

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1559

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Damien ROUVIERE

le 23 septembre 2015

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PORTEURS DE CANCERS
BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES AVEC MUTATION
ACTIVATRICE ET EVOLUTIFS AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX
CENTRAL

Directeur de thèse : Pr Julien MAZIERES

JURY

Monsieur le Professeur Alain DIDIER

Président

Monsieur le Professeur Julien MAZIERES

Assesseur

Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELORD

Assesseur

Madame le Docteur Carole MASSABEAU

Assesseur

Monsieur le Docteur Christophe HERMANT

Suppléant

A notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Alain DIDIER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Pneumologie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse et de juger notre travail.

Je vous remercie de m'avoir permis d'apprendre la pneumologie dans votre service et de m'avoir orienté pendant mon cursus.

J'ai pu mesurer votre investissement et en tirer de la connaissance et de l'expérience.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

Monsieur le Professeur Julien MAZIERES

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Pneumologie

Merci pour tout ce que tu m'as appris et pour ta disponibilité et ta réactivité dans la correction de cette thèse.

J'ai pu constater à quel point ton investissement dans la formation universitaire est précieux.

J'espère profiter encore de tes lumières dans la voie que j'ai choisie.

J'espère également avoir l'occasion d'apprécier à nouveau ton geste technique de subtilisation des bouteilles de punch de la RAPSO pendant que je fais diversion.

PS : il faudra vraiment que tu nous amènes en 2ch à la RAPSO un jour

Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELORD

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Oncologie

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse et de juger notre travail.
Je vous remercie pour m'avoir encadré pendant mon semestre à l'oncopôle.
Nous respectons et admirons vos qualités professionnelles.

Je vous avouerai que je n'ai pas encore compris tous les mécanismes de tous les médicaments de phase I utilisés mais ça viendra...

Madame le Docteur Carole MASSABEAU

Praticien Hospitalier

Radiothérapie

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse et de juger notre travail.
La radiothérapie et ses innovations tiennent une part importante dans les traitements anticancéreux et notre travail le souligne.

Je vous remercie pour votre aide précieuse concernant la partie « radiothérapie » de ce document.

Monsieur le Docteur Christophe HERMANT

Praticien Hospitalier

Pneumologie

« Dieu, colonel, kikounet, père castor »

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse et de juger notre travail. Vos connaissances illimitées m'ont toujours été d'une aide précieuse tout au long de mon cursus et je vous en suis profondément reconnaissant. Vos histoires de chasse (plutôt de pêche) resteront toujours de grands moments et illustrent aussi votre capacité à faire partager votre précieuse expérience.

Grâce à vous j'ai pu me former à la bronchoscopie après les gastroscopies accidentelles de mes débuts.

A ma Chacha, qui m'a accompagné et soutenu pendant tout mon internat et notamment ces derniers mois « doublement » éprouvants. Tu as toujours su me rassurer. Heureusement que tu es là.
Fais-moi un beau bébé.

A ma famille :

Mes parents qui m'ont permis de poursuivre de si longues études en me chouchoutant particulièrement dans les premières années de faculté si difficiles loin de la maison (même si je maintiens que vous ne veniez pas faire le ménage toutes les deux semaines).

Ma Maman qui a toujours été à l'écoute, attentionnée et si patiente (avec tout le monde).

Mon papa souvent présent (parfois un peu trop) mais toujours avec les meilleurs intentions du monde. Détends toi j'arrive bientôt au bout.

Ma Linou qui a tellement grandi pendant toutes mes études. Tu entrais au collège quand j'ai quitté la maison... Je suis fier de toi.

A tout le reste de ma famille maternelle et paternelle, pour votre présence et votre soutien, pendant toutes ces années.

A mes grands-pères qui auraient aimé être là.

A ma belle-famille qui a également suivi de près mes hauts et bas pendant mon internat.

A mes grands amis Xavite et Majorette, le temps passe trop entre bébés et mariages. On en fait moins des soirées à l'arrache, des WE botaniques de Guzet, des virées improvisées en twingo 4X4 ou 106. (Xav on peut le dire maintenant que ce n'était pas un arbre que tu as touché avec la clio après la soirée rugby ou pas ? Je le raconterai à Lila plus tard de toute façon)

Aux Massous pour toutes ces soirées, cocktails inventés et partagés, T-shirt mal taillés et restaurants gras (spéciale dédicace aux toilettes de l'Aubrac).

Aux foireux pour ces grands moments de rire, ces cris de cochon et pour avoir su être moins « foireux » à certains moments.

Aux vieux amis palois, même si c'est parfois difficile de s'organiser pour se voir. On reste toujours en contact.

A mes co-internes qui m'ont supporté pendant tous ces stages. Je crois avoir été tout particulièrement insupportable pendant le dernier.

Emilie, 10 ans de promos communes, va falloir que tu me dises ce que tu prends au petit déj pour avoir la pêche tout le temps comme ça.

Aux pneumos de Larrey qui m'ont encadré, appris la médecine et transmis leur savoir-faire dont j'essaierai d'être digne pendant toute ma carrière professionnelle.

A mes terrains de stage périphérique (Les Albigeois de M Borel et les ruthénois de M Marre) qui m'ont également beaucoup apporté dans mes connaissances médicales mais également en savoir-être.

Merci également à Rémy de Bordeaux et Yannick de Limoges pour leur aide au recueil de donnée ainsi qu'à Léonor pour son travail de statistique.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS

PARTIE 1 : GENERALITES

a. Généralités sur le cancer broncho-pulmonaire

b. Les mutations activatrices

- i. EGFR**
- ii. ALK**
- iii. HER 2**
- iv. BRAF**
- v. ROS 1**

c. Méningite carcinomateuse

d. Métastases cérébrales

e. Les biomarqueurs *EGFR, ALK, ROS 1, HER2, BRAF*

- i. Chimiothérapie**
- ii. Radiothérapie stéréotaxique et pan encéphalique**
 - 1. Irradiation en condition stéréotaxique**
 - 2. Irradiation cérébrale totale**
 - 3. Irradiation prophylactique cérébrale**
 - 4. Irradiation post-opératoire (adjuvante)**
- iii. Thérapie ciblée**
- iv. Chimiothérapie intrathécale**
- v. chirurgie**

PARTIE 2 : OBJECTIFS DE L'ETUDE

- a. Epidémiologie des métastases du système nerveux central dans le CBNPC porteur de mutations activatrices**
- b. Caractéristiques des métastases du système nerveux central dans le CBNPC porteur de mutations activatrices**
- c. Pronostic des métastases du système nerveux central dans le CBNPC porteur de mutations activatrices**
- d. Particularités thérapeutiques**

PARTIE 3 : ETUDE

- a. Introduction et objectif**
- b. Patients et méthode**
 - i. Descriptif de l'étude**
 - ii. Schéma de l'étude**
 - iii. Population étudiée**
 - 1. Critères d'inclusion**
 - 2. Critères d'exclusion**
 - iv. Données collectées**
 - 1. Identité**
 - 2. Métastases méningées**
 - 3. Métastases cérébrales**
 - 4. Dernières nouvelles**
 - v. Analyse statistique**

c. Résultats

- i. Caractéristiques de la population**
- ii. Prise en charge**
- iii. Survie globale**
- iv. Survie sans progression**
- v. Survie globale et survie sans progression selon traitements**
- vi. Type d'évolutivité après 1^{ère} ligne de traitement**

PARTIE 4: DISCUSSION

- a. Principales constatations de notre étude**
- b. Limites de notre étude**
- c. Des prises en charge hétérogènes**
- d. Un pronostic meilleur qu'attendu**
- e. Quelle place pour les différents traitements ?**
- f. Quelles perspectives thérapeutiques ?**
- g. Quelles conséquences en pratique**

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

RESUME

ABREVIATIONS

ALK: Anaplastic lymphoma kinase

BRAF: B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase

CBNPC : Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules

CBPC : Cancer broncho-pulmonaire à petites cellules

EGFR: epidermal growth factor receptor

HER 2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

HTIC : hypertension intracrânienne

IET : irradiation encéphalique totale

IMAT : arthrothérapie avec modulation d'intensité

IPC : irradiation prophylactique cérébrale

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCS : liquide cérébro-spinal

MC : méningite carcinomateuse

MK : métastase cérébrale

ND : données manquantes

RMCS : radiothérapie monofractionnée en condition stéréotaxique

RHCS : radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique

PA : paquet-année

ROS 1 : ROS proto-oncogène 1, receptor tyrosine kinase

SG : survie globale

SNC : système nerveux central

SSP : Survie sans progression

TDM TAP: tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

TKI : inhibiteur de tyrosine kinase

TTF: time to treatment failure

PARTIE 1: GENERALITES

a. Généralités sur le cancer broncho-pulmonaire

Les cancers broncho-pulmonaires sont fréquents et de mauvais pronostic. En France, l'incidence du cancer broncho-pulmonaire est estimée, en 2012, à 39 500 nouveaux cas. C'est le 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3ème chez la femme. Avec une survie à 5 ans de l'ordre de 15 %, le cancer broncho-pulmonaire est un cancer de mauvais pronostic. Environ 70 à 80 % des cancers sont diagnostiqués à des stades avancés. Dans le monde c'est la 1ère cause de décès par cancer (30000 décès en France en 2012). 85% sont des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) pour lesquels la survie à 5 ans est estimée à 16%.

