

# Conséquences cognitives des traitements du cancer en oncogériatrie: L'œil du radiothérapeute.

*Stratégies modernes d'irradiation encéphalique:  
Nos patients agés peuvent-ils (doivent-ils?) en bénéficier?*

---

04 MARS 2020, PARIS

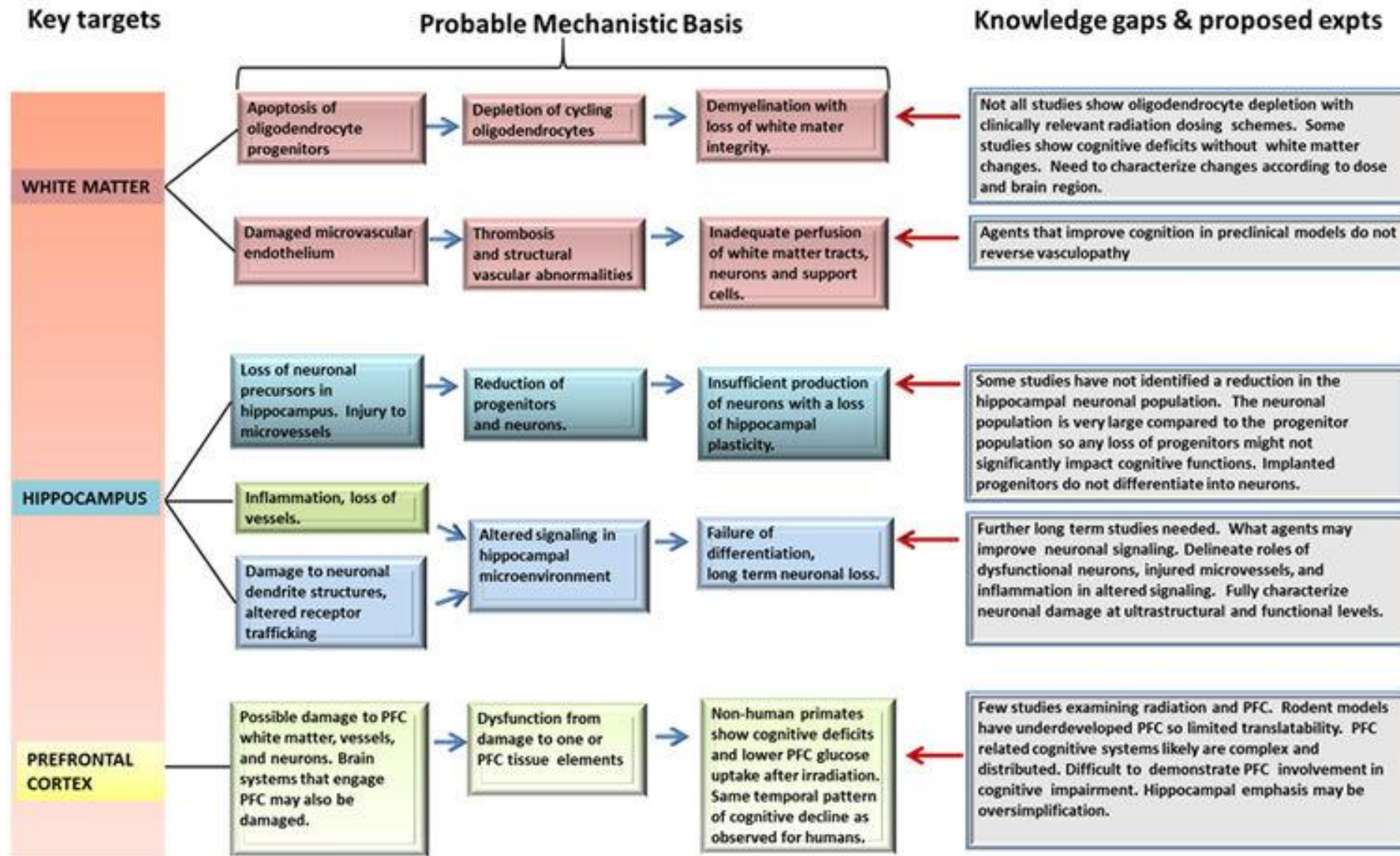
JOURNEES DIALOG UNICANCER (GERICO-UCOG)

DR P.LESUEUR (MD, PHD STUDENT)

DÉPARTEMENT DE RADIOTHÉRAPIE, CENTRE FRANÇOIS BACLESSE, CAEN

ISTCT UMR6030-CNRS, CEA, UNIVERSITÉ DE CAEN-NORMANDIE

# The Pathogenesis of Long Term Radiation Induced Cognitive Decline



# Le constat actuel: L'arsenal thérapeutique à disposition

---

- L'irradiation encéphalique in toto (WBRT) au-delà de doses supérieures à 30-35Gy, aboutit quasi systématiquement à la survenue de troubles neurocognitifs sévères (50 à 90% de toxicité à 6 mois)
- La radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT): standard dans le traitement des tumeurs primitives du cerveau.
- La radiothérapie stéréotaxique (FSRT): prépondérante dans la prise en charge des métastases cérébrales (si <3-5 lésions ou si >3-5 lésions dans un contexte particulier)
- La protonthérapie: dorénavant plus accessible, et facilement proposée dans les tumeurs primitives de bas grade ( méningiome, adénome, gliome de bas grade...)

