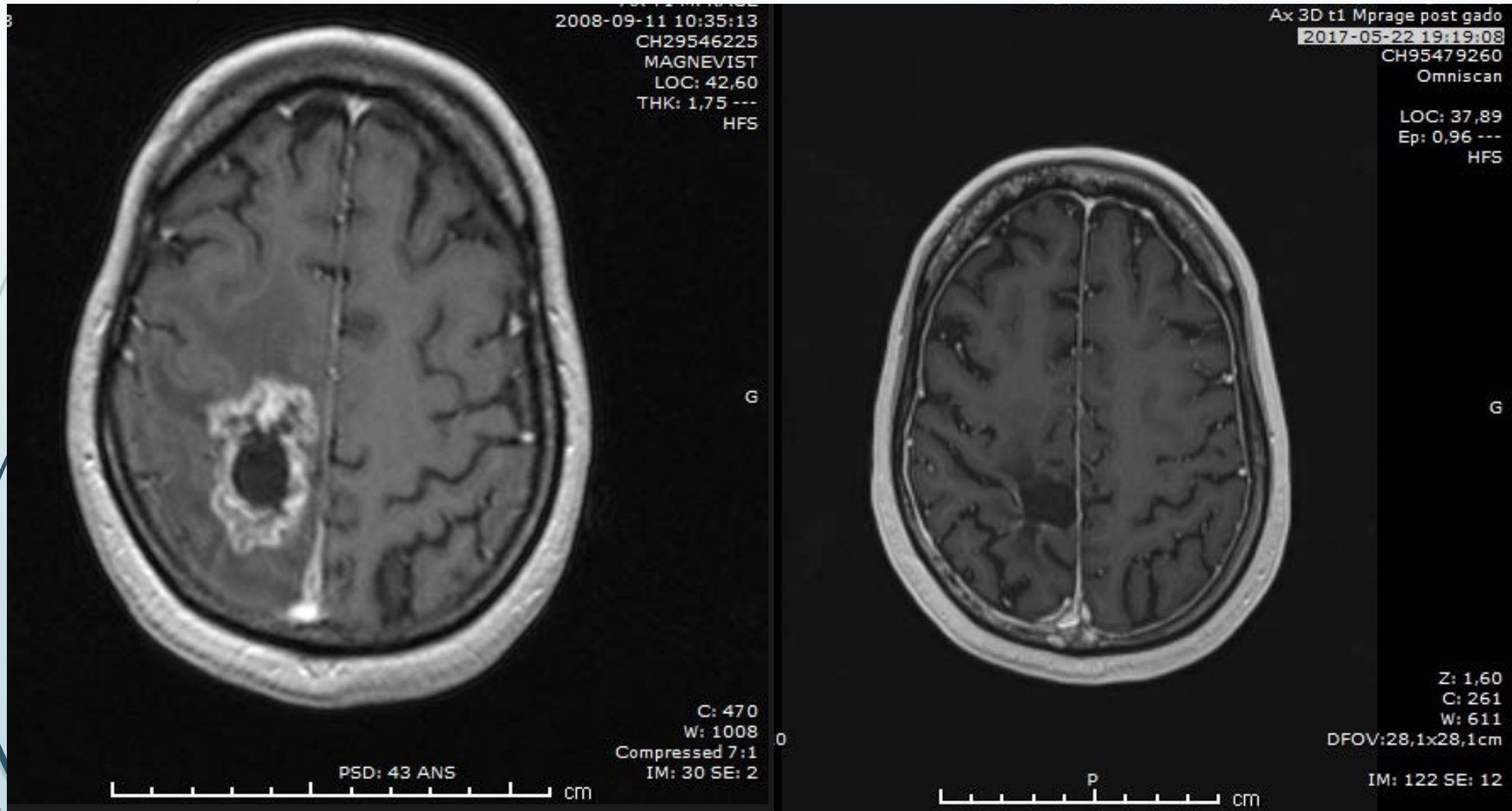
# Résultats lymphomes primaires du SNC

- ▶ *Angelov et al*
  - ▶ 149 patients traité par MTX IA et BBHE, Étoposide et Cyclophosphamide IV, sur période de 23 ans dans 4 institutions
  - ▶ **Réponse globale 81,9% avec 57,8% réponses complètes**
  - ▶ Survie moyenne 3,1 ans
    - ▶ Sous groupe <60 ans 5,2 ans
    - ▶ Sous groupe >60 ans 2,2 ans
  - ▶ Survie moyenne sans progression 1,8 ans
  - ▶ Survie sans progression à 5 ans de 52% et à 7 ans de 25%
  - ▶ 13 patients en **rémission complète après 8,5 ans** dans le groupe <60 ans
- ▶ Résultats de survie similaire aux études avec MTX haute dose IV combiné à la radiothérapie, sans les séquelles neurocognitives liées à la radiothérapie



# Exemple

GBM traité 2008-2009, suivi 2017





# Complications



# Expérience à Sherbrooke

- ▶ Entre janvier 2000 et Juin 2015
  - ▶ Total 3583 artériographies pour CIA effectuées sur 722 patients au CHUS
    - ▶ 463 tumeurs 1<sup>aire</sup> du SNC
    - ▶ 158 métastases
    - ▶ 101 lymphomes
- ▶ Données cumulées prospectivement dans le dossier clinique puis extraite via Infocentre avec des mots clés
- ▶ Révision des dossiers laboratoires pour les hépatotoxicité, anémie, neutropénie et thrombocytopénie

# Expérience à Sherbrooke

## Complications vasculaires

	Nombre d'événements (IRM ou angiographie)	Trouvailles IRM	Événements symptomatiques	Événements asymptomatiques