Les mécanismes de la cancérogénèse sont de mieux en mieux disséqués et décryptés depuis une vingtaine d'années et résumés en différentes étapes nécessaires au développement du processus cancéreux par Hanahan et Weinberg (1). Pour définir les cibles de choix parmi ces différents mécanismes, la notion d'addiction oncogénique est décrite comme la dépendance physiologique des cellules tumorales à l'activité spécifique d'un oncogène activé ou surexprimé. Ces altérations oncogéniques dites motrices sont nécessaires au maintien du phénotype tumoral et son inhibition doit altérer la croissance et la progression tumorales. Les principales anomalies motrices dans le domaine de l'oncologie thoracique sont actuellement les mutations de l'*EGFR*, de *BRAF*, de *HER2* ainsi que la translocation *EML4-ALK*.

Les métastases cérébrales et méningées apparaissent dans 20 à 40% des CBNPC et représentent une évolutivité défavorable majeure liée à une forte mortalité. La radiothérapie pan-encéphalique a longtemps été considérée comme le traitement standard des métastases cérébrales avec une survie de 3 à 6 mois (2). Bien que ce traitement standard ait été optimisé avec le développement de la radiothérapie stéréotaxique et l'adjonction de chimiothérapie systémique et intrathécale, le pronostic reste faible avec une médiane de survie de 7-8 mois (3). Plus récemment l'adjonction d'un traitement par TKI chez les patients présentant des métastases

cérébrales dans les CBNPC tout-venant a montré une amélioration de la médiane de survie à 9-13,5 mois(4) avec une efficacité majorée dans le sous-groupe de patients mutés *EGFR*.

Les patients porteurs de CBNPC présentant des anomalies moléculaires « driver » ou activatrices (translocations *ALK* et *ROS1*, mutation *EGFR*, *HER2* et *BRAF*) récidivent fréquemment au niveau cérébral et méningé. Cela serait favorisé par un meilleur contrôle des sites de récurrence extra-crâniens par les thérapies ciblées faisant du SNC un « sanctuaire » de l'évolution tumorale. Une mauvaise diffusion méningo-cérébrale des thérapies ciblées pourrait également être impliquée bien que cette théorie soit remise en doute. Certaines études ont même montré que la radiothérapie pan-encéphalique provoquerait des modifications de la barrière hémato-encéphalique favorisant le passage des drogues.

Les stratégies thérapeutiques pour ces patients ne sont pas standardisées et associent généralement radiothérapie, thérapie ciblée systémique (avec parfois une adaptation de posologie) et chimiothérapie standard ou intrathécale.

b. Les biomarqueurs *EGFR*, *ALK*, *ROS 1*, *HER2*, *BRAF*

i. *EGFR*

Le récepteur de l'EGF (*EGFR*) est une protéine transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs à tyrosine kinases qui contrôle plusieurs voies de signalisations intracellulaires. Dans les cellules cancéreuses, l'activité biologique de l'*EGFR* peut être dérégulée par des mécanismes variés : mutations du gène, surexpression de la protéine *EGFR*

Les mutations du gène *EGFR* dans les cellules tumorales des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules sont trouvées au sein des exons 18 à 21, correspondants au domaine actif tyrosine kinase. Les mutations de l'*EGFR* sont de trois types (5) : Délétions dans l'exon 19, avec conservation du cadre de lecture ; mutations ponctuelles faux sens dans les exons 18 à 21 ; duplications et/ou

insertions dans l'exon 20, maintenant le cadre de lecture. Certaines mutations de l'*EGFR* sont beaucoup plus fréquentes que d'autres : les délétions dans l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R, située dans l'exon 21, représentent à elles seules 85 % des mutations de l'*EGFR* et confèrent une grande sensibilité des cellules aux inhibiteurs tyrosine kinase de l'*EGFR*, TKI-*EGFR* (6)(7).

D'autres mutations confèrent au contraire une résistance aux TKI-*EGFR*. En effet, les tumeurs des patients traités par TKI acquièrent une résistance secondaire à ces traitements le plus souvent due à l'apparition de la mutation de T790M, dans l'exon 20. Cette dernière est plus souvent associée aux récurrences locales qu'aux récurrences à distance et en particulier cérébrales. Celle-ci est retrouvée chez environ 50 % des patients ayant acquis une résistance aux TKI-*EGFR* (7). Une autre mutation de résistance, la mutation D761Y dans l'exon 19, est retrouvée de façon beaucoup plus rare (7). Les insertions ponctuelles dans l'exon 20 sont associées elles aussi à une mauvaise réponse aux TKI-*EGFR*.

Ce biomarqueur est le plus fréquemment retrouvé (8) et est celui pour lequel les thérapies ciblées sont les plus développées. Ainsi 2 générations de TKI-*EGFR* ont déjà obtenu l'AMM avec le Gefitinib (9) et l'Erlotinib (10) (TKI de 1^{ère} génération) et l'Afatinib (11) ou le Dacomitinib (12) (TKI de 2^{ème} génération). Des TKI-*EGFR* de 3^{ème} génération sont en cours d'évaluation clinique et seraient notamment intéressants en cas de résistance aux TKI de 1^{ère} et 2^{ème} génération avec le Rociletinib (13), le HM61713 (14) et l'AZD9291 ou Mereletinib (15).

Il n'a pas été rapporté d'études de phase 3 randomisée évaluant frontalement les différents TKI. Des études sont en cours : LUX-LUNG 7 évaluant en phase 2b le géfitinib versus l'afatinib ou CTONG0901 comparant en phase 2 le géfitinib et l'erlotinib.

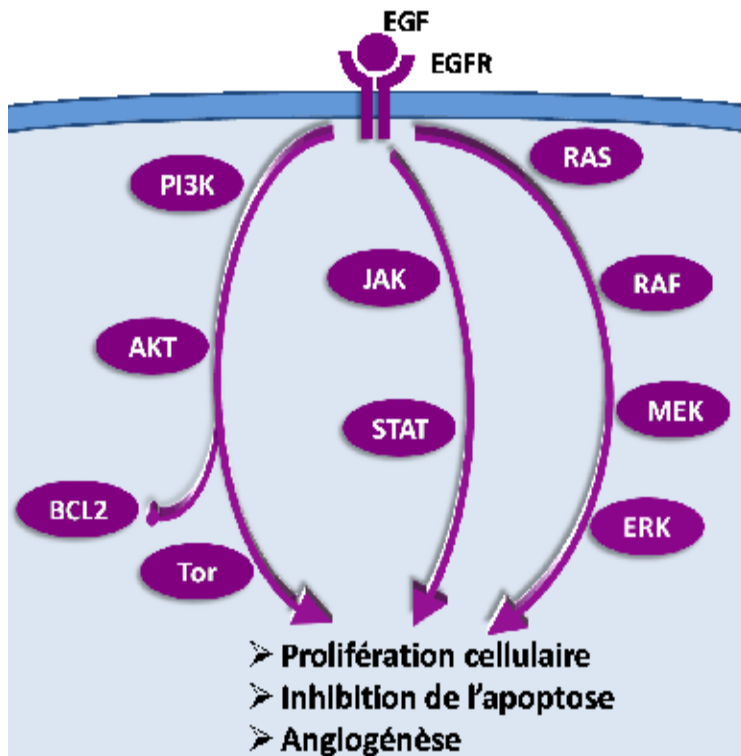


Schéma 1 : voie de signalisation *EGFR*

ii. ALK

La protéine *ALK* est un récepteur à tyrosine kinase de la superfamille des récepteurs à l'insuline et dont le ligand est encore inconnu. Ce récepteur est important pour le développement du système nerveux mais sa fonction est encore mal comprise. Diverses altérations du gène *ALK* peuvent être trouvées dans les cancers. Ainsi, dans le cancer du poumon un remaniement d'*ALK* est observé dans 3 à 5 % des tumeurs. L'altération la plus fréquente est une inversion du bras court du chromosome 2 aboutissant à la formation du gène de fusion *EML4-ALK*, mais d'autres translocations sont possibles. Le plus souvent, les remaniements d'*ALK* aboutissent à une activation constitutive de la protéine et des voies de signalisation en aval contrôlant la prolifération et la survie cellulaire (16).

Le crizotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase agissant sur les protéines ALK, ROS et MET qui a démontré son efficacité, pour le traitement en seconde ligne ou plus, des patients dont la tumeur porte une translocation d'*ALK*. Après une durée moyenne de traitement au crizotinib de 6,4 mois, une réponse globale au traitement a été observée pour 57 % des patients et une stabilisation de la tumeur ou une réponse partielle a été observée pour 33 % d'entre eux (17). Parmi la population de patients *ALK+*, la survie à 1 an est de 70 % pour les patients sous crizotinib contre 44 % pour le groupe contrôle (18). Après 2 ans, 55 % des patients sous crizotinib étaient en vie contre 12 % des patients du groupe contrôle.