# En regard duquel...

- ❑ Une population vieillissante.
- ❑ Demandeuse en générale de soins
- ❑ De mieux en mieux informé sur les traitements disponibles
- ❑ Des traitements systémiques de plus en plus efficaces
- ❑ Des imageries cérébrales de plus en plus fines.
- ❑ Des atteintes cérébrales détectées de plus en plus précocement (volume tumorale limité)



**Alors, Doit on proposer ces techniques modernes,  
plus couteuses économiquement et humainement, à ces patients agés?**

# Quel substrat pour répondre à cette question?

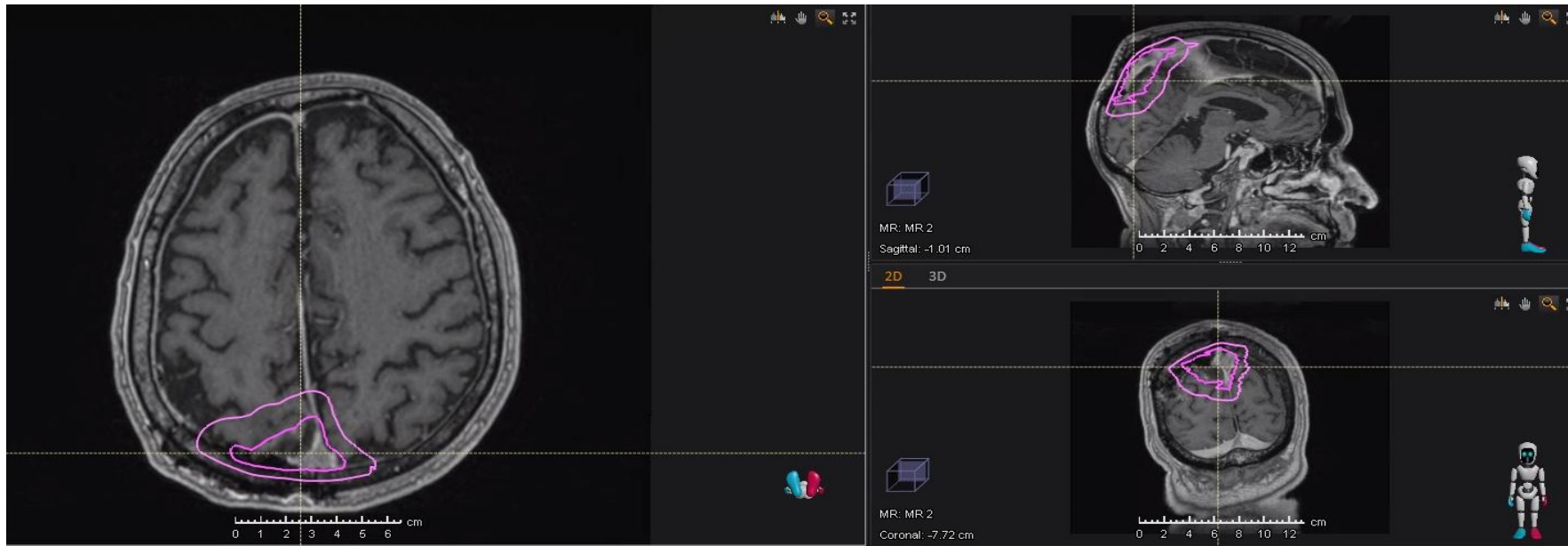
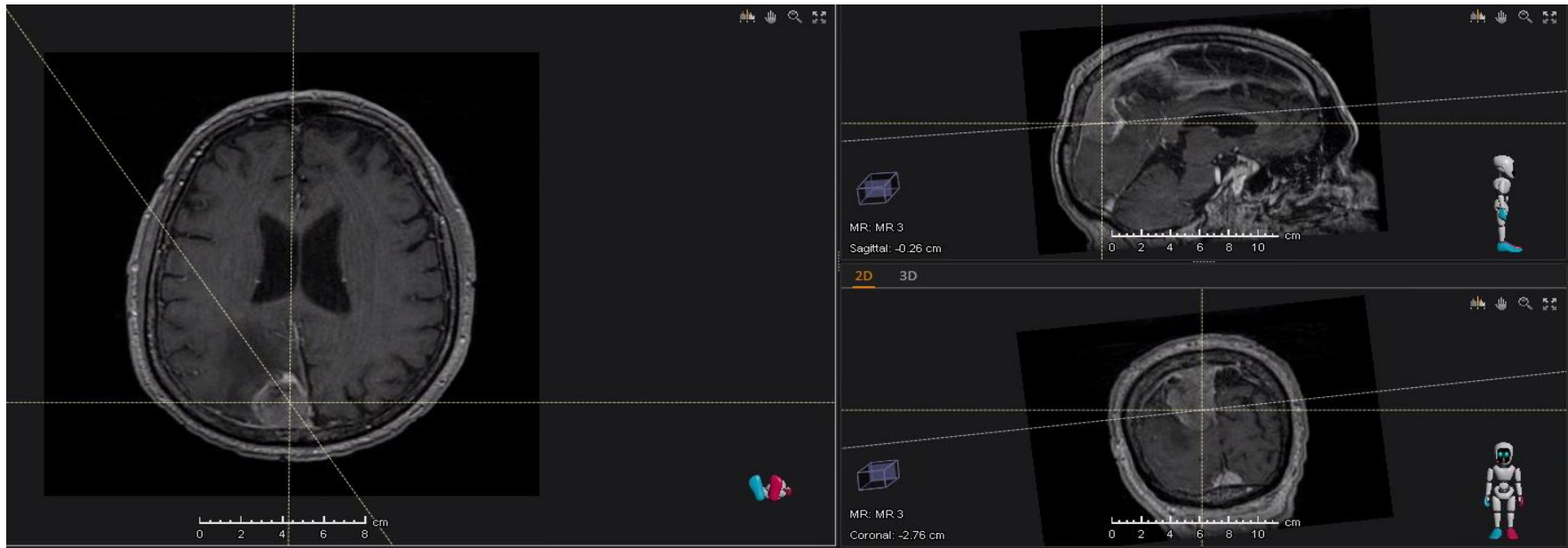
- Peu de données prospectives sur les patients âgés.
- Pas d'étude dédiée à ce sous groupe de patient.
- Données de l'adulte souvent issus d'irradiation encéphalique en totalité

