



HAL
open science

Étude de vie réelle évaluant l'impact sur la survie globale de l'immunothérapie en 1ère ligne dans le CBNPC non épidermoïde sans addictions oncogéniques avec métastases cérébrales au diagnostic

Benoît Nigen

► To cite this version:

Benoît Nigen. Étude de vie réelle évaluant l'impact sur la survie globale de l'immunothérapie en 1ère ligne dans le CBNPC non épidermoïde sans addictions oncogéniques avec métastases cérébrales au diagnostic. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03921217

HAL Id: dumas-03921217

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03921217>

Submitted on 3 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Pneumologie

Par

Benoît NIGEN

Né le 27 février 1994 à Carhaix-Plouguer

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2022

Étude de vie réelle évaluant l'impact sur la survie globale de l'immunothérapie en 1^{ère} ligne dans le CBNPC non épidermoïde sans addictions oncogéniques avec métastases cérébrales au diagnostic

Président du Jury : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Directrice de thèse : Madame le Docteur Elvire PONS-TOSTIVINT

Autres membres du jury :
Monsieur le Professeur Stéphane SUPIOT
Monsieur le Docteur François THILLAYS
Monsieur le Docteur Thierry PIGEANNE

Remerciements

A mon Président de jury et chef de service, le Professeur François-Xavier Blanc,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Je vous remercie pour votre accompagnement, votre disponibilité, vos conseils et votre soutien permanent tout au long de mon internat.

A ma Directrice de thèse, le Dr Elvire Pons-Tostivint,

Tu m'as encadré de façon remarquable pendant ces mois de travail. Je te remercie pour tous les conseils que tu m'as apportés au cours de celui-ci, ainsi que pour ta disponibilité et tes encouragements.

Aux autres membres de mon jury, qui m'honorent de leur présence :

Le Professeur Stéphane Supiot, je vous remercie pour votre accueil chaleureux dans le service de radiothérapie à l'institut de cancérologie de l'ouest. Vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury.

Le Docteur François Thillays, avec qui j'ai pu travailler conjointement lors de mon stage en radiothérapie : je vous remercie pour votre compagnonnage au cours de ce stage, vous m'avez énormément apporté en connaissances pratiques et théoriques, et votre exercice de la médecine est une vraie inspiration au quotidien.

Le Docteur Thierry Pigeanne, qui m'a chaleureusement accueilli dans le service de pneumologie aux Sables d'Olonne en début d'internat : Je te remercie pour tout ce que tu as pu m'apporter sur le plan professionnel et personnel : tu es pour moi un mentor.

Ce travail est aussi l'occasion de remercier le **Docteur Guillaume Herbreteau, médecin biologiste**, pour avoir été disponible pour répondre à mes questions concernant les modalités pratiques de réalisation des techniques de biologie moléculaire.

Je remercie également **Monsieur Thomas Goronflot, épidémiologiste et statisticien au CHU de Nantes** pour sa disponibilité et son temps accordé à notre travail pour la partie statistique.

A toute l'équipe de pneumologie de Nantes avec qui j'ai partagé ces années d'internat : c'est un grand plaisir d'avoir intégré cette belle famille !

A tous les chefs de chaque unité dans lesquelles j'ai pu travailler (pneumologie Sud, pneumologie Est, UTT, soins intensifs et continus de pneumologie, oncologie thoracique, pneumologie aux Sables d'Olonne, le service de radiothérapie et l'ensemble des unités d'oncologie médicale du centre René Gauducheau), qui m'ont permis d'apprendre patiemment avec leur bonne humeur et leur bienveillance mon futur métier : c'est une chance pour moi d'avoir pu travailler à vos côtés.

A tous mes co-internes qui ont été présents dans les bons et les mauvais moments : cela a été un plaisir de travailler ensemble, et plusieurs d'entre vous sont maintenant bien plus que des collègues de travail, de vrais amis ! Merci aux plus grands pour avoir montré le chemin tout au long de l'internat, à ma promotion et aux plus jeunes que j'apprécie énormément.

A toutes les équipes paramédicales que j'ai rencontrées (pneumologie, Sables d'Olonne, oncologie thoracique, institut de cancérologie de l'ouest) : un grand merci à vous pour tout le travail que vous effectuez au quotidien et votre énergie positive. Vous m'avez beaucoup apporté humainement ainsi que dans la formation pratique de mon métier. La qualité de nos échanges a été et restera une préoccupation essentielle dans mon travail.

À toute ma famille qui a toujours été mon premier soutien : merci à mes parents pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises, votre amour et votre générosité : je vous suis extrêmement reconnaissant. A mes sœurs, Sophie et Isabelle, mon beau-frère Thomas, pour tout ce que l'on partage et parce qu'avec vous tout est tellement intuitif : j'ai de la chance de vous avoir.

A mes grands-parents qui ont toujours eu le souci de rendre heureux leurs petits-enfants.

A toi grand-père, parti cette année, qui suivait mon parcours avec intérêt.

A tout le reste de ma famille pour qui j'ai beaucoup d'affection (oncles, tantes, cousins et cousines).

A tous mes amis : ceux du lycée, tous les « cotos » de la faculté de médecine de Brest, toutes les personnes que j'ai pu rencontrer depuis mon arrivée à Nantes (les co-internes de pneumologie, de radiothérapie et d'oncologie, les sablais, la team tennis, les internes du 1^{er} semestre à Laennec, et tous les autres) : c'est une chance incroyable d'être si bien entouré au quotidien.

A mes colocataires : Gaëtan d'abord, puis Laurent et Noémie : quel plaisir d'avoir été à vos côtés durant ces années d'internat : votre bonne humeur quotidienne, vos talents culinaires et toutes nos conversations resteront pour moi des excellents souvenirs de mon internat.

Abréviations

ADK : Adénocarcinome

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

ANOCEF : Association des neuro-oncologues d'expression française

ASCO : American society of clinical oncology

BRAF : V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CHU : Centre hospitalier universitaire

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CT : Chimiothérapie

CT-IO : Chimiothérapie + immunothérapie

CTLA-4 : Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

EANO : European association of neuro-oncology

EGFR : Epidermal growth factor receptor

ESMO : European society for medical oncology

FISH : Fluorescence in situ hybridization

FIVA : Fond d'indemnisation des victimes de l'amiante

GNEDS : Groupe nantais d'éthique dans le domaine de la santé

HAS : Haute autorité de santé

HR : Hazard ratio

HTIC : Hypertension intracrânienne

ICI : Immune checkpoint inhibitors

ICO : Institut René Gauducheau

IET : Irradiation de l'encéphale en totalité

INCa : Institut national du cancer

IO : Immunothérapie

IQR : Interquartile

IRM : Imagerie par résonance magnétique

KPS : Karnofsky performance status ou index de Karnofsky

KRAS : V-Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog

Lung-molGPA : Lung-molecular-graded prognostic assessment

NA : Non atteinte

NGS : Next generation sequencing

NOS : Not otherwise specified

OMS : Organisation mondiale de la santé

PD-1 : Programmed cell death protein 1

PD-L1 : Programmed cell death ligand 1

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

ROS1 : Ros proto-oncogene 1

RTS : Radiothérapie stéréotaxique

SSP : Survie sans progression

SG : survie globale

TCR : T-cell receptor

TCMc : Taux de contrôle de la maladie cérébrale

TNM : Classification internationale permettant de stadifier un cancer : T pour « Tumor », N pour « Nodes », M pour « Metastases »

TP53 : Tumor protein 53

TPC : Temps jusqu'à la première progression cérébrale

TPS : Tumor proportion score

TROc : Taux de réponse objective cérébrale

VEGF : Vascular endothelial growth factor

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	9
1. INTRODUCTION	10
A. Épidémiologie du cancer du poumon	10
1) Données générales	10
2) Histologie et biologie moléculaire.....	12
3) Épidémiologie des métastases cérébrales au diagnostic.....	15
B. Place de l’immunothérapie en 1^{ère} ligne dans les CBNPC	19
1) Principe d’action de l’immunothérapie.....	19
2) Avènement de l’immunothérapie en 1 ^{ère} ligne thérapeutique du CBNPC avancé	20
C. Données d’efficacité de l’immunothérapie chez les patients porteurs d’un CBNPC avec métastases cérébrales	26
1) Une population sous-représentée dans les essais cliniques.....	26
2) Données disponibles de vie réelle avec l’immunothérapie chez les CBNPC avec métastases cérébrales.....	28
D. Radiothérapie cérébrale et immunothérapie : toxicité/efficacité	35
1) Données sur la sécurité d’utilisation de la radiothérapie cérébrale et de l’immunothérapie	35
2) Données d’efficacité sur l’utilisation d’un traitement combiné par radiothérapie cérébrale et immunothérapie	37
E. Justification et objectifs de l’étude.....	39
2. MATERIELS et METHODES	40
A. Schéma de l’étude.....	40
B. Sélection des patients.....	40
C. Recueil des données	41
1) Données cliniques.....	41
2) Données histologiques et biologiques	42
3) Données radiologiques.....	43
4) Données thérapeutiques.....	44
5) Données de suivi.....	45
D. Critères de jugement	46

E.	Analyses statistiques	47
3.	RESULTATS	48
A.	Diagramme de flux	49
B.	Caractéristiques de la population traitée.....	49
1)	Caractéristiques générales	49
2)	Caractéristiques spécifiques au site métastatique cérébral	52
C.	Analyse comparative selon la 1 ^{ère} ligne de traitement systémique reçue	54
D.	Données de suivi	56
1)	Suivi médian	56
2)	Réponse cérébrale.....	56
3)	Site de première progression	57
4)	Temps jusqu'à la première progression cérébrale.....	58
5)	Survie sans progression	59
6)	Survie globale	61
E.	Analyse multivariée.....	62
1)	Survie sans progression et temps jusqu'à la première progression cérébrale	62
2)	Survie globale	63
F.	Analyses exploratoires	64
4.	DISCUSSION.....	69
A.	Comparaison des résultats aux données disponibles dans la littérature	69
1)	Caractéristiques épidémiologiques des patients	69
2)	Résultat principal de l'étude	70
3)	Résultats secondaires de l'étude.....	76
B.	Critiques de l'étude	79
1)	Points forts de l'étude	79
2)	Limites de l'étude	80
C.	Perspectives.....	81
5.	CONCLUSION	83
6.	BIBLIOGRAPHIE	84
7.	ANNEXES.....	95

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Données épidémiologiques issues des estimations du Globocan 2020, OMS _____	10
Figure 2 : Données épidémiologiques issues des Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 – Volume 1 – Tumeurs solides _____	11
Figure 3 : Fréquence des altérations moléculaires chez patients présentant un CBNPC avancé, retrouvées dans l'étude de Barlesi et al _____	13
Figure 4 : Fréquence des altérations moléculaires chez les patients présentant un CBNPC à un stade localisé et avancé, d'après Skoulidis et al _____	14
Figure 5 : Score Lung-molGPA : calcul (haut) et survie globale selon valeur score _____	16
Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier montrant la survie globale selon le score Lung-molGPA pour les patients présentant un CBNPC (adénocarcinome à gauche, non adénocarcinome à droite), d'après Sperduto et al _____	17
Figure 7 : Schéma illustrant le mécanisme d'action des ICI (anti-CTLA-4, anti-PD1 et PD-L1), d'après Desnoyer et al _____	20
Figure 8 : Algorithme des traitements remboursés en France en 1 ^{ère} ligne pour les patients porteurs d'un CBNPC sans addiction oncogénique, adapté d'après M. Perol et al _____	25
Figure 9 : TROc chez patients présentant des métastases cérébrales non traitées, avec traitement systémique par immunothérapie seule, d'après Loiola de Alencar VT et al _____	31
Figure 10 : TROc chez patients recevant immunothérapie, avec comparaison des patients présentant des métastases cérébrales traitées et non traitées, d'après Loiola de Alencar VT et al _____	32
Figure 11 : Courbes de Kaplan-Meier estimant la probabilité de survie globale selon PS, statut métastases cérébrales, et l'administration de corticoïdes, d'après Nikolaj Frost et al _____	34
Figure 12 : Diagramme de flux de la population de l'étude _____	48
Figure 13 : Courbe de Kaplan-Meier pour le temps jusqu'à la 1 ^{ère} progression cérébrale selon la 1 ^{ère} ligne de traitement systémique reçue _____	59
Figure 14 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression selon la 1 ^{ère} ligne de traitement systémique reçue _____	60
Figure 15 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale selon la 1 ^{ère} ligne de traitement systémique reçue _____	61
Figure 16 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale selon le traitement local cérébral réalisé _____	65
Figure 17 : Courbes de Kaplan-Meier pour le temps jusqu'à la 1 ^{ère} progression cérébrale selon le traitement local cérébral réalisé _____	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résumé des principales indications des traitements locaux cérébraux chez les patients porteurs d'un CBNPC sans addictions oncogéniques _____	18
Tableau 2 : Études de phase 3 comparant les anti-PD (L)-1 en monothérapie en 1 ^{ère} ligne versus chimiothérapie à base de sel de platine chez des patients porteurs d'un CBNPC avancé _____	21
Tableau 3 : Principaux essais de phase 3 comparant les anti-PD(L)-1 en combinaison avec les anti-CTLA-4 versus une chimiothérapie à base de sel de platine en 1 ^{ère} ligne de traitement chez des patients porteurs d'un CBNPC avancé _____	22
Tableau 4 : Principaux essais de phase 3 évaluant les anti-PD(L)-1 en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine en 1 ^{ère} ligne chez des patients porteurs d'un CBNPC avancé _____	24
Tableau 5 : Études de phase 3 où effectifs des patients avec métastases cérébrales disponibles, évaluant un traitement par immunothérapie (+/- chimiothérapie) chez des patients porteurs d'un CBNPC _____	27
Tableau 6 : Résumé des principales caractéristiques des études rétrospectives traitant de l'efficacité de l'immunothérapie sur les métastases cérébrales, et évaluation de la réponse cérébrale chez les patients non traités localement _____	30
Tableau 7 : Principales études rétrospectives s'intéressant à l'efficacité d'un traitement combiné par radiothérapie cérébrale et immunothérapie _____	38
Tableau 8 : Liste exhaustive des gènes explorés par le panel au CHU de Nantes sur la période où un NGS a été réalisé pour les patients de l'étude _____	43
Tableau 9 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de la population de l'étude _____	51
Tableau 10 : Données descriptives spécifiques au site métastatique cérébral _____	53
Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques de la population selon le traitement de 1 ^{ère} ligne systémique reçu _____	56
Tableau 12 : Réponse clinique selon la 1 ^{ère} ligne de traitement systémique reçue _____	58
Tableau 13 : Analyse multivariée pour la survie sans progression et le temps jusqu'à la 1 ^{ère} progression cérébrale _____	63
Tableau 14 : Analyse multivariée pour la survie globale _____	64

1. INTRODUCTION

A. Épidémiologie du cancer du poumon

1) Données générales

Le cancer du poumon représente actuellement en France et dans le monde, la 1^{ère} cause de mortalité par cancer.

Dans le monde :

D'après les données du « Globocan 2020 » (OMS : Organisation mondiale de la santé), l'incidence mondiale du cancer du poumon est d'environ 2.2 millions soit 11.4% tous cancers confondus et le nombre de décès en 2020 s'élevait à 1.8 millions (18% de tous les cancers) (1).

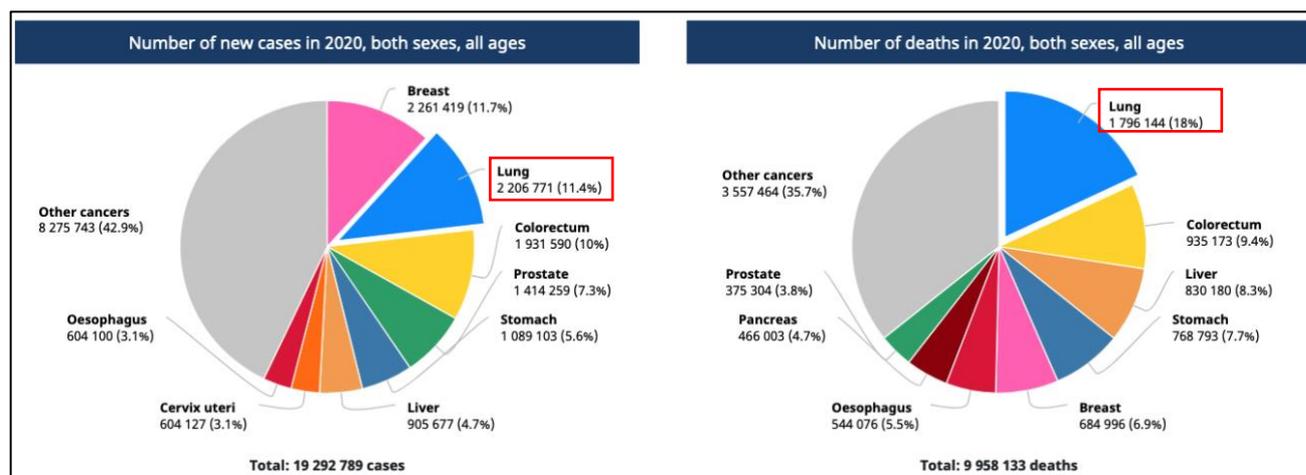


Figure 1 : Données épidémiologiques issues des estimations du Globocan 2020, OMS (1).

En France :

Selon les données épidémiologiques de l'INCa de 2018 le cancer du poumon est le 3^{ème} cancer le plus fréquent en France (après le sein et la prostate) avec 46 300 nouveaux cas par an. Il constitue la 1^{ère} cause de mortalité avec 33 100 décès. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez l'homme, 65 ans chez la femme (2).

Le fait épidémiologique marquant des dernières années est la tendance à la relative stabilité de l'incidence de cette pathologie chez l'homme, tandis que celle-ci est en constante

progression chez la femme depuis 1990 (+ 5% par an en moyenne, cf. Figure 2), cela étant essentiellement lié à l'impact retardé de l'augmentation de la consommation tabagique des femmes.

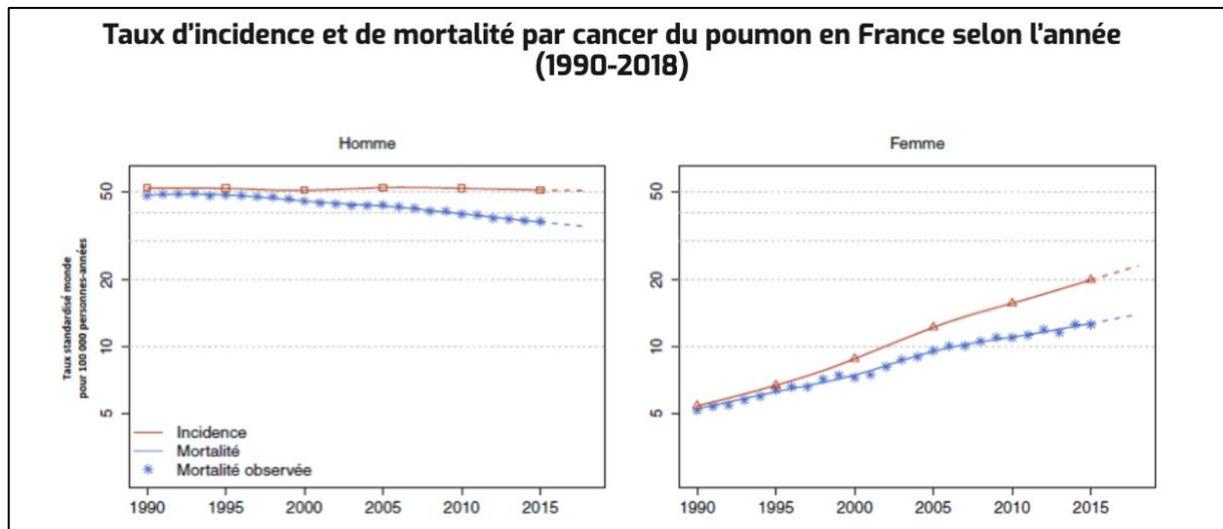


Figure 2 : Données épidémiologiques issues des Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 – Volume 1 – Tumeurs solides (2).

Le principal facteur de risque de ce cancer est le tabagisme (actif ou passif), retrouvé dans 85-90% des cas. La fraction de risque attribuable aux facteurs professionnels est estimée à 14.6% (19.3% chez l'homme, 2.3% chez la femme)(3), ce qui justifie de rechercher systématiquement une telle exposition, pouvant permettre la reconnaissance en maladie professionnelle, et dans le cadre de l'amiante, une indemnisation auprès du FIVA (4).

Actuellement, le cancer du poumon demeure un cancer de mauvais pronostic, avec une survie nette standardisée à 5 ans de 20% (24% pour les femmes, 18% pour les hommes). Cela s'explique notamment par le fait que ce cancer est majoritairement diagnostiqué à un stade avancé : en effet, seulement 25% des patients ont un diagnostic à un stade localisé (I, II, selon la classification TNM 8^{ème} édition) permettant, si le bilan préopératoire l'autorise, de proposer un traitement curatif par chirurgie. La survie à 5 ans est alors respectivement de l'ordre de 80-90% pour les stades I, et 53-60% pour les stades II (5). Parmi les 75% restants, 20% sont diagnostiqués à un stade localement avancé (stade III) et 55% à un stade d'emblée métastatique (stade IV) (6). La survie à 5 ans diminue alors respectivement entre 13-36% pour les stades III, et moins de 10% pour les stades IV.

2) Histologie et biologie moléculaire

2.1. Histologie

Il existe deux grands types histologiques : le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) et le cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPC), représentant respectivement 85 et 15% des cas au diagnostic (6). Le travail de thèse portant sur les CBNPC, seul ce sous-type sera développé. Parmi les CBNPC, on distingue selon la classification de l'OMS réactualisée en 2021 les adénocarcinomes qui représentent la majorité des patients, les carcinomes épidermoïdes ou malpighien, les carcinomes à grandes cellules, les carcinomes adénoquameux et les carcinomes sarcomatoïdes (7). Une nouvelle entité décrite est la tumeur thoracique indifférenciée SMARCA4 déficiente, dont le pronostic est mauvais avec une survie moyenne de 4-7 mois.

Comme l'ont démontré les études épidémiologiques françaises KBP-CPHG (2000, 2010, 2020) la répartition des types histologiques des CBNPC s'est considérablement modifiée sur les dernières décennies, avec une prédominance de plus en plus marquée de l'adénocarcinome au dépend du carcinome épidermoïde (8–10). Dans la cohorte française de 2020 portant sur 8998 patients, l'adénocarcinome représentait l'histologie la plus fréquente tous cancers du poumon confondus, quel que soit le stade (51.8% versus 45.4% en 2010 et 29% en 2000) (10). Il représente 60-70% des CBNPC. Les changements dans les classifications anatomopathologiques, le développement des prélèvements périphériques, et les modifications des habitudes tabagiques (utilisation de tabac blond et de filtres) sont les principales raisons expliquant cette modification (11).

L'analyse immunohistochimique effectuée sur les cellules tumorales permet de rechercher l'expression de PD-L1 (Programmed cell Death Ligand 1), ainsi qu'un réarrangement *ALK* ou *ROS1* (confirmé par FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*)), actuellement indispensable pour la prise en charge de tous les CBNPC métastatiques ou localement avancés non résecables.

2.2. Biologie moléculaire

Depuis 2006, l'Institut National du Cancer (INCa) soutient 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers, réparties sur l'ensemble du territoire (12).

En oncologie thoracique, grâce aux programmes d'analyses pangénomiques et aux progrès technologiques, de nombreuses altérations moléculaires agissant comme « *drivers* » et conférant une sensibilité à des thérapies ciblées ont été identifiées, notamment dans le cadre des CBNPC (13). Actuellement, plus d'une dizaine de cibles potentielles ont été identifiées. Ces « *drivers* » correspondent soit à des mutations activatrices de gènes (*EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *MET*, *HER2* ...), soit à des réarrangements géniques ou des translocations (*ALK*, *ROS1*, *RET*, *NRG1*, *NTRK* ...). La proportion de patients caucasiens atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique ou localement avancé et présentant une altération moléculaire ciblable est estimée à 30-40% (14).

La fréquence de ces altérations est variable en fonction des caractéristiques cliniques des patients (sexe, statut tabagique) et du statut histologique de la tumeur, comme l'a démontré l'étude princeps française de *Barlesi et al.* où la fréquence des altérations moléculaires chez plus de 17 000 patients présentant un CBNPC avancé a été répertoriée entre avril 2012 et avril 2013 (15).

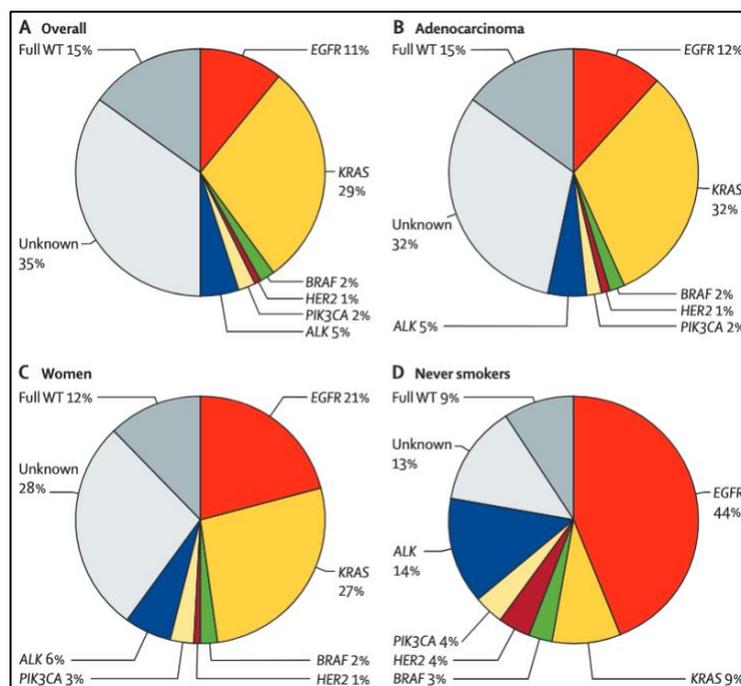


Figure 3 : Fréquence des altérations moléculaires chez patients présentant un CBNPC avancé, retrouvées dans l'étude de Barlesi et al (15).

Des études plus récentes ont également permis de déterminer la prévalence des autres altérations moléculaires pouvant être retrouvées chez les patients présentant un adénocarcinome (16–18). Dans la revue publiée par *Skoulidis et al.* les mutations de *KRAS* étaient les plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints d'un adénocarcinome métastatique (30% patients), ainsi que les mutations *EGFR* (30% : cette proportion est probablement surestimée car ces études comprenaient une proportion non négligeable de patients non-fumeurs, jusqu'à 20% de leur effectif).