Des molécules sont en développement avec des résultats de phase 1 et 2 prometteurs notamment pour le traitement des atteintes du SNC. Avec un taux de réponse de 60% sur le SNC, l'Alectinib (19) semble particulièrement intéressant dans cette indication. L'Alectinib et le Ceritinib (20) font l'objet d'études concernant les patients transloqués ALK évolutifs sous Crizotinib.

Un cas clinique rapporte l'utilisation du Ceritinib chez une patiente transloquée ALK récidivante au niveau cérébral et méningé après 2 ans de Crizotinib. Dans ce cas rapporté, une réponse précoce partielle a été observée ainsi qu'une survie supérieure à 6 mois (patiente en vie lors de la rédaction de l'article) (21).

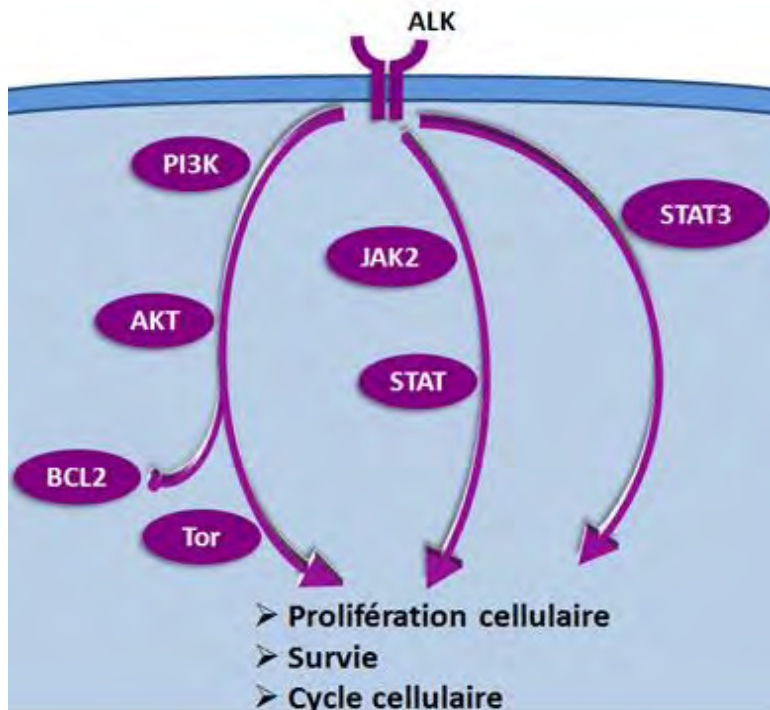


Schéma 2 : voie de signalisation ALK

iii. B-RAF

La protéine B-RAF (codée par le gène *B-RAF*), régule la voie de signalisation RAS-RAF-MAPK (mitogen-activated protein kinases) et joue donc un rôle important dans les processus de prolifération et de survie. Elle intervient également dans l'angiogenèse, l'invasion et la migration des cellules par l'intermédiaire d'une action sur le cytosquelette. Plus de 30 mutations différentes de *BRAF* associées à un cancer chez l'homme sont aujourd'hui connues, la plupart codant pour le domaine kinase de la protéine, dont la plus fréquente est la mutation V600E qui rend *BRAF* constitutionnellement active.

On connaît bien aujourd'hui l'implication du gène *BRAF* dans l'oncogenèse des mélanomes. En effet, la fréquence de mutation du gène *BRAF* atteint près de 50% des mélanomes cutanés dont plus de 80% sont des mutations V600E (22)(23). Les formes métastatiques porteuses d'une mutation de *BRAF* présentent une très bonne

réponse aux thérapies ciblées par inhibiteurs de BRAF et le vemurafenib possède une AMM dans cette indication (24).

Les mutations de *BRAF* dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont retrouvées dans 1,6% et 1,8% des cas chez les fumeurs et les non-fumeurs respectivement (25). Le type de mutation retrouvé dans la moitié des cas est la mutation V600E, les deux autres mutations les plus fréquemment observées sont les mutations G469A (39% des cas) et D594G (11% des cas) (26). La détection d'une mutation sur le gène *BRAF* est actuellement réalisée par analyse en biologie moléculaire. Selon une récente étude japonaise, l'immunohistochimie semble efficace pour détecter les mutations V600E de *BRAF* grâce à un anticorps spécifique (27).

La présence d'une mutation de *BRAF* chez un patient atteint de CBNPC ne semble pas modifier le pronostic (28). Sur la base des données connues sur le mélanome, les inhibiteurs de BRAF ont été administrés chez des patients présentant un CBNPC métastatique avec mutation de *BRAF*. On rapporte une réponse carcinologique métabolique et radiologique rapide avec un traitement par vemurafenib (29)(30). Des résultats intermédiaires, très encourageants sur l'efficacité du dabrafenib pour la même indication dans un essai de phase II, ont été rapportés (31). Cependant, l'efficacité de ces thérapies ciblées reste à démontrer chez tous les patients ; ainsi deux études récentes (32) (33) (dont une analyse intermédiaire) ont montré des résultats intéressants avec des taux de réponse de 50 à 60% et des taux de contrôle de la maladie de l'ordre de 90%. Un cas clinique a récemment été rapporté à propos d'un patient atteint d'un adénocarcinome bronchique présentant la mutation G469L de *BRAF* réfractaire au vemurafenib (29). L'absence de réponse est expliquée d'après les auteurs par le type de mutation du gène retrouvé ici, qui serait insensible à l'action des inhibiteurs de BRAF connus actuellement. Récemment une étude montre une survie globale de 25,3 mois pour les patients *BRAF V600E* avec un taux de contrôle de la maladie de 85% avec le vemurafenib, le dabrafenib ou le sorafenib (34). L'acquisition de mutations secondaires telles que la mutation du gène *KRAS* (35) ou l'activation de la voie MEK pourrait aussi être impliquée. Des combinaisons de molécules pourraient alors être utilisées.

iv. HER 2

L'oncogène *HER2* (*HER2/neu/c-erbB2*) code pour la protéine HER2, un récepteur transmembranaire à activité Tyrosine Kinase appartenant à la famille des HER. A ce jour, aucun ligand n'a été identifié pour l'homodimère de ce récepteur et sa fonction est supposée liée à des hétérodimérisations avec les autres membres de la famille HER (36)(37). Les mutations somatiques connues concernent essentiellement des insertions dans l'exon 20 du gène (38)(39). Des études précliniques montrent le rôle de la mutation du domaine kinase de la protéine HER2 dans le développement de tumeurs du poumon chez la souris (40)(41). *HER2* apparaît donc comme un véritable oncogène moteur dans le cancer bronchique. Sa mutation activatrice est retrouvée dans environ 1% des adénocarcinomes dans le recueil français (25) mais parfois plus (2 à 10%) dans des populations plus sélectionnées (38)(42)(43)(39).

Il n'existe aucune molécule ayant une AMM spécifique chez les patients porteurs d'un cancer bronchique avec mutation de *HER2* et il n'existe que peu de données dans la littérature concernant la sensibilité ou la résistance potentielle des chimiothérapies conventionnelles chez les patients porteurs de mutations *HER2*. Certains auteurs ont montré que la surexpression de *HER2* est associée à une résistance aux chimiothérapies à base de platine (44). Cappuzo *et al.* (45) n'ont, en revanche, rapporté aucun effet prédictif du nombre de copies de *HER2* sur l'effet des chimiothérapies de première ligne. Ceci étant, du fait de l'absence de standard concernant les thérapies ciblées, il paraît logique de débiter les traitements par des traitements conventionnels avant de discuter de l'opportunité d'introduire des thérapies ciblant HER2 plus spécifiquement. Les thérapies ciblant spécifiquement HER2 ont fait l'objet de cas cliniques (46) et d'une récente étude rétrospective de 65 cas (47). Ainsi le trastuzumab paraît une molécule prometteuse dans cette indication. Dans une étude multicentrique nous rapportons des taux de réponse de 80% sur une quinzaine de patients. Le lapatinib est un inhibiteur de tyrosine Kinase disponible par voie orale, ciblant HER1 et HER2. Il a montré son intérêt dans des modèles cellulaires et animaux de cancers bronchiques mutés *HER2* (48) mais n'a pas été

évalué prospectivement en clinique. Une seule réponse chez un patient porteur d'une amplification de HER2 a été rapportée (49). L'afatinib est un inhibiteur de tyrosine Kinase ciblant *HER1* et *HER2*. Son effet inhibiteur préclinique sur des modèles cellulaires mutés pour *HER2* a été bien démontré (50). Des cas cliniques de réponse à l'afatinib ont été rapportés chez 3 patients mutés (51). Enfin le nératinib, anti-HER1 et HER2 a récemment fait l'objet d'un essai de phase 1 avec des réponses intéressantes dans le sous-groupe des patients porteurs d'un cancer bronchique muté *HER2* (52). Une étude de phase 2 est actuellement en cours évaluant nératinib seul ou associé au temsirolimus avec un taux de réponse de 21% en analyse intermédiaire sur 14 patients (53) , de même Mazieres et al (54) a montré un taux de réponse de 44% sur une population européenne de 101 patients présentant une mutation *HER2* traités entre autres par trastuzumab et neratinib. D'autres molécules telles que le pertuzumab ou les inhibiteurs de mTor pourraient permettre de contourner certaines résistances.

v. ROS 1

ROS 1 est un gène situé sur le chromosome 6 (6q16->6q22) codant pour un récepteur de tyrosine kinase de la famille des récepteurs insuliniques. Actuellement la fonction du *ROS 1* sauvage humain n'est pas bien documentée, aucun ligand n'a été identifié. Il pourrait être impliqué dans la transition épithélio-mésenchymateuse. Les souris *ROS 1* knockout sont viables sans dysfonction majeure en dehors d'une infertilité. Les réarrangements chromosomiques impliquant le gène *ROS 1* ont été initialement décrits dans les glioblastomes (55) puis plus récemment des fusions de *ROS 1* ont été identifiées comme oncogènes dans le cancer bronchique non à petites cellules (56). Il serait également impliqué dans le cholangiocarcinome (57), le carcinome ovarien (58) et le carcinome gastrique (59).