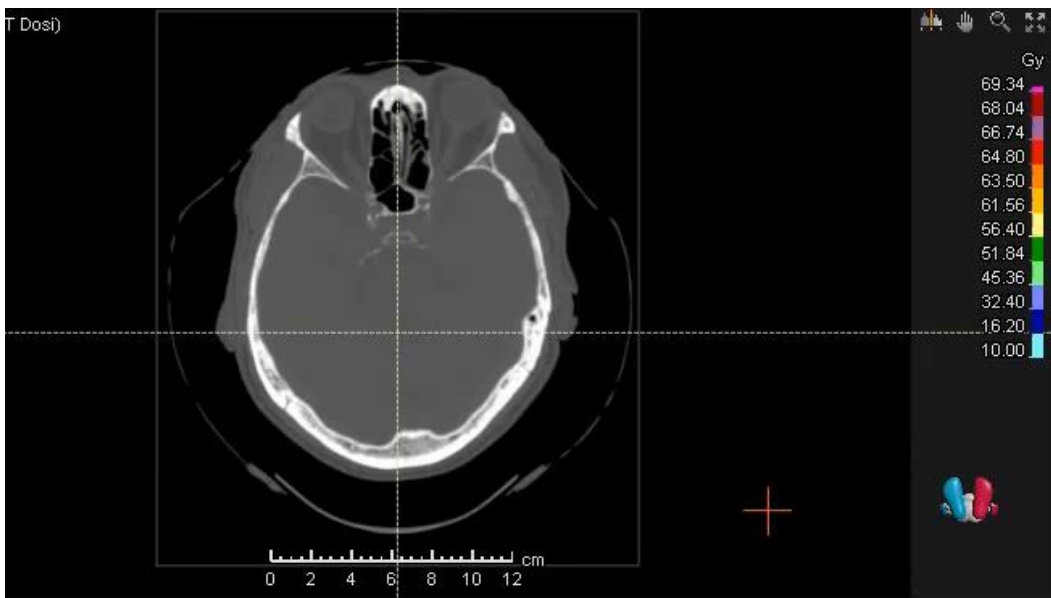


# Un exemple clinique

---

- ❑ Monsieur M, 75 ans, ancien administrateur de bien, retraité.
- ❑ Antécédents: FA, Dyslipidémie, Cancer de prostate de risque intermédiaire traité par radiochimiothérapie il y a 3 ans.
- ❑ Histoire de la maladie :
  - ❑ Août 2019: Déficit brutal du membre supérieur gauche. Découverte d'une tumeur méningée fronto pariétale droite.
  - ❑ Septembre 2019: Resection Simpson IV (envahissement du sinus veineux sagittale) Méningiome de grade III, ki67 à plus de 20%.
  - ❑ Indication à une radiothérapie adjuvante à dose élevée 60Gy minimum.
- ❑ Accès à toutes les techniques modernes et innovantes de radiothérapie