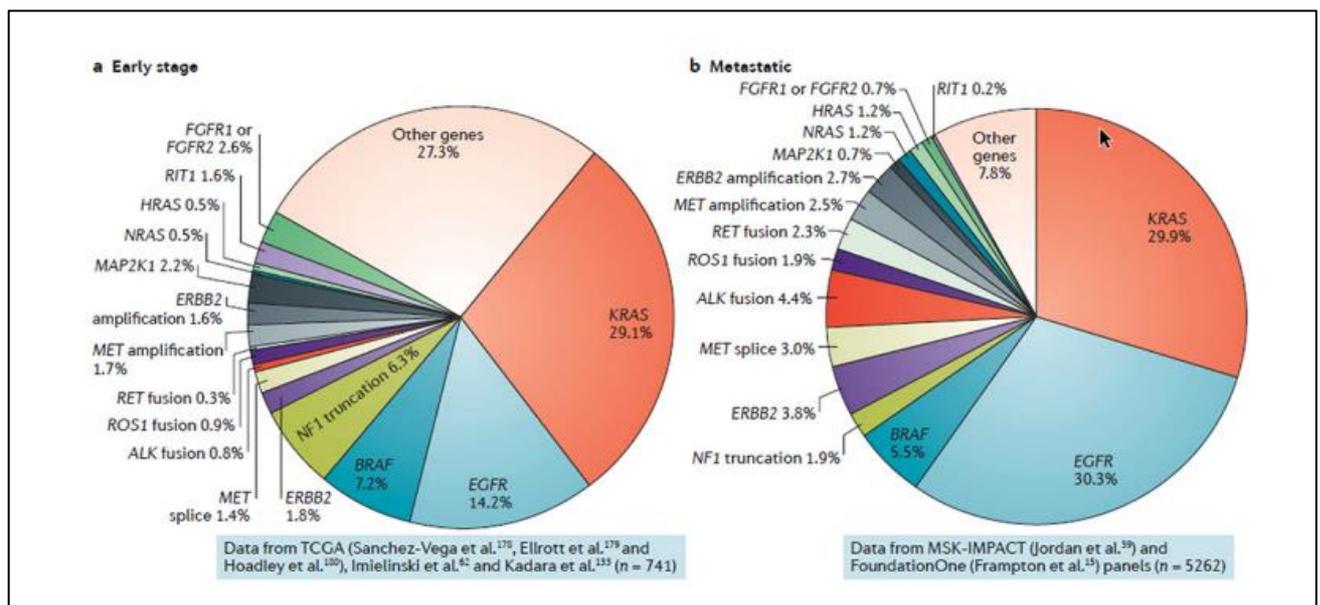


Figure 4 : Fréquence des altérations moléculaires chez les patients présentant un CBNPC à un stade localisé et avancé, d'après Skoulidis et al (18).

Leur recherche nécessite la mise en œuvre de différentes techniques de biologie moléculaire. L'arrivée du séquençage de nouvelle génération (NGS = *Next Generation Sequencing*) en 2015 a constitué un tournant technologique : cette technique permet d'identifier de façon simultanée différentes cibles thérapeutiques au cours d'une même analyse, en générant et en analysant un grand nombre de séquences nucléotidiques en parallèle (19). Sous ce terme, différents types d'analyses sont regroupées : le séquençage du génome (*Whole genome sequencing* = WGS), de l'exome (*Whole exome sequencing* = WES), du RNAseq (analyse des ARN messagers) ou de panel de gènes (quelques dizaines à quelques centaines). La sensibilité de détection des variants par la technique de NGS est de l'ordre de 5%.

En routine clinique, dans les CBNPC, c'est une analyse de petits panels de gènes qui est proposée. De nombreux kits commerciaux ont donc été développés pour permettre l'analyse des principaux hot spots de mutations de gènes potentiellement ciblables.

Actuellement la recherche d'altérations moléculaires doit être faite systématiquement dans les situations suivantes :

- CBNPC non épidermoïde de stade avancé
- CBNPC épidermoïde de stade avancé chez patients non-fumeurs (< 100 cigarettes au cours de toute la vie)
- Mutation *EGFR* chez CBNPC non épidermoïde opérés pIB, pII, pIII.

L'ESMO (European Society for Medical Oncology) recommande de rechercher parallèlement les mutations suivantes au diagnostic : mutations *EGFR*, fusions *ALK*, fusions *ROS1*, la mutation *BRAFV600E*, les mutations de *KRAS*, les fusions *NTRK*, les fusions *RET* et les mutations *MET* exon 14, celles-ci pouvant amener à initier une thérapie ciblée en 1^{ère} ligne ou en 2^{ème} ligne (14).

3) Épidémiologie des métastases cérébrales au diagnostic

Tous cancers confondus, 9 à 17% des patients développeront des métastases cérébrales (20). Ce chiffre a tendance à augmenter en raison d'une meilleure détection des lésions (performance d'imagerie et bilan plus systématique). Les cancers broncho-pulmonaires sont les tumeurs solides les plus pourvoyeuses de métastases cérébrales au cours de la vie du patient (50-60%) devant le cancer du sein (15-20%) et le mélanome (5-10%) (21-25).

Concernant le cancer broncho-pulmonaire, La fréquence d'atteinte métastatique de ce site est modulée par plusieurs facteurs, notamment cliniques (âge, stade T4 ou N2-3, présence de leucoariose), histologiques et moléculaires (26,27). L'incidence des métastases cérébrales au diagnostic chez les patients présentant un adénocarcinome pulmonaire de stade avancé est estimée à 27%. Elle est de 16% pour les carcinomes épidermoïdes et de 24% pour les CBPC (28,29). Lorsqu'elles ne sont pas présentes au diagnostic, elles apparaissent au cours du suivi dans 40-50% des cas, avec un délai médian d'apparition de 11 mois (30). L'incidence des lésions cérébrales au diagnostic est également influencée par certaines altérations moléculaires : celle-ci est de 24% en cas de mutation *EGFR* et jusqu'à 42% en cas de réarrangement *ALK* (31,32).

Ce site métastatique entraîne une importante morbi-mortalité, et est directement responsable du décès dans 50% des cas. Dans l'étude de *Sperduto et al.* la médiane de survie pour les patients atteints d'un CBNPC avec métastases cérébrales était de 7 mois (33).

Des index pronostics spécifiques ont été développés dans cette population : le score DS-GPA (Disease specific-graded prognostic assessment) a été publié en 2012 par *Sperduto et al.* à partir d'une série de 3666 patients porteurs d'un CBNPC et de 562 CBPC (données recueillies entre 1985 et 2007) (33). Un nouveau score nommé Lung-molGPA (Lung-molecular-graded prognostic assessment) a été élaboré en 2017 et réactualisé en 2020, à partir des données de 1521 patients présentant un CBNPC (données recueillies entre 2006 et 2014) (34,35). Il tient compte, en plus des données cliniques, de données de biologie moléculaire (mutation *EGFR*, réarrangement *ALK*), et permet d'estimer la survie globale des patients selon le score obtenu. Les données concernant le traitement local cérébral réalisé et le traitement systémique administré ne sont pas prises en compte dans ce score. Un score entre 0-1 est corrélé à une survie globale réduite tandis qu'un score de 3.5-4 (possible seulement en cas de mutation *EGFR* ou réarrangement *ALK*) est associé à une survie globale prolongée (cf. Figures 5 et 6).

Score	0	0,5	1
Age	≥70 ans	< 70 ans	////
KPS	< 70	80	90-100
Métastases extra crâniennes	OUI	////	NON
Nombre de MC	>4	1 à 4	////
Statut oncogénique	Pas d'altération <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i>	////	Altération <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i>

Valeur du score Lung-molGPA	Type histologique	0-1	1,5-2,5	2,5-3,5	3,5-4	Tout
Médiane de survie globale (mois)	Non ADK	5,3	9,8	12,8	NA	9,2
	ADK	6,9	13,7	26,5	46,8	15,2

Figure 5 : Score Lung-molGPA : calcul (haut) et survie globale selon valeur score, d'après le référentiel AURA (36) KPS : index de Karnofsky, MC : Métastases cérébrales, ADK : Adénocarcinome.

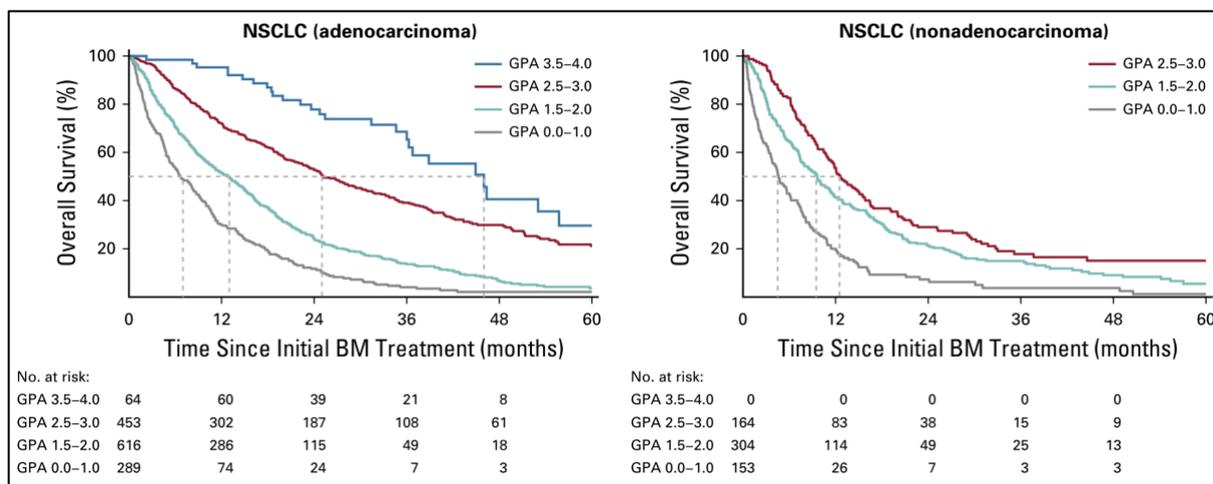


Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier montrant la survie globale selon le score Lung-molGPA pour les patients présentant un CBNPC (adénocarcinome à gauche, non adénocarcinome à droite), d'après Sperduto et al (35).

La fréquence des métastases cérébrales dans le cancer broncho-pulmonaire et leur gravité justifient la réalisation d'une imagerie cérébrale systématique lors du bilan initial. L'IRM cérébrale est préférentiellement recommandée en raison de sa meilleure sensibilité, notamment pour les lésions de moins de 5 mm (37). En pratique, l'IRM cérébrale est indispensable en cas de lésion cérébrale unique ou de métastases cérébrales multiples pour lesquelles un traitement par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique est envisagé.

Une des particularités physiologiques du cerveau est sa barrière hémato-encéphalique, constituée principalement de cellules endothéliales, des astrocytes et des péricytes. Son rôle est de protéger le cerveau contre les substances circulantes potentiellement neurotoxiques. Cette barrière physiologique restreint la pénétrance de certains composés systémiques (38). Elle participe également à la sélection des cellules tumorales pouvant pénétrer le parenchyme cérébral, ce qui explique en partie l'hétérogénéité génomique retrouvée dans certaines études entre la tumeur primitive pulmonaire et les lésions cérébrales (39,40).

En raison de ces phénomènes physiologiques et des symptômes cliniques que les lésions secondaires cérébrales peuvent engendrer, leur stratégie de prise en charge repose sur des traitements locaux (chirurgie et radiothérapie) en plus des traitements systémiques (41-45). Les indications schématiques de ces traitements sont résumées dans le Tableau 1. En pratique, toutes les situations doivent être discutées en RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire) afin de décider conjointement entre oncologues, pneumologues, radiothérapeutes et neurochirurgiens de la meilleure stratégie thérapeutique.

Le traitement systémique peut-être initié avant ou après le traitement local cérébral en fonction des situations cliniques. L'ordre de réalisation de la séquence thérapeutique dépend notamment des symptômes neurologiques, le traitement local cérébral étant habituellement priorisé en cas de symptômes (36).

<p>Exérèse chirurgicale (Monobloc si possible)</p>	<p>-Lésion unique opérable -Métastase symptomatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • (+/-) grande taille > 3 cm • (+/-) aspect nécrotique/Kystique • (+/-) localisée dans une zone à risque (ex : fosse postérieure) <p><u>Risques principaux</u> : Hémorragie, infection du site, séquelles neurologiques ou majoration d'un déficit, complications anesthésiques</p>
<p>Irradiation ciblée en conditions stéréotaxiques</p>	<p>-Nombre de lésions ≤ 4 (> 4 au cas par cas, si Lung-molGPA 3-4) -Taille ≤ 3 cm et > à 5 mm -irradiation lit opératoire après exérèse</p> <p><u>Risques principaux</u> : HTIC en aigu, Radionécrose</p>
<p>Irradiation de l'encéphale en totalité</p>	<p>-Métastases cérébrales multiples (> 4), symptomatiques -Espérance de vie > 3 mois</p> <p><u>Risques principaux</u> : HTIC en aigu, Troubles cognitifs à long terme (épargne hippocampique si techniquement et médicalement possible)</p>

Tableau 1 : Résumé des principales indications des traitements locaux cérébraux chez les patients porteurs d'un CBNPC sans addictions oncogéniques, d'après le référentiel AURA (Auvergne Rhône-Alpes), l'ANOCEF (Association des neuro-oncologues d'expression française), les recommandations de l'EANO (European association of neuro-oncology) et de l'ESMO.

B. Place de l'immunothérapie en 1^{ère} ligne dans les CBNPC

1) Principe d'action de l'immunothérapie

L'arrivée des Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI = *Immune checkpoint inhibitors*) dans l'arsenal thérapeutique a révolutionné la prise en charge de plusieurs cancers solides, dont le CBNPC. La découverte de cette avancée thérapeutique a été récompensée par l'attribution en 2018 du prix Nobel de Physiologie ou Médecine au Dr James P. Allison (travaux sur molécules CTLA-4/CD28) et au Pr Tasuku Honjo (découverte gène codant pour récepteur PD-1). Cette classe thérapeutique agit en restaurant la réponse lymphocytaire T cytotoxique spécifique de la tumeur (cf. Figure 7) (46).

1.1. Inhibiteurs de CTLA-4

Par l'intermédiaire de leur récepteur TCR (*T-cell receptor*), les lymphocytes T reconnaissent les antigènes tumoraux spécifiques présentés par les cellules présentatrices d'antigènes via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). L'expression des molécules costimulatrices B7 (CD80, CD86) et leur liaison avec la protéine CD28 permet d'induire l'activation des lymphocytes T. Peu de temps après cette activation, l'expression de CTLA-4 est régulée à la surface des cellules T. Son affinité pour B7 est plus grande que celles des autres molécules et induit un signal inhibiteur pour les lymphocytes T. Les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 (Ipilimumab et Tremelimumab) inhibent cette liaison, rétablissant ainsi l'activation des lymphocytes T (47).

1.2. Inhibiteurs de l'axe PD-1/PD-L1

La molécule PD-1 exprimée à la surface du lymphocyte T se lie aux protéines PD-L1 et PD-L2 exprimées par les cellules cancéreuses et le microenvironnement tumoral, induisant un signal inhibiteur pour le lymphocyte T. Les anticorps monoclonaux anti-PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab) et anti-PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab) bloquent cette interaction, réactivant l'action lymphocytaire T anti-tumorale (47).

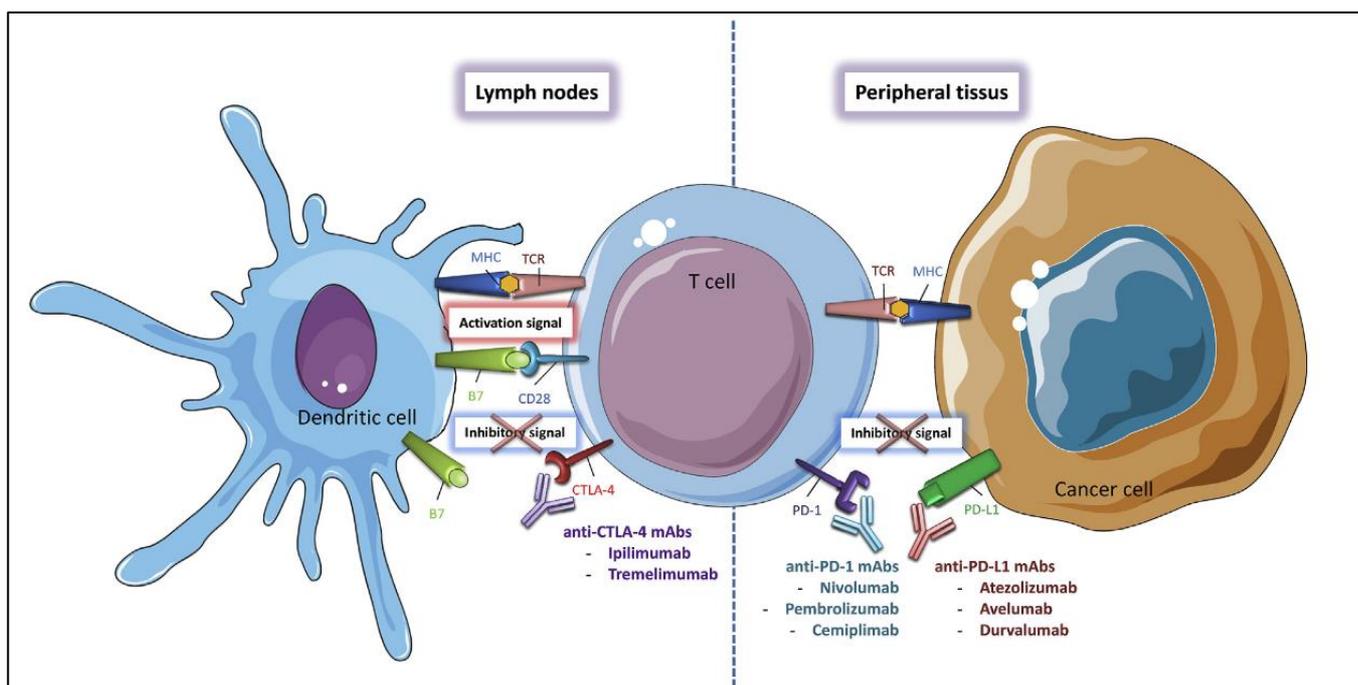


Figure 7 : Schéma illustrant le mécanisme d'action des ICI (anti-CTLA-4, anti-PD1 et PD-L1), d'après Desnoyer et al (46).

2) Avènement de l'immunothérapie en 1^{ère} ligne thérapeutique du CBNPC avancé

Les inhibiteurs de points de contrôle de la réponse immunitaire cellulaire anti-tumorale se sont avérés capables d'entraîner des réponses tumorales durables dans les CBNPC métastatiques, transformant ainsi l'algorithme de traitement des CBNPC avancés (48).

Alors que la stratégie de prise en charge reposait antérieurement sur la chimiothérapie cytotoxique (+/-) l'utilisation d'antiangiogéniques pour les CBNPC non épidermoïdes (49,50), celle-ci a dorénavant pour pierre angulaire les inhibiteurs de l'axe PD-1/PD-L1, avec comme biomarqueur décisionnel actuel le niveau d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales.

Suite au développement des anti-PD(L)-1 chez des patients antérieurement traités par chimiothérapie (2^{ème} ou 3^{ème} ligne), ayant permis de démontrer une supériorité par rapport au Docétaxel avec un doublement de la survie à 2 ans (51–54), l'immunothérapie en 1^{ère} ligne, seule ou en association avec la chimiothérapie a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques randomisés.

2.1. Développement de l'immunothérapie en monothérapie en 1^{ère} ligne

A partir des résultats de phase 1 (63), le seuil de PD-L1 exprimé dans 50% des cellules tumorales a été utilisé pour sélectionner les patients dans l'essai KEYNOTE 024 comparant le Pembrolizumab à un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine, et plus récemment dans l'essai EMPOWER Lung-1 avec le Cemiplimab. Des seuils de PD-L1 inférieurs avaient été utilisés dans d'autres études (cf. Tableau 2), avec des résultats négatifs, confirmant l'importance du niveau d'expression de ce marqueur. Sur les résultats de l'étude KEYNOTE 024, le Pembrolizumab a été validé comme standard thérapeutique de 1^{ère} ligne chez les patients avec une expression tumorale de PD-L1 \geq 50%, avec une **AMM obtenue en France le 27.01.2017 et un remboursement effectif à partir du 06.12.2017** (64).

Étude	Histologie	Traitement	N	Médiane SSP (mois)	HR pour SSP (IC 95 %)	Médiane survie (mois)	HR pour la survie (IC 95%)
Keynote 024(55,56) NEJM, 2016	CBNPC	Pembrolizumab	154	7.7	0.50 (0.39-0.65)	26.3	0.62 (0.48-0.81)
	PD-L1 \geq 50%	Chimiothérapie à base de sel de platine	151	5.5		13.4	
Keynote 042(57) Lancet, 2019	CBNPC	Pembrolizumab	299	6.5	0.85 (0.72-1.02)	20.0	0.68 (0.67-0.82)
	PD-L1 \geq 50% (Sous-groupe)	Chimiothérapie à base de sel de platine	300	6.5		12.2	
IMPower110(58,59) NEJM, 2020	CBNPC TC3 ou IC3	Atezolizumab	107	8.2	0.59 (0.43-0.81)	20.2	0.76 (0.54-1.09)
		Chimiothérapie à base de sel de platine	98	5.0		14.7	
Empower Lung 1(60) Lancet, 2021	CBNPC Fumeurs	Cemiplimab	356	6.7	0.67 (0.56-0.79)	15.8	0.72 (0.61-0.86)
	Ex-fumeurs PD-L1 \geq 50%	Chimiothérapie à base de sel de platine	354	5.3		11.0	
CheckMate 026(61) NEJM, 2017	CBNPC	Nivolumab	211	4.2	1.15 (0.91-1.45)	14.4	1.02 (0.80-1.30)
	PD-L1 \geq 1%	Chimiothérapie à base de sel de platine	212	5.9		13.7	
Mystic(62) JAMA, 2020	CBNPC	Durvalumab	163	4.7	0.87 (0.59-1.29)	16.3	0.76 (0.56-1.02)
	PD-L1 \geq 25%	Chimiothérapie à base de sel de platine	162	5.4		12.9	

Tableau 2 : Études de phase 3 comparant les anti-PD (L)-1 en monothérapie en 1^{ère} ligne versus chimiothérapie à base de sel de platine chez des patients porteurs d'un CBNPC avancé. SSP : survie sans progression, HZ : Hazard ratio, IC : Intervalle de confiance, TC3 : PD-L1 Tumor Cell expression \geq 50 %, IC3 : PD-L1 Tumor-infiltrating immune cells \geq 10 %), N : Nombre de patients.

Parallèlement, des études de phase 3 ont évalué l'association d'anti-CTLA-4 + anti-PD-L1 en 1^{ère} ligne comparativement à la chimiothérapie à base de sel de platine, dans l'hypothèse d'une synergie de blocage de ces deux points de rétrocontrôle de la réponse immunitaire (cf. Tableau 3). La problématique principale de ces études a été de rechercher un biomarqueur permettant d'identifier les patients pouvant bénéficier de cette association.

Dans l'étude MYSTIC, la sélection des patients sur un seuil de PD-L1 \geq 25% n'a pas permis de démontrer un bénéfice de cette association en terme de survie sans progression ou de survie globale, tout comme dans l'étude NEPTUNE, où la sélection des patients était faite sur un taux de charge mutationnelle > 20 mutations par mégabase à partir de l'ADN circulant (65).

Étude	Histologie	Traitement	N	Médiane SPP (mois)	HR pour SPP (IC 95%)	Médiane survie (mois)	HR pour la survie (IC 95%)
CheckMate 227 Partie 1a(66,67) NEJM, 2019	CBNPC PD-L1 \geq 1%	Nivolumab + Ipilimumab	396	5.1	0.81 (0.69-0.96)	17.1	0.76 (0.75-0.90)
		Chimiothérapie à base de sel de platine	397	5.6			
CheckMate 227 Partie 1b(66,67) NEJM, 2019	CBNPC PD-L1 < 1%	Nivolumab + Ipilimumab	187	5.1	0.75 (0.59-0.95)	17.2	0.64 (0.51-0.81)
		Chimiothérapie à base de sel de platine	186	4.7			
CheckMate 227 Partie 1(68) NEJM, 2018	CBNPC TMB > 10 mutation/mégabase	Nivolumab + Ipilimumab	139	7.2	0.58 (0.41-0.81)	23	0.68 (0.51-0.91)
		Chimiothérapie à base de sel de platine	160	5.5			
Mystic(62) JAMA, 2020	CBNPC sans mutation additive PD-L1 \geq 25%	Durvalumab + Tremelimumab	163	3.9	1.05 (0.72-1.53)	11.9	0.85 (0.61-1.17)
		Chimiothérapie à base de sel de platine	162	5.4			

Tableau 3 : Principaux essais de phase 3 comparant les anti-PD(L)-1 en combinaison avec les anti-CTLA-4 versus une chimiothérapie à base de sel de platine en 1^{ère} ligne de traitement chez des patients porteurs d'un CBNPC avancé. N : Nombre de patients, SSP : survie sans progression, HR : Hazard ratio, IC : intervalle de confiance, TMB : Tumor mutational burden.

Dans l'essai CheckMate 227, deux biomarqueurs ont été étudiés : PD-L1 \geq 1%, et une charge mutationnelle $>$ 10 mutations par mégabase sur la biopsie diagnostique (cf. Tableau 3). Dans les 2 cas, un bénéfice sur la survie sans progression et sur la survie globale a été démontré. Cependant, ces 2 biomarqueurs ne sont pas prédictifs d'un bénéfice de survie, les analyses exploratoires ayant montré également un bénéfice de cette association chez des patients avec PD-L1 $<$ 1% ou une charge mutationnelle faible. **Aucune AMM n'a donc été obtenue pour cette association.**

2.2. Développement des associations chimiothérapies et anti-PD(L)-1 en 1^{ère} ligne

Le rationnel du développement de la combinaison chimiothérapie-anti-PD(L)-1 en 1^{ère} ligne repose sur la capacité de certains agents cytotoxiques à générer une réponse immunitaire en déclenchant une mort cellulaire immunogène et à modifier le microenvironnement immunitaire tumoral en réduisant les cellules immunosuppressives et en augmentant la proportion de lymphocytes T cytotoxiques (69,70).

Plusieurs essais de phase 3 évaluant différentes combinaisons de chimiothérapie + anti-PD(L)-1 ont été menés, en séparant les CBNPC épidermoïdes et non épidermoïdes (cf. Tableau 4) (71–79).

L'ensemble de ces essais ont démontré que cette association augmentait la survie sans progression et la survie globale des patients, indépendamment du niveau d'expression de PD-L1. La survie à long terme reste cependant conditionnée par le niveau d'expression de ce marqueur. L'autre impact de cette combinaison est de faire diminuer le risque de progression précoce observé lorsque l'immunothérapie est utilisée seule.

Sur les résultats de l'étude Keynote 189, puis Keynote 407, cette combinaison thérapeutique a obtenu l'AMM en France le **04.09.2018 pour les patients porteurs d'un CBNPC non épidermoïdes**, puis le **11.03.2019 pour les CBNPC épidermoïdes. Leur remboursement a été effectif respectivement à partir du 22.11.2019 et du 05.06.2020** (80,81).

La combinaison de la double immunothérapie (Nivolumab + Ipilimumab) avec la chimiothérapie (2 cycles) a été évaluée en comparaison à la chimiothérapie dans l'essai CheckMate 9LA(79), démontrant une supériorité de cette association en terme de survie. Il existe une AMM au niveau européen, mais celle-ci n'a pour le moment pas été autorisée en France.