Le stéréotype non exclusif du patient muté *ROS 1* serait un adénocarcinome chez un patient jeune et plutôt non-fumeur porteur d'un adénocarcinome (avec une fréquence importante des composantes lépidiques). La prévalence se situerait aux alentours de 1 à 2 % des CBNPC (60). Les techniques de dépistage sont calquées sur celles

d'*ALK* et utilisent les techniques de FISH (gold standard) avec des possibilités de RT-PCR ou d'immunohistochimie.

La forte homologie des domaines tyrosines kinases d'*ALK* et *ROS 1* a conduit à tester le crizotinib dans une cohorte d'extension suite à un essai de phase 1. L'étude américaine sur 50 patients montre un taux de réponse objective de 72% et une survie sans progression médiane de 20 mois (61). De même l'étude européenne retrouve un taux de réponse de 80%, un taux de contrôle de la maladie de 87% sur 36 patients (62). Des études sont actuellement en cours avec des nouvelles générations d'inhibiteurs de tyrosine kinase anti *ALK* sur les patients mutés *ROS1* et sur des combinaisons TKI-chimiothérapie ou HSP 90. La recherche de la translocation *ROS 1* pourrait être intégrée dans le dépistage financé par l'INCa pour le CBNPC.

c. Méningite carcinomateuse

La méningite carcinomateuse correspond à l'envahissement de l'espace sous-arachnoïdien par des cellules néoplasiques métastatiques d'un cancer primitif. Les symptômes sont aspécifiques, la seule particularité étant l'atteinte d'une ou plusieurs aires du névraxe (SNC, moelle épinière, nerf rachidien et nerf crânien). Les signes cliniques les plus fréquents sont les céphalées (33% à 55% des cas), des troubles des fonctions supérieures (perte de mémoire, changements de comportement, confusion, altération des fonctions cognitives), des troubles de la marche dont l'origine est souvent multiple. L'atteinte des nerfs crâniens est dominée par une diplopie par atteinte des nerfs oculomoteurs. Ces symptômes sont fréquemment fluctuants dans le temps et dans leur intensité. Le diagnostic se fait en cytologie par l'étude du liquide cébrospinal obtenu par ponction lombaire; l'IRM peut également apporter des arguments en retrouvant des nodules multiples superficiels, une hydrocéphalie, une prise de contraste pathologique ou encore des anomalies des nerfs crâniens.



Figure 3 : IRM médullaire séquence T1

Formation médullaire diffuse prenant le contraste au niveau leptoméningée de la région cervicodorsale.

Métastases osseuses de T12

Les hémopathies malignes sont les étiologies les plus fréquentes. Parmi les tumeurs solides, ce sont les cancers du sein, les cancers bronchiques et les mélanomes qui sont le plus souvent en cause.

L'incidence de cette pathologie dans le cancer bronchique varie de 5 % à 18 % selon les études (63). Mais en raison de la difficulté du diagnostic, de l'ancienneté des études épidémiologiques et de la diminution de la survie qui est corrélée au risque de développer une méningite carcinomateuse, ces chiffres sous-estiment probablement l'incidence réelle.

Concernant l'épidémiologie, le sex-ratio est superposable à celui de la tumeur solide en cause. En revanche, la répartition histologique des méningites carcinomateuses dans le cancer bronchique retrouve une prédominance des adénocarcinomes suivie des cancers bronchiques à petites cellules. De même, la proportion de patients présentant une maladie disséminée au moment du diagnostic de méningite carcinomateuse est d'environ 80 %, le cerveau étant le site métastatique le plus

fréquemment retrouvé. Ceci conforte l'hypothèse de l'envahissement méningé par contiguïté. Elle concerne selon les études 5 à 18% des cancers bronchiques.

Le traitement des méningites carcinomateuses des tumeurs solides s'inspire des traitements appliqués dans les néoplasies hématologiques. Il comporte la chimiothérapie intrathécale, la radiothérapie qui dans les tumeurs solides reste palliative, localisée sur les aires symptomatiques du SNC et enfin un traitement systémique (64). Hollebecque et al (65) rapporte le cas d'un patient ayant présenté une méningite carcinomateuse après 3 lignes de traitement d'un CBNPC muté EGFR par Panitumumab en administration intrathécale à dose progressivement croissante avec une réponse clinico-bio-radiologique.

La barrière hémato méningée ne laisse passer que des substances liposolubles. L'administration intrathécale des produits de chimiothérapie qui pour la plupart sont hydrophiles semble pour l'instant le meilleur moyen d'obtenir des concentrations thérapeutiques efficaces dans le LCS. L'administration intrathécale peut se faire de deux manières par voie intraventriculaire (Figure 4) ou par ponction lombaire.

La radiothérapie ne semble pas avoir d'intérêt dans cette indication (66).

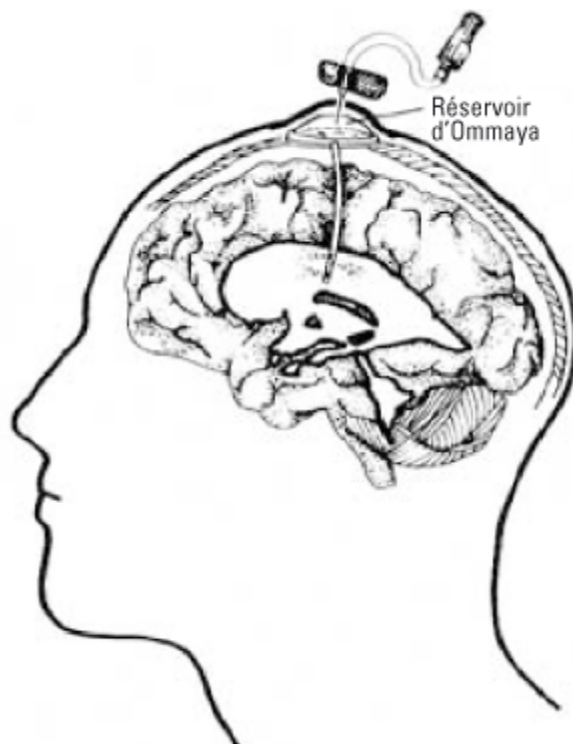


Figure 4 : réservoir d'Ommaya. Exemple de cathéter implanté dans la corne frontale du ventricule latéral droit

d. Métastases cérébrales

Le cancer broncho-pulmonaire est la 1^{ère} cause de métastases cérébrales (à l'origine de 40-50 % de toutes les métastases cérébrales) (67). Un scanner cérébral systématique chez les patients chez qui un cancer broncho-pulmonaire vient d'être diagnostiqué retrouve des métastases cérébrales dans 3 à 10 % des cas (68) (69). Le scanner cérébral injecté ou l'IRM cérébrale est systématique dans le bilan d'extension initial des cancers bronchiques à petites cellules et dans les carcinomes non-épidermoïdes du fait de la fréquence des métastases asymptomatiques dans ces deux sous-types histologiques (70). Les symptômes liés à ces lésions sont multiples et vont des céphalées avec ou sans signe d'HTIC jusqu'aux signes neurologiques de focalisation sensitifs et/ou moteurs correspondant aux territoires lésés altérant considérablement la qualité de vie.

Au diagnostic, 10-18 % des CBNPC présentent des métastases cérébrales. La prévalence varie de 13% à 30 % au cours de l'évolution de la maladie suivant les études (71)(72)(73)(74) (75). Dans les séries autopsiques, des métastases cérébrales sont retrouvées chez 30-55 % des patients atteints de CBNPC (76)(77). Pour les CBNPC localisés, 9 à 37 % des rechutes après exérèse chirurgicale surviennent dans le cerveau (78). Pour les stades localement avancés de CBNPC (stades III), les métastases cérébrales représentent le 1^{er} site de rechute tumorale dans 23 % des cas et 50 % des patients présentent des métastases cérébrales à un moment de la maladie (79). Dans les CBNPC de stade III traités, le risque de survenue de métastases cérébrales à 1 an est de 18 % (80). Dans les CBNPC métastatiques, 30 à 40 % des métastases cérébrales sont synchrones. Le délai médian d'apparition de métastases cérébrales métachrones est d'environ 14 mois (81).