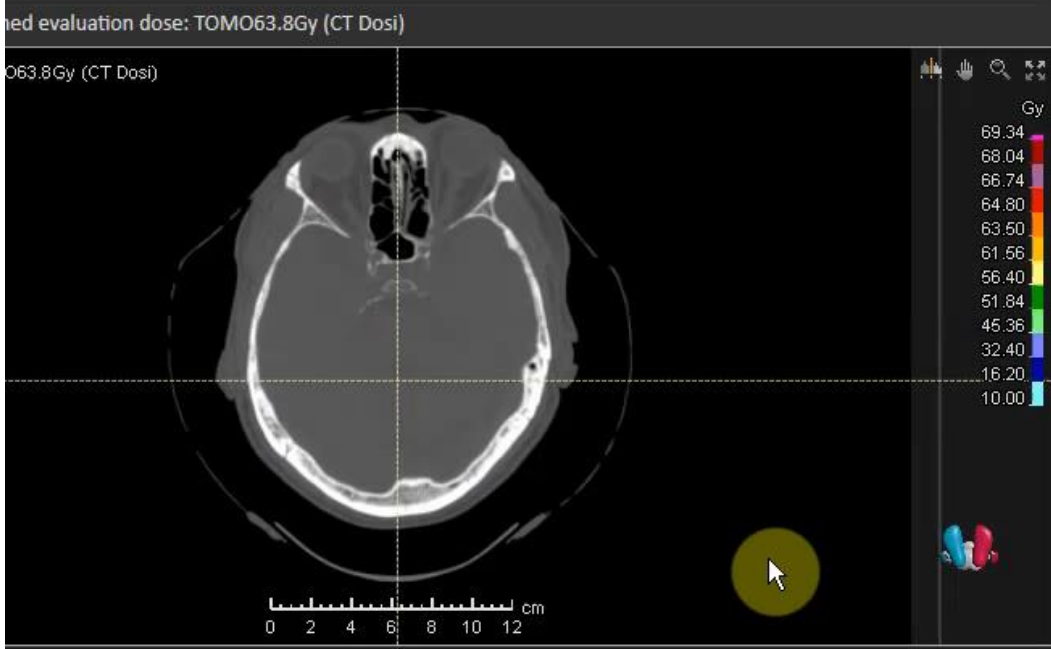


Plan protonthérapie (trait plein)

Cerveau :

- V10Gy: 14%
- V20Gy: 12%
- V30Gy: 10%

**30000 €**

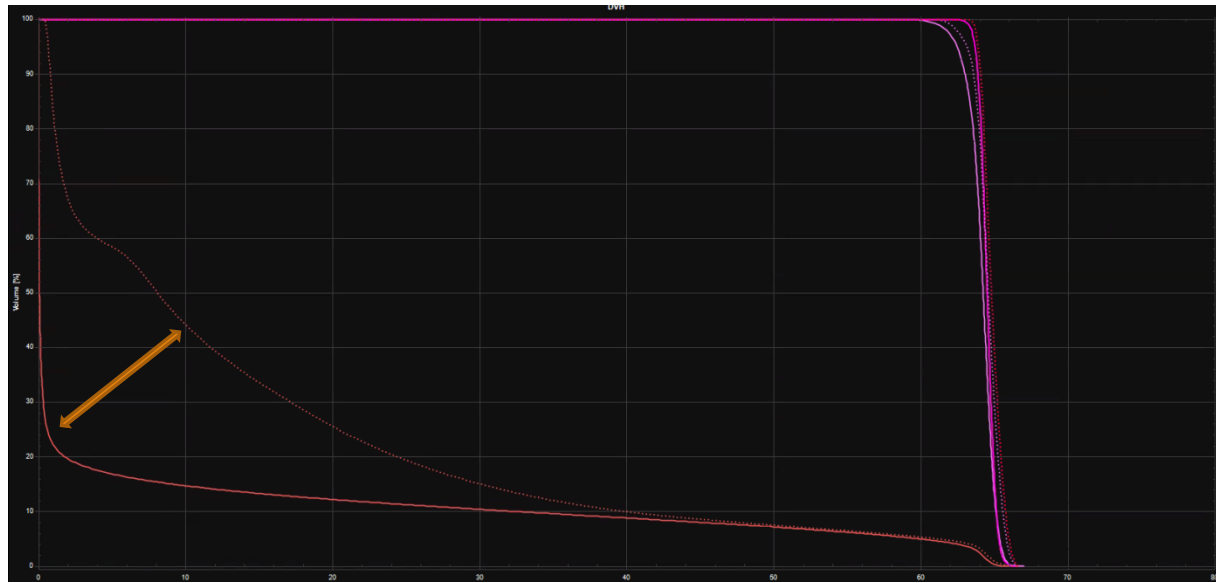


Plan tomothérapie (trait pointillé)

Cerveau :

- V10Gy: 44%
- V20Gy: 26%
- V30Gy: 15%

**10000 €**





# Deux discours, Deux points de vue

## LES « ANTI »

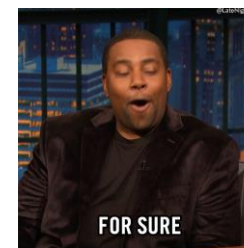


« Ton patient est trop âgé, il n'aura pas le temps de tirer de bénéfices de la radiothérapie stéréotaxique, allez fait un encéphale in toto »

« Une protonthérapie pour ton patient de 75 ans avec son méningiome? Attend ca coute 3 à 4 fois plus cher qu'une IMRT, passe-le en tomothérapie! »

➔ **Considèrent que la toxicité neurocognitive est tardive et que le patient n'aura pas temps de la développer. La cognition est un probleme de jeune!**