Dissections	5	1	0	5
Sténoses	9	2	0	9
Occlusions	3	2	2	1
Lésions hémorragiques	5	5	1	4
AVC lacunaires	38	38	20	18
AVC	6	6	4	2
Total sur 3583 procédures	66 (1,84%)	54 (1,5%)	27 (0,75%)	39 (1,08%)

# Expérience à Sherbrooke

## Convulsions per-procédures et toxicité hématologique

Convulsions per procédure	Focale (# évén)	Généralisée (# évén)	Lymphomes	Métastases	Tumeurs gliales	MTX	Carboplatin
Sur 3583 procédures	65	9	23	4	12	62	12
	74 événements (2%)		39 patients (5,4%)				

Toxicité selon NCIC	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Neutropénie	70 (9,7%)	67 (9,3%)	22 (3,1%)	21 (2,9%)	180 (24,9%)
Thrombocytopénie	43 (5,9%)	37 (5,1%)	35 (4,9%)	21 (2,9%)	136 (18,8%)
Anémie	115 (15,9%)	78 (10,8%)	25 (3,5%)	10 (1,4%)	228 (31,6%)
Total sur 722 patients	228 (31,6%)	182 (25,2%)	82 (11,4%)	52 (7,2%)	



Conclusion



# Conclusion

- ▶ Néoplasie 1aire du SNC sont des tumeurs agressives qui demeurent incurables
- ▶ La BHE est un obstacle au traitement qui peut être en partie contourné par le BBHE
- ▶ La CIA avec BBHE est une technique simple et sécuritaire qui s'ajoute à la panoplie d'option thérapeutique
- ▶ Certains des meilleurs résultats de la littérature ont été obtenus par CIA avec BBHE
- ▶ Poursuite de recherche pharmacologique nécessaire