En l'absence de traitement, la survie médiane des patients présentant des métastases cérébrales d'un CBNPC est d'environ 1 mois (82), 2 mois sous corticothérapie et 2 à 5 mois sous radiothérapie pan-encéphalique (83). Pour les

patients présentant 1 à 4 métastases cérébrales, après traitement locorégional, la médiane de survie est d'environ 11 mois. Pour les patients présentant des métastases cérébrales multiples, la survie médiane varie de 3 à 6 mois selon l'évolution extra-cérébrale.

e. Les traitements disponibles

i. Chimiothérapie

Le traitement des CBNPC stade 4 repose sur une bithérapie associant une molécule de troisième génération à du cisplatine. En cas de contre-indication au cisplatine, le carboplatine est indiqué en substitution. En cas de contre-indication aux sels de platine, une bithérapie associant deux molécules de troisième génération peut être proposée.

Les molécules de troisième génération ayant à ce jour montré un bénéfice en première ligne de traitement sont : la gemcitabine, les taxanes (docétaxel et paclitaxel), la vinorelbine et le pemetrexed. Il est recommandé de réaliser 4 à 6 cures en cas de bonne tolérance. Les toxicités des traitements de chimiothérapie sont maintenant bien connues et varient selon les molécules. Les plus fréquemment retrouvées sont les nausées/vomissements, les troubles du transit, l'asthénie, les douleurs articulaires, les cytopénies, l'alopécie. Ces toxicités sont souvent dose-dépendantes.

Selon la réponse à la chimiothérapie d'induction de 1^{ère} ligne, une chimiothérapie de deuxième ligne, une chimiothérapie de maintenance ou l'arrêt des traitements peut être proposé. La chimiothérapie de maintenance est à réserver aux patients en bon état général après 4 à 6 cycles de chimiothérapie par doublet à base de sels de platine. Les options sont:

- Maintenance de continuation (continuer un des médicaments de 1^{ère} ligne) :
 - Poursuite du bevacizumab
 - Poursuite du pemetrexed

- Poursuite d'une association bevacizumab-pemetrexed pour des patients sélectionnés.
- Switch maintenance (utiliser une autre molécule de chimiothérapies que celles utilisées en 1^{ère} ligne) :
 - Pemetrexed
 - Erlotinib

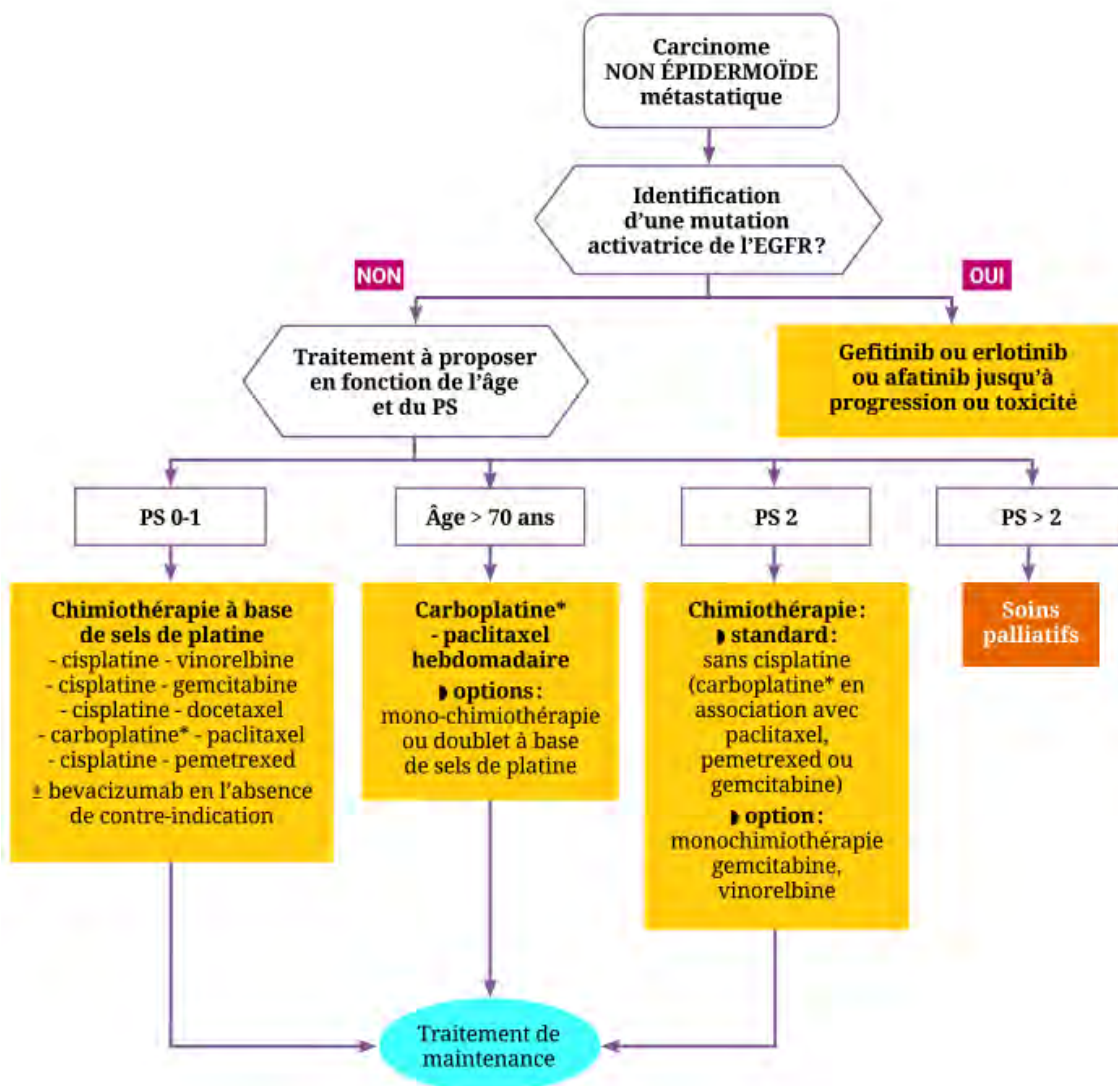


Figure 5 : traitement des carcinomes non épidermoïdes métastatiques. Référentiel INCa

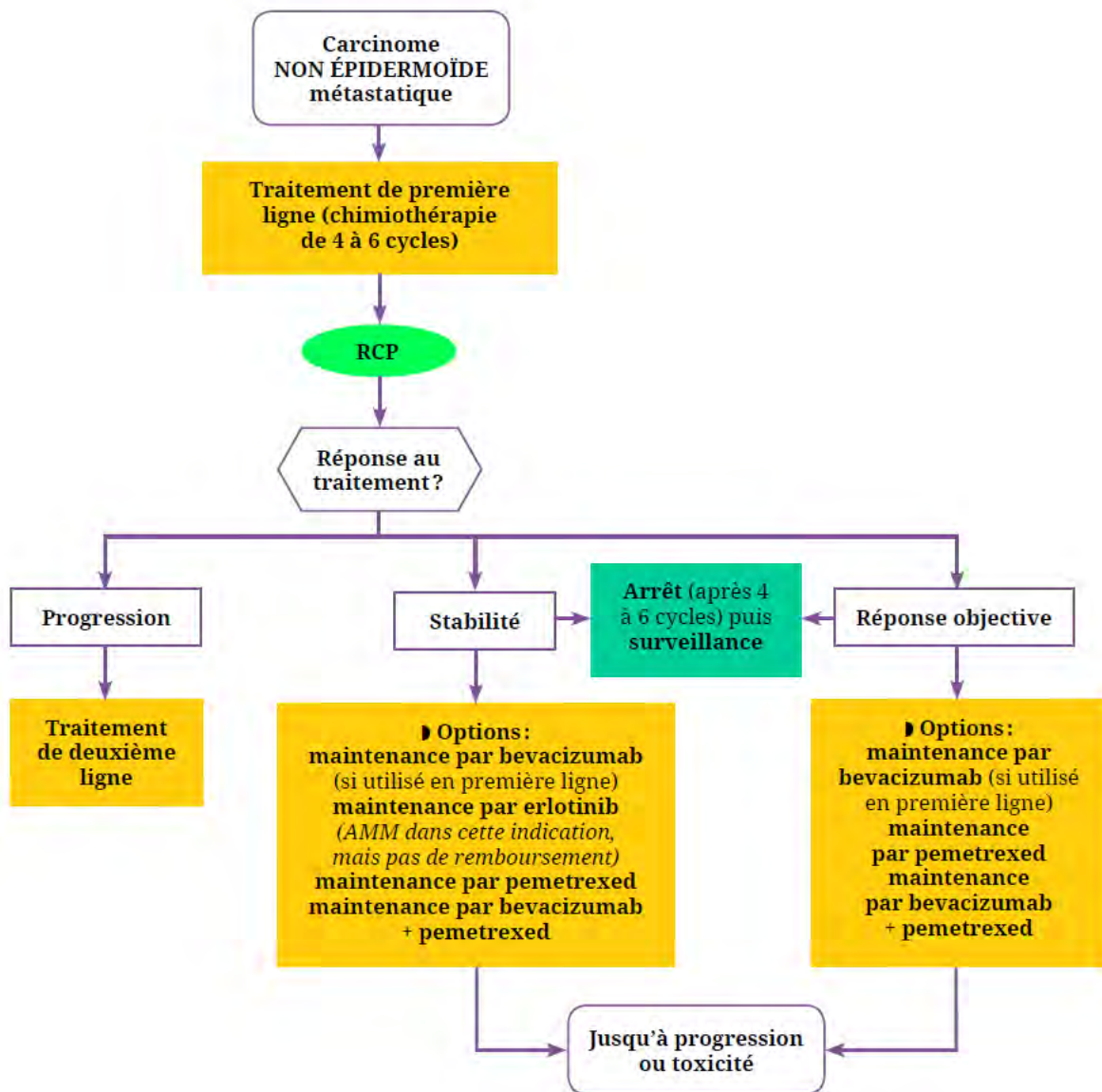


Figure 6 : Option de traitement de maintenance des carcinomes non épidermoïdes métastatiques. INCa