## LES « PRO »



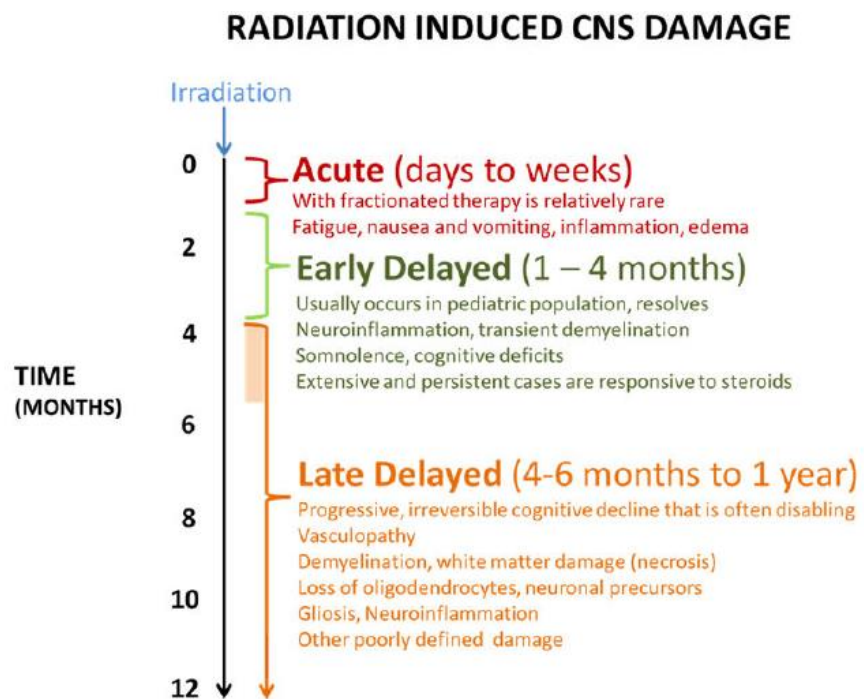
« Oui pourquoi pas, si ton patient est autonome, en bon état général... »

« L'état ou les comorbidités du patient priment sur son âge »

➔ **Considèrent que le cerveau du patient âgé est déjà fragilisé par l'âge et les comorbidités (HTA, diabète...). La radiothérapie pourrait y etre plus rapidement/ sévèrement toxique**

# Comment argumenter pour que nos patients agés bénéficient de techniques modernes d'irradiation?

## 1) Le délai de survenue des troubles cognitifs secondaires à une irradiation cérébrale est relativement court



- Dans les 1ères semaines à mois suivant l'irradiation:
  - Asthénie
  - Somnolence
  - Troubles de la mémoire

**Reversible**

- Dès 4 mois
  - Evolution biphasique
  - Radionécrose
  - Leucoencephalopathie
  - 85% des patients impactés à 6 mois après WBRT

**Irreversible**

Figure 2. Manifestations and time course of radiation induced CNS injury and cognitive decline.

# Comment argumenter pour que nos patients agés bénéficient de techniques modernes d'irradiation?

## 2) Plus l'irradiation survient à un âge avancé, plus les dommages à la substance blanche sont importants

- L'âge entraîne naturellement une alteration de la substance blanche.

- La radiothérapie accentue fortement ce phénomène.

- Plus la radiothérapie intervient à un age avancé plus l'altération de la substance blanche sera marquée.

- L'Irradiation de patients agés accélère l'altération naturelle de la substance blanche

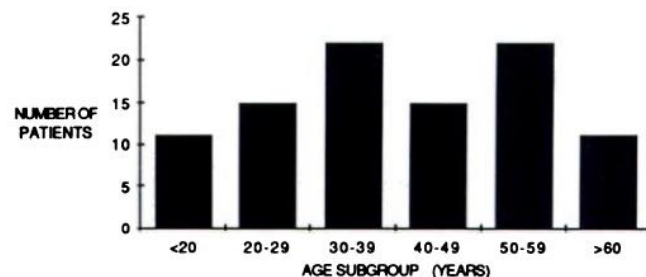


Fig. 2.—Distribution of therapeutic group into age subgroups.

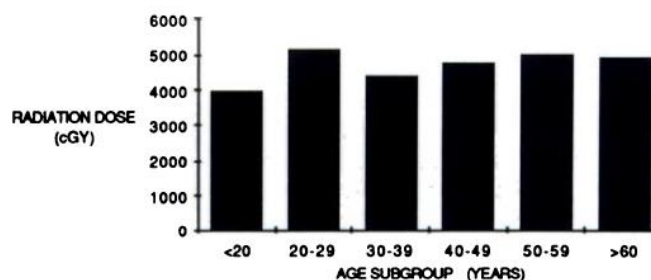


Fig. 3.—Estimated radiation dose in each age subgroup.

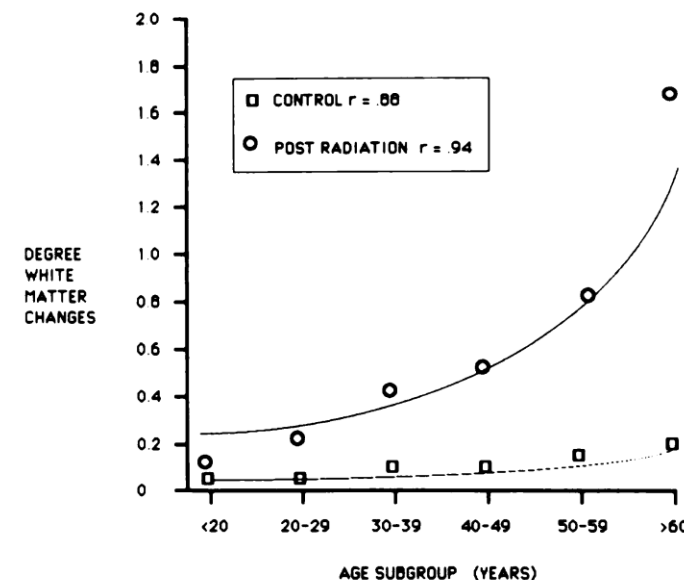


Fig. 7.—Comparison between average degree of supratentorial white-matter changes with advancing age for both therapeutic and control groups obtained from data in Table 1. Connecting curves and correlation values were computed from second-order polynomial regression analysis (see text).