Étude	Histologie	Traitement	N	Médiane SPP (mois)	HR pour SPP (IC 95%)	Médiane survie (mois)	HR pour la survie (IC 95%)
Keynote 189(71,72) NEJM, 2018	CBNPC <u>non</u> épidermoïde	Cis(carbo)platine-Pemetrexed + Pembrolizumab	410	9.0	0.50 (0.41-0.59)	22.0	0.60 (0.50-0.72)
		Cis(carbo)platine-Pemetrexed	206	4.9		10.6	
IMPower150(75,82) NEJM, 2018	sans addiction oncogénique (EGFR	Carboplatine-Paclitaxel + Bevacizumab + Atézolizumab	356	8.3	0.62 (0.52-0.74)	19.5	0.84 (0.67-0.95)
		Carboplatine-Paclitaxel + Bevacizumab	336	6.8		14.7	
IMPower 132(77) J Thorac Oncol, 2021	sauvage, ALK-)	Carboplatine-Pemetrexed + Atézolizumab	292	7.6	0.60 (0.49-0.72)	17.5	0.81 (0.71-1.06)
		Carboplatine-Pemetrexed	286	5.2		13.6	
Keynote 407(73,74) NEJM, 2018	Épidermoïde	Carboplatine-(nab)Paclitaxel + Pembrolizumab	278	8.0	0.59 (0.49-0.71)	17.2	0.71 (0.59-0.86)
		Carboplatine- (nab)Paclitaxel	281	5.1		11.6	
CheckMate 9LA(79) Lancet Oncol, 2021	CBNPC tout PD-L1	Ipilimumab-Nivolumab + 2 cycles chimiothérapie à base sel de platine	361	6.7	0.67 (0.56-0.79)	15.8	0.72 (0.61-0.86)
		Chimiothérapie à base sel de platine	358	5.3		11.0	

Tableau 4 : Principaux essais de phase 3 évaluant les anti-PD(L)-1 en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine en 1^{ère} ligne chez des patients porteurs d'un CBNPC avancé. N : nombre de patients, SSP : survie sans progression, HR : Hazard ratio, IC : intervalle de confiance.

L'utilisation de l'immunothérapie en 1^{ère} ligne a donc permis d'améliorer la survie des patients atteints d'un CBNPC avancé, transformant ainsi l'algorithme de prise en charge (cf. Figure 8). Pour les patients présentant un CBNPC non épidermoïde avec PD-L1 $\geq 50\%$, il n'est pas démontré que l'association chimiothérapie + immunothérapie soit plus efficace que l'immunothérapie seule en termes de survie à long terme : les essais INSIGNA (NCT 03793179) (83) et PERSEE (NCT 04547504) (84) sont en cours de réalisation pour tenter de répondre à cette question. Certaines données cliniques et biologiques permettraient d'affiner le choix de la décision thérapeutique en 1^{ère} ligne chez ces patients : le statut non-fumeur, un Performance status (PS) = 2, le sexe féminin, l'utilisation d'une corticothérapie, la présence de sites métastatiques menaçants, la présence d'une mutation *STK11* feraient privilégier une association immunothérapie + chimiothérapie en 1^{ère} ligne devant un risque de moindre efficacité de l'immunothérapie en monothérapie (85–87).

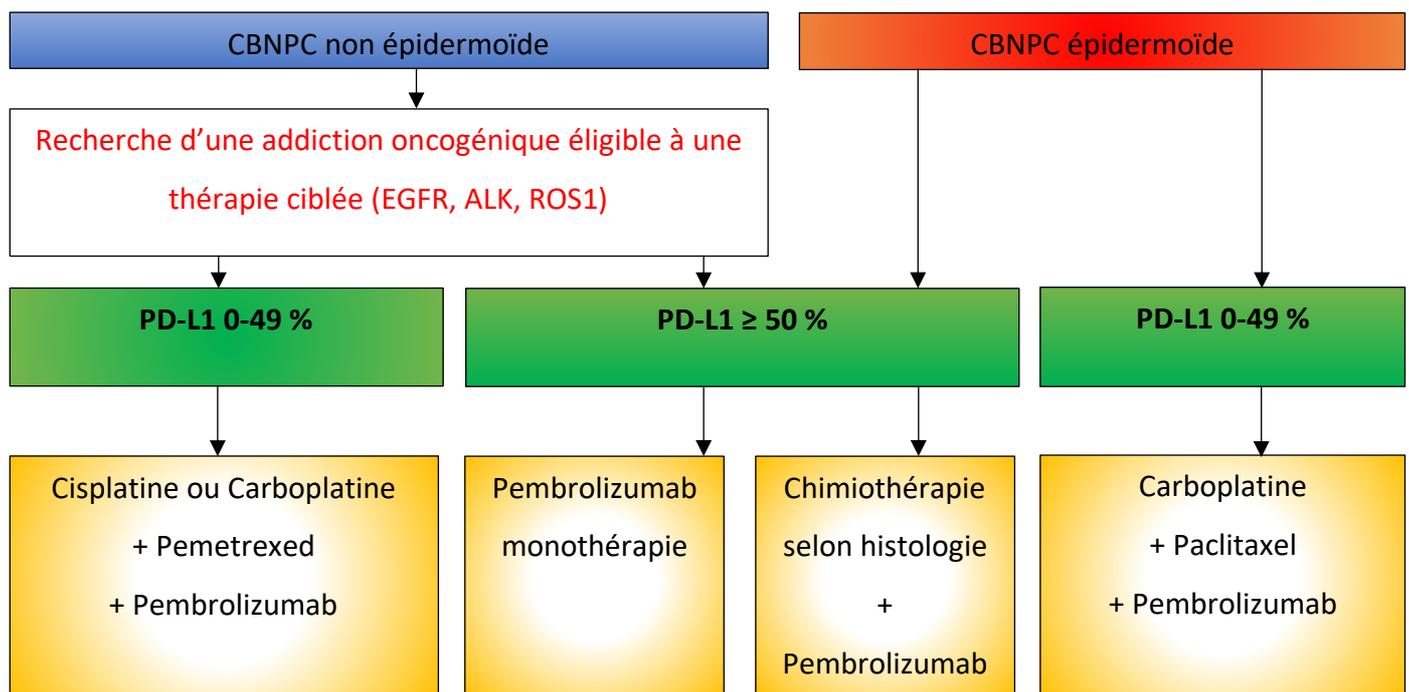


Figure 8 : Algorithme des traitements remboursés en France en 1^{ère} ligne pour les patients porteurs d'un CBNPC sans addiction oncogénique, adapté d'après M. Perol et al (88).

C. Données d'efficacité de l'immunothérapie chez les patients porteurs d'un CBNPC avec métastases cérébrales

1) Une population sous-représentée dans les essais cliniques

Alors que le pourcentage de patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde avec métastases cérébrales au diagnostic est estimé à 25% (28), cette population était sous-représentée dans les essais cliniques de phase 3 ayant amené à autoriser l'immunothérapie en 2^{ème} ligne puis en 1^{ère} ligne, seule ou en association avec la chimiothérapie (52–55,57,59–62,66,68,71,79,82). La proportion de ces patients est résumée dans le Tableau 5.

De plus, les patients présentant des métastases cérébrales inclus dans ces études étaient sélectionnés sur les critères suivants : lésions prétraitées localement (radiothérapie ou chirurgie), non évolutives, et absence de symptômes neurologiques.

L'utilisation de corticoïdes à visée symptomatique pour ces lésions (pouvant diminuer la réponse immunitaire), l'hypothèse d'une moindre efficacité de l'immunothérapie au niveau cérébral en raison de la barrière hémato-encéphalique (bien que les lymphocytes T activés puissent la traverser (89)), et la crainte de pseudo-progressions cérébrales étaient les principales raisons ayant amené à exclure ces patients (90,91).

Dans la majorité de ces essais, les patients n'étaient pas stratifiés selon la présence ou non de métastases cérébrales, et seulement quelques-uns avaient planifié au préalable des analyses en sous-groupe dans cette population (51,52,55,71).

Étude	Traitement réalisé	Nombre de patients avec métastases cérébrales (% de la population totale incluse dans l'étude)
CheckMate 057(52)	Nivolumab en 2 ou 3 ^{ème} ligne vs Docétaxel	68 (12%)
Keynote 010(53)	Pembrolizumab en 2 ou 3 ^{ème} ligne vs Docétaxel	152 (14%)
OAK(54)	Atézolizumab en 2 ou 3 ^{ème} ligne vs Docétaxel	85 (10%)
Keynote 024(55)	Pembrolizumab en 1 ^{ère} ligne vs chimiothérapie à base de platine	28 (9%)
Keynote 042(57)	Pembrolizumab en 1 ^{ère} ligne vs chimiothérapie à base de platine	34 (5.7%)
Empower Lung 1(60)	Cemiplimab en 1 ^{ère} ligne vs chimiothérapie à base de platine	83 (11.7%)
CheckMate 026(61)	Nivolumab en 1 ^{ère} ligne vs chimiothérapie à base de platine	69 (13%)
CheckMate 227, Partie 1a(66)	Nivolumab + Ipilimumab en 1 ^{ère} ligne vs chimiothérapie à base de platine	81 (10.2%)
Keynote 189(71)	Pembrolizumab + chimiothérapie en 1 ^{ère} ligne vs chimiothérapie à base de platine	108 (17.5 %)
CheckMate 9LA(79)	Nivolumab + Ipilimumab + chimiothérapie en 1 ^{ère} ligne vs chimiothérapie à base de platine	122 (16.9 %)

Tableau 5 : Études de phase 3 où effectifs des patients avec métastases cérébrales disponibles, évaluant un traitement par immunothérapie (+/- chimiothérapie) chez des patients porteurs d'un CBNPC.

Une analyse poolée des études Keynote 001, 010, 024 et 042 (patients recevant du Pembrolizumab ou une chimiothérapie à base de sel de platine), a été effectuée, regroupant 3170 patients dont 293 présentant des métastases cérébrales (92). Une amélioration de la survie globale chez les patients traités par Pembrolizumab, avec et sans métastases cérébrales, était observée (Hazard ratio respectifs : 0.67 [0.44-1.02]_{IC95} et 0.66 [0.58-0.76]_{IC95} si statut PD-L1 ≥ 50% et 0.83 [0.62-1.1]_{IC95} et 0.78 [0.71-0.85]_{IC95} si statut PD-L1 ≥ 1%).

Une autre analyse poolée des études Keynote 021, 189 et 407 (évaluant la combinaison en 1^{ère} ligne chimiothérapie + immunothérapie versus chimiothérapie seule) a regroupé 171 patients avec des métastases cérébrales versus 1127 patients sans métastases cérébrales : le bénéfice du Pembrolizumab à l'ajout de la chimiothérapie sur la survie globale était identique chez les patients avec et sans métastases cérébrales (Hazard ratio respectifs : 0.48 [0.32-0.70]_{IC95} et 0.55 [0.48-0.63]_{IC95}) (93).

Enfin, dans l'essai CheckMate 9LA (Nivolumab + Ipilimumab + 2 cycles de chimiothérapie), où respectivement 64 et 58 patients avec métastases cérébrales ont été inclus dans le groupe avec et sans immunothérapie, un bénéfice net de la combinaison était observé dans le sous-

groupe de patients avec métastases cérébrales (Hazard ratio diminué à 0.38 [0.24-0.60]_{IC95} versus 0.75 [0.61-0.92]_{IC95} chez les patients n'ayant pas de métastases cérébrales) (79).

Dans l'ensemble de ces études, Les données de sécurité sur l'emploi de l'immunothérapie chez les patients avec métastases cérébrales étaient rassurantes : il n'était pas observé de toxicité neurologique plus importante.

2) Données disponibles de vie réelle avec l'immunothérapie chez les CBNPC avec métastases cérébrales

A ce jour, 2 études prospectives se sont intéressées à la question de l'efficacité de l'immunothérapie sur les métastases cérébrales de patients présentant un CBNPC.

L'étude de *Goldberg et al.* publiée en 2020 est un essai de phase 2 ayant inclus des patients présentant un CBNPC traités par Pembrolizumab (1^{ère} ligne ou plus) (94). Les critères d'inclusion dans cette étude étaient les suivants :

- Age \geq 18 ans
- \geq 1 métastase cérébrale mesurant [5-20mm], non traitée ou progressant après radiothérapie
- Absence de symptômes neurologiques
- Absence d'utilisation de corticoïdes
- PS \leq 2

Il n'y avait pas de groupe contrôle. Sur les 42 patients inclus pour l'analyse des résultats, 36 présentaient un adénocarcinome pulmonaire (86%), 37 avaient un statut PD-L1 \geq 1%. 15 d'entre eux (36%) étaient traités en 1^{ère} ligne par Pembrolizumab. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective cérébrale (**TROc**), défini par le ratio des patients ayant comme meilleure réponse cérébrale au cours du suivi une réponse partielle ou complète, sur l'ensemble des patients présentant des métastases cérébrales. Parmi les 37 patients avec un statut PD-L1 positif, le TROc était de 29.7% [15.9-47.0]_{IC95}, avec 7 réponses partielles et 4 réponses complètes. Le temps jusqu'à la progression cérébrale chez ces 11 patients était de 5.7 mois (IQR [4.0-17.7]). Aucune toxicité neurologique sévère n'a été constatée au cours du suivi (suivi médian de 8.3 mois). En revanche, parmi les 5 patients avec un statut PD-L1 $<$ 1%, aucune réponse objective cérébrale n'était observée.

L'autre étude prospective concerne l'essai CheckMate 012 de phase 1, avec plusieurs bras interventionnels, dont un bras incluant 12 patients (statut PD-L1 non reporté) présentant des métastases cérébrales asymptomatiques prétraitées, recevant un traitement par Nivolumab en 2^{ème} ligne ou plus. Parmi ces 12 patients, 1 présentait une réponse objective, soit un TROc de 8.3% (95).

Quelques études rétrospectives de vie réelle se sont également intéressées à cette question (96–105). Le Tableau 6 résume les effectifs et les principales caractéristiques cliniques des patients de ces études. Il est important de noter que ces études regroupaient majoritairement des patients traités par immunothérapie en 2^{ème} ligne thérapeutique ou plus. Les critères d'évaluation de la réponse cérébrale au traitement étaient le TROc (défini ci-dessus) et le taux de contrôle de la maladie cérébrale (**TCMc**) défini par le ratio de patients ayant comme meilleure réponse cérébrale au cours du suivi une stabilité, une réponse partielle ou complète, sur l'ensemble des patients présentant des métastases cérébrales.

Une méta-analyse regroupant plusieurs de ces études, appelée « the META-L-BRAIN », a été menée par *Loiola de Alencar VT et al* (106). L'étude de *Dumenil et al.* n'ayant inclus que 11 patients avec des métastases cérébrales symptomatiques, elle a été exclue de l'analyse quantitative initiale en raison du risque de biais. Cette méta-analyse s'est spécifiquement intéressée aux patients présentant un CBNPC avec métastases cérébrales non traitées (pas de traitement local cérébral réalisé) ayant reçu un traitement par immunothérapie, regroupant ainsi 566 patients dont 259 avec métastases cérébrales non traitées localement.

Le TROc chez les patients présentant des métastases non traitées était estimé à 16.4% [9.8-24]_{IC95}, avec une hétérogénéité modérée ($I^2 = 33,2 \%$, $p = 0,133$), comme l'illustre la Figure 9.

Auteur, Année, Revue	Traitement reçu	MC/ Population totale	%MC traitées	% PS [0-1]	Age médian	% ADK	TROc MC non traitées	TCMc MC non traitées
Dudnik(96), 2017 <i>Lung Cancer</i>	Nivolumab ≥ 2 ^{ème} ligne	5/5	0	60	78	80	40%	60%
Watanabe(97), 2017 <i>JCO, résumé</i>	Nivolumab ≥ 2 ^{ème} ligne	19/48	79	-	-	-	0%	25%
Ashinuma(99), 2017 <i>JCO, résumé</i>	Nivo/Pembro -	18/18	77	-	56	77	25%	75%
Henon(100), 2017 <i>JCO, résumé</i>	Non précisé ≥ 2 ^{ème} ligne	48/259	-	78	63	64	27%	60%
Dumenil(102), 2018 <i>PLoS One</i>	Nivolumab ≥ 2 ^{ème} ligne	11/67	63.6	73	68.5	70	0%	12.5%
Kobayashi(103), 2018 <i>Clin Lung Cancer</i>	Nivolumab ≥ 2 ^{ème} ligne	27/142	25	84	67	58.5	0%	55%
Geier(104), 2018 <i>JCO, résumé</i>	Nivolumab ≥ 2 ^{ème} ligne	77/77	62.3	-	57	72.7	10.4%	-
Hendriks(98), 2019 <i>JCO</i>	Anti-PD-1 ≥ 1 ^{ère} ligne	255/1025	68.1	77	61.5	78	27.3%	60.3%
Bjonhart(101), 2019 <i>Acta Oncol</i>	Nivo/Pembro ≥ 1 ^{ère} ligne	21/118	81	100	57	81	13%	76%
Zhang(105), 2020 <i>Cancer Immunol Immunother</i>	Nivolumab ≥ 2 ^{ème} ligne	32/73	50	84	57.7	75	31.3%	43.8%
Sun(107), 2020 <i>Clin Lung Cancer</i>	Pembro/combo ≥ 1 ^{ère} ligne	126/570	76.2	83	66	85	36.4%	63.6%
Zhou(108), 2022 <i>Trans Lung Cancer Res</i>	Pembro/Autre ≥ 1 ^{ère} ligne	41/198	51.2	76	-	100	35.5 (Inclus MC traitées et non traitées)	71.0

Tableau 6 : Résumé des principales caractéristiques des études rétrospectives traitant de l'efficacité de l'immunothérapie sur les métastases cérébrales, et évaluation de la réponse cérébrale chez les patients non traités localement. MC : métastases cérébrales, PS : Performance status, Adk : adénocarcinome, TROc : Taux de réponse objective cérébrale, TCMc : Taux de contrôle maladie cérébrale, Combo : combinaison immunothérapie + chimiothérapie.

Concernant l'analyse groupée des études prospectives, le TROc était calculé à 19.7% [6.3-37.2%]_{IC95} avec une hétérogénéité modérée ($I^2 = 36.2$, $p = 0.211$), alors que pour les études rétrospectives, il était de 15.4% [7.5-24.9]_{IC95} avec une hétérogénéité modérée ($I^2 = 39.7$, $p = 0.103$).

Ces TRO cérébraux étaient globalement comparables avec les TRO extracérébraux (autour de 18-19 %) des principaux essais de phase 3 ayant testé l'immunothérapie en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne (52–54). Les données de l'essai KEYNOTE-042 qui testait l'immunothérapie en 1^{ère} ligne, retrouvaient des TRO extracérébraux allant de 27% (174/637 patients, [24-31]_{IC95}) avec PD-L1 ≥ 1 % à 39% (118/299 patients, [34-45]_{IC95}) pour ceux avec PD-L1 ≥ 50 %. L'étude de *Goldberg et al.* où plus d'un tiers des patients ont reçu du Pembrolizumab en 1^{ère} ligne retrouvait un TROc se rapprochant de ces valeurs (29.7% [15.9-47.0]_{IC95}) (94).

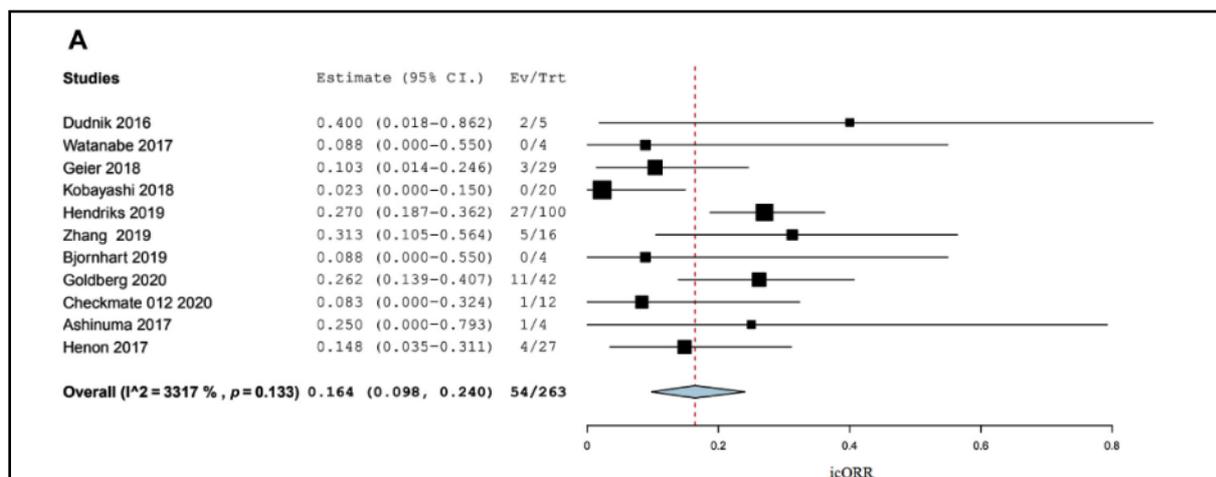


Figure 9 : TROc chez patients présentant des métastases cérébrales non traitées, avec traitement systémique par immunothérapie seule, d'après *Loiola de Alencar VT et al* (106).

Enfin, pour 4 des 12 études, les données du TROc étaient disponibles chez les patients avec métastases cérébrales traitées et non traitées : cela représentait un effectif de 146 patients, dont 93 pour qui un traitement local des métastases cérébrales a été effectué. L'analyse groupée de celles-ci ne retrouvait pas de différence statistiquement significative dans le TROc entre ces 2 groupes avec un rapport de risque = 1.26 [0.57-2.79]_{IC95} (cf. Figure 10).

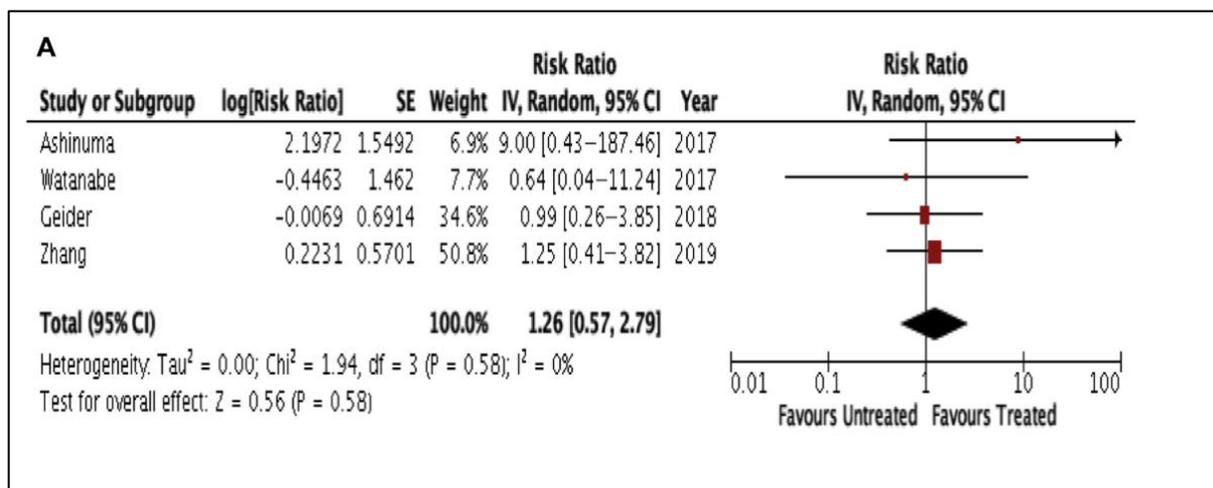


Figure 10 : TROc chez patients recevant immunothérapie, avec comparaison des patients présentant des métastases cérébrales traitées et non traitées, d'après Loiola de Alencar VT et al (106).

Ces données suggèrent une efficacité intracérébrale de l'immunothérapie chez les patients en bon état général, asymptomatiques, présentant des métastases de petite taille (< 3 cm), pouvant ainsi permettre de différer un traitement local cérébral dans cette situation, et de limiter le risque de toxicité attribuable à la radiothérapie (radionécrose pouvant survenir chez 10 % des patients traités par radiothérapie stéréotaxique (109), et troubles cognitifs à distance de l'irradiation de l'encéphale en totalité).

Une autre étude rétrospective monocentrique réalisée par Sun et al. s'est intéressée à l'impact de l'immunothérapie sur la survie globale et la réponse cérébrale, chez des patients porteurs d'un CBNPC avec métastases cérébrales (107). Comparativement aux études précédemment décrites, la majorité de la cohorte (384 soit 67.4%) recevait un traitement par immunothérapie (seul ou en combinaison) en 1^{ère} ligne. Parmi les 570 patients inclus entre 2013 et 2018, 126 avaient des métastases cérébrales (96 avaient reçu un traitement local, et 30 n'avaient reçus qu'un traitement systémique seul). Le suivi médian était de 15.4 mois. La survie globale médiane estimée était similaire entre les groupes de patients avec et sans métastases cérébrales : respectivement 18.0 mois et 18.7 mois, $p = 0.966$. Dans le sous-groupe de patients atteints de métastases cérébrales et n'ayant reçu aucun traitement local, le TROc était de 36.4% (4 patients sur 11) et le TCMc de 63.6%. Aucune majoration de la toxicité de la radiothérapie cérébrale n'était constatée chez les patients traités par immunothérapie, peu importe l'ordre de la séquence thérapeutique.

L'étude chinoise de vie réelle conduite par *Zhou et al.* s'est également intéressée à la réponse à l'immunothérapie chez des patients présentant un adénocarcinome sans addictions oncogéniques ciblables avec métastases cérébrales (108). Parmi les 198 patients inclus, 41 (20.7%) présentaient des métastases cérébrales dont 13 avec des symptômes neurologiques (seulement 2 patients sous corticothérapie). Une caractéristique importante de la population était que 126 patients (63.6%) n'avaient pas ou très peu fumé. 76 patients (38.4%) recevaient un traitement de 1^{ère} ligne par immunothérapie (le reste de l'effectif en 2^{ème} ligne ou plus). Le suivi médian était de 31.7 mois. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les groupes avec et sans métastases cérébrales sur le TRO (29.3% vs 43.9%, $p = 0.089$). La survie sans progression était cependant plus faible dans le groupe avec métastases cérébrales (3.6 vs 8.6 mois, $p = 0.069$). Enfin, il a été identifié en analyse univariée et multivariée que l'atteinte du cervelet semblait être un facteur de risque indépendant d'une moins bonne survie sans progression en comparaison aux autres localisations (pariétale, temporale, occipitale : 2.8 mois versus 5.6 mois, $p = 0.021$).

Concernant les patients présentant un CBNPC avec un statut PD-L1 $\geq 50\%$, le choix de 1^{ère} ligne peut actuellement reposer sur une immunothérapie en monothérapie ou son association avec une chimiothérapie avec sel de platine. Une étude de vie réelle rétrospective réalisée par *Pérol et al.* a comparé l'efficacité de ces 2 options sur la survie globale : 26% des patients du groupe chimiothérapie + immunothérapie (44/169 patients) et 30% des patients du groupe immunothérapie (105/351) étaient porteurs de métastases cérébrales. Dans cette étude, après ajustement sur les facteurs de confusion, la présence de métastases cérébrales ne semblait pas impacter la survie globale (87).