# Bibliographie

- ▶ Angelov, L.; Doolittle, N.D.; Kraemer, D.F et al. Blood-brain barrier disruption and intra-arterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 3503-3509.
- ▶ Bellavance M-A, Blanchette M et Fortin D. Recent advances in blood-brain barrier disruption as a CNS delivery strategy, *AAPS Journal*, Vol 10, No 1, March 2008.
- ▶ Boockvar JA, Tsiouris AJ, Hofstetter CP, et al. Safety and maximum tolerated dose of superselective intraarterial cerebral infusion of bevacizumab after osmotic blood-brain barrier disruption for recurrent malignant glioma. *J Neurosurg.* 2011;114(3):624-632. doi:10.3171/2010.9.JNS101223.
- ▶ Charest G, Sanche L, Fortin D, et al. Glioblastoma treatment: bypassing the toxicity of platinum compounds by using liposomal formulation and increasing treatment efficiency with concomitant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.054
- ▶ Doolittle ND, Miner ME, Hall W a, et al. Safety and efficacy of a multicenter study using intraarterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood-brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors. *Cancer.* 2000;88(3):637-647. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(20000201)88:3<637::AID-CNCR22>3.0.CO;2-Y [pii].
- ▶ Drapeau A, Fortin D. Chemotherapy Delivery Strategies to the Central Nervous System: neither Optional nor Superfluous. *Curr Cancer Drug Targets.* 2015;15:752-768.
- ▶ Fortin D, Desjardins A, Benko A, Niyonsega T, Boudrias M. Enhanced chemotherapy delivery by intraarterial infusion and blood-brain barrier disruption in malignant brain tumors: The Sherbrooke experience. *Cancer.* 2005;103(12):2606-2615. doi:10.1002/cncr.21112.
- ▶ Fortin D, Morin PA, Belzile F, Mathieu D, Paré FM. Intra-arterial carboplatin as a salvage strategy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2014 Sep;119(2):397-403. doi: 10.1007/s11060-014-1504-4. Epub 2014 Jun 20. PubMed PMID: 24947313.
- ▶ Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2585-2597.



# Bibliographie

- Imbesi F, Marchioni E, Benericetti E, et al. A randomized phase III study: Comparison between intravenous and intraarterial ACNU administration in newly diagnosed primary glioblastomas. *Anticancer Res.* 2006;26(1 B):553-558.
- Kuitunen H, Tokola S, Siniluoto T et al. Promising treatment results with blood brain barrier disruption (BBBD) based immunochemotherapy combined with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neurooncol.* 2017 Jan;131(2):293-300.
- Li, M., Luo, Z. et al. Time-sequenced drug delivery approaches towards effective chemotherapeutic treatment of glioma, *Mater. Horiz.*, 2017,4, 977-996.
- Neuwelt, E.A.; Frenkel, E.P.; D'Agostino, A.N et al, C.I. Growth of human lung tumor in the brain of the nude rat as a model to evaluate antitumor agent delivery across the blood-brain barrier. *Cancer Res.*, 1985, 45, 2827-2833.
- Neuwelt E a, Goldman DL, Dahlborg S a, et al. Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption: prolonged survival and preservation of cognitive function. *J Clin Oncol.* 1991;9(9):1580-1590. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1875220>.
- Newton HB. Intra-Arterial Chemotherapy of Primary Brain Tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2005;(6):519-530.
- Newton, H.B.; Slivka, M.A.; Stevens, C.L.; Bourekas, E.C.; Christoforidis, G.A.; Baujan, M.A.; Chakeres, D.W. Intra-arterial carboplatin and intravenous etoposide for the treatment of recurrent and progressive non-GBM gliomas. *J. Neurooncol.*, 2002, 56, 79- 86.
- Pardridge WM. Targeting neurotherapeutic agents through the blood-brain barrier. *Arch Neurol* 2002; 59: 35-40.
- Rapoport, S.I.; Hori, M.; Klatzo, I. Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am. J. Physiol.*, 1972, 223, 323-331.
- Schuster, J.M.; Friedman, H.S.; Archer, G.E. et al. Intraarterial therapy of human glioma xenografts in athymic rats using 4-hydroperoxycyclophosphamide. *Cancer Res.*, 1993, 53, 2338-2343
- Stupp R, Mason W, van de Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996.