# Comment argumenter pour que nos patients âgés bénéficient de techniques modernes d'irradiation?

## 3) D'autres facteurs sont bien plus prédictifs que l'âge pour la survenue de troubles neurocognitifs

- Etude retrospective issue d'un essai randomisée
- 197 patients avec un bilan neurocognitifs à 6 mois d'une radiothérapie encéphalique
- Partielle ou totale, >30Gy, sans traitement systémique en cours ni récidence.
- 66% des patients avec un « mild cognitive impairment », 10% avec une « démence possible »
  
- L'âge n'a pas été identifié comme un facteur de risque de survenue de toxicité cognitive.
- Au contraire de: Niveau scolaire, revenus, activité professionnel en dehors du domicile, et performance status

# Comment argumenter pour que nos patients âgés bénéficient de techniques modernes d'irradiation?

## 4) S'appuyer sur le gain dosimétrique au niveau des structures impliquées dans la cognition

□ L'hippocampe : L'organe pour lequel les données sont les plus robustes

**Table 2** Comparison of experimental patients and healthy control individual

Characteristic	Experimental cohort (n = 18)	Healthy control cohort (n = 6)	p value
Age	Median 56 Range 19–82	Median 54 Range 32–72	0.935
Sex	Male: 10 (55.6%) Female: 8 (44.4%)	Male: 3 (50.0%) Female: 3 (50.0%)	0.590
Years of education	Mean 16.0 Range 12–20	Mean 14.3 Range 12–18	0.155
Dominant handedness	Right: 17 (94.4%) Left: 1 (5.6%)	Right: 5 (83.3%) Left: 1 (16.7%)	0.394
Tumor type	Vestibular schwannoma: 9 (50.0%) Meningioma: 3 (16.7%) Low-grade glioma: 4 (22.2%) Pituitary adenoma: 2 (11.1%)	N/A	
Planning target volume (cc)	Median 10.1 Range 1.2–316.7		

Chi-squared statistics was used for categoric factors, and analysis of variance was used for continuous factors.

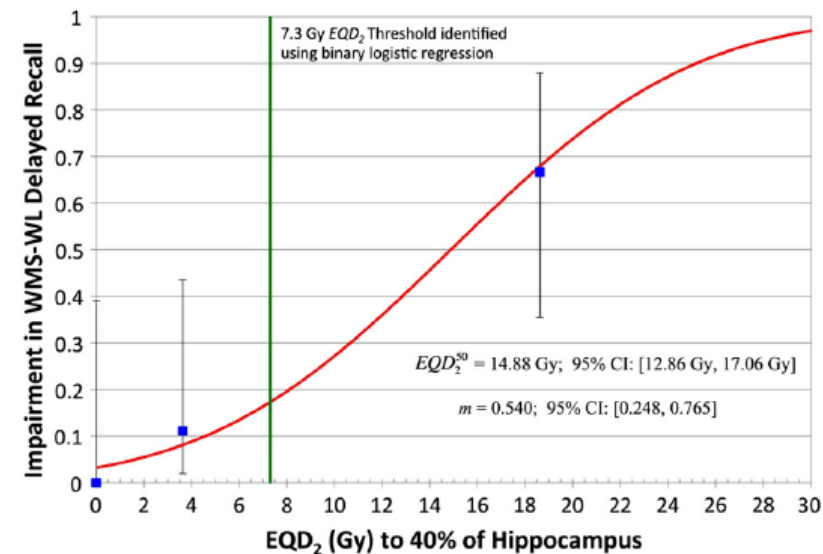
**Table 1** Neurocognitive test battery administered at baseline and 18 months follow-up to all 18 experimental patients and 6 healthy control individuals

Neurocognitive Function Test	Measure
Estimated premorbid function	
NART	Estimated premorbid intelligence
Intelligence	
WAIS Full Scale Intelligence Quotient	Adult intelligence
Language	
Boston Naming Test	Visual confrontation naming
Token Test	Language comprehension
Visual perception	
Judgment of Line Orientation	Visuospatial orientation
Facial Recognition Test	Discrimination of unfamiliar faces
Hooper Visual Organization Test	Visual integration
Memory	
Wechsler Memory Scale-III Word Lists (immediate and delayed recall)	Verbal memory
WMS-III Faces (immediate and delayed recall)	Visual memory
WMS-III Spatial Span and Letter-Number Sequencing	Working memory
Executive function	
Trail Making Test	Mental flexibility
Processing speed	
Wechsler Adult Intelligence Scale Digit Symbol and Symbol Search Tests	Cognitive and mental-motor speed
Stroop Test	Elemental cognitive processing speed

Abbreviations: NART = National Adult Reading Test; WAIS = Wechsler Adult Intelligence Test; WMS = Wechsler Memory Scale.