Bien qu'initialement exclus des études sur les métastases cérébrales du fait de la survenue d'hémorragies cérébrales fatales lors des essais de phase I, les anti-angiogéniques présentent également un intérêt dans cette indication. Les études récentes (84) réalisées suite à la levée de cette contre-indication (les analyses

montraient un risque de 3,3% d'événement hémorragique grade 4 dans le groupe avec bevacizumab contre 1% dans le groupe sans bevacizumab) montrent un taux de réponse de 61% sur les lésions intracrâniennes et de 64% sur les lésions extra-crâniennes chez des patients asymptomatiques et présentant des métastases cérébrales naïfs de traitement.

ii. Radiothérapie

1. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Ses indications (selon ANOCEF) (85) sont : 1 à 3 métastases cérébrales dont la taille maximale est de 40 mm chez des patients en bon état général (Karnofski > 70) et espérance de vie > 3 mois selon DS-GPA (86) (voir figure 7). Elle est réservée aux CBNPC (exclusion des CPC).

Non-small-cell and small-cell lung cancer Prognostic Factor	GPA Scoring Criteria			Patient Score
	0	0.5	1.0	
Age, years	> 60	50-60	< 50	_____
KPS	< 70	70-80	90-100	_____
ECM	Present	—	Absent	_____
No. of BM	> 3	2-3	1	_____
Sum total				_____

Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.0; 1.5-2.0 = 5.5; 2.5-3.0 = 9.4; 3.5-4.0 = 14.8

Figure 7 : DS-GPA Diagnosis specific graded prognosis assessment ; index pronostic pour les patients présentant des métastases cérébrales

Il s'agit d'une technique d'irradiation de haute précision (précision minimale : 1mm) avec utilisation de multifaisceaux permettant de délivrer de fortes doses de radiothérapie avec un important gradient afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique. La précision du positionnement et la haute reproductibilité d'une séance à l'autre permettent de diminuer les marges habituellement prises pour assurer la bonne couverture du volume-cible (PTV ou

planning target volume – lié aux incertitudes systématiques et/ou aléatoires de la technique). En ce qui concerne les métastases cérébrales, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être délivrée :

- en 1 fraction unique définissant ainsi la radiothérapie monofractionnée en conditions stéréotaxiques (RMCS) usuellement appelée «radiochirurgie »
- en plusieurs fractions (2 à 10) définissant ainsi la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (RHCS).

La radiochirurgie n'est pas réservée à un type de matériel mais peut être indifféremment délivrée par :

- photons X par accélérateur linéaire dédié (Novalis®)
- photons X par accélérateur linéaire équipé et spécifiquement adapté (Linac)
- photons X par accélérateur dédié et robotisé (Cyberknife®)
- photons gamma par sources fixes (Gammaknife®).

Une corticothérapie préventive sera systématiquement introduite

Pour la radiochirurgie ou RMCS, des recommandations ont fait suite à une étude du RTOG. Les doses dépendaient du volume de la métastase afin de limiter le risque de toxicité pour les métastases volumineuses (radionécrose) ou proche d'un organe à risque (RTOG 90-05) (87). Il faut rappeler cependant que cette étude n'était pas dédiée aux métastases cérébrales et n'intéressait que des re-traitements:

- 0-20 mm : dose périphérique* 1 x 24 Gy
- 20-30 mm : dose périphérique* 1 x 18 Gy
- >30 mm : dose périphérique* 1 x 15 Gy (mais dans ce cas, schéma fractionné recommandé).

Dans la littérature, les doses sont éminemment variables de même que l'isodose de prescription. Il est cependant conseillé de prescrire dans une isodose d'enveloppe et non pas un point (comme les autres prescriptions de radiothérapie).

La radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (RHCS) est à privilégier si : métastase > 30 mm de plus grand diamètre et/ou proximité organe à risque et/ ou irradiation antérieure et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires) et/ou important œdème cérébral ou si on ne respecte pas les contraintes du monofractionnement. Dans ce cas, on peut par exemple délivrer 3 séances de 9 Gy prescrit sur l'isodose 80 % ou 5 séances de 7 Gy sur l'isodose 80%.

La poursuite des TKI associé à la radiothérapie stéréotaxique permet une amélioration du contrôle de la maladie de 6 mois pour les maladies oligo-métastatiques cérébrales (88). Cependant, en l'absence de données sur la toxicité à moyen et long terme notamment le risque de radionécrose, les thérapies ciblées comme tout cytotoxique radiosensibilisant doivent être arrêtées avant l'irradiation cérébrale stéréotaxique en dehors d'essai thérapeutique. Le traitement sera arrêté avec un intervalle de 5 demi-vies avant l'irradiation et repris avec un intervalle de 5 demi-vies après l'irradiation.

2. L'irradiation cérébrale en totalité

Ses indications sont : plus de 3 métastases cérébrales ou si le plus grand axe d'une des métastases est > 40 mm ou si l'espérance de vie du patient est inférieure à 3 mois en traitement symptomatique.

Modalités:

- Seule (30 Gy en 10 fractions ou si espérance de vie > 9 mois : 37.5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy)
- Avec IRM de réévaluation à 1 mois +/- en cas de bonne réponse (moins de 3 lésions résiduelles et taille < 40mm)
- Technique sophistiquée pour les patients avec espérance de vie >6 mois. La tomothérapie hélicoïdale ou les techniques d'arc-thérapie avec modulation d'intensité (IMAT) permettent une nouvelle approche de ces traitements dits combinés et rendent possibles sur une même séance d'irradiation, la réalisation d'une IET et d'un complément de dose dans les différentes

localisations métastatiques, et même d'une épargne hippocampique. Plusieurs études précliniques et de phase I ont montré la faisabilité de ces techniques et un profil de tolérance acceptable selon les niveaux de doses employés (89).

3. L'irradiation prophylactique cérébrale

L'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) (25 Gy en 10 fractions) est proposée pour les cancers du poumon à petites cellules en cas de réponse systémique majeure (90)(91)(92)(93). Elle a démontré son efficacité en termes de réduction du taux de rechute cérébrale, survie sans progression et survie globale chez les patients présentant une réponse complète ou stable pour un CBPC localisé (91)(94). Bien que l'intérêt de l'IPC n'ait pas été formellement démontré dans les CBPC localisés présentant une réponse partielle au traitement, son utilisation peut être envisagée également dans cette indication. Enfin, elle a démontré son efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale chez les patients présentant une réponse objective (complète ou partielle) pour un CBPC diffus (72). Dans les autres cas, l'IPC ne doit être réalisée que dans le cadre d'essais en l'absence de toute autre indication validée.

4. L'irradiation post-opératoire (adjuvante)

L'indication est systématique après chirurgie de métastases cérébrales sauf en cas d'exérèse complète (biopsies des berges négatives).

Modalités :

- Si lit opératoire < 40 mm : en stéréotaxie
- Si lit opératoire > 40 mm : IET avec surimpression sur la cavité d'exérèse (avec protection hippocampique idéalement) ou bien RTE fractionnée en modulation d'intensité (48 Gy en 16 fractions par exemple)

La radiothérapie stéréotaxique adjuvante améliore la SSP de 11 à 14 mois et le taux de contrôle local de 60% à 80% (95).

iii. Thérapie ciblée

Dans le cancer bronchique non à petites cellules, les thérapies ciblées sont en plein développement et ont révolutionné le pronostic et la qualité de vie des patients pouvant en bénéficier. Comme leur nom l'indique ces thérapies ont pour cible les protéines codées par des anomalies génétiques oncogéniques présentes dans les cellules tumorales décrites dans les paragraphes précédents. L'étude Biomarqueurs France montre qu'environ 15% des patients sont éligibles à des thérapies ciblées dans le cadre des AMM (*EGFR* et *ALK*). Cette proportion montant à 40% chez le non-fumeur (8). Des études sont actuellement en cours afin de proposer des traitements ciblés notamment sur BRAF, ROS 1 (62). Les principaux traitements utilisés actuellement sont :

- Les anti EGFR : Erlotinib*, Gefitinib*, Afatinib*, Dacomitinib, AZD9291**, Rocelitinib**, HM61713**
- Les anti ALK et ROS 1: Crizotinib*, Alectinib**, Ceritinib*
- Les anti-Braf : Dabrafenib***, Vemurafenib***
- Les anti HER2 : Trastuzumab***, Afatinib***, Neratinib***, Pertuzumab***.