Enfin, le PS et la corticothérapie sont des facteurs pronostics majeurs à prendre en compte lors de l'analyse de la population porteuse de métastases cérébrales (110). En vie réelle, la prévalence des patients présentant un PS altéré au diagnostic de cancer du poumon est importante : dans l'étude de *Lilenbaum et al.* réalisée chez 503 patients présentant un cancer du poumon tous stades confondus, et dans l'étude des centres hospitaliers généraux français KBP-2010 ayant inclus 7051 patients atteints de cancer du poumon toute histologie et tous stades confondus, environ 30% des patients présentaient un PS ≥ 2 au diagnostic (dont 10% PS = 3 et 3% PS = 4) (8,111). Les patients présentant des métastases cérébrales au diagnostic

ont plus souvent un PS altéré comparativement à la population sans métastases cérébrales, notamment lorsque celles-ci sont symptomatiques (98). L'utilisation d'une corticothérapie à visée symptomatique est souvent nécessaire dans cette population.

L'étude rétrospective de *Riccuiti et al.* publiée en 2019 a démontré que l'utilisation d'une corticothérapie systémique $\geq 10\text{mg/j}$ à visée palliative (métastases cérébrales ou osseuses, dyspnée, anorexie) chez des patients traités par immunothérapie, en comparaison à des patients ne recevant pas de corticothérapie, ou en recevant une pour des raisons non liées au cancer (ex : exacerbation BPCO, polyarthrite rhumatoïde), impactait de façon notable la survie globale : 2.2 mois versus 10.7 et 11.2 mois, $p < 0.001$ (112). L'utilisation d'une corticothérapie à visée symptomatique semblerait en fait traduire un sous-groupe de patients au pronostic défavorable.

Ces résultats ont également été retrouvés dans l'étude de *Frost et al.* dans laquelle les patients qui présentaient un CBNPC avec PD-L1 $\geq 50\%$, ayant un PS ≥ 2 en lien avec les comorbidités, ou des métastases cérébrales symptomatiques ou utilisaient une corticothérapie à $\geq 10\text{ mg/j}$ lors de l'initiation d'un traitement par Pembrolizumab en 1^{ère} ligne avaient une survie globale nettement inférieure (cf. Figure 11) (113).

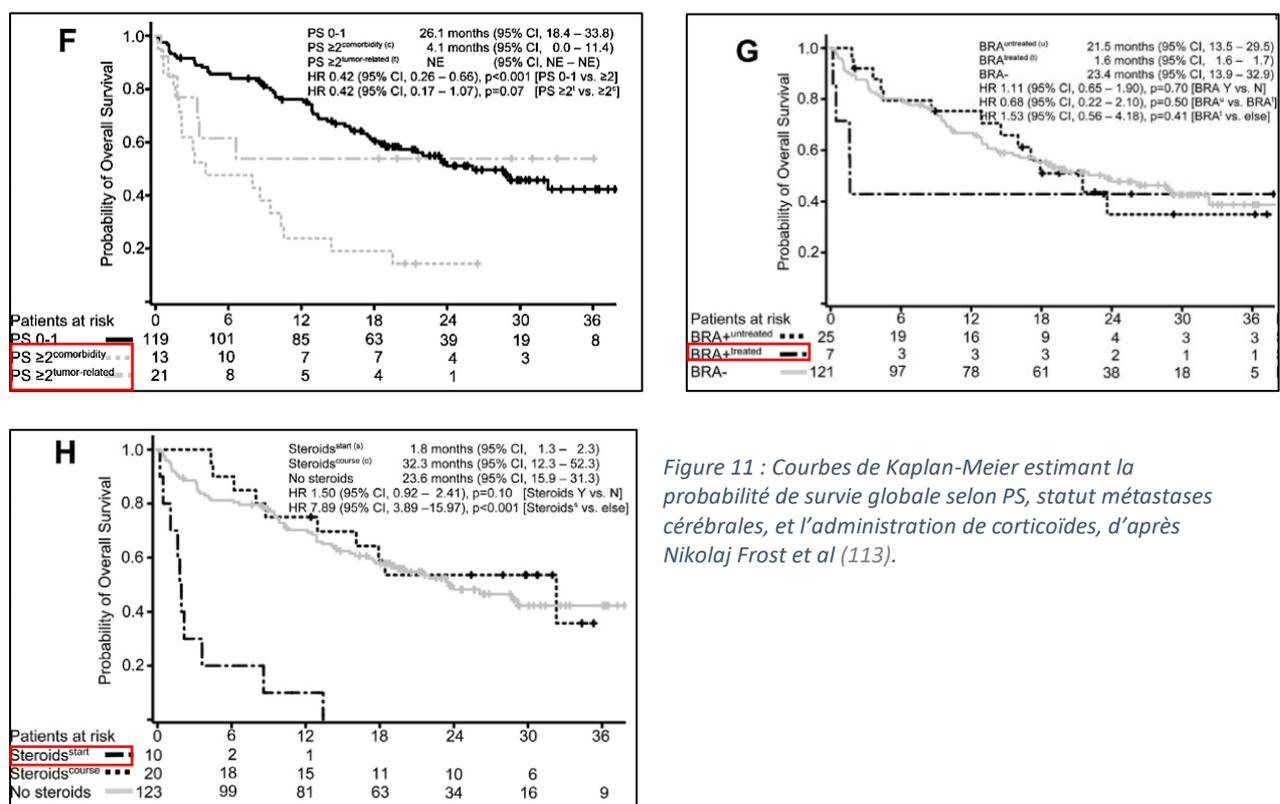


Figure 11 : Courbes de Kaplan-Meier estimant la probabilité de survie globale selon PS, statut métastases cérébrales, et l'administration de corticoïdes, d'après Nikolaj Frost et al (113).

D. Radiothérapie cérébrale et immunothérapie : toxicité/efficacité

1) Données sur la sécurité d'utilisation de la radiothérapie cérébrale et de l'immunothérapie

Les principales complications redoutées par la radiothérapie cérébrale peuvent être aiguës (pendant le traitement), subaiguës (semaines qui suivent le traitement) et retardées (après 3 mois). Elles dépendent des modalités de réalisation de la radiothérapie (114,115).

Concernant l'irradiation de l'encéphale en totalité, les principales complications sont :

- Aiguës : l'asthénie, l'alopécie, la radiodermite, l'œdème cérébral
- Subaiguës : l'asthénie, la somnolence, les troubles de la mémoire
- Retardées : la plus redoutée : l'apparition de trouble neurocognitifs

Concernant la radiothérapie stéréotaxique, les principales complications sont :

- Aiguës : L'œdème cérébral, l'asthénie
- Retardées : la plus redoutée : la radionécrose, dont le diagnostic peut être difficile et est habituellement guidé par la réalisation d'une imagerie cérébrale dédiée (IRM, TEP-IRM), le diagnostic différentiel étant la récurrence : cette complication peut survenir 3 mois après l'irradiation, voire des années après. Le taux de radionécrose symptomatique reporté est de l'ordre de 10%. Les principaux facteurs de risque associés au développement de cette complication sont la taille de la lésion irradiée, la réirradiation et une dose totale délivrée élevée. Sa prise en charge repose sur l'utilisation d'une corticothérapie, et peut parfois nécessiter une intervention neurochirurgicale. En raison du rôle important que pourrait jouer le VEGF (Vascular endothelial growth factor) dans ce processus pathologique, Le Bévacicumab (anti-VEGF) a été évalué prospectivement dans un essai randomisé contre placebo de faible effectif (116). Sur les 14 patients inclus, il était observé une diminution de l'œdème cérébral sur l'IRM de contrôle réalisé 3 semaines après la 2^{ème} injection et une amélioration clinique pour les 7 patients traités par Bévacicumab, alors qu'une aggravation de l'œdème était constatée dans le groupe placebo. Cette piste thérapeutique nécessite cependant d'être évaluée dans des études prospectives de plus grande ampleur.

Les premières données concernant la sécurité d'un traitement concomitant par immunothérapie et radiothérapie cérébrale ont émergé d'études rétrospectives de phase 2 de faibles effectifs (368 patients issus de 10 études différentes), chez des patients traités pour un mélanome métastatique cérébral, principalement par Ipilimumab +/- Nivolumab et radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Les résultats de ces études sont répertoriés dans la revue de littérature de *Tallet et al.* Ils suggéraient l'absence de majoration de toxicité neurologique par l'association de ces deux traitements (117).

Quelques études rétrospectives ont par la suite été publiées pour les patients traités par immunothérapie et radiothérapie cérébrale dans le cadre d'un CBNPC.

Une première étude publiée en 2017 par *Ahmed et al.* sur un faible effectif de patients traités par immunothérapie (11 par Nivolumab et 6 traités par Durvalumab) et radiothérapie cérébrale stéréotaxique n'a pas retrouvé de toxicité neurologique ou cutanée notable (pas de toxicité de grade ≥ 3) (118).

Une deuxième étude menée par *Chen et al.* en 2018 a inclus 260 patients (180 patients avec un CBNPC, reste de la population suivis pour un mélanome ou un cancer du rein) dont 79 traités par radiothérapie stéréotaxique ou radiochirurgie (Dose médiane délivrée de 20Gy) et immunothérapie (35 de façon concomitante à la radiothérapie) (119). Les auteurs concluaient à l'absence de majoration d'effets indésirables neurologiques chez les patients traités par radiothérapie et immunothérapie, peu importe l'ordre la séquence thérapeutique : toxicité de grade 3 dans le groupe radiothérapie sans immunothérapie (n = 181) de 3%, dans le groupe radiothérapie puis immunothérapie (n = 51) de 0%, dans le groupe radiothérapie et immunothérapie de façon concomitante (n = 28) de 3% (p = 0,584). Il n'y avait également pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour les toxicités de grade 1 et 2. Enfin, l'étude publiée par *Hubbeling et al.* en 2018 s'est également intéressée à la sécurité d'utilisation de la radiothérapie cérébrale en association avec un traitement par anti-PD1/PD-L1 chez des patients traités pour un CBNPC (120). Sur 163 patients inclus et traités par radiothérapie cérébrale (stéréotaxique, irradiation de l'encéphale en totalité), 50 (31%) recevaient un traitement par immunothérapie. La combinaison de ces traitements n'était là encore pas associée à une majoration de la toxicité neurologique : toxicité de grade ≥ 3 respectivement de 8% et 9% (p = 1.00) pour les patients traités par radiothérapie stéréotaxique sans et avec immunothérapie, et 8% et 10% (p = 0.71) pour les patients traités par irradiation de l'encéphale en totalité. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus

fréquemment observés étaient des céphalées, l'anorexie, l'asthénie et des troubles cognitifs. L'ordre de la séquence thérapeutique (radiothérapie cérébrale avant $n = 21$, pendant $n = 14$ ou après $n = 5$ le traitement par immunothérapie), ne semblait pas avoir d'influence sur la majoration des effets indésirables.

A contrario, une série rétrospective menée par *Martin et al.* a rapporté une incidence plus élevée de radionécrose symptomatique chez des patients traités par radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie en comparaison à des patients traités par radiothérapie stéréotaxique seule (121). Parmi 480 patients avec métastases cérébrales (289 présentant un CBNPC, 145 un mélanome, 41 un cancer du rein), 115 ont reçu un traitement par anti-PD1 (Nivolumab ou Pembrolizumab) ou anti-CTLA4 (Ipilimumab). Les patients traités par immunothérapie avaient un risque plus élevé de développer une radionécrose symptomatique (HR = 2.56 [1.35-4.86]_{IC95}, $p = 0.004$). Ce risque était encore plus élevé chez les patients suivis pour un mélanome, et traités par Ipilimumab (HR = 4.7 [1.36-16.19]_{IC95}, $p = 0.01$). Il convient cependant de souligner que la pseudo-progression, observée sous immunothérapie peut être difficile à distinguer de la radionécrose ou de la progression cérébrale, ce qui pourrait induire un biais de classement.

2) Données d'efficacité sur l'utilisation d'un traitement combiné par radiothérapie cérébrale et immunothérapie

Quelques études rétrospectives se sont intéressées à rechercher s'il existait une synergie d'action entre la réalisation combinée d'un traitement par radiothérapie cérébrale (principalement en condition stéréotaxique) et immunothérapie. L'objectif était de déterminer si l'association de ces traitements avait un impact sur la survie globale, la survie sans progression ou la réponse cérébrale. La revue systématique réalisée par *Gagliardi et al.* fait la synthèse des principales études traitant de ce sujet dans le cadre du mélanome et du CBNPC (122). Les résultats principaux des études concernant les patients traités pour un CBNPC sont résumés dans le Tableau 7.

Auteur, Année Revue	Histologie	N	Traitement	Résultats principaux en faveur bénéfique association (RTS vs RTS + IO)
Lanier et al(123), 2019, Neurooncol Pract	Mélanome	45	RTS (170)	Médiane survie globale : 6.1 vs 15.9 mois, $p < 0.01$ Incidence cumulative à 1 ans décès neurologique : 23% vs 9%, $p = 0.01$
	CBNPC	226	RTS + IO (101)	
Shepard et al(124) 2019, J Neurosurg	CBNPC	51	RTS (17)	Pas de \neq sur survie globale : HR = 0.99 [0.39-2.52] _{IC95} , $p = 0.99$ Contrôle local à 1 an : 76.3% vs 84.9%, $p = 0.94$
			RTS + IO (34)	
Singh et al(125) 2019, J Neurosurg	CBNPC	85	RTS + CT (46)	Pas de \neq médiane survie globale : 11.6 vs 10 mois, $p = 0.23$ Pas de \neq taux réponse complète cérébrale : 53.7 vs 45.4%, $p = 0.47$
			RTS + IO (39)	
Enright et al(126) 2021, Clin Lung Cancer	CBNPC	77	RTS + CT (44)	↓ Taux mortalité neurologique : HR = 0.29 [0.1-0.85] _{IC95} , $p = 0.02$ Amélioration Survie globale : HR = 0.46 [0.23-0.91] _{IC95} , $p = 0.03$ Contrôle local à 2 ans : 86 vs 97%, $p = 0.046$
			RTS + IO (33)	

Tableau 7 : Principales études rétrospectives s'intéressant à l'efficacité d'un traitement combiné par radiothérapie cérébrale et immunothérapie. N : effectif patient, RTS : Radiothérapie stéréotaxique, IO : immunothérapie, CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules, HR : Hazard Ratio.

Certaines études suggèrent une efficacité de cette association avec une augmentation de la survie globale ou du contrôle local cérébral (123,126), mais d'autres n'ont pas mis en évidence de résultats statistiquement significatifs (124,125). Ces résultats sont à interpréter avec précaution en raison des faibles effectifs et du caractère rétrospectif de celles-ci. De plus, pour certaines d'entre elles, le traitement systémique reçu par les patients dans le groupe sans immunothérapie n'était pas précisé et les patients n'étaient pas appareillés selon le traitement systémique reçu (123,124). L'étude de *Singh et al.* avait pour groupe comparatif des patients traités par chimiothérapie et par radiothérapie stéréotaxique entre 2006 et 2009 versus des patients traités par immunothérapie (majoritairement en 2^{ème} ligne ou plus) et radiothérapie stéréotaxique entre 2013 et 2016, les pratiques de radiothérapie ayant pu changer au cours de cette période. Ces études sont donc soumises à de nombreux biais.

Des études prospectives seraient nécessaires pour répondre à plusieurs questions concernant cette combinaison thérapeutique (influence du type histologique, de la molécule d'immunothérapie, dose et fractionnement optimal, ordre de la séquence thérapeutique etc...). Actuellement, l'ANOCEF (Association des Neuro-oncologues d'Expression Française)

recommande de poursuivre l'immunothérapie en cas de radiothérapie cérébrale, peu importe le cancer primitif (42).

E. Justification et objectifs de l'étude

Comme décrit précédemment, l'arrivée de l'immunothérapie en 1^{ère} ligne seule ou en association avec la chimiothérapie a transformé la prise en charge des CBNPC avancés et permis d'obtenir des réponses thérapeutiques durables dans un sous-groupe significatif de patients.

Cependant, les patients présentant des métastases cérébrales au diagnostic étaient sous-représentés et sélectionnés sur des critères très stricts dans l'ensemble des grands essais de phase 3 ayant permis de démontrer la supériorité de l'immunothérapie (seule ou en combinaison avec la chimiothérapie) par rapport à la chimiothérapie. Ces données ne représentent donc pas les patients de vie réelle avec métastases cérébrales au diagnostic.

Quelques études prospectives et rétrospectives de vie réelle se sont intéressées à l'efficacité de l'immunothérapie (en monothérapie) dans cette population : ces données suggèrent une efficacité intracérébrale de l'immunothérapie chez certains patients. L'association de l'immunothérapie avec la radiothérapie cérébrale ne semble pas par ailleurs augmenter la toxicité radio-induite.

L'objectif principal de mon travail de thèse était d'évaluer au sein d'une cohorte bicentrique de patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique d'emblée au niveau cérébral, l'impact d'un traitement de 1^{ère} ligne par immunothérapie (+/-) associé à une chimiothérapie à base de sel de platine sur la survie globale.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer l'impact de ces nouveaux standards thérapeutiques de 1^{ère} ligne sur le temps jusqu'à la 1^{ère} progression cérébrale, la survie sans progression, la réponse cérébrale (en évaluant comparativement le taux de contrôle de la maladie cérébrale) et le site de 1^{ère} progression.

2. MATERIELS et METHODES

A. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, bicentrique (CHU de Nantes et Institut René Gauducheau (ICO) à Saint Herblain).

B. Sélection des patients

L'identification des patients éligibles à cette étude a été obtenue de la façon suivante : les patients qui ont bénéficié de la réalisation d'un NGS entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 mai 2021 au diagnostic ont été identifiés à partir des résultats obtenus sur le tissu tumoral par le secteur Oncogénomique du service de Biochimie du CHU de Nantes, dans le cadre de l'activité des soins. Ils ont été sélectionnés par requête de la base de données du système informatique du laboratoire DxLab (Medasys, St Didier au Mont d'Or, France), à l'aide du logiciel BusinessObjects (SAP, Walldorf, Allemagne).

Les dossiers ont ensuite été étudiés pour inclure les patients présentant un CBNPC non épidermoïde avec métastases cérébrales au diagnostic. Parmi ces patients, ceux qui présentaient un ou plusieurs des critères d'exclusion cités dans le paragraphe suivant étaient exclus.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patient mineur (âge < 18 ans)
- Pathologie psychiatrique sévère compromettant facultés de jugement
- Absence de métastases cérébrales au diagnostic
- Présence d'une altération moléculaire permettant un traitement par thérapie ciblée en 1^{ère} ligne :
 - Mutation *EGFR* accessible à une thérapie ciblée
 - Réarrangement *ALK*
 - Réarrangement *ROS1*

- Carcinome épidermoïde
- CBNPC localisé avec traitement local seul :
 - Chirurgie
 - Radiothérapie stéréotaxique pulmonaire
 - Thermoablation
- Présence d'un 2^{ème} cancer synchrone actif
- Patient greffé d'un organe solide, sous traitement immunosuppresseur
- Patient inclus dans un essai clinique en 1^{ère} ligne avec un traitement en aveugle
- Données manquantes : patients suivis dans un centre extérieur au CHU de Nantes ou ICO (exemple : La Roche sur Yon, Sables d'Olonne, Saint-Nazaire, Cliniques privées, Polynésie Française, etc...), pour qui seul le NGS a été réalisé au CHU de Nantes.
- CBNPC primo-traité avant 2018 ayant bénéficié d'un nouveau NGS entre 2018 et 2021 en raison d'une rechute.

C. Recueil des données

Les données nécessaires à la sélection et l'étude des patients ont été recueillies manuellement à partir du dossier informatisé sur le logiciel POWERCHART MILLENIUM concernant le CHU de Nantes, et par le dossier informatisé sur le logiciel DXCARE concernant l'ICO.

Cette étude a été approuvée par le Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé (GNEDS).

1) Données cliniques

Les caractéristiques cliniques recueillies au diagnostic comprenaient, l'âge, le sexe, le statut tabagique, le score OMS du patient (Performance status (PS)).

Les données cliniques spécifiques aux métastases cérébrales ont été colligées. La présence de symptômes neurologiques au diagnostic a été relevée, en définissant les symptômes comme sévères si une hospitalisation était nécessaire, modérés si la prise en charge se faisait en ambulatoire et asymptomatiques en l'absence de symptômes. Ensuite, il a été précisé si un traitement par corticoïdes était utilisé (dose \geq 20 mg par jour d'équivalent prednisone au

diagnostic) et l'index Lung-molGPA a été calculé à partir de l'âge, du PS, du nombre de métastases cérébrales et de la présence ou non de métastases extracérébrales. Concernant cet index, Les données du KPS (Index de Karfnosky qui est un autre indicateur permettant de juger de l'autonomie d'un patient) étant exceptionnellement disponibles dans les dossiers patients, cet item a été adapté en utilisant le Performance status de l'OMS qui est principalement utilisé en France (PS = 0 pour KPS [100-90], PS = 1 pour KPS [80-70], PS \geq 2 pour KPS \leq 70). La corrélation entre ces deux scores a en effet été établie dans des études antérieures, notamment dans le cancer du poumon (127,128).

2) Données histologiques et biologiques

Les données suivantes étaient précisées :

- Histologie :

- Adénocarcinome (expression des mucines et/ou TTF1 (+), P40 (-))
- NOS (Not Otherwise Specified : pas d'expression des mucines, TTF1 (-), P40 (-))
- Autre (Carcinome adénoquameux, pléomorphe, indifférencié, sarcomatoïde, à grandes cellules).

- Le pourcentage d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales selon le TPS (Tumor proportion score), déterminé par analyse immunohistochimique à l'aide du clone 22C3 au 1/50^{ème}.

- La surexpression des protéines ALK et ROS1, recherchée par analyse immunohistochimique (Clone 5A4 au 1/25^{ème} et clone D4D6 au 1/50^{ème}), (+/-) confirmée par technique de FISH si analyse positive.

- La présence d'altérations moléculaires, identifiées par la méthode NGS. Le panel de gènes ciblé comprenait plusieurs gènes pouvant être impliqués dans l'oncogenèse du CBNPC (cf. Tableau 8).

Panel de gènes du 01.11.17 au 31.10.18	Panel de gènes du 01.11.18 au 31.05.22
AKT1 exon 3 ALK exons 22 à 25 BRAF exons 11 et 15 EGFR exons 18 à 21 ERBB2 (HER2) exon 20 ERBB4 codons 393 et 452 FGFR2 codons 252, 549 et 659 FGFR3 exons 7, 9 et 14 HRAS exons 2, 3 et 4 IDH1 codons 100 et 132 IDH2 codon 172 KIT exons 8, 9, 11, 13, 17 et 18 KRAS exons 2, 3 et 4 MAP2K1 (MEK1) exon 2 MET exons 2, intron 13 et exons 14 à 20 NRAS exons 2, 3 et 4 PDGFRA exons 12, 14 et 18 PIK3CA exons 9 et 20 TP53 exons 2 à 11	AKT1 exon 3 ALK exons 22 à 25 BRAF exons 11 et 15 EGFR exons 18 à 21 ERBB2 (HER2) exon 20 ERBB4 codons 393 et 452 FGFR2 codons 252, 549 et 659 FGFR3 exons 7, 9 et 14 HRAS exons 2, 3 et 4 IDH1 codons 100 et 132 IDH2 codon 172 KIT exons 8, 9, 11, 13, 17 et 18 KRAS exons 2, 3 et 4 MAP2K1 (MEK1) exon 2 MET exons 2, intron 13 et exons 14 à 20 NRAS exons 2, 3 et 4 PDGFRA exons 12, 14 et 18 PIK3CA exons 9 et 20 TP53 exons 2 à 11 CTNNB1 exon 3 DDR2 exons 5 à 10 et 14 à 19 RET exons 11 et 16
Tableau 8 : Liste exhaustive des gènes explorés par le panel au CHU de Nantes sur la période où un NGS a été réalisé pour les patients de l'étude.	

3) Données radiologiques

Pour chaque patient, après réalisation du bilan d'extension initial par imagerie, le statut « M » de la classification TNM (8^{ème} édition) était déterminé (cf. classification en annexe), en précisant notamment s'il existait une seule métastase extra-thoracique (M1b) ou plusieurs (M1c). Le bilan d'imagerie diagnostic comprenait à minima un TDM thoracique avec coupes abdominales hautes et un scanner cérébral, avec coupes injectées en l'absence de contre-indication. La réalisation d'une IRM cérébrale au diagnostic était également précisée.

Après réalisation du bilan d'extension, les différents sites métastatiques au diagnostic ont été relevés en précisant s'il existait des lésions secondaires cérébrales, pulmonaires, pleurales, péricardiques, osseuses, hépatiques, surrénaliennes ou d'autres sites. Le bilan radiologique était habituellement effectué toutes les 9 à 12 semaines en fonction des habitudes des

centres. La réponse au traitement était évaluée selon les critères RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) ou localement dans chaque institution par l'investigateur.

4) Données thérapeutiques

Pour chaque patient, la 1^{ère} ligne de traitement systémique a été relevée, en précisant la date de la réalisation de la 1^{ère} cure et de la dernière cure de ce traitement. Il est important de rappeler que les standards de 1^{ère} ligne thérapeutique pour les patients porteurs d'un CBNPC avancé ont évolué au cours de l'étude, le remboursement pour la combinaison immunothérapie + chimiothérapie peu importe le niveau de PD-L1 ayant eu lieu pendant notre période d'inclusion.

Cela a permis de trier l'ensemble de l'effectif de l'étude en 4 groupes :

- Chimiothérapie seule ou chimiothérapie + Bévacicumab (anti-VEGF)
- Immunothérapie seule par Pembrolizumab (remboursement depuis le **06.12.2017**)
- Association chimiothérapie + immunothérapie (Carboplatine-Pemetrexed-Pembrolizumab puis maintenance), dont le remboursement en France est effectif depuis le **22.11.2019**.
- Soins palliatifs exclusifs : aucun traitement systémique effectué. A noter que dans cette partie de l'effectif, certains patients ont reçu un traitement cérébral spécifique.

Parmi l'effectif de notre étude, quelques patients étaient inclus dans des essais cliniques en ouvert en 1^{ère} ligne :

- Essai Elderly (NCT03977194) pour les sujets > 70 ans avec 2 bras randomisés quel que soit le statut PD-L1 :
 - Carboplatine-Paclitaxel
 - Carboplatine-Paclitaxel + Atézolizumab (anti-PD-L1)

Selon le traitement reçu, ils ont été comptés dans l'effectif « chimiothérapie » ou « association chimiothérapie + immunothérapie »

- Essai CheckMate 9LA avec 2 bras randomisés pour CBNPC non épidermoïde(79) :
 - 2 cycles (Cisplatine/Carboplatine)-Pemetrexed + Nivolumab + Ipilimumab
 - 4 cycles de Sel de platine + Pemetrexed puis Pemetrexed en maintenance.

Les patients du 1^{er} bras ont été comptabilisés dans le groupe « association chimiothérapie + immunothérapie » et ceux du 2^{ème} bras dans le groupe « chimiothérapie ».