# Comment argumenter pour que nos patients agés bénéficient de techniques modernes d'irradiation?

- ❑ D40% hippocampes bilatéraux : < 7.3GyEQD2
- ❑ D100% < 0Gy
- ❑ Pas de valeur significative retrouvée pour les hippocampes pris séparément.
- ❑ Aucun impact de l'âge



**Table 4** Binary logistic regression analysis for risk of impairment in Wechsler Memory Scale-III Word Lists Delayed Recall at 18 months

Variable	Odds ratio	95% CI	p value
Age, y (<=50 vs. >50)	1.5	0.1–20.9	0.774
D40% of hippocampus >7.3 Gy	19.3	1.1–338.0	0.043
Age, y (<=50 vs. >50)	1.2	0.1–15.8	0.876
D100% of hippocampus >0.0 Gy	14.8	0.8–266.2	0.068

**Certes, petite série mais validation dans une étude prospective!!**

# Comment argumenter pour que nos patients agés bénéficient de techniques modernes d'irradiation?

- ❑ 113 patients. 42 évaluable à 4 mois.
- ❑ WBRT avec épargne hippocampique 30Gy, 10 fractions
- ❑ Patients avec métastases cérébrales.
- ❑ Respect de la contrainte  $D40\% < 7.3\text{Gy}$

➔ Dégradation du HVLt-R DR de seulement 7.0% (95% CI, 4.7% - 18.7%) bien inférieur au 30% historiques

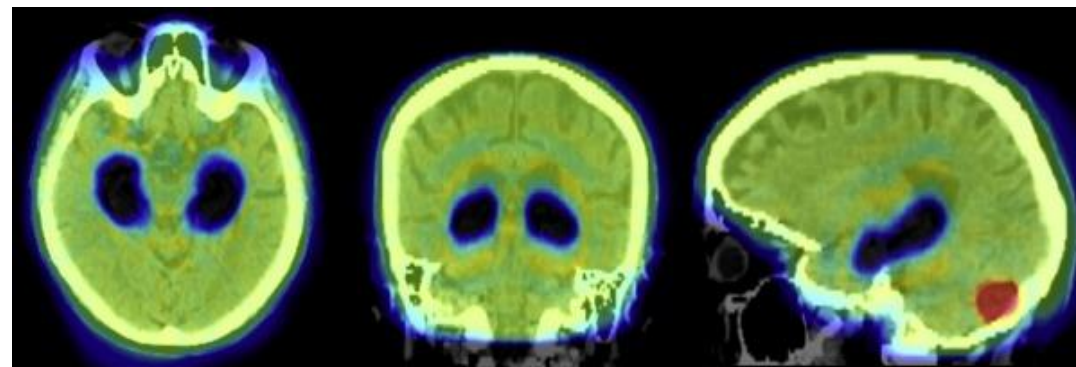
VOLUME 32 · NUMBER 34 · DECEMBER 1 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Preservation of Memory With Conformal Avoidance of the Hippocampal Neural Stem-Cell Compartment During Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases (RTOG 0933): A Phase II Multi-Institutional Trial

*Vinai Gondi, Stephanie L. Pugh, Wolfgang A. Tome, Chip Caine, Ben Corn, Andrew Kanner, Howard Rowley, Vijayananda Kundapur, Albert DeNittis, Jeffrey N. Greenspoon, Andre A. Kanski, Glenn S. Bauman, Sunjay Shah, Wenyin Shi, Merideth Wendland, Lisa Kachnic, and Minesh P. Mehta*



# Comment argumenter pour que nos patients agés bénéficient de techniques modernes d'irradiation?

- ❑ Hippocampes organes clefs dans la survenue de toxicité +++, mais encore des incertitudes
- ❑ Les seuils de doses à respecter varient en fonction des études:
  - ❑ Gondi et al :  $D40\% < 7.3\text{GyEQD2}$
  - ❑ Okoukoni et al:  $V55\text{Gy} \lllll$
  - ❑ Ma et al:  $D50\% < 22.1\text{Gy}$
  - ❑ Peiffer et al:  $V60\text{Gy} \lll$
- ❑ D'autres structures à risques sont explorées:
  - ❑ Substance blanche: Dès 15 à 35 Gy altération sur les séquences de diffusion ( $RD \nearrow$  et  $AD \searrow$ ). Altération prédictives d'une dégradation de la mémoire verbale retardée. (Chapman *et al*, 2012 et 2016)
  - ❑ Cortex cérébrale: amincissement dépendant de la dose.
  - ❑ Zones sous ventriculaires : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02177578>