* AMM, ** ATU, *** essais cliniques

Leur utilisation est recommandée en 1^{ère} ligne en cas de mutation *EGFR* et en 2^{ème} ligne en cas de translocation *ALK* (après sel de platine-pemetrexed).

Leur toxicité est moindre que celle de la chimiothérapie avec principalement des troubles digestifs et des éruptions cutanées. Ces toxicités sont souvent dose-dépendantes.

Les essais cliniques ont montré qu'un traitement de 1^{ère} ligne par TKI-EGFR « réversibles » de 1^{ère} génération montrait une amélioration de la SSP comparé à la

chimiothérapie (96) (10), cependant les résistances aux TKI et l'évolution de la maladie apparaissent à nouveau au bout de 8-12 mois (97).

La thérapie pulsée dans le traitement des méningites carcinomateuses (1000-1500mg/semaine de TKI) montrent une SSP de 3 mois et une survie globale de 12 mois sur une étude de 9 patients (98) notamment chez les patients présentant la mutation de résistance T790M car celle-ci ne serait pas exprimée dans le SNC.

Le tableau 1 résume les résultats des différents essais ayant permis l'AMM ou l'ATU des différentes thérapies ciblées utilisées dans le CBNPC ainsi que l'inclusion des patients ayant des extensions au niveau du SNC et les résultats sur ces lésions. Y sont également figurées les résultats des études spécifiques ayant porté sur les évolutions du SNC des patients présentant une mutation activatrice traités par thérapie ciblé. Comme décrit dans ce tableau, dans les essais de phase 1, 2 ou 3 les résultats sur les évolutions du SNC sont rarement rapportés (hors phase 3 PROFILE du Crizotinib et phases 1-2 de l'Alectinib). Seule l'étude de phase 1 sur le Ceritinib rapporte une méningite carcinomateuse sans autre résultat. Ce manque de données souligne l'intérêt du travail de thèse actuel et la nécessité d'entreprendre des études prospectives interventionnelles sur cette population.

		Essai	Résultats globaux (RR, PFS, SG)	% Métastases cérébrales ou de méningites carcinomateuses	Résultats sur les métastases du SNC
EGFR	Erlotinib	EURTAC (10)	SSP 9,7 mois	n=9 (10%) dans le bras erlotinib	Non rapporté
		OPTIMAL (96)	SSP 13,1 mois	exclus si non contrôlé	Non rapporté
		ENSURE (99)	SSP 11 mois	non rapporté	Non rapporté
		Bai H (100) Park SJ (101)			SSP 7-15 mois SG 13-18 mois
	Gefitinib	IPASS (9)	SSP 10 mois	Non rapporté	Non rapporté
		FIRST SIGNAL (102)	SSP 8,4 mois	Exclus si non contrôlé	Non rapporté
		WJTOG (103)	SSP 9,6 mois	Exclus si non contrôlé	Non rapporté
		NEJ 002 (104)	SSP 10,8 mois	Non rapporté	Non rapporté
		Park SJ (101)			SSP 3-9 mois SG 18 mois

	Afatinib	LUX LUNG 3 (11) LUX LUNG 6 (105) PAO W (87) Yang JC-H (106)	SSP 11,1 mois SSP 11 mois	Non rapporté Non rapporté	Non rapporté Non rapporté TTF en 2 ^{ème} ligne* 4 mois SSP 11 mois
	Dacomitinib	Phase 3 (12)	SSP 3,52 mois	Non rapporté	Non rapporté
	AZD 9291	Phase 1-2 (15) Bai H (100) Park SJ (101)	SSP 9,6 mois <i>EGFR-T790M</i>	Non rapporté	Non rapporté SSP 7-15 mois SG 13-18 mois
	HM 61713	Phase 1 T790m+ (14)	Taux de réponse 27,8% SSP 18,9 mois	Non rapporté	Non rapporté
	Rociletinib	phase 1-2 (13)	Taux de réponse 59 %	Non rapporté	Non rapporté

ALK	Crizotinib	PROFILE 1014 (16) Costa DB (107)	SSP 10,9 mois	25% à inclusion	15% de progression cérébrale Taux de contrôle de la maladie à 12 semaines de 56% (patients naïfs de traitement) et 65% (patients prétraités)
	Alectinib	Phase 1-2 (19)	55% de réponse objective et 91% de contrôle de la maladie	N=21	Taux de réponse 90%
	Ceritinib	Phase 1 T790m+ (20)	Taux de réponse objective 58% Taux de contrôle de la maladie 80% SSP 7 mois	Métastases cérébrales n=54 (49%) Méningites carcinomateuses n=1 (1%)	Non rapporté
BRAF	Dabrafenib Vemurafenib Sorafenib	EURAF (34) (vemurafenib n=29, dabrafenib n=9 et sorafenib n=1) (108)	SG 25,3 mois	N=6 (17%)	Non rapporté

HER2	Trastuzumab	Mazieres (47)	Taux de contrôle de la maladie de 93%	n=3	Non rapporté
	Neratinib	Phase 1 (52)	8 maladies contrôlées sur 11 patients	Non rapporté	Non rapporté
	Pertuzumab	Phase 2 (109)	41,9% de stabilité ; pas de réponses SSP 6,1 semaines	Non rapporté	Non rapporté
	Afatinib	Phase 2 (110) n=7	Taux de contrôle de la maladie 71% SSP 17 semaines	Non rapporté	Non rapporté

*2^{ème} ligne après chimiothérapie doublet à base de platine ou erlotinib ou géfitinib

Tableau 1 : résultat en SSP/SG/Taux de réponse/ taux de contrôle de la maladie des études de phase 1, 2 ou 3 ayant permis l'obtention des AMM ou ATU des thérapies ciblées et résultats des études spécifiques de ces médicaments sur les évolutions du SNC

Biomarqueurs : résultats (n = 9 911)

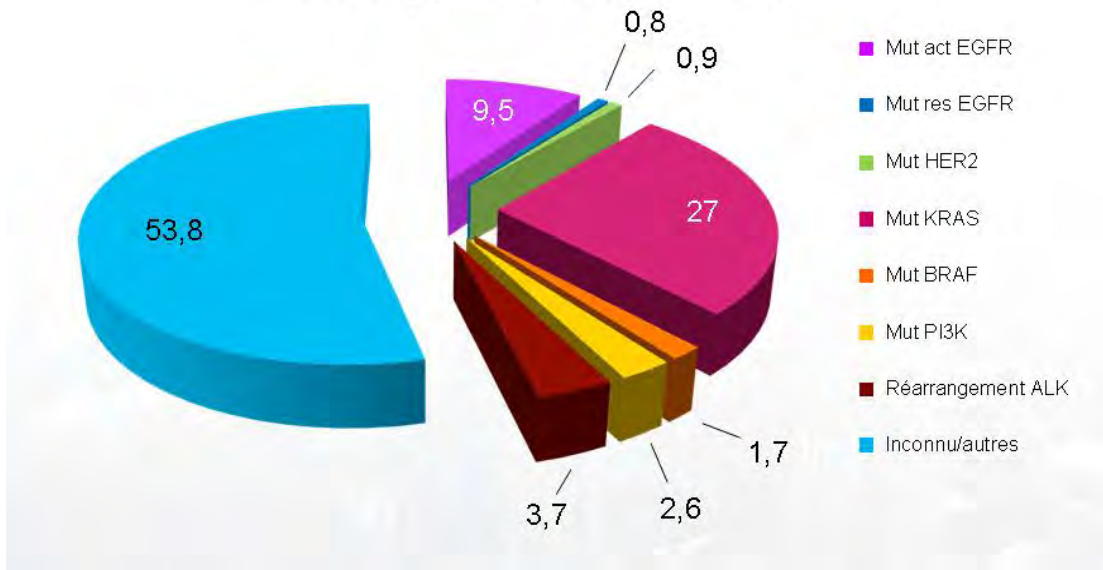


Figure 8 : Etude biomarqueurs France. Fréquence des anomalies moléculaires.