Au sein de ces groupes, il a été précisé si un traitement local cérébral spécifique avait été réalisé :

- Irradiation cérébrale ciblée en conditions stéréotaxiques
- Irradiation de l'encéphale en totalité
- Exérèse chirurgicale (+/-) irradiation cérébrale post-opératoire

Parmi l'ensemble de l'effectif, certains patients présentaient une maladie thoracique localisée ou localement avancée : Il était précisé si un traitement thoracique local spécifique avait été effectué :

- Chirurgie
- Radiothérapie

Enfin, il a été relevé si une 2^{ème} ligne de traitement systémique avait été reçue par les patients au cours du suivi.

5) Données de suivi

La date de fin de suivi des patients était le **31 janvier 2022**.

Les données suivantes ont été recueillies :

- **Survie globale (SG)** : Temps écoulé en mois entre la date du diagnostic histologique (date où le prélèvement ayant permis le diagnostic a été effectué) et date de décès du patient (toutes causes confondues), ou de perdu de vue, ou de fin de suivi. Le patient était censuré si vivant au 31.01.2022 ou à la date des dernières nouvelles si perdu de vue. Le choix de la date du diagnostic histologique en date initiale plutôt que celle de la 1^{ère} administration de traitement systémique se justifiait afin de prendre en compte le traitement local cérébral pouvant être réalisé avant le début du traitement systémique.

- **Survie sans progression (SSP)** : Temps écoulé en mois entre la date de réalisation de la 1^{ère} cure de la 1^{ère} ligne de traitement systémique à la date où la 1^{ère} progression de la maladie est confirmée (cliniquement ou lors du bilan radiologique de réévaluation) ou date de fin de suivi ou au décès quel que soit la cause.

La pause thérapeutique ou l'arrêt du traitement pour toxicité n'étaient pas considérés comme une progression. Cette durée n'était pas calculée si le patient n'avait pas reçu de traitement systémique.

- **Temps jusqu'à la 1^{ère} progression cérébrale (TPC)** : Temps écoulé en mois entre la date de début du 1^{er} traitement (traitement cérébral spécifique ou traitement systémique) et la date où une progression radiologique a été constatée.

- **Site de 1^{ère} progression** : progression cérébrale isolée, extra-cérébrale isolée, cérébrale et extra-cérébrale, pas de progression jusqu'à la fin du suivi ou du décès, pas de bilan de réévaluation disponible.

- **Évaluation de la réponse cérébrale** : définie par la meilleure réponse cérébrale obtenue au cours de la 1^{ère} ligne. Les différents types de réponse étaient une progression, une stabilité, une réponse partielle (diminution des lésions présentes au diagnostic sans nouvelles lésions), une réponse complète (disparition des lésions présentes au diagnostic, sans nouvelles lésions). L'évaluation n'était pas objectivable en l'absence de bilan de réévaluation.

- **Le taux de réponse objective cérébrale (TROc)** correspond aux patients ayant comme meilleure réponse une réponse partielle ou complète au cours du suivi.
- **Le taux de contrôle de la maladie cérébrale (TCMc)** correspond aux patients ayant comme meilleure réponse une stabilité, une réponse partielle ou complète au cours du suivi.

D. Critères de jugement

Le critère de jugement principal de cette étude était d'évaluer l'impact sur la survie globale d'un traitement de 1^{ère} ligne thérapeutique par immunothérapie ou d'une combinaison chimiothérapie à base de sel de platine + immunothérapie comparativement à la chimiothérapie seule, chez des patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde avec métastases cérébrales au diagnostic.

Les critères de jugements secondaires entre les 3 groupes de patients ayant reçu un traitement systémique étaient les suivants :

- la survie sans progression (SSP)
- le temps jusqu'à la 1^{ère} progression cérébrale (TPC)
- le taux de réponse objective cérébrale (TROc)
- le taux de contrôle de la maladie cérébrale (TCMc)
- le site de 1^{ère} progression

E. Analyses statistiques

Pour décrire les distributions des variables d'intérêt de l'échantillon et des sous-groupes, les variables quantitatives ont été présentées en moyenne et écart-type ou bien selon la médiane et l'écart interquartile si la variable ne semblait pas suivre approximativement une distribution gaussienne. Les variables qualitatives ont été présentées selon les effectifs et pourcentages de chaque modalité. Les valeurs manquantes ont été systématiquement présentées. Les tests statistiques suivants ont été utilisés pour estimer les écarts à l'interdépendance entre 2 variables :

- test de Student si variable continue gaussienne entre 2 groupes, ANOVA à un facteur si plus de 2 groupes.
- test de Mann-Whitney-Wilcoxon si variable continue non gaussienne entre 2 groupes, test de Kruskal-Wallis si plus de 2 groupes.
- test exact de Fisher si variable qualitative entre 2 groupes ou plus.

Pour répondre à notre question d'étude, à savoir si la survie globale pouvait être affectée par le traitement de 1^{ère} ligne systémique reçu, nous avons généré des courbes de Kaplan Meier selon les différentes hypothèses évaluées et calculé le « p » à l'aide du test de Log-Rank. Pour répondre à notre question tout en tâchant de prendre en compte une partie de la confusion inhérente à toute étude observationnelle, nous avons estimé des Hazard ratios avec leur intervalle de confiance à 95% à l'aide de modèles de Cox. Les facteurs d'ajustement ont été sélectionnés après discussion avec un groupe d'experts cliniques. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R, version 4.0.4.

3. RESULTATS

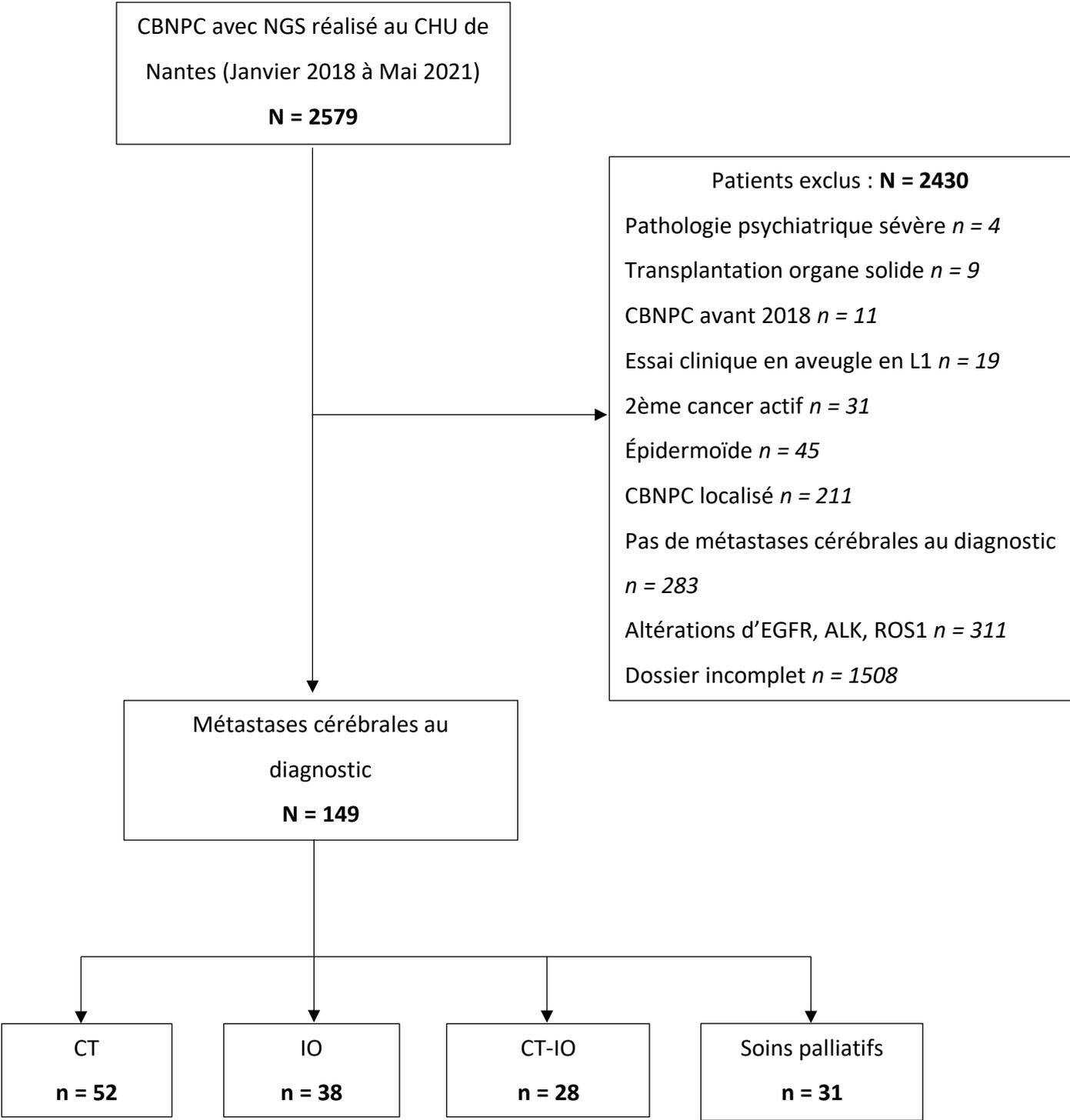


Figure 12 : Diagramme de flux de la population de l'étude. CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules, NGS : Next Generation Sequencing, L1 : 1^{ère} ligne, CT : Chimiothérapie, IO : Immunothérapie, CT-IO : Chimiothérapie-immunothérapie.

A. Diagramme de flux

Entre Janvier 2018 et Mai 2021, un NGS a été réalisé au CHU de Nantes pour 2579 patients présentant un CBNPC, parmi lesquels 2430 patients ont été exclus (cf. Figure 12).

Au total, 149 patients présentant un CBNPC non épidermoïde avec métastases cérébrales au diagnostic ont été inclus. 31/149 patients (20.8%) n'ont pas reçu de traitement systémique avec une prise en charge palliative d'emblée. Seuls Les 118 patients ayant reçu une 1^{ère} ligne de traitement systémique ont été inclus dans l'analyse comparative.

B. Caractéristiques de la population traitée

1) Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales de la population de l'étude sont présentées dans le Tableau 9. L'âge médian au diagnostic était de 60.5 ans (écart interquartile (IQR) : [55.0-65.0]), avec une majorité d'hommes (75/118 soit 63.6%). Trois quarts des patients avaient un état général conservé (88/118 soit 74.6% ayant un PS 0-1) alors que les autres patients avaient un état général altéré avec un PS ≥ 2 (30/118 soit 25.4% dont 26/118 soit 22.0% un PS à 2 et 4/118 soit 3.4% un PS à 3). La majorité de la population présentait un tabagisme actif ou ancien, 7 patients (5.9%) étaient non-fumeurs.

L'histologie prédominante était l'adénocarcinome (96/118 soit 81.4%) alors que 21/118 patients (17.8%) avaient un carcinome de type *NOS* (Not otherwise specified). Un patient présentait un carcinome pléomorphe. Quarante-six patients sur 118 (39.0%) présentaient un statut PD-L1 $\geq 50\%$, 41/118 (34.7%) un statut PD-L1 $< 1\%$, et 31/118 (26.3%) un statut PD-L1 entre 1-49%.

Concernant les altérations moléculaires mises en évidence par NGS : une mutation de *KRAS* était retrouvée chez 60 (51.3%) des 117 patients testés. La principale mutation de *KRAS* mise en évidence était la mutation *G12C*, présente pour 24 patients soit 20.5% de l'effectif total, et représentant 40.0% des mutations *KRAS*. Une mutation de *TP53* était mise en évidence pour 53 patients (sur 80 patients pour qui le résultat de l'analyse était disponible, soit 66.3%). Les

mutations *BRAF* et *MET* étaient retrouvées respectivement pour 6 patients sur 105 (5.7%) et 3 patients sur 80 (3.8%).

Dix-huit patients sur 118 (15.3%) avaient pour seule localisation métastatique une seule métastase cérébrale (défini par le statut M1b selon la 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon). Les autres sites métastatiques les plus représentés dans cette cohorte étaient l'os (38/118 patients soit 32.2%), le poumon (35/118 patients soit 29.7%) et les glandes surrénales (32/118 patients soit 27.1%).

Concernant la prise en charge thérapeutique, parmi les 149 patients, 31 (20.8%) n'ont pas reçu de 1^{ère} ligne de traitement systémique, avec une prise en charge palliative d'emblée. 12 de ces patients ont cependant eu un traitement local cérébral (irradiation de l'encéphale en totalité pour 10, radiothérapie stéréotaxique pour 2). Parmi les 118 patients restants, 52 (34.9%) ont reçu en 1^{ère} ligne systémique de la chimiothérapie à base de sel de platine (dont 8 en association avec du Bévacicumab (Anti-VEGF)), 38 (25.5%) de l'immunothérapie en monothérapie (Pembrolizumab) et 28 (18.8%) une association combinant une chimiothérapie à base de sel de platine et de l'immunothérapie (25 patients l'association d'une chimiothérapie à base de sel de platine (Cisplatine/Carboplatine)-Pemetrexed combinée à du Pembrolizumab, 3 patients ont reçu 2 cycles sel de platine (Cisplatine/Carboplatine)-Pemetrexed + Nivolumab + Ipilimumab et 1 patient l'association Carboplatine-Paclitaxel + Atézolizumab).

Parmi ces 118 patients ayant reçu une 1^{ère} ligne systémique, 7 (5.9%) avaient bénéficié d'un traitement thoracique local par chirurgie (situations de rechute précoce après chirurgie ou patients oligométastatiques cérébral) et 7 (5.9%) par radiothérapie thoracique (concomitante ou séquentielle, contexte clinique de patients oligométastatiques cérébral sans autre métastases à distance).

Variables	Population traitée (N = 118)	Population non traitée (N = 31)
Âge au diagnostic (médiane [IQR])	60.5 [55.0-65.0]	63.0 [57.5-67.5]
≤ 65 ans	92(78.0)	20 (64.5)
> 65 ans	26 (22.0)	11 (35.5)
Sexe, n (%)		
Féminin	43 (36.4)	5 (16.1)
Masculin	75 (63.6)	26 (83.9)
Performance Status, n (%)		
0-1	88 (74.6)	2 (6.7)
2-4	30 (25.4)	28 (93.3)
Manquant	-	1
Statut tabagique au diagnostic, n (%)		
Actif	64 (54.3)	18 (58.1)
Ancien	47 (39.8)	12 (38.7)
Non-fumeur	7 (5.9)	1 (3.2)
Histologie, n (%)		
Adénocarcinome	96 (81.4)	23 (74.2)
NOS	21 (17.8)	7 (22.6)
Autre	1 (0.8)	1 (3.2)
Statut PD-L1, n (%)		
< 1%	41 (34.7)	11 (36.7)
1-49%	31 (26.3)	10 (33.3)
≥ 50%	46 (39.0)	9 (30.0)
Manquant	-	1
Statut KRAS, n (%)		
Négatif	49 (41.9)	17 (54.8)
Mutation G12C	24 (20.5)	6 (19.4)
Non G12C	36 (30.8)	8 (25.8)
Non contributif	8 (6.8)	-
Manquant	1	-
Autres altérations moléculaires, n (%)		
BRAF (n = 133 testés) (%)	6 (5.7)	0 (0.0)
MET (n = 95 testés) (%)	3 (3.8)	1 (6.3)
TP53 (n = 94 testés) (%)	53 (66.2)	9 (64.3)
Statut métastatique M, n (%)		
1b : métastase cérébrale unique	18 (15.3)	2 (6.5)
1c	100 (84.7)	29 (93.5)
Autres sites métastatiques au diagnostic, n (%)		
Poumon	35 (29.7)	10 (32.3)
Plèvre	10 (8.5)	1 (3.2)
Péricarde	3 (3.4)	0 (0.0)
Os	38 (32.2)	16 (51.6)
Foie	23 (19.5)	10 (32.3)
Surrénales	32 (27.1)	14 (45.2)
Autres	32 (27.1)	16 (51.6)
Réalisation traitement thoracique local, n (%)		
Aucun	104 (88.2)	0 (0.0)
Chirurgie	7 (5.9)	0 (0.0)
Radio-chimiothérapie	7 (5.9)	0 (0.0)
Traitement systémique 1^{ère} ligne, n (%)		
Chimiothérapie	52 (44.1)	-
Immunothérapie	38 (32.2)	-
Chimiothérapie + Immunothérapie	28 (23.7)	-

Tableau 9 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de la population de l'étude. IQR : Interquartile, NOS : Not otherwise specified.

2) Caractéristiques spécifiques au site métastatique cérébral

Les caractéristiques spécifiques au site métastatique cérébral de la population de l'étude sont présentées dans le Tableau 10. Le bilan lésionnel cérébral retrouvait chez 42/118 patients (35.6%) une lésion unique, entre 2 et 4 lésions pour 43/118 patients (36.4%), et au moins 5 lésions pour le reste de la cohorte (33/118 soit 28.0%). Une IRM cérébrale a été réalisée chez 84/118 patients (71.2%) avant le début de leur prise en charge thérapeutique. Pour 35/118 patients (29.7%), le cerveau était le seul site métastatique et 18 d'entre eux avaient une seule métastase cérébrale.

Ces métastases étaient responsables de symptômes neurologiques sévères au diagnostic pour 37/118 patients (31.4%) tandis que 61/118 (51.7%) étaient totalement asymptomatiques. Les autres patients présentaient des symptômes neurologiques légers n'imposant pas une hospitalisation (20/118 soit 16.9%).

Ces symptômes neurologiques pouvaient justifier l'utilisation d'une corticothérapie : sur la période suivant le diagnostic, 52/118 patients (44.1%) étaient traités par une corticothérapie \geq 20 milligrammes par jour d'équivalent prednisone.

Le score pronostic Lung-molGPA a été déterminé pour l'ensemble des patients de la cohorte : 24 (20.3%) avaient un score [0-1], 68 (57.6%) un score [1.5-2.5] et 26 (22.1%) un score supérieur ou égal à 3.

Un traitement local cérébral a été réalisé avant ou pendant la 1^{ère} ligne chez 84/118 patients (71.2%) : radiothérapie stéréotaxique ou chirurgie puis radiothérapie stéréotaxique de la loge post-opératoire pour 51 (43.2%) (11 patients pour qui une exérèse chirurgicale a été réalisée), irradiation de l'encéphale en totalité ou chirurgie puis irradiation de l'encéphale en totalité pour 33 (28.0%) (exérèse chirurgicale réalisée pour 2 patients). Pour 55/84 patients (65.5%), le traitement local cérébral a été débuté avant la 1^{ère} ligne de traitement systémique alors qu'il était réalisé au cours de la 1^{ère} ligne systémique pour 29/84 patients (34.5%). Enfin 34/118 patients (22.8%) n'ont reçu qu'un traitement systémique en 1^{ère} ligne, sans traitement local cérébral associé.

Variables	Population traitée (N = 118)	Population non traitée (N = 31)
IRM cérébrale au diagnostic, n (%)		
<i>Non</i>	34 (28.8)	21 (67.8)
<i>Oui</i>	84 (71.2)	10 (32.2)
Nombre de métastases cérébrales au diagnostic, n (%)		
<i>1</i>	42 (35.6)	9 (29.0)
<i>2-4</i>	43 (36.4)	4 (12.9)
<i>≥ 5</i>	33 (28.0)	18 (58.1)
Symptômes neurologiques, n (%)		
<i>Asymptomatique</i>	61 (51.7)	8 (25.8)
<i>Prise en charge ambulatoire</i>	20 (16.9)	4 (12.9)
<i>Symptômes nécessitant hospitalisation</i>	37 (31.4)	19 (61.3)
Corticothérapie au diagnostic ≥ 20mg/j, n (%)		
<i>Non</i>	66 (55.9)	8 (25.8)
<i>Oui</i>	52 (44.1)	23 (74.2)
Métastases extracérébrales, n (%)		
<i>Non</i>	35 (29.7)	4 (12.9)
<i>Oui</i>	83 (70.3)	27 (87.1)
Score Lung-molGPA, n (%)		
<i>0-1</i>	24 (20.3)	23 (74.2)
<i>1,5-2,5</i>	68 (57.6)	8 (25.8)
<i>≥ 3</i>	26 (22.1)	0 (0.0)
Traitement local cérébral, n (%)		
<i>RTS ou Chirurgie + RTS loge</i>	51 (43.2)	1 (3.2)
<i>IET ou Chirurgie + IET</i>	33 (28.0)	10 (32.2)
<i>Traitement systémique seul</i>	34 (28.8)	-
Séquence traitement local cérébral, n (%)	n = 84	
<i>Avant début 1^{ère} ligne</i>	55 (65.5)	-
<i>Pendant 1^{ère} ligne</i>	29 (34.5)	-

Tableau 10 : Données descriptives spécifiques au site métastatique cérébral. RTS : Radiothérapie stéréotaxique, IET : Irradiation de l'encéphale en totalité.

C. Analyse comparative selon la 1^{ère} ligne de traitement systémique reçue

Les caractéristiques cliniques des patients ont ensuite été comparées selon la 1^{ère} ligne de traitement systémique reçue (chimiothérapie (+/-) anti-VEGF, immunothérapie en monothérapie ou combinaison chimiothérapie + immunothérapie). Les patients pris en charge de façon palliative exclusive (31/149 soit 20.8% de l'effectif total) ont été exclus de cette analyse. L'ensemble des données concernant ces 3 groupes sont présentées dans le Tableau 11.

Ces groupes étaient comparables pour la totalité des variables analysées, hormis le statut PD-L1 (justifié par l'AMM de l'immunothérapie en monothérapie en 1^{ère} ligne seulement si CBNPC avec statut PD-L1 \geq 50%) et les traitements locaux thoraciques réalisés (séquence thérapeutique radiothérapie associée à chimiothérapie concomitante ou séquentielle uniquement représentée dans le groupe « chimiothérapie »).

Concernant les caractéristiques générales, l'âge, le sexe, l'état général, le statut tabagique, l'histologie, les altérations moléculaires (*KRAS*, *BRAF*, *MET*, *TP53*) et la présence de métastases extra-cérébrales ne variaient pas de façon significative entre les 3 groupes. Sur les données spécifiques au site métastatique cérébral, le nombre de métastases cérébrales initiales, la gravité des symptômes neurologiques secondaires à celles-ci et l'utilisation d'une corticothérapie ne différaient pas entre les 3 groupes. Les modalités du traitement local cérébral étaient également comparables entre les 3 groupes. En revanche, la proportion de patients présentant un score Lung-molGPA entre 0 et 1 était moins importante pour les patients traités par immunothérapie et combinaison chimiothérapie + immunothérapie comparativement au groupe chimiothérapie (respectivement 2 soit 5.3%, 5 soit 17.9% et 17 soit 32.7%, $p = 0.015$).

Variables	Chimiothérapie (n = 52)	IO (n = 38)	Chimio-IO (n = 28)	p
Âge (médiane [IQR])	60.00 [56.00, 65.00]	61.00 [53.25, 65.00]	60.00 [53.50, 64.00]	0.788
Âge -ans, n (%)				0.547
≤ 65	35 (67.3)	26 (68.4)	22 (78.6)	
> 65	17 (32.7)	12 (31.6)	6 (21.4)	
Sexe, n (%)				0.665
Féminin	17 (32.7)	14 (36.8)	12 (42.9)	
Masculin	35 (67.3)	24 (63.2)	16 (57.1)	
Performance Status, n (%)				0.268
0-1	36 (69.2)	28 (73.7)	24 (85.7)	
≥ 2	16 (30.8)	10 (26.3)	4 (14.3)	
Statut tabagique au diagnostic, n (%)				0.859
Actif	27 (51.9)	21 (55.3)	16 (57.1)	
Ancien	21 (40.4)	16 (42.1)	10 (35.7)	
Non-fumeur	4 (7.7)	1 (2.6)	2 (7.1)	
Histologie, n (%)				0.293
Adénocarcinome	43 (82.7)	29 (76.3)	24 (85.7)	
NOS	9 (17.3)	9 (23.7)	3 (10.7)	
Autre	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	
Statut PD-L1, n (%)				<0.001
< 1%	31 (59.6)	0 (0.0)	10 (35.7)	
1-49%	19 (36.5)	0 (0.0)	12 (42.9)	
≥ 50%	2 (3.8)	38 (100.0)	6 (21.4)	
Altérations moléculaires				
KRAS (%) n = 117 testés				0.254
G12C	12 (23.1)	10 (27.0)	2 (7.1)	
Non G12C	18 (34.6)	7 (18.9)	11 (39.3)	
BRAF (%) n = 105 testés	3 (6.7)	0 (0.0)	3 (11.5)	0.152
MET (%) n = 80 testés	1 (2.9)	1 (4.5)	1 (4.2)	0.946
TP53 (%) n = 80 testés	18 (52.9)	18 (81.8)	17 (70.8)	0.071
Statut métastatique M, n (%)				0.732
1b : métastase cérébrale unique	9 (17.3)	6 (15.8)	3 (10.7)	
1c	43 (82.7)	32 (84.2)	25 (89.3)	
IRM cérébrale au diagnostic, n (%)				0.647
Non	17 (32.7)	9 (23.7)	8 (28.6)	
Oui	35 (67.3)	29 (76.3)	20 (71.4)	
Nombre de métastases cérébrales initiales, n (%)				0.761
1	20 (38.5)	11 (28.9)	11 (39.3)	
2-4	19 (36.5)	16 (42.1)	8 (28.6)	
≥ 5	13 (25.0)	11 (28.9)	9 (32.1)	
Autres sites métastatiques, n (%)				
Poumon	16 (30.8)	11 (28.9)	8 (28.6)	0.972
Plèvre	4 (7.7)	5 (13.2)	1 (3.6)	0.371
Péricarde	0 (0.0)	3 (7.9)	1 (3.6)	0.124
Os	14 (26.9)	13 (34.2)	11 (39.3)	0.502
Foie	6 (11.5)	10 (26.3)	7 (25.0)	0.152
Surrénales	14 (26.9)	12 (31.6)	6 (21.4)	0.656
Autres	13 (25.0)	10 (26.3)	9 (32.1)	0.783
Métastases extracérébrales, n (%)				0.465
Non	18 (34.6)	11 (28.9)	6 (21.4)	
Oui	34 (65.4)	27 (71.1)	22 (78.6)	
Réalisation traitement thoracique local, n (%)				0.028
Aucun	41 (78.8)	37 (97.4)	26 (92.9)	
Chirurgie	4 (7.7)	1 (2.6)	2 (7.1)	
Radio-chimiothérapie	7 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	

Symptômes neurologiques, n (%)				0.792
<i>Asymptomatique</i>	29 (55.8)	19 (50.0)	13 (46.4)	
<i>Prise en charge ambulatoire</i>	9 (17.3)	5 (13.2)	6 (21.4)	
<i>Hospitalisation pour symptômes</i>	14 (26.9)	14 (36.8)	9 (32.1)	
Corticothérapie au diagnostic $\geq 20\text{mg/j}$, n (%)				0.772
<i>Non</i>	31 (59.6)	20 (52.6)	15 (53.6)	
<i>Oui</i>	21 (40.4)	18 (47.4)	13 (46.4)	
Score Lung-molGPA, n (%)				0.015
<i>0-1</i>	17 (32.7)	2 (5.3)	5 (17.9)	
<i>1,5-2,5</i>	22 (42.3)	27 (71.1)	19 (67.9)	
<i>≥ 3</i>	13 (25.0)	9 (23.7)	4 (14.2)	
Traitement local cérébral, n (%)				0.805
<i>RTS ou Chirurgie + RTS loge</i>	24 (46.2)	14 (36.8)	13 (46.4)	
<i>IET ou Chirurgie + IET</i>	15 (28.8)	12 (31.6)	6 (21.4)	
<i>Traitement systémique seul</i>	13 (25.0)	12 (31.6)	9 (32.1)	
Séquence traitement local cérébral, n (%)				0.261
<i>Avant début 1^{ère} ligne</i>	25 (64.1)	15 (55.6)	15 (78.9)	
<i>Pendant 1^{ère} ligne</i>	14 (35.9)	11 (42.3)	4 (21.1)	

Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques de la population selon le traitement de 1^{ère} ligne systémique reçu. IO : Immunothérapie, Chimio-IO : Chimiothérapie + immunothérapie, IQR : interquartile, NOS : Not otherwise specified, RTS : Radiothérapie stéréotaxique, IET : Irradiation de l'encéphale en totalité.