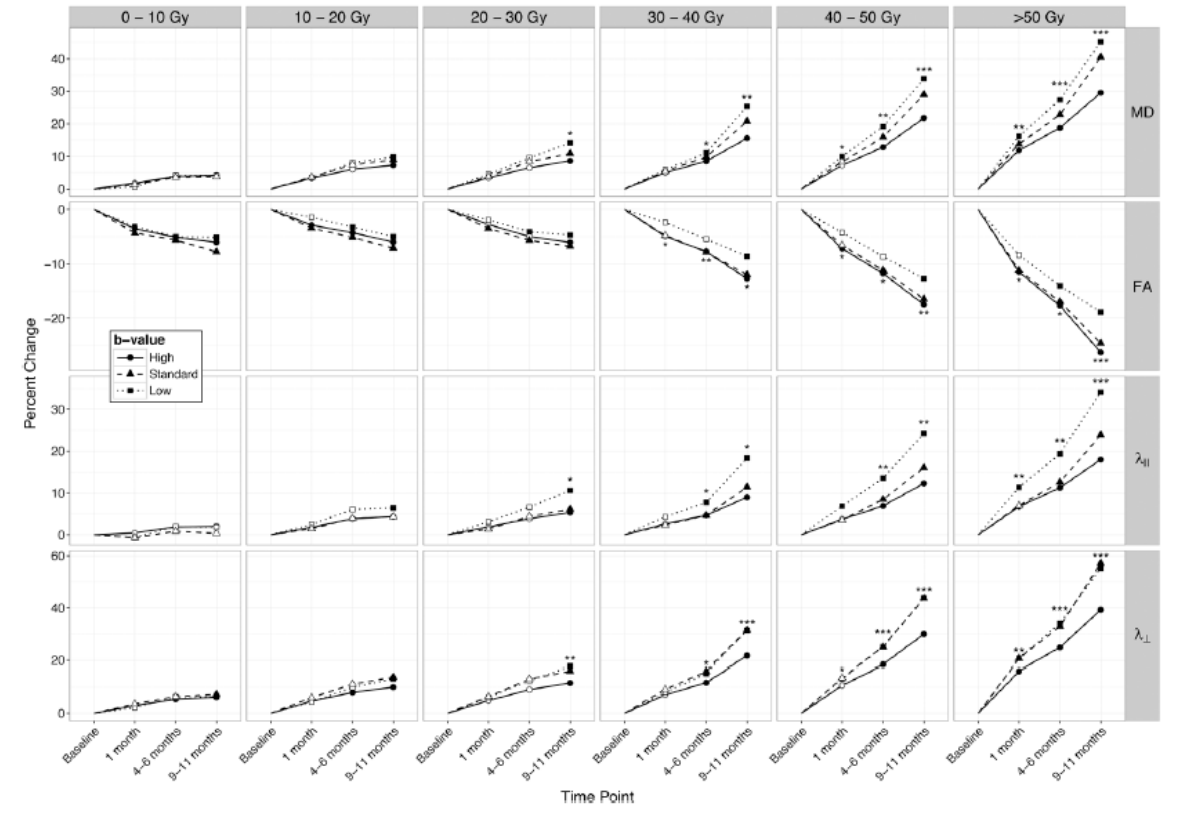
**Evaluation of the Hippocampal Normal Tissue Complication Model in a Prospective Cohort of Low Grade Glioma Patients—An Analysis Within the EORTC 22033 Clinical Trial**



# Comment argumenter pour que nos patients agés bénéficient de techniques modernes d'irradiation?

## 5) Les altérations radio induites de la substance blanche surviennent même à de faibles doses.

- ☐ Relation linéaire entre la dose et les altérations de la diffusion (MD et FA).
- ☐ Toxicité dose dépendante au niveau de la substance blanche
- ☐ Dès 10-20Gy: modification de l'imagerie
- ☐ Plus la dose est élevée plus les modifications surviennent de façon précoce.
- ☐ Dégénération axonale également associée



# CONCLUSIONS

---

- ❑ Littérature extrêmement pauvre sur cette thématique.
- ❑ A l'exclusion des AJA, l'âge n'est pas identifié comme un facteur de risque de survenue de troubles neurocognitifs après irradiation.
- ❑ Néanmoins le cerveau âgé, et notamment la substance blanche, sont probablement plus sensibles à l'irradiation.
- ❑ Pour un objectif cognitif, doivent s'appliquer chez le patient âgé, les mêmes règles que chez le patient < 70ans
- ❑ Evaluation globale du patient, et non restreinte à uniquement son âge.

# CONCLUSIONS


---

- ❑ En cas d'espérance de vie inférieur à 4-6 mois, l'impact cognitif n'est pas au premier plan, et des techniques d'irradiations conventionnelles, peuvent être proposées.
- ❑ Au delà de 6 mois, il est nécessaire de diminuer au maximum les doses à l'hippocampe, à la substance blanche, et donc privilégier des techniques modernes d'irradiation (IMRT, Stereotaxie, protonthérapie...)

CLINICAL STUDY



## Stereotactic radiosurgery in elderly patients with brain metastases: comparison with non-elderly patients using database of a multi-institutional prospective observational study (JLGK0901-Elderly)

Yoshinori Higuchi<sup>1</sup> · Masaaki Yamamoto<sup>2</sup>  · Toru Serizawa<sup>3</sup> · Yasunori Sato<sup>4</sup> · Takashi Shuto<sup>5</sup> · Atsuya Akabane<sup>6</sup> · Hidefumi Jokura<sup>7</sup> · Shoji Yomo<sup>8</sup> · Osamu Nagano<sup>9</sup> · Jun Kawagishi<sup>7</sup> · Kazuhiro Yamanaka<sup>10</sup> · Hidefumi Aoyama<sup>11</sup>

Received: 24 May 2019 / Accepted: 13 July 2019  
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

- ❑ Données issues de l'énorme cohorte japonaise de Yamamoto.
- ❑ Comparaison outcomes patients > 65 ans vs <65 ans ( 600 patients dans chaque bras)
- ❑ OS 10.3 vs 14.3 months, (HR 1.380, 95% CI 1.218–1.563, p < 0.0001).
- ❑ Aucune différence sur tous les autres objectifs secondaires dont : Taux de leucoencéphalopathie, détérioration neurologique, diminution du score MMSE

# Propositions et avenir

- Construire des études dédiées aux populations âgées
- A défaut construire des cohortes prospectives
- Faciliter l'accès aux neuropsychologues
- A défaut former du personnel en mesure de faire passer les bilan.
- Construire des modèles prédictifs
- Explorer d'autres structures à risque
- Etablir des batteries standardisées pour le patient âgé?
- Prendre en compte la fatigue