D. Données de suivi

1) Suivi médian

Le suivi médian était de :

- 29 mois [21-39]_{IQR} pour l'ensemble de la cohorte
- 32 mois [30-39]_{IQR} pour le groupe chimiothérapie
- 29 mois [26-45]_{IQR} pour le groupe immunothérapie
- 19 mois [15-23]_{IQR} pour le groupe chimiothérapie + immunothérapie

2) Réponse cérébrale

Les résultats concernant la réponse cérébrale sont présentés dans le Tableau 12.

Parmi les 118 patients ayant reçu un traitement systémique de 1^{ère} ligne, la réévaluation cérébrale par imagerie au cours du suivi manquait pour 17 d'entre eux (14.4%). La détermination de la réponse cérébrale a donc été évaluée chez les 101 patients restants.

Le taux de réponse objective cérébrale (TROc) était de 61.9% pour le groupe chimiothérapie, 57.6% pour le groupe immunothérapie et 73.1% pour le groupe chimiothérapie + immunothérapie (p = 0.456).

Le taux de contrôle de la maladie cérébrale (TCMc) était de 85.7% pour le groupe chimiothérapie, 66.7% pour le groupe immunothérapie, 84.6% pour le groupe chimiothérapie + immunothérapie (p = 0.096).

3) Site de première progression

Les résultats concernant le site de première progression selon la première ligne de traitement systémique reçue sont présentés dans le Tableau 12.

Parmi les 118 patients ayant reçu un traitement systémique de 1^{ère} ligne, la réévaluation par imagerie manquait pour 19 patients. Concernant les 99 patients restants, aucune progression radiologique n'était constatée sur la période de suivi pour 28 d'entre eux (3 dans le groupe chimiothérapie, 12 dans le groupe immunothérapie, 13 dans le groupe chimiothérapie + immunothérapie). En se focalisant sur les 71 patients restants pour qui le site de première progression était donc évaluable :

- la première progression était cérébrale isolée pour 10 patients (25.6%) dans le groupe chimiothérapie, 4 patients (20.0%) dans le groupe immunothérapie et 5 patients (41.7%) dans le groupe chimiothérapie + immunothérapie.
- la première progression était extracérébrale isolée pour 8 patients (20.5%) dans le groupe chimiothérapie, 6 patients (30.0%) dans le groupe immunothérapie et 3 patients (25%) dans le groupe chimiothérapie + immunothérapie.
- la première progression était cérébrale et extracérébrale pour 21 patients (53.8%) dans le groupe chimiothérapie, 10 patients (50.0%) dans le groupe immunothérapie et 4 patients (33.3%) dans le groupe chimiothérapie + immunothérapie.

Il n'était pas constaté de différence statistiquement significative entre les 3 groupes (p = 0.623)

Variables	Chimiothérapie (n = 52)	IO (n = 38)	Chimio-IO (n = 28)	p
Meilleure Réponse cérébrale, n (%)	(n = 42)	(n = 33)	(n = 26)	0.072
<i>Réponse complète</i>	5 (11.9)	7 (21.2)	9 (34.6)	
<i>Réponse partielle</i>	21 (50.0)	12 (36.4)	10 (38.5)	
<i>Stabilité</i>	10 (23.8)	3 (9.1)	3 (11.5)	
<i>Progression</i>	6 (14.3)	11 (33.3)	4 (15.4)	
Taux de réponse objective cérébrale, n (%)				0.456
<i>Réponse partielle ou complète</i>	26 (61.9)	19 (57.6)	19 (73.1)	
Taux de contrôle de la maladie cérébrale, n (%)				0.096
<i>Stabilité, réponse partielle ou complète</i>	36 (85.7)	22 (66.7)	22 (84.6)	
<i>Progression</i>	6 (14.3)	11 (33.3)	4 (15.4)	
Site de première progression, n (%)	(n = 39)	(n = 20)	(n = 12)	0.623
<i>Cérébrale isolée</i>	10 (25.6)	4 (20.0)	5 (41.7)	
<i>Extra-cérébrale isolée</i>	8 (20.5)	6 (30.0)	3 (25.0)	
<i>Cérébrale + extra-cérébrale</i>	21 (53.8)	10 (50.0))	4 (33.3)	
Traitement systémique de 2^{ème} ligne, n (%)				Non réalisé
<i>Chimiothérapie</i>	2 (4.3)	11 (50.0)	2 (15.4)	
<i>Immunothérapie</i>	26 (55.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
<i>Essai Clinique</i>	1 (2.1)	0 (0.0)	3 (23.1)	
<i>Aucun (soins palliatifs)</i>	18 (38.3)	11 (50.0)	8 (61.5)	
<i>Manquant</i>	5	16	15	
TPC (médiane [IC95])	4.5 [4.0-7.0]	5.0 [3.0-NA]	9.0 [6.0-NA]	0.0012
SG (médiane [IC95])	7.0 [4.0-20.0]	22.0 [8.0-NA]	NA [8.0-NA]	0.041

Tableau 12 : Réponse clinique selon la 1^{ère} ligne de traitement systémique reçue. IO : Immunothérapie, Chimio-IO : Chimiothérapie + Immunothérapie, IQR : Interquartile, TPC : Temps jusqu'à la 1^{ère} progression cérébrale, SG : Survie globale, NA : Non atteinte, IC95 : Intervalle de confiance à 95%.

4) Temps jusqu'à la première progression cérébrale

La médiane du TPC était de 4.5 mois [4.0-7.0]_{IC95} pour le groupe chimiothérapie, 5 mois [3.0-NA]_{IC95} pour le groupe immunothérapie, et 9 mois [6.0-NA]_{IC95} pour le groupe chimiothérapie + immunothérapie en 1^{ère} ligne (p = 0.012). Le pourcentage de patients sans progression cérébrale à 6 et 12 mois était estimé à 35% [24-50]_{IC95} et 17% [9-32]_{IC95} pour les patients traités par chimiothérapie, 47% [33-66]_{IC95} et 47% [33-66]_{IC95} pour les patients traités par immunothérapie, 64% [49-85]_{IC95} et 45% [30-69]_{IC95} pour les patients recevant une combinaison chimiothérapie + immunothérapie (cf. Figure 13).

E. Analyse multivariée

1) Survie sans progression et temps jusqu'à la première progression cérébrale

Les résultats de l'analyse multivariée concernant la survie sans progression et le temps jusqu'à la première progression cérébrale sont présentés dans le Tableau 13.

Concernant la survie sans progression, l'utilisation d'une 1^{ère} ligne de traitement systémique par immunothérapie ou par combinaison chimiothérapie + immunothérapie impactait de façon positive comparativement à l'utilisation d'une chimiothérapie seule (HR respectifs : 0.42 [0.22-0.77]_{IC95}, p = 0.005 et 0.35 [0.19-0.66]_{IC95}, p = 0.001). L'état général altéré (PS ≥ 2) impactait de façon négative la survie sans progression (HR = 1.81 [1.05-3.12]_{IC95}, p = 0.031). Il n'était pas constaté d'association statistiquement significative pour les autres variables testées.

Concernant le temps jusqu'à la 1^{ère} progression cérébrale, l'utilisation d'une 1^{ère} ligne de traitement systémique par immunothérapie ou par combinaison chimiothérapie + immunothérapie impactait de façon positive comparativement à l'utilisation d'une chimiothérapie seule (HR respectifs : 0.46 [0.25-0.84]_{IC95}, p = 0.012 et HR = 0.41 [0.23-0.77]_{IC95}, p = 0.005). La réalisation d'un traitement local cérébral par RTS ou chirurgie + RTS était associée à une augmentation du temps jusqu'à la 1^{ère} progression cérébrale (HR = 0.51 [0.29-0.92]_{IC95}, p = 0.025). L'état général altéré (PS ≥ 2) impactait de façon négative le temps jusqu'à la 1^{ère} progression cérébrale (HR = 2.00 [1.16-3.45]_{IC95}, p = 0.013). Il n'était pas constaté d'association statistiquement significative pour les autres variables testées.

	Survie sans progression HR [IC95]		Temps jusqu'à 1 ^{ère} progression cérébrale HR [IC95]	
	Multivariée	p	Multivariée	p
1^{ère} ligne systémique (référence = Chimio)				
<i>IO</i>	0.42 [0.22 - 0.77]	0.005	0.46 [0.25 - 0.84]	0.012
<i>Chimio-IO</i>	0.35 [0.19 - 0.66]	0.001	0.41 [0.23 - 0.77]	0.005
Traitement local cérébral (référence : 1^{ère} ligne systémique seule)				
<i>RTS ou Chirurgie + RTS</i>	0.63 [0.35 - 1.11]	0.111	0.51 [0.29 - 0.92]	0.025
<i>IET ou Chirurgie + IET</i>	0.71 [0.35 - 1.47]	0.358	0.58 [0.28 - 1.22]	0.149
Age > 65 ans	1.05 [0.63 - 1.75]	0.837	0.90 [0.55 - 1.49]	0.685
PS ≥ 2	1.81 [1.05 - 3.12]	0.031	2.00 [1.16 - 3.45]	0.013
Métastases extracérébrales	1.12 [0.54 - 2.34]	0.756	0.93 [0.44 - 1.99]	0.859
Corticothérapie au diagnostic	0.82 [0.44 - 1.50]	0.512	0.82 [0.45 - 1.52]	0.533
Lung-molGPA (référence = 0 à 1)				
<i>1.5 à 2.5</i>	0.68 [0.35 - 1.34]	0.265	0.66 [0.34 - 1.27]	0.213
<i>≥ 3</i>	0.44 [0.14 - 1.33]	0.147	0.41 [0.13 - 1.30]	0.129

Tableau 13 : Analyse multivariée pour la survie sans progression et le temps jusqu'à la 1^{ère} progression cérébrale. HR : Hazard ratio, IC95 : Intervalle de confiance à 95%, IO : Immunothérapie, Chimio-IO : Chimiothérapie + immunothérapie, RTS : Radiothérapie stéréotaxique, IET : Irradiation de l'encéphale en totalité, PS : Performance status.

2) Survie globale

Les résultats de l'analyse multivariée concernant la survie globale sont présentés dans le Tableau 14.

L'utilisation d'une 1^{ère} ligne de traitement systémique par immunothérapie ou par combinaison chimiothérapie + immunothérapie était associée à une diminution du risque de décès comparativement à l'utilisation d'une chimiothérapie seule (HR respectifs : 0.46 [0.23-0.89]_{IC95}, p = 0.021 et 0.52 [0.27-1.01]_{IC95}, p = 0.054). Un score Lung-molGPA supérieur ou égal à 3 était associé à une augmentation de la survie globale (HR = 0.22 [0.06-0.75]_{IC95}, p = 0.016). A l'inverse, un état général altéré (défini par PS ≥ 2) était associé à une survie globale moindre (HR = 1.84 [1.07-3.17]_{IC95}, p = 0.027). Il n'était pas constaté d'association statistiquement significative pour les variables suivantes : âge > 65 ans, présence de métastases extracérébrales, utilisation d'une corticothérapie > 20 mg/j au diagnostic. De même, la réalisation d'un traitement local cérébral n'était pas associée de façon significative à un impact sur la survie globale (HR = 0.60 [0.32-1.12]_{IC95} pour les patients traités par RTS ou chirurgie + RTS, et HR = 1.18 [0.53-2.60]_{IC95} pour les patients traités par IET ou chirurgie + IET).

	Survie globale HR [IC95]	
	Multivariée	p
1^{ère} ligne systémique (référence = Chimio)		
<i>IO</i>	0.46 [0.23 - 0.89]	0.021
<i>Chimio-IO</i>	0.52 [0.27 - 1.01]	0.054
Traitement local cérébral (référence : 1^{ère} ligne systémique seule)		
<i>RTS ou Chirurgie + RTS</i>	0.60 [0.32 - 1.12]	0.108
<i>IET ou Chirurgie + IET</i>	1.18 [0.53 - 2.60]	0.684
Age > 65 ans	1.23 [0.72 - 2.10]	0.454
PS ≥ 2	1.84 [1.07 - 3.17]	0.027
Métastases extracérébrales	1.20 [0.55 - 2.64]	0.645
Corticothérapie au diagnostic	0.76 [0.38 - 1.51]	0.427
Lung-molGPA (référence = 0 à 1)		
<i>1.5 à 2.5</i>	0.58 [0.29 - 1.17]	0.131
<i>≥ 3</i>	0.22 [0.06 - 0.75]	0.016

Tableau 14 : Analyse multivariée pour la survie globale. HR : Hazard ratio, IC95 : Intervalle de confiance à 95%, IO : Immunothérapie, Chimio-IO : Chimiothérapie + immunothérapie, RTS : Radiothérapie stéréotaxique, IET : Irradiation de l'encéphale en totalité, PS : Performance status.

F. Analyses exploratoires

En fonction du traitement de 1^{ère} ligne systémique reçu, il a été comparé si la réalisation d'un traitement local cérébral (aucun traitement, RTS ou chirurgie + RTS, IET ou chirurgie + IET) impactait les données de survie de notre cohorte (survie globale et temps jusqu'à la 1^{ère} progression cérébrale).

Les patients traités par RTS ou chirurgie + RTS semblaient avoir une survie globale prolongée comparativement aux patients traités par IET ou chirurgie + IET et aux patients n'ayant pas reçu de traitement local cérébral (médianes de survie globale respectives estimées : 20 mois, 5 mois et 2 mois pour les patients traités en 1^{ère} ligne systémique par chimiothérapie, non atteinte, 8 mois et 15 mois pour les patients traités par immunothérapie, non atteinte, 10 mois et 8 mois pour les patients traités par combinaison chimiothérapie + immunothérapie)(cf. Figure 16).

4. DISCUSSION

La présence de métastases cérébrales au diagnostic d'un CBNPC de stade avancé est une problématique fréquente en pratique clinique, atteignant près de 27% des patients avec un adénocarcinome (28). L'adénocarcinome est un facteur de risque de présenter des métastases cérébrales au diagnostic en comparaison au carcinome épidermoïde (Odd ratio = 2.93) (29). Cette population était non seulement sous-représentée dans les essais cliniques de phase 3 ayant amené à autoriser l'immunothérapie en 2^{ème} ligne puis en 1^{ère} ligne, seule ou en association avec la chimiothérapie (5.7%-17.5%), mais également très sélectionnée en incluant seulement des patients avec des métastases cérébrales prétraitées, non évolutives et asymptomatiques (52–55,57,59–62,66,68,71,79,82).

Nous avons montré dans cette étude de vie réelle que l'avènement de l'immunothérapie (Immunothérapie en monothérapie si PD-L1 \geq 50%, combinaison chimiothérapie + immunothérapie peu importe le niveau de PD-L1) apportait un bénéfice de survie globale dans cette population spécifique.

A. Comparaison des résultats aux données disponibles dans la littérature

1) Caractéristiques épidémiologiques des patients

Dans notre étude ayant inclus des patients entre le 1^{er} Janvier 2018 et le 31 Mai 2021, 149 patients (34.5%) sur 432 présentaient des métastases cérébrales au diagnostic. Ce chiffre est supérieur aux données de vie réelle que l'on peut retrouver dans la littérature. L'étude de *Cagney et al.* retrouvait une incidence de métastases cérébrales au diagnostic chez les patients présentant un adénocarcinome métastatique (36 700 patients) de 26.8% (28). L'incidence plus élevée dans notre étude peut s'expliquer par la proportion importante de patients pour qui une IRM cérébrale a été effectuée (94/149 patients soit 63.1%), ainsi que l'inclusion de patients qui ont relevé d'une prise en charge palliative exclusive.

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients de notre étude sont représentatives des patients atteints d'un CBNPC de stade avancé en pratique clinique : l'âge médian de 60.5 ans se rapproche d'études de vie réelle réalisées sur des patients atteints de métastases

cérébrales (98). En comparaison aux données nationales de l'INCa de 2018, l'âge médian au diagnostic des patients avec métastases cérébrales est plus jeune que celui de tout cancer du poumon tout stade confondu, estimé à 67 ans en France (2).

Il y avait environ 2/3 d'hommes pour 1/3 de femmes, comme cela est habituellement retrouvé dans la littérature (98,129). La proportion de non-fumeurs (5.9%) dans notre étude est plus faible que les chiffres nationaux (12.6% dans l'étude KBP-2020-CPHG) (10). Cela peut s'expliquer par le fait que les patients présentant des altérations moléculaires (mutation *EGFR*, réarrangement *ALK* ou *ROS1*), plus fréquemment porteurs de métastases cérébrales, aient été exclus.

Parmi les patients traités, 70.3% présentaient au minimum un autre site métastatique que le cerveau, ce qui est supérieur à l'étude de vie réelle réalisée par *Berghoff et al.* où ce pourcentage était de 51% (30). Cependant, dans cette étude sur les 1048 patients présentant un CBNPC, 351 (33.5%) étaient porteurs d'un carcinome épidermoïde, ce qui peut limiter la comparaison. La répartition du nombre de métastases cérébrales au diagnostic initial chez les 118 patients traités de notre cohorte (35.6% une lésion unique, 36.4% entre 2 et 4 lésions et 28% ≥ 5 lésions) était comparable aux résultats de l'étude de *Sperduto et al* (35).

Sur le plan biologique, la répartition des patients traités présentant un statut PD-L1 ≥ 50% (39.0% dans l'étude) est comparable aux données de la littérature (130,131).

De même, la mutation *KRAS G12C* était retrouvée pour 22.0% de l'ensemble des patients de notre étude, et représentait 40.0% des mutations *KRAS* observées, ce qui est habituellement observé dans la littérature (132–134).

2) Résultat principal de l'étude

Dans cette étude observationnelle rétrospective de vie réelle portant sur 118 patients présentant un CBNPC avec métastases cérébrales au diagnostic non prétraitées, nous avons montré que l'utilisation d'un traitement par immunothérapie ou une combinaison de chimiothérapie à base de sel de platine + immunothérapie en 1^{ère} ligne augmentait significativement la survie globale comparativement à la chimiothérapie seule. La survie globale médiane était estimée à 7 mois [4.0-20.0]_{IC95} pour les patients traités par chimiothérapie seule, 22 mois [8-NA]_{IC95} pour les patients traités par immunothérapie et non atteinte [8-NA]_{IC95} pour les patients traités par chimiothérapie à base de sel de platine +

immunothérapie (p = 0.041). Le pourcentage de patients vivants à 12 et 24 mois était estimé à 38% [27-54]_{IC95} et 25% [16-41]_{IC95} pour les patients traités par chimiothérapie, 63% [50-81]_{IC95} et 45% [31-65]_{IC95} pour les patients traités par immunothérapie, 55% [39-78]_{IC95} et 51% [34-74]_{IC95} pour les patients traités par combinaison chimiothérapie + immunothérapie. En analyse multivariée l'utilisation d'un schéma à base d'immunothérapie impactait positivement la survie globale avec une diminution du risque de décès estimée à 50% (respectivement HR = 0.46 [0.23-0.89]_{IC95}, p = 0.021 et HR = 0.52 [0.27-1.01]_{IC95}, p = 0.054 pour les groupes IO et Chimio-IO).

Nous avons choisi de définir la survie globale en prenant comme date initiale la date où le diagnostic histologique a été effectué plutôt que la date où la 1^{ère} ligne de traitement systémique a été initiée afin de prendre en compte le traitement local cérébral, celui-ci pouvant être réalisé avant le début du traitement systémique. En effet dans notre étude, 55/118 patients (46.6%) ont réalisé un traitement local cérébral avant de débiter la 1^{ère} ligne systémique. Ce délai supplémentaire allonge donc artificiellement la survie globale comparativement à d'autres études dans la littérature ayant utilisé la date d'initiation de la 1^{ère} ligne systémique.

La médiane de survie globale des patients traités en 1^{ère} ligne thérapeutique par immunothérapie en monothérapie dans notre étude est supérieure à celle des études ayant évalué rétrospectivement l'efficacité intracérébrale de l'immunothérapie chez des patients atteints d'un CBNPC avec métastases cérébrales en 2^{ème} ligne ou plus, où celle-ci se situait entre 7.5 et 9.5 mois (avec pour date initiale la date de 1^{ère} administration d'immunothérapie) (98,135–137).

Nos résultats sont concordants avec l'étude monocentrique de *Sun et al.* qui évaluait rétrospectivement chez des patients traités majoritairement en 1^{ère} ligne par immunothérapie ou combinaison chimiothérapie + immunothérapie, s'il existait une différence de survie globale entre les patients avec et sans métastases cérébrales : 126/570 patients (22.1%) présentaient des métastases cérébrales (dont 96/126 soit 76.2% avaient reçu un traitement local cérébral avant de débiter le traitement systémique). La médiane de survie globale était de 18 mois pour le groupe de patients avec métastases cérébrales (107). Ces résultats rejoignent également ceux des analyses poolées exploratoires rétrospectives des études Keynote 001, 010, 024 et 042 où il était évalué si la présence de métastases cérébrales chez des patients présentant un CBNPC avec statut PD-L1 positif était associée à une efficacité de

l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie en 1^{ère} ligne thérapeutique (92). Parmi les patients avec métastases cérébrales et statut PD-L1 \geq 50%, l'Hazard ratio pour la survie globale était de 0.67 [0.44-1.02]_{IC95} et la médiane de survie globale était de 19.7 mois [12.1-31.4]_{IC95} pour les patients traités par Pembrolizumab versus 11.7 mois [10.1-13.1]_{IC95} pour les patients traités par chimiothérapie. Le pourcentage de patients vivants à 12 et 24 mois était de 59.8% et 44.4% pour les patients traités par Pembrolizumab et de 42.5% et 30.9% pour les patients traités par chimiothérapie. De façon comparable, les analyses exploratoires rétrospectives des études Keynote 021, 189 (CBNPC non épidermoïde) et 407 (CBNPC épidermoïde) qui cherchaient à déterminer si la présence de métastases cérébrales influençait sur l'efficacité d'une 1^{ère} ligne thérapeutique par Pembrolizumab + chimiothérapie à base de sel de platine versus chimiothérapie à base de sel de platine seule, retrouvaient des résultats similaires dans le groupe de patients avec métastases cérébrales : HR = 0.48 [0.32-0.70]_{IC95} en faveur de la combinaison immunothérapie + chimiothérapie avec une survie globale médiane de 18.8 mois [13.8-25.9]_{IC95} versus 7.6 mois [5.4-10.9]_{IC95} pour les patients traités par chimiothérapie seule (93). Le pourcentage de patients vivants à 12 mois était de 62.9% dans le groupe traité par la combinaison chimiothérapie + immunothérapie et de 34.9% dans le groupe traité par chimiothérapie seule.

Plus récemment, les résultats actualisés de l'essai prospectif multicentrique de phase 2 « ATEZO-BRAIN » ont été publiés (138,139). Cette étude incluait 40 patients et visait à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un traitement de 1^{ère} ligne associant Atézolizumab à une chimiothérapie par Carboplatine + Pemetrexed chez des patients présentant un CBNPC de stade IV avec métastases cérébrales non traitées localement, non symptomatiques en recevant une corticothérapie \leq 4mg/j d'équivalent dexaméthasone (soit environ 25mg/j de prednisone). Elle retrouvait des données de survie un peu plus faibles : avec un suivi médian de 20 mois, la médiane de survie globale atteinte était de 13.6 mois [9.7-NA]_{IC95} et le pourcentage de patients vivants à 24 mois était estimé à 30.5% [18.4-50.4]_{IC95}. En analyse en sous-groupe, cette médiane de survie globale semblait plus longue chez les patients avec un statut PD-L1 positif (16.2 mois [10.3-NA]_{IC95}) que chez les patients avec un statut PD-L1 négatif (10.7 mois [7.6-NA]_{IC95}). Cette différence n'était cependant pas statistiquement significative (HR = 0,99 [0.35-2.12]_{IC95}). Les données de survie plus faibles dans cette étude pourraient s'expliquer par l'absence de réalisation de traitement local cérébral, contrairement à l'effectif

de notre étude où 84/118 patients (71.2%) ont réalisé un traitement local en plus du traitement systémique.

L'étude rétrospective américaine de vie réelle publiée par *Waterhouse et al.* dans laquelle l'objectif principal était d'examiner la survie globale chez des patients présentant un CBNPC, traités en 1^{ère} ligne par immunothérapie ou combinaison chimiothérapie + immunothérapie est notable en raison de l'effectif de patients inclus (129). Dans cette étude, 2166 patients présentant un CBNPC non épidermoïde ont reçu une 1^{ère} ligne systémique par immunothérapie, dont 317 (15%) présentaient des métastases cérébrales. La médiane de suivi était de 7.2 mois et la survie globale médiane pour ce sous-groupe de patients était de 14.5 mois [9,0-21,0]_{IC95}. Le pourcentage de patients vivants à 12 et 24 mois était respectivement estimé à 51.7% et 40.8%. Un traitement combinant chimiothérapie + immunothérapie a été utilisé pour 3457 patients avec un CBNPC non épidermoïde, dont 468 (14%) présentaient des métastases cérébrales. La médiane de suivi était de 6.5 mois et la survie globale médiane dans ce sous-groupe de 10.8 mois [8.8-12.7]_{IC95}. Le pourcentage de patients vivants à 12 et 24 mois était respectivement estimé à 45.7% et 29.2%. Par ailleurs il n'y avait pas d'analyse comparative effectuée dans cette étude entre les patients traités par immunothérapie en monothérapie et ceux traités par combinaison chimiothérapie + immunothérapie. La prévalence de patients présentant des métastases cérébrales était plus faible que les autres données de littérature. Les modalités de réalisation du diagnostic n'étant pas précisées, une explication serait que la réalisation d'une IRM cérébrale était moins systématique que dans notre étude où cet examen était réalisé pour 84/118 patients (71.2%). Seuls les patients ayant reçu au minimum 2 cures de traitement systémique étaient inclus, ce qui exclut les patients en prise en charge palliative exclusive.

Enfin, pour comparaison, les analyses actualisées des principaux essais de phase 3 ayant démontré la supériorité de l'immunothérapie ou de la combinaison chimiothérapie à base de sel de platine + immunothérapie en 1^{ère} ligne thérapeutique retrouvent des médianes de survie globale supérieures à notre étude. Ces meilleurs résultats s'expliquent notamment par le fait que les patients de ces essais étaient bien plus sélectionnés (meilleur état général avec exclusivement des patients PS [0-1], minorité de patients avec métastases cérébrales, celles-ci étant prétraitées, non évolutives et asymptomatiques). Pour l'étude Keynote 024 (évaluation chez des patients présentant un PD-L1 > 50% du Pembrolizumab versus chimiothérapie à base de sel de platine), après un suivi médian de 59.9 mois, la médiane de

survie globale était de 26.3 mois [18.3-40.4]_{IC95} pour le groupe Pembrolizumab et de 13.4 mois [9.4-18.3]_{IC95} pour le groupe chimiothérapie (HR = 0.62 [0.48-0.81]_{IC95}) (56). Les analyses actualisées de l'étude Keynote 189 (évaluation combinaison chimiothérapie à base de sel de platine + Pembrolizumab versus chimiothérapie à base de sel de platine chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde peu importe le statut PD-L1) montraient qu'après un suivi médian de 31.0 mois, la médiane de survie globale atteignait 22.0 mois [19.5-24.5]_{IC95} pour les patients traités par la combinaison et 10.6 mois [8.7-13.6]_{IC95} pour les patients traités par chimiothérapie seule (HR = 0.56 [0.46-0.69]_{IC95}) (72).

Dans notre étude, en analyse multivariée, la présence d'un état général altéré au diagnostic (PS \geq 2) était associée à une augmentation du risque de décès (HR = 1.84 [1.07-3.17]_{IC95}, p = 0.027), comme cela a également été confirmé dans d'autres études de vie réelle sur le cancer du poumon (8,110). L'âge supérieur à 65 ans et la présence de métastases extracérébrales ne ressortaient pas comme des facteurs associés à une diminution de la survie globale : HR respectifs : 1.23 [0.72-2.10]_{IC95} et 1.20 [0.55-2.64]_{IC95}.

L'utilisation d'une corticothérapie \geq 20mg/j au diagnostic n'impactait pas la survie globale, avec HR = 0.76 [0.38-1.51]_{IC95}. Ce résultat est discordant avec les autres études rétrospectives de vie réelle s'étant intéressées à l'impact de la corticothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie, dans lesquelles l'administration d'une corticothérapie \geq 10mg/j d'équivalent prednisone (selon études, dans les 30 jours suivant l'administration de l'immunothérapie, 1 dose à tout moment pendant le traitement) impactait de façon négative la survie globale (90,98,112,113). En revanche, ces études ne se focalisaient pas seulement sur des patients avec métastases cérébrales. L'étude rétrospective de *Ricciuti et al.* regroupant 650 patients traités par immunothérapie en monothérapie (> 70% en 2^{ème} ligne ou plus) a retrouvé un impact négatif de l'utilisation d'une corticothérapie pour des raisons palliatives (exemple : œdème cérébral, épidurite, asthénie, cachexie). La survie globale médiane était estimée à 11.2 mois [9.9-12.9]_{IC95} pour les patients ne recevant pas de corticoïdes (ou dose inférieure à 10mg/j) versus 2.2 mois [1.5-5.9]_{IC95} pour les patients traités par corticoïdes pour ces motifs (HR = 2.38 [1.78-3.19]_{IC95} p = 0.001). A l'inverse, il n'était pas retrouvé d'association négative chez les patients (27 au total) qui recevaient une corticothérapie \geq 10mg/j pour d'autres raisons que le cancer : survie globale médiane de 10.7 mois [6.9-NA]_{IC95}, HR = 0.93 [0.59-1.48]_{IC95} (112). Le pronostic défavorable du sous-groupe de patients recevant une corticothérapie à visée palliative (sites métastatiques menaçants, état général altéré) pourrait

donc expliquer le différentiel sur la survie globale et la corticothérapie pourrait finalement n'être qu'un facteur confondant. De même, dans l'étude rétrospective réalisée par *Hendriks et al.* s'étant intéressée à la réponse clinique des patients présentant des métastases cérébrales traités par immunothérapie (principalement en 2^{ème} ligne systémique ou plus) où 225 patients avec métastases cérébrales étaient inclus, l'utilisation d'une corticothérapie à l'initiation de l'immunothérapie était associée à une diminution de la survie globale en analyse multivariée (HR = 2.37 [1.54-3.63], $p < 0.0001$) (98). Une raison pouvant expliquer l'absence d'impact de la corticothérapie sur la survie globale dans notre étude est que la dose quotidienne reçue par les patients était relevée au moment du diagnostic et non à l'initiation du traitement systémique. La corticothérapie pouvait donc avoir été diminuée voire arrêtée entre temps. Dans notre étude, la présence d'un score Lung-molGPA élevé (≥ 3) était significativement associé à une augmentation de la survie globale : HR = et 0.22 [0.06-0.75]_{IC95}, $p = 0.016$. Pour les patients présentant un score entre 1.5 et 2.5, l'impact semblait également positif mais le résultat n'était pas statistiquement significatif (HR = 0.58 [0.29-1.17]_{IC95}, $p = 0.131$). Ces résultats suggèrent que le score Lung-molGPA pourrait être un outil intéressant pour la décision thérapeutique chez les patients métastatiques cérébraux en pratique clinique, à l'ère de l'immunothérapie. Il serait intéressant de l'inclure dans les formulaires utilisés en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il devrait également être utilisé dans des essais cliniques prospectifs chez les patients avec métastases cérébrales pour stratifier les populations et permettre des comparaisons appropriées (comme démontré par *Sperduto et al.* la médiane de survie variant selon la valeur du score Lung-molGPA : 7 mois (IQR [2-15]) si score 0-1, 13 mois (IQR [5-24]) si score 1.5-2.0, 25 mois (IQR [11-53]) si score 2.5-3.0 et 46 mois (IQR [25-NA]) si score 3.5-4 pour les adénocarcinomes) (35).

Nos résultats sont donc concordants avec les données actuellement disponibles dans la littérature, et confirment que chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde sans addictions oncogéniques ciblables, avec métastases cérébrales au diagnostic, l'utilisation en 1^{ère} ligne thérapeutique d'un traitement par immunothérapie (PD-L1 > 50%) ou d'une combinaison par chimiothérapie à base de sel de platine (PD-L1 tout statut), augmente significativement la survie globale comparativement à l'utilisation d'une chimiothérapie seule.

3) Résultats secondaires de l'étude

Dans notre étude, l'utilisation en 1^{ère} ligne thérapeutique de l'immunothérapie ou de la combinaison chimiothérapie à base de sel de platine + immunothérapie semblait conférer un bénéfice sur la survie sans progression comparativement à la chimiothérapie seule : Le pourcentage de patients sans progression à 6 et 12 mois était estimé à 21% [13-36]_{IC95} et 11% [5-24]_{IC95} pour les patients traités par chimiothérapie, 47% [33-67]_{IC95} et 41% [28-61]_{IC95} pour les patients traités par immunothérapie, 57% [41-79]_{IC95} et 45% [30-69]_{IC95} pour les patients traités par la combinaison chimiothérapie + immunothérapie. Les médianes de survie sans progression étaient respectivement estimées à 2 mois, 4 mois et 7 mois ($p = 0.00023$). Sur la courbe de Kaplan-Meier réalisée, on peut constater que sur la phase de suivi initiale, les courbes du groupe chimiothérapie et immunothérapie se superposaient, contrairement à la courbe des patients traités par la combinaison chimiothérapie + immunothérapie. Dans l'étude rétrospective de *Sun et al.* (107), la médiane de survie sans progression des patients porteurs d'un CBNPC avec métastases cérébrales traités par immunothérapie ou combinaison était de 9.2 mois. Dans l'analyse poolée des études Keynote 001, 010, 024 et 042 regroupant les patients atteints de métastases cérébrales de ces études, la médiane de survie sans progression pour les patients traités par immunothérapie était de 4.1 mois [2.3-10.6]_{IC95} versus 4.6 mois [3.5-8.4]_{IC95} pour les patients traités par chimiothérapie (HR = 0.70 [0.47-1.03]_{IC95}). Ces résultats non significatifs sont essentiellement liés à un excès de progression précoce chez les patients traités par immunothérapie (croisement des courbes sur le modèle de Kaplan-Meier sur le suivi initial). Le pourcentage de patients sans progression à 12 mois était estimé à 38.9% pour les patients traités par immunothérapie et à 13.5% pour les patients traités par chimiothérapie (92). Dans l'analyse poolée des études Keynote 021, 189 et 407 regroupant les patients atteints de métastases cérébrales de ces études, la survie sans progression était améliorée par la combinaison immunothérapie + chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule : 6.9 mois [5.7-8.9]_{IC95} versus 4.1 mois [2.3-4.6]_{IC95}. Ce bénéfice était retrouvé peu importe le niveau d'expression de PD-L1. Le pourcentage de patients sans progression à 12 mois était estimé à 29.9% pour le groupe traité par la combinaison chimiothérapie + immunothérapie et à 6.6% pour le groupe traité par chimiothérapie seule (93). En comparaison aux résultats actualisés des études de phase 3 : dans l'étude Keynote 024 la médiane de survie sans progression était de 7.7 mois [6.1-10.2]_{IC95}

pour les patient traités par Pembrolizumab et de 5.5 mois [4.2-6.2]_{IC95} pour les patients traités par chimiothérapie (56). Dans l'étude Keynote 189, la médiane de survie sans progression était de 9.0 mois [8.1-10.4]_{IC95} pour les patients traités par combinaison (Pembrolizumab + chimiothérapie) et de 4.9 mois [4.7-5.5]_{IC95} pour les patients traités par chimiothérapie seule (72).

Concernant le temps jusqu'à la 1^{ère} progression cérébrale, les résultats de notre étude suggéraient un bénéfice à l'utilisation en 1^{ère} ligne d'un traitement par immunothérapie ou combinaison comparativement à la chimiothérapie, avec un pourcentage de patients sans progression cérébrale à 6 et 12 mois estimé à 35% [24-50]_{IC95} et 17% [9-32]_{IC95} pour les patients traités par chimiothérapie, 47% [33-66]_{IC95} et 47% [33-66]_{IC95} pour les patients traités par immunothérapie, 64% [49-85]_{IC95} et 45% [30-69]_{IC95} pour les patients recevant une combinaison chimiothérapie + immunothérapie. La médiane du TPC était de 4.5 mois [4.0-7.0]_{IC95} pour le groupe chimiothérapie, 5 mois [3.0-NA]_{IC95} pour le groupe immunothérapie, et 9 mois [6.0-NA]_{IC95} pour le groupe chimiothérapie + immunothérapie en 1^{ère} ligne ($p = 0.012$). En analyse multivariée, la réalisation d'un traitement local cérébral par RTS ou chirurgie + RTS était associée à une augmentation du temps jusqu'à la 1^{ère} progression cérébrale (HR = 0.51 [0.29-0.92]_{IC95}, $p = 0.025$). Dans l'étude prospective de *Goldberg et al.* ayant inclus des patients présentant un CBNPC avec métastases cérébrales non symptomatiques et traités par Pembrolizumab en monothérapie (36% en 1^{ère} ligne), le TPC médian était estimé à 2.3 mois [1.9-NA]_{IC95}, et le pourcentage de patients sans progression cérébrale à 12 mois était estimé à 33% [19-56]_{IC95} (94). Ces résultats inférieurs peuvent s'expliquer par une proportion non négligeable de patients traités en 2^{ème} ligne ou plus (27/42 soit 64%) et l'absence de réalisation de traitement local cérébral au cours de la période de suivi. Dans l'étude prospective de *Nadal et al.* décrite précédemment ayant inclus des patients porteurs d'un CBNPC avec métastases cérébrales non traitées localement et recevant une 1^{ère} ligne par Carboplatine-Pemetrexed + Atézolizumab, le TPC médian était estimé à 6.9 mois [4.7-11.9]_{IC95} (139). Nos résultats suggèrent ainsi qu'en association aux traitements locaux cérébraux, l'utilisation en 1^{ère} ligne de l'immunothérapie et de la combinaison immunothérapie + chimiothérapie à base de sel de platine pourrait allonger la survie sans progression et le temps jusqu'à la 1^{ère} progression cérébrale chez les patients métastatiques cérébraux de vie réelle comparativement à la chimiothérapie seule.

La réponse cérébrale a également été évaluée dans notre étude en déterminant le TROc et le TCMc. Le TROc était de 61.9% pour le groupe chimiothérapie, 57.6% pour le groupe immunothérapie et 73.1% pour le groupe chimiothérapie + immunothérapie ($p = 0.456$). Le taux de contrôle de la maladie cérébrale (TCMc) était de 85.7% pour le groupe chimiothérapie, 66.7% pour le groupe immunothérapie, 84.6% pour le groupe chimiothérapie + immunothérapie ($p = 0.096$). Pour rappel, la majorité de notre population (84/118 patients soit 71.1%) a reçu un traitement local cérébral. Bien qu'il n'y ait pas de différence significative observée, une tendance semble se dessiner avec une réponse cérébrale semblant plus importante pour les patients traités par combinaison chimiothérapie + immunothérapie versus immunothérapie en monothérapie. Ainsi, ces résultats pourraient être un argument pour privilégier l'utilisation d'une combinaison chimiothérapie + immunothérapie en association au traitement local cérébral chez les patients présentant un CBNPC avec PD-L1 $\geq 50\%$, notamment en cas de métastases cérébrales à risque (symptomatiques, site menaçant comme la fosse postérieure, traitement par corticoïdes forte dose). Une méta-analyse récente publiée par *Chen et al.* en 2022 s'est intéressée à déterminer l'efficacité de l'immunothérapie chez des patients porteurs d'un CBNPC avec métastases cérébrales (140). Contrairement à la méta-analyse de *Loiola de Alencar et al.* celle-ci incluait de nouvelles études publiées dans l'intervalle et prenait également en compte les patients présentant des métastases cérébrales traitées localement. Elle regroupait majoritairement des patients traités par immunothérapie en monothérapie. Au total, 33 études ont été incluses dans cette méta-analyse, regroupant un effectif de 2744 patients porteurs d'un CBNPC avec métastases cérébrales. 28 études sur 33 incluaient moins de 100 patients avec métastases cérébrales. Le TROc groupé (10 études incluant en tout 361 patients) était de 13% [6-23]_{IC95}, avec une hétérogénéité forte ($I^2 = 80.1\%$, $p < 0.001$) et le TCMc de 50% [40-63]_{IC95} avec une hétérogénéité forte ($I^2 = 83.7\%$, $p < 0.001$). 2 études réalisées par *Metro et al.* et *Wakuda et al.* évaluaient l'efficacité du Pembrolizumab en 1^{ère} ligne chez des patients porteurs d'un CBNPC avec métastases cérébrales avec un statut PD-L1 $\geq 50\%$ (141,142). Celles-ci incluaient respectivement 56 et 32 patients, dont 40 et 23 pour qui la réponse cérébrale était évaluable. Une majorité de patients recevait un traitement local cérébral (respectivement 80.4% et 57%). Le TROc groupé de ces 2 études était de 68% [57-80]_{IC95} (hétérogénéité faible : $I^2 = 0\%$, $p = 0.8$) et le TCMc groupé de 82% [72-92]_{IC95} (hétérogénéité faible : $I^2 = 5.9\%$, $p = 0.3$). Les résultats de notre étude se rapprochent des 2 études précédemment citées qui ont sélectionné des patients traités par Pembrolizumab en

1^{ère} ligne thérapeutique dont une majorité a reçu un traitement local cérébral (mais uniquement avec PD-L1 \geq 50%, ce qui pourrait également suggérer une réponse plus importante chez les patients fortement expresseurs). La moins bonne réponse cérébrale dans l'analyse poolée (peu importe le statut PD-L1 et la réalisation ou non d'un traitement local cérébral) pourrait s'expliquer par un biais de sélection, les études incluses dans cette analyse s'étant majoritairement intéressées à des patients traités en 2^{ème} ligne systémique ou plus.

B. Critiques de l'étude

1) Points forts de l'étude

Cette étude de vie réelle permet d'apporter des données supplémentaires sur la réponse aux nouveaux standards thérapeutiques de 1^{ère} ligne du CBNPC, chez des patients fréquemment rencontrés en pratique clinique et trop peu représentés dans les essais de phase 3. Dans notre étude, parmi les 118 patients ayant reçu un traitement systémique de 1^{ère} ligne, 48.3% présentaient des symptômes neurologiques, avec 31.4% de patients nécessitant une prise en charge initiale en hospitalisation. Une partie de notre effectif (30/118 patients soit 25.4%) n'avaient pas reçu de traitement local cérébral avant de débiter la 1^{ère} ligne de traitement systémique.

Nous avons réalisé une description détaillée de notre population sur le plan cérébral, en précisant notamment le nombre de patients présentant des symptômes neurologiques et leur sévérité, le nombre de métastases cérébrales, la réalisation de traitements locaux et l'ordre de la séquence par rapport à la 1^{ère} ligne systémique, le score Lung-molGPA. Ces éléments ont permis de montrer que nos 3 groupes de patients traités étaient comparables en termes de sévérité de l'atteinte de ce site métastatique et de réalisation des traitements locaux. Ils reflètent l'inclusion dans notre étude des patients exclus des essais de phase 3, pour lesquels les données concernant l'efficacité des nouveaux standards thérapeutiques du CBNPC de stade avancé sont limitées.

Les données de notre étude apportent des arguments supplémentaires pour montrer qu'en association aux traitements locaux cérébraux qui sont parfois indispensables en début de prise en charge selon la situation clinique, l'immunothérapie en 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC

permet d'allonger significativement la survie globale de ces patients comparativement à la chimiothérapie seule.

A notre connaissance, il s'agit de la 1^{ère} étude de vie réelle s'intéressant spécifiquement à l'efficacité d'une 1^{ère} ligne thérapeutique par immunothérapie ou combinaison immunothérapie + chimiothérapie à base de sel de platine comparativement à la chimiothérapie seule, chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde avec métastases cérébrales. Les études de vie réelle décrites antérieurement incluaient en effet soit majoritairement des patients traités en 2^{ème} ligne thérapeutique ou plus (96–105), soit des patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques ou traitées (143).

2) Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites majoritairement en lien avec le caractère rétrospectif. Tout d'abord, les patients avec un CBNPC épidermoïde ont été exclus. En effet, le recrutement des patients ayant été réalisé à partir des NGS effectués au CHU de Nantes, la proportion de patients présentant un CBNPC épidermoïde était trop faible, celui-ci étant réalisé dans cette population seulement chez les sujets non-fumeurs.

Un autre biais est « l'effet-centre » des patients recrutés dans notre étude : ceux-ci sont en effet suivis dans 2 centres avec une expertise certaine en oncologie thoracique notamment pour les traitements locaux cérébraux.

Un biais important à notifier concerne le différentiel dans la durée de suivi entre les 3 groupes de patients de notre étude : celui-ci était de 32 mois [30-39]_{IQR} pour le groupe chimiothérapie, 29 mois [26-45]_{IQR} pour le groupe immunothérapie (relativement comparable), mais inférieur pour le groupe chimiothérapie + immunothérapie : 19 mois [15-23]_{IQR}. Ce biais est essentiellement lié à la date de remboursement plus tardive (22.11.2019) de cette association en 1^{ère} ligne thérapeutique. Ainsi, il est possible qu'une partie des patients de ce groupe ne soient pas décédés ou qu'une progression cérébrale ou extracérébrale n'ait pas été constatée en raison d'une durée de suivi insuffisante. Il est cependant intéressant de noter que dans le groupe de patients traités par chimiothérapie seule en 1^{ère} ligne thérapeutique, à 19 mois de suivi, 47 (90.4%) des 52 patients du groupe avaient progressé et 35 (67.3%) des 52 patients étaient décédés. L'impact de ce biais sur nos résultats est donc probablement limité.

Les autres biais émanant du caractère rétrospectif de l'étude sont les données manquantes ou les erreurs possibles dans le recueil des données, l'absence de standardisation de l'évaluation radiologique (IRM ou TDM cérébral notamment, rythme de la réévaluation).

C. Perspectives

Plusieurs essais prospectifs sont en cours de réalisation pour continuer d'apporter des réponses plus précises sur l'efficacité de l'immunothérapie chez les patients présentant un CBNPC avec métastases cérébrales.

L'essai NCT04507217 de phase 2, multicentrique et prospectif, en ouvert, a pour objectif de déterminer l'efficacité d'une 1^{ère} ligne thérapeutique par immunothérapie (Tislelizumab = anti-PD-1) associée à une chimiothérapie à base de sel de platine en comparant un groupe de patients présentant un CBNPC avec des métastases cérébrales asymptomatiques non traitées versus des patients avec métastases cérébrales non évolutives préalablement traitées par radiothérapie. L'objectif principal défini est la survie sans progression à 12 mois (144).

L'essai « NIVIPI-Brain » (NCT05012254) de phase 2, non-randomisé, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif principal est le taux de réponse cérébrale, vise à déterminer l'efficacité d'une 1^{ère} ligne thérapeutique par 2 cycles de chimiothérapie à base de sel de platine associée à une double immunothérapie par Nivolumab et Ipilimumab chez des patients présentant un CBNPC avec métastases cérébrales, en dichotomisant 2 groupes de patients : un groupe avec des métastases cérébrales asymptomatiques non traitées sans nécessité de corticothérapie et un groupe de patients avec des métastases cérébrales symptomatiques contrôlées par une corticothérapie à dose modérée ($\leq 25\text{mg/j}$) et conservant un bon état général (PS = 0-1) (145).

La place des traitements locaux cérébraux, notamment de la radiothérapie stéréotaxique est également grandissante : l'étude prospective de *Yamamoto et al.* publiée en 2014 puis en 2018 avec les données matures et un recul de 60 mois, ayant suivi 784 patients présentant un CBNPC, retrouvait une survie globale et un contrôle local identiques entre les groupes des patients ayant respectivement 5 à 10 métastases ou entre 2 et 4 métastases (Volume lésionnel total cumulé $\leq 150\text{ml}$, plus grand axe $< 3\text{cm}$) (109,146). Le taux cumulé d'incidence d'effets indésirables n'était par ailleurs pas significativement différent entre les deux groupes

(12,6% et 10.0%, HR = 1.34 [0.77-2.35]_{IC95}). Ces résultats incitent à irradier au cas par cas en conditions stéréotaxiques des patients bien sélectionnés ayant plus de 4 métastases cérébrales après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. Plusieurs essais sont actuellement en cours de réalisation pour tenter de répondre à la question du schéma optimal pour combiner le traitement local cérébral et le traitement systémique. L'essai « STICK-IM-NCLC » (NCT04650490) randomisé, de phase 2, a pour objectif de déterminer s'il existe une chronologie optimale pour cette séquence thérapeutique chez des patients présentant un CBNPC métastatique cérébral (1-15 métastases cérébrales, asymptomatiques ou peu symptomatiques avec corticothérapie < 2mg/j équivalent dexaméthasone, KPS ≥ 70) : le premier groupe de patients est amené à recevoir un traitement par radiothérapie en conditions stéréotaxiques, suivi d'un traitement par immunothérapie ou combinaison dans les 14 jours. Le deuxième groupe reçoit lui un traitement par immunothérapie ou combinaison et une radiothérapie en condition stéréotaxique est envisagée en cas de progression cérébrale. L'objectif principal défini est la survie cérébrale sans progression (147).

Une autre piste intéressante pour traiter les patients atteints de CBNPC avec métastases cérébrales serait d'associer un traitement par immunothérapie avec un anti-VEGF. En effet, des données encourageantes sur l'efficacité intracérébrale des anti-VEGF existent déjà : L'étude « BRAIN » de phase 2, non randomisée et publiée en 2015 par *Besse et al.* avait retrouvé un taux de réponse objective cérébrale de 61,2% chez des patients présentant un CBNPC avec métastases cérébrales asymptomatiques, non traitées, et ayant reçu comme traitement systémique l'association d'une chimiothérapie à base de sel de platine combinée à un traitement par Bevacizumab (148). L'essai NCT02681549 de phase 2 en ouvert recrutant des patients atteints de CBNPC ou de mélanomes métastatiques cérébraux asymptomatiques, non traités localement, cherche à déterminer l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'un traitement associant du Pembrolizumab au Bevacizumab, avec pour objectif principal la réponse cérébrale (149).

5. CONCLUSION

Les standards thérapeutiques actuels de 1^{ère} ligne du CBNPC que sont l'immunothérapie en monothérapie (si PD-L1 \geq 50%) et la combinaison chimiothérapie à base de sel de platine + immunothérapie (tout statut PD-L1) sont associés à une survie globale prolongée des patients porteurs d'un CBNPC non épidermoïde avec métastases cérébrales au diagnostic comparativement à la chimiothérapie seule.

Les résultats secondaires semblent montrer que ces nouveaux standards permettent également d'augmenter la survie sans progression et le temps jusqu'à la 1^{ère} progression cérébrale.

Ces résultats suggèrent que tout comme pour une partie des patients présentant un CBNPC de stade avancé sans métastases cérébrales, il est également possible d'obtenir des réponses durables chez les patients avec métastases cérébrales en vie réelle. Des études prospectives s'intéressant spécifiquement à cette population seraient nécessaires pour confirmer ces résultats, en stratifiant les patients selon des scores pronostics (tels que le score Lung-molGPA) afin de rendre comparable les patients inclus. Il serait également intéressant de déterminer prospectivement si la combinaison par chimiothérapie + immunothérapie versus immunothérapie en monothérapie (chez les patients avec statut PD-L1 \geq 50%) apporte un bénéfice clinique supérieur aux patients porteurs de métastases cérébrales.

La place des traitements locaux cérébraux demeure centrale pour améliorer le contrôle local et dans certaines situations les symptômes neurologiques qui peuvent engager le pronostic vital. L'ordre de la séquence thérapeutique doit se discuter en RCP, chaque situation clinique étant unique en fonction des problématiques liées à l'atteinte cérébrale et extracérébrale. La synergie d'action qui pourrait s'opérer entre la radiothérapie et l'immunothérapie est une piste thérapeutique séduisante.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. mai 2021;71(3):209-49.
2. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
3. Marant Micallef C, Shield KD, Vignat J, Baldi I, Charbotel B, Fervers B, et al. Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures. *Int J Hyg Environ Health*. janv 2019;222(1):22-9.
4. Pairon JC, Andujar P. Facteurs de risque professionnels des cancers bronchopulmonaires : données épidémiologiques, repérage des expositions et enjeux médico-sociaux: Occupational risk factors for bronchopulmonary cancer: epidemiological data, identification of exposure and medico-social issues. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 sept 2021;13(2, Supplement 1):2S3-7.
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. janv 2016;11(1):39-51.
6. [guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf) [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf
7. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol*. mars 2022;17(3):362-87.
8. Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. *Lung Cancer*. juill 2013;81(1):32-8.
9. Debieuvre D, Locher C, Asselain B, Dayen C, Molinier O, Falchero L, et al. Evidence of slight improvement in five-year survival in non-small-cell lung cancer over the last 10 years: Results of the French KBP-CPHG real-world studies. *Bull Cancer*. avr 2019;106(4):283-92.
10. Debieuvre D, Locher C, Falchero L, Duval Y, Molinier O, Morel H, et al. Vingt ans d'épidémiologie des cancers broncho-pulmonaires diagnostiqués dans les hôpitaux non-universitaires français, l'étude KBP-2020-CPHG comparée aux éditions 2000 et 2010. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 janv 2022;14(1):24-5.
11. Quiox E, Lemarié E. [Epidemiological novelties in lung cancer]. *Rev Mal Respir*. oct 2011;28(8):1048-58.
12. Plateformes de génétique moléculaire : missions et localisation - Les plateformes de génétique moléculaire des cancers [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes>
13. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 31 juill 2014;511(7511):543-50.

14. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* nov 2020;31(11):1491-505.
15. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet.* 2 avr 2016;387(10026):1415-26.
16. Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, Barron D, Chakravarty D, Gao J, et al. Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies. *Cancer Discovery.* 1 juin 2017;7(6):596-609.
17. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov.* août 2015;5(8):850-9.
18. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer.* sept 2019;19(9):495-509.
19. Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE, Wilson RK, Mardis ER. The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics. *Cell.* 26 sept 2013;155(1):27-38.
20. Alexander BM, Brown PD, Ahluwalia MS, Aoyama H, Baumert BG, Chang SM, et al. Clinical trial design for local therapies for brain metastases: a guideline by the Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases working group. *Lancet Oncol.* janv 2018;19(1):e33-42.
21. Masson E. Métastases cérébrales et leptoméningées des cancers solides [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/2547/metastases-cerebrales-et-leptomeningees-des-cancer>
22. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Gonçalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res.* nov 2012;32(11):4655-62.
23. Chargari C, Dhermain F. Métastases cérébrales d'un cancer bronchique non à petites cellules : du traitement standardisé au traitement personnalisé. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* sept 2013;5(5):547-56.
24. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* févr 2012;14(1):48-54.
25. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers.* 17 janv 2019;5(1):5.
26. Hayashi N, Mitsuya K, Nakasu Y, Naito T, Ohka F, Takahashi T. Negative impact of leukoaraiosis on the incidence of brain metastases in patients with lung cancer. *J Neurooncol.* nov 2017;135(2):299-306.
27. Bajard A, Westeel V, Dubiez A, Jacoulet P, Pernet D, Dalphin JC, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer.* sept 2004;45(3):317-23.
28. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol.* 19 oct 2017;19(11):1511-21.
29. Waqar SN, Samson PP, Robinson CG, Bradley J, Devarakonda S, Du L, et al. Non-small-cell Lung Cancer

With Brain Metastasis at Presentation. *Clin Lung Cancer*. juill 2018;19(4):e373-9.

30. Berghoff AS, Schur S, Füreder LM, Gatterbauer B, Dieckmann K, Widhalm G, et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open*. 2016;1(2):e000024.
31. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 août 2017;377(9):829-38.
32. Thomas NJ, Myall NJ, Sun F, Patil T, Mushtaq R, Yu C, et al. Brain Metastases in EGFR- and ALK-Positive NSCLC: Outcomes of Central Nervous System-Penetrant Tyrosine Kinase Inhibitors Alone Versus in Combination With Radiation. *J Thorac Oncol*. janv 2022;17(1):116-29.
33. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 1 févr 2012;30(4):419-25.
34. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 1 juin 2017;3(6):827-31.
35. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, et al. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 15 sept 2020 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.01255>
36. Perrot DE. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2022;36.
37. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol*. 1999;44(3):275-81.
38. Deeken JF, Löscher W. The Blood-Brain Barrier and Cancer: Transporters, Treatment, and Trojan Horses. *Clin Cancer Res*. 15 mars 2007;13(6):1663-74.
39. Tomasini P, Barlesi F, Gilles S, Nanni-Metellus I, Soffiatti R, Denicolai E, et al. Comparative genomic analysis of primary tumors and paired brain metastases in lung cancer patients by whole exome sequencing: a pilot study. *Oncotarget*. 15 déc 2020;11(50):4648-54.
40. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, Cahill DP, Taylor-Weiner A, Jones RT, et al. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. *Cancer Discov*. nov 2015;5(11):1164-77.
41. Babu MA. Commentary: Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Use of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery*. 1 mars 2019;84(3):E173-4.
42. Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. [ANOCEF guidelines for the management of brain metastases]. *Cancer Radiother*. févr 2015;19(1):66-71.
43. Soffiatti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 1 févr 2017;19(2):162-74.

44. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*. 10 févr 2022;40(5):492-516.
45. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Annals of Oncology*. nov 2021;32(11):1332-47.
46. Desnoyer A, Broutin S, Delahousse J, Maritaz C, Blondel L, Mir O, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 2, immune checkpoint inhibitor antibodies. *European Journal of Cancer*. 1 mars 2020;128:119-28.
47. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(11):651-68.
48. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. oct 2018;29:iv192-237.
49. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 14 déc 2006;355(24):2542-50.
50. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsch V, et al. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *JCO*. 20 juin 2007;25(18_suppl):LBA7514-LBA7514.
51. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
52. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
53. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 9 avr 2016;387(10027):1540-50.
54. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 21 janv 2017;389(10066):255-65.
55. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
56. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *JCO*. 20 juill 2021;39(21):2339-49.
57. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 4 mai 2019;393(10183):1819-30.
58. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated Overall Survival

Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol.* nov 2021;16(11):1872-82.

59. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 1 oct 2020;383(14):1328-39.

60. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet.* 13 févr 2021;397(10274):592-604.

61. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 juin 2017;376(25):2415-26.

62. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn MJ, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 mai 2020;6(5):661-74.

63. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 21 mai 2015;372(21):2018-28.

64. CT-15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf

65. Update on the Phase III NEPTUNE trial of Imfinzi plus tremelimumab in Stage IV non-small cell lung cancer [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/update-on-the-phase-iii-neptune-trial-of-imfinzi-plus-tremelimumab-in-stage-iv-non-small-cell-lung-cancer-21082019.html>

66. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 21 nov 2019;381(21):2020-31.

67. Paz-Ares LG, Ciuleanu TE, Lee JS, Urban L, Bernabe Caro R, Park K, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): 4-year update from CheckMate 227. *JCO.* 20 mai 2021;39(15_suppl):9016-9016.

68. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2093-104.

69. Galluzzi L, Humeau J, Buqué A, Zitvogel L, Kroemer G. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* déc 2020;17(12):725-41.

70. Salas-Benito D, Pérez-Gracia JL, Ponz-Sarvisé M, Rodríguez-Ruiz ME, Martínez-Forero I, Castañón E, et al. Paradigms on Immunotherapy Combinations with Chemotherapy. *Cancer Discov.* juin 2021;11(6):1353-67.

71. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2078-92.

72. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol.* juill 2021;32(7):881-95.

73. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy

for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2040-51.

74. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* oct 2020;15(10):1657-69.

75. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* nov 2021;16(11):1909-24.

76. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juill 2019;20(7):924-37.

77. Nishio M, Barlesi F, West H, Ball S, Bordoni R, Cobo M, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol.* avr 2021;16(4):653-64.

78. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodríguez-Abreu D, Hussein M, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol.* août 2020;15(8):1351-60.

79. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* févr 2021;22(2):198-211.

80. CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf

81. CT-17673_KEYTRUDA_CBNPC_épidermoïde_PIC_EI_Avis3_CT17673.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17673_KEYTRUDA_CBNPC_%C3%A9pidermo%C3%AFde_PIC_EI_Avis3_CT17673.pdf

82. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine.* 14 juin 2018;378(24):2288-301.

83. National Cancer Institute (NCI). EA5163/S1709 INSIGNA : A Randomized, Phase III Study of Firstline Immunotherapy Alone or in Combination With Chemotherapy in Induction/Maintenance or Postprogression in Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Immunobiomarker SIGNature-Driven Analysis [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 mai [cité 12 mai 2022]. Report No.: NCT03793179. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03793179>

84. University Hospital, Brest. Randomized, Open-label, Controlled Phase III Trial Comparing Pembrolizumab-platinum Based Chemotherapy Combination With Pembrolizumab Monotherapy in First Line Treatment of Non-small-cell Lung Cancers (NSCLC) With PDL1 Expression $\geq 50\%$ [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mars [cité 12 mai 2022]. Report No.: NCT04547504. Disponible sur:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04547504>

85. Cortellini A, Tiseo M, Banna GL, Cappuzzo F, Aerts JGJV, Barbieri F, et al. Clinicopathologic correlates of first-line pembrolizumab effectiveness in patients with advanced NSCLC and a PD-L1 expression of ≥ 50 . *Cancer Immunol Immunother*. nov 2020;69(11):2209-21.
86. Ricciuti B, Arbour KC, Lin JJ, Vajdi A, Vokes N, Hong L, et al. Diminished Efficacy of Programmed Death-(Ligand)1 Inhibition in STK11- and KEAP1-Mutant Lung Adenocarcinoma Is Affected by KRAS Mutation Status. *J Thorac Oncol*. mars 2022;17(3):399-410.
87. Pérol M, Felip E, Dafni U, Polito L, Pal N, Tsourti Z, et al. Effectiveness of PD-(L)1 inhibitors alone or in combination with platinum-doublet chemotherapy in first-line (1L) non-squamous non-small-cell lung cancer (Nsq-NSCLC) with PD-L1-high expression using real-world data. *Ann Oncol*. mai 2022;33(5):511-21.
88. Pérol M, Avrillon V, Zalcman G, Scherpereel A. Algorithme thérapeutique des CBNPC sans anomalie moléculaire actionnable: Therapeutic algorithm for NSCLC without actionable molecular abnormalities. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 sept 2021;13(2, Supplement 1):2S121-34.
89. Negi N, Das BK. CNS: Not an immunoprivileged site anymore but a virtual secondary lymphoid organ. *Int Rev Immunol*. 2 janv 2018;37(1):57-68.
90. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 oct 2018;36(28):2872-8.
91. Doherty MK, Jao K, Shepherd FA, Hazrati LN, Leighl NB. Central Nervous System Pseudoprogression in a Patient Treated with PD-1 Checkpoint Inhibitor. *J Thorac Oncol*. oct 2015;10(10):e100-101.
92. Mansfield AS, Herbst RS, de Castro G, Hui R, Peled N, Kim DW, et al. Outcomes With Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive NSCLC With Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-001, 010, 024, and 042. *JTO Clin Res Rep*. août 2021;2(8):100205.
93. Powell SF, Rodríguez-Abreu D, Langer CJ, Tafreshi A, Paz-Ares L, Kopp HG, et al. Outcomes With Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy for Patients With NSCLC and Stable Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-021, -189, and -407. *J Thorac Oncol*. nov 2021;16(11):1883-92.
94. Goldberg SB, Schalper KA, Gettinger SN, Mahajan A, Herbst RS, Chiang AC, et al. Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. mai 2020;21(5):655-63.
95. Bristol-Myers Squibb. A Multi-arm Phase I Safety Study of Nivolumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin, Pemetrexed/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel, Bevacizumab Maintenance, Erlotinib, Ipilimumab or as Monotherapy in Subjects With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 sept [cité 15 mai 2022]. Report No.: NCT01454102. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01454102>
96. Dudnik E, Yust-Katz S, Nechushtan H, Goldstein DA, Zer A, Flex D, et al. Intracranial response to nivolumab in NSCLC patients with untreated or progressing CNS metastases. *Lung Cancer*. août 2016;98:114-7.
97. Watanabe H, Kubo T, Ninomiya T, Ohashi K, Ichihara E, Sato A, et al. The effect of nivolumab treatment for central nervous system metastases in non-small cell lung cancer. *JCO*. 20 mai

2017;35(15_suppl):e20601-e20601.

98. Hendriks LEL, Henon C, Auclin E, Mezquita L, Ferrara R, Audigier-Valette C, et al. Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol.* juill 2019;14(7):1244-54.
99. Ashinuma H, Shingyoji M, Iuchi T, Yoshida Y, Setoguchi T, Hasegawa Y, et al. P2.07-014 Immune Checkpoint Inhibitors for Brain Metastases of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 1 nov 2017;12(11):S2420.
100. Henon C, Mezquita L, Auclin E, Ammari S, Caramella C, Pechoux CL, et al. P2.07-005 Impact of Baseline Leptomeningeal and Brain Metastases on Immunotherapy Outcomes in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. *Journal of Thoracic Oncology.* 1 nov 2017;12(11):S2417.
101. Bjørnhart B, Hansen KH, Jørgensen TL, Herrstedt J, Schytte T. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in a Danish real life non-small cell lung cancer population: a retrospective cohort study. *Acta Oncol.* juill 2019;58(7):953-61.
102. Dumenil C, Massiani MA, Dumoulin J, Giraud V, Labrune S, Chinet T, et al. Clinical factors associated with early progression and grade 3-4 toxicity in patients with advanced non-small-cell lung cancers treated with nivolumab. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195945.
103. Kobayashi K, Nakachi I, Naoki K, Satomi R, Nakamura M, Inoue T, et al. Real-world Efficacy and Safety of Nivolumab for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer: A Retrospective Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer.* mai 2018;19(3):e349-58.
104. Geier M, Descourt R, Corre R, Léveillé G, Lamy R, Goarant E, et al. MA08.10 Real-Life Intracerebral Efficacy of Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases. *Journal of Thoracic Oncology.* 1 oct 2018;13(10):S384-5.
105. Zhang G, Cheng R, Wang H, Zhang Y, Yan X, Li P, et al. Comparable outcomes of nivolumab in patients with advanced NSCLC presenting with or without brain metastases: a retrospective cohort study. *Cancer Immunol Immunother.* mars 2020;69(3):399-405.
106. Teixeira Loiola de Alencar V, Guedes Camandaroba MP, Pirolli R, Fogassa CAZ, Cordeiro de Lima VC. Immunotherapy as Single Treatment for Patients With NSCLC With Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis—the META-L-BRAIN Study. *Journal of Thoracic Oncology.* août 2021;16(8):1379-91.
107. Sun L, Davis CW, Hwang WT, Jeffries S, Sulyok LF, Marmarelis ME, et al. Outcomes in Patients With Non-small-cell Lung Cancer With Brain Metastases Treated With Pembrolizumab-based Therapy. *Clin Lung Cancer.* janv 2021;22(1):58-66.e3.
108. Zhou J, Wu Y, Xie M, Fang Y, Zhao J, Lee SY, et al. The clinical outcome and risk factors analysis of immune checkpoint inhibitor-based treatment in lung adenocarcinoma patients with brain metastases. *Transl Lung Cancer Res.* avr 2022;11(4):656-69.
109. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):387-95.
110. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging Committee and

Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol.* mai 2008;3(5):457-66.

111. Lilenbaum RC, Cashy J, Hensing TA, Young S, Cella D. Prevalence of poor performance status in lung cancer patients: implications for research. *J Thorac Oncol.* févr 2008;3(2):125-9.

112. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol.* 1 août 2019;37(22):1927-34.

113. Frost N, Kollmeier J, Misch D, Vollbrecht C, Grah C, Matthes B, et al. Pembrolizumab as First-Line Palliative Therapy in PD-L1 Overexpressing ($\geq 50\%$) NSCLC: Real-world Results with Special Focus on PS ≥ 2 , Brain Metastases, and Steroids. *Clin Lung Cancer.* sept 2021;22(5):411-22.

114. McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg Neurol Int.* 2013;4(5):236.

115. Loganadane G, Dhermain F, Louvel G, Kauv P, Deutsch E, Le Péchoux C, et al. Brain Radiation Necrosis: Current Management With a Focus on Non-small Cell Lung Cancer Patients. *Front Oncol.* 2018;8:336.

116. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2011;79(5):1487-95.

117. Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun E, Noël G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. *Ann Oncol.* 1 déc 2017;28(12):2962-76.

118. Ahmed KA, Kim S, Arrington J, Naghavi AO, Dilling TJ, Creelan BC, et al. Outcomes targeting the PD-1/PD-L1 axis in conjunction with stereotactic radiation for patients with non-small cell lung cancer brain metastases. *J Neurooncol.* juin 2017;133(2):331-8.

119. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, Ye X, Marciscano AE, Forde PM, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2018;100(4):916-25.

120. Hubbeling HG, Schapira EF, Horick NK, Goodwin KEH, Lin JJ, Oh KS, et al. Safety of Combined PD-1 Pathway Inhibition and Intracranial Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* avr 2018;13(4):550-8.

121. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Alexander BM, Redig AJ, Schoenfeld JD, et al. Immunotherapy and Symptomatic Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases Treated With Stereotactic Radiation. *JAMA Oncology.* 1 août 2018;4(8):1123-4.

122. Gagliardi F, De Domenico P, Snider S, Roncelli F, Pompeo E, Barzaghi LR, et al. Role of stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastasis in the era of immunotherapy: A systematic review on current evidences and predicting factors. *Crit Rev Oncol Hematol.* sept 2021;165:103431.

123. Lanier CM, Hughes R, Ahmed T, LeCompte M, Masters AH, Petty WJ, et al. Immunotherapy is associated with improved survival and decreased neurologic death after SRS for brain metastases from lung and melanoma primaries. *Neurooncol Pract.* sept 2019;6(5):402-9.

124. Shepard MJ, Xu Z, Donahue J, Eluvathingal Muttikkal TJ, Cordeiro D, Hansen L, et al. Stereotactic radiosurgery with and without checkpoint inhibition for patients with metastatic non-small cell lung cancer to the brain: a matched cohort study. *J Neurosurg.* 26 juill 2019;1-8.
125. Singh C, Qian JM, Yu JB, Chiang VL. Local tumor response and survival outcomes after combined stereotactic radiosurgery and immunotherapy in non-small cell lung cancer with brain metastases. *J Neurosurg.* 15 févr 2019;132(2):512-7.
126. Enright TL, Witt JS, Burr AR, Yadav P, Leal T, Baschnagel AM. Combined Immunotherapy and Stereotactic Radiotherapy Improves Neurologic Outcomes in Patients with Non-small-cell Lung Cancer Brain Metastases. *Clin Lung Cancer.* mars 2021;22(2):110-9.
127. Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer.* 1992;28A(8-9):1328-30.
128. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer.* juin 1996;32A(7):1135-41.
129. Waterhouse D, Lam J, Betts KA, Yin L, Gao S, Yuan Y, et al. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* juin 2021;156:41-9.
130. Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, et al. 1300 Real-world prevalence of PD-L1 expression in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): The global, multicentre EXPRESS study. *Journal of Thoracic Oncology.* avr 2018;13(4):S74-5.
131. Hwang DM, Albaqer T, Santiago RC, Weiss J, Tanguay J, Cabanero M, et al. Prevalence and Heterogeneity of PD-L1 Expression by 22C3 Assay in Routine Population-Based and Reflexive Clinical Testing in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 1 sept 2021;16(9):1490-500.
132. Judd J, Abdel Karim N, Khan H, Naqash AR, Baca Y, Xiu J, et al. Characterization of KRAS Mutation Subtypes in Non-small Cell Lung Cancer. *Mol Cancer Ther.* déc 2021;20(12):2577-84.
133. El Osta B, Behera M, Kim S, Berry LD, Sica G, Pillai RN, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Metastatic KRAS-Mutant Lung Adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol.* 2019;14(5):876-89.
134. Burns TF, Borghaei H, Ramalingam SS, Mok TS, Peters S. Targeting KRAS-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: One Mutation at a Time, With a Focus on KRAS G12C Mutations. *J Clin Oncol.* 10 déc 2020;38(35):4208-18.
135. Crinò L, Bidoli P, Roila F, Cortesi E, Garassino MC, Cappuzzo F, et al. Efficacy and safety data from patients with advanced non-squamous NSCLC and brain metastases from the nivolumab expanded access programme (EAP) in Italy. *Annals of Oncology.* 1 sept 2017;28:v469.
136. Gauvain C, Vauléon E, Chouaid C, Le Rhun E, Jabot L, Scherpereel A, et al. Intracerebral efficacy and tolerance of nivolumab in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases. *Lung Cancer.* févr 2018;116:62-6.
137. Molinier O, Audigier-Valette C, Cadranel J, Monnet I, Hureauux J, Hilgers W, et al. OA 17.05 IFCT-1502 CLINIVO: Real-Life Experience with Nivolumab in 600 Patients (Pts) with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology.* 1 nov 2017;12(11):S1793.

138. Nadal E, Massuti B, Huidobro G, Castro RL, Estival A, Mosquera J, et al. OA09.02 Atezo-Brain: Single Arm Phase II Study of Atezolizumab Plus Chemotherapy in Stage IV NSCLC With Untreated Brain Metastases. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 oct 2021;16(10):S863.
139. Nadal E, Rodriguez-Abreu D, Massuti B, Juan-Vidal O, Huidobro Vence G, Lopez R, et al. Updated analysis from the ATEZO-BRAIN trial: Atezolizumab plus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer with untreated brain metastases. *JCO*. juin 2022;40(16_suppl):9010-9010.
140. Chen H, Feng Y, Zhou Y, Tao Y, Tang L, Shi Y. Brain metastases and immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother*. 1 juin 2022;
141. Wakuda K, Yabe M, Kodama H, Nishioka N, Miyawaki T, Miyawaki E, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with brain metastasis caused by previously untreated non-small cell lung cancer with high tumor PD-L1 expression. *Lung Cancer*. janv 2021;151:60-8.
142. Metro G, Banna GL, Signorelli D, Gili A, Galetta D, Galli G, et al. Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With or Without Brain Metastases From Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With a PD-L1 Expression $\geq 50\%$. *J Immunother*. déc 2020;43(9):299-306.
143. Crinò L, Bronte G, Bidoli P, Cravero P, Minenza E, Cortesi E, et al. Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. mars 2019;129:35-40.
144. MD LZ. A Phase II, Open-Label, Multicenter, Prospective Clinical Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Pemetrexed/ Carboplatin in Patients With Brain Metastases of Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 août [cité 21 juill 2022]. Report No.: NCT04507217. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04507217>
145. Fundación GECP. Nivolumab Plus Ipilimumab Plus Two Cycles of Platinum-based Chemotherapy as First Line Treatment for Stage IV/Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Synchronous Brain Metastases [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 juin [cité 21 juill 2022]. Report No.: NCT05012254. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05012254>
146. Shuto T, Akabane A, Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, et al. Multiinstitutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases from non-small cell lung cancer (JLGK0901 study-NSCLC). *J Neurosurg*. 1 déc 2018;129(Suppl1):86-94.
147. Duke University. A Randomized, Phase II Trial of SRS Timing With Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Untreated Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 juin [cité 21 juill 2022]. Report No.: NCT04650490. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04650490>
148. Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C, et al. Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin Cancer Res*. 15 avr 2015;21(8):1896-903.
149. Kluger H. A Phase 2 Trial of Pembrolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer With Untreated Brain Metastases [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 févr [cité 21 juill 2022]. Report No.: NCT02681549. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02681549>

7. ANNEXES

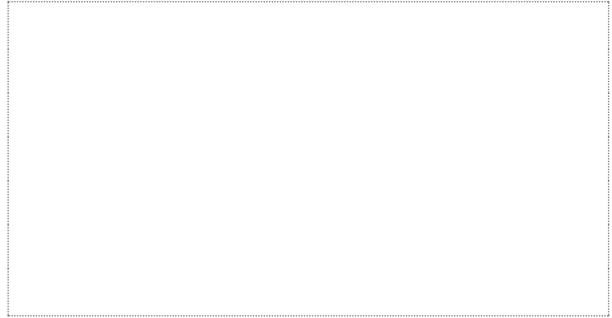
Annexe 1 : Classification TNM, 8^{ème} édition (validée en 2016)

	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
T - Tumeur	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
	M1c	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes

Annexe 2 : Performance status selon l’OMS

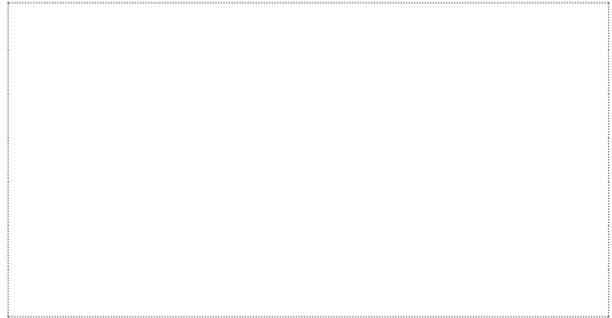
	Score
Capable d’une activité identique à celle précédant la maladie	0
Limitation des activité intenses, patient capable d’effectuer des travaux légers	1
Ambulatoire, patient capable de prendre soin de soi, mais incapable de travailler : alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4
Décès	5

Vu, le Président du Jury,



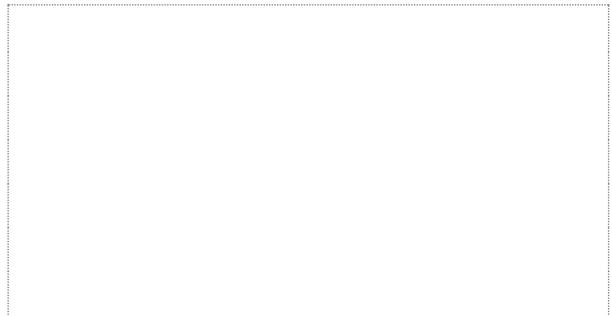
Professeur François-Xavier BLANC

Vu, le Directeur de Thèse,



Dr Elvire PONS-TOSTIVINT

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : NIGEN

PRENOM : Benoît

Titre de Thèse : Étude de vie réelle évaluant l'impact sur la survie globale de l'immunothérapie en 1^{ère} ligne dans le CBNPC non épidermoïde sans addictions oncogéniques avec métastases cérébrales au diagnostic

RESUME

L'immunothérapie en 1^{ère} ligne, seule ou en combinaison avec la chimiothérapie, est devenue le standard de prise en charge des patients porteurs d'un CBNPC avancé sans addiction oncogénique. En vie réelle, environ 1 patient sur 4 est atteint de métastases cérébrales au diagnostic. Peu de données concernant la réponse au traitement sont disponibles dans cette population sous-représentée et sélectionnée sur des critères stricts dans les essais cliniques. Dans cette étude observationnelle rétrospective, 149 patients présentant un CBNPC non épidermoïde avec métastases cérébrales au diagnostic ont été inclus. 118 ont reçu une 1^{ère} ligne de traitement systémique. Les résultats confirment qu'en association aux traitements locaux cérébraux, l'utilisation d'une 1^{ère} ligne thérapeutique par immunothérapie ou combinaison chimiothérapie + immunothérapie augmente significativement la survie globale des patients comparativement à un traitement par chimiothérapie seule (Médianes de survie globale respectives : 22 mois, non atteinte, 7 mois, $p = 0.041$. Pourcentages respectifs de patients vivants estimés à 24 mois : 45%, 51%, 25%. Hazard ratio respectifs en analyse multivariée pour l'immunothérapie et la combinaison : $0.46 [0.23-0.89]_{IC95}$, $p = 0.021$ et $0.52 [0.27-1.01]_{IC95}$, $p = 0.054$). Ces résultats suggèrent que les patients porteurs d'un CBNPC avec métastases cérébrales au diagnostic tirent également bénéfice des nouveaux standards thérapeutiques de 1^{ère} ligne du CBNPC avancé.

MOTS-CLES

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), Métastases cérébrales, Chimiothérapie, Immunothérapie, Radiothérapie cérébrale