Biomarqueurs en fonction du tabagisme (n = 9 911*)

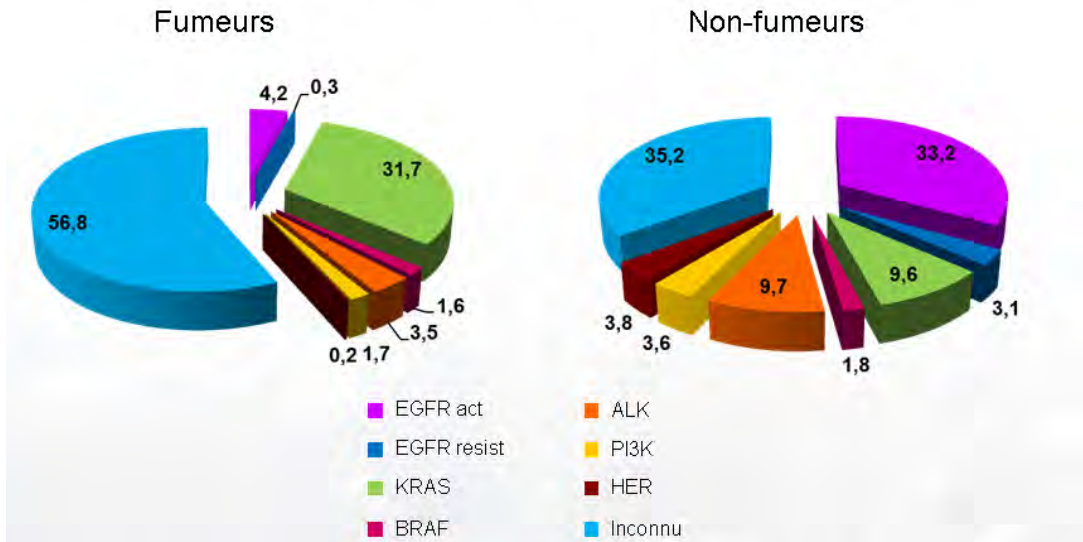


Figure 9 : Etude biomarqueurs France. Fréquence des anomalies moléculaires selon le tabagisme.

Chez les patients traités par TKI, le premier site d'évolutivité est fréquemment le SNC. L'association TKI-radiothérapie est restée longtemps controversée du fait du risque de toxicités majoré. Cependant plus récemment, devant les preuves de l'efficacité thérapeutique des TKI sur les évolutivités du SNC, des études d'association ont été développées avec la radiothérapie cérébrale concomitante à la poursuite des TKI si la maladie extra-crânienne était bien contrôlée. Ces dernières montrent une meilleure efficacité lorsque le traitement systémique par TKI est maintenu avec des SSP de l'ordre de 20,4 mois (111) (112), les toxicités à moyen terme ne sont pas encore connues.

iv. Chimiothérapie intrathécale

Comme vu précédemment, les traitements administrés étant en majorité hydrophile, la voie d'administration permettant la meilleure concentration dans le liquide cébrospinal est la voie intrathécale.

Dans le cadre des méningites carcinomateuses, cette voie d'administration locale permet l'injection de drogues anticancéreuse telles que la cytarabine ou le méthotrexate directement dans le liquide cérébro-spinal (113) avec une survie de 10 semaines sous méthotrexate seul et de 19 semaines pour l'association méthotrexate-aracytine-hydrocortisone. Chez les patients présentant une mutation *EGFR*, un cas clinique rapporte l'administration intrathécale de Panitumumab (IgG kappa se liant spécifiquement sur EGFR) (65) avec une bonne réponse radio-clinique.

Les drogues actuellement utilisées par voie intrathécale sont peu nombreuses avec une efficacité modérée sur les cancers bronchiques. La plus utilisée est le méthotrexate avec une fourchette de dose comprise entre 5 mg et 20 mg, deux fois par semaine initialement, puis hebdomadaire (114). L'administration concomitante de corticoïdes permet de réduire le risque d'arachnoïdite. Parmi les autres produits citons la cytosine arabinoside (ARA-C) et le thiotepa administrés le plus souvent en deuxième intention. Parmi les nouvelles molécules, la cytarabine (Depocyte) a une demi-vie longue permettant 1 administration par 2 semaines dans les méningites lymphomateuses.

v. Chirurgie

Une prise en charge chirurgicale peut être discutée dans l'hypothèse soit de lésions menaçantes à visée symptomatique soit dans un objectif de contrôle local maximal en cas de lésion unique (ou < 3) dans un contexte de maladie contrôlée par ailleurs.

PARTIE 2 : OBJET ET RATIONNEL DE L'ETUDE

a. Epidémiologie des métastases du système nerveux central dans le CBNPC présentant une anomalie de biologie moléculaire cible thérapeutique

Peu d'études ont été menées spécifiquement sur cette population qui est le plus souvent exclue des essais cliniques. On considère qu'environ 1/3 des patients présentent des évolutivités au niveau du SNC après une ligne de traitement par TKI-EGFR (115). Une étude épidémiologique de Luchi et al (116) montre une fréquence accrue des métastases cérébrales des CPNBC mutés *EGFR* (31,4%) avec une survie prolongée. A noter un potentiel facteur de risque pour les CBNPC présentant un réarrangement *ALK* avec une incidence de métastases cérébrales de 35% en début de 2^{ème} ligne dans l'étude PROFILE 1007 (117).

b. Caractéristiques des métastases du système nerveux central dans le CBNPC présentant une anomalie de biologie moléculaire cible thérapeutique

Parmi les thérapies ciblées, la diffusion méningée est discutée. Les inhibiteurs de tyrosine kinase d'EGFR passeraient mal la BHE malgré leur faible poids moléculaire, avec un taux de pénétration d'environ 5% (118)(119). Bien qu'attirante le bénéfice et la toxicité des stratégies d'augmentation de dose afin d'augmenter la concentration intra-LCS n'est toujours pas évaluée (120). Une étude de pharmacodynamie utilisant la tomographie par émission de positron à l'erlotinib marqué au carbone 11 montre tout de même que l'erlotinib s'accumule dans certaines métastases cérébrales (121). De même une étude prospective asiatique (n=48) comparant les patients *EGFR*-mutés contre les patients non mutés sur des métastases cérébrales asymptomatiques montre une SSP de 15,2 mois pour les mutés EGFR significativement plus longue que 4,4 mois pour les non mutés (122). Pourtant, les taux de réponse avec TKI-EGFR dans les CBNPC *EGFR*-mutés sont comparables

dans et hors du système nerveux central (123)(124), probablement du fait de la rupture de la BHE au niveau des métastases cérébrales. Initialement peu utilisées dans cette indication les thérapies ciblées font plus récemment l'objet de plusieurs études sur leur passage de la barrière hémato encéphalique et leur concentration dans le liquide cérébro-spinal (125) sans pour autant valider leur utilisation dans cette évolution de la maladie ni même évaluer les doses efficaces permettant un passage suffisant dans le LCS.

c. Pronostic des métastases du système nerveux central dans le CBNPC présentant une anomalie de biologie moléculaire cible thérapeutique

Historiquement, la survie globale des patients présentant des métastases cérébrales de CBNPC était de 4,5 mois sous radiothérapie pan-encéphalique (126).

En cas de mutation *EGFR* ou de réarrangement *ALK* les médianes de survie varient de 5 à 18 mois. Il semble que la présence d'une mutation activatrice *EGFR* soit prédictive d'une meilleure survie globale au diagnostic de métastase cérébrale (127)

Aujourd'hui la médiane de survie des patients présentant un CBNPC au diagnostic de métastases cérébrales mutés *EGFR* est de l'ordre de 14,5 mois (127).

d. Particularités thérapeutiques

Les chimiothérapies dites « classiques » et la radiothérapie standard ont montré de longue date un bénéfice modéré dans cette indication. La radiothérapie semble particulièrement intéressante en cas de lésion accessible aux nouvelles technologies de stéréotaxie.

Le passage des TKI à travers la barrière hémato-méningée reste une question débattue. Il semblerait que l'Erlotinib ait une concentration plus élevée dans le liquide cérébro-spinal ce qui pourrait être témoin d'un meilleur passage de la barrière hémato-encéphalique (125).

De nombreuses études ont rapporté tout de même un gain en survie lors d'un traitement par TKI de l'*EGFR* chez les patients ayant un CBNPC muté *EGFR* avec métastases du SNC (101)(128).

Les autres thérapies ciblées ont été peu étudiées dans cette indication.

L'évolution des CBNPC mutés au niveau du SNC est délicate à prendre en charge car cette évolution survient souvent sur une maladie contrôlée voire en réponse partielle extra-cérébrale. Ainsi le SNC est fréquemment la première localisation de progression chez les patients traités par TKI même si ceux-ci montrent souvent un contrôle prolongé extracranien après cette progression (129).

Il n'existe pas à notre connaissance de recommandations permettant de proposer un arbre décisionnel lors de ces événements. La chronologie des traitements et le choix des molécules ne sont pas bien établis.

L'hypothèse étant de définir des « profils » à risque d'évolution et notamment des patients évolutifs sur le plan du SNC mais stable ou en réponse sur le plan extra-cérébral et qui pourraient bénéficier soit d'une intensification thérapeutique déjà en place soit de 2 thérapies distinctes.

PARTIE 3 : ETUDE

a. Objectifs

L'objectif principal de l'étude est de décrire les caractéristiques cliniques et de prise en charge des patients porteurs d'un CBNPC à partir du diagnostic d'évolutivité métastatique cérébrale ou méningée des CBNPC porteurs d'une mutation activatrice (*EGFR*, *ALK*, *BRAF* et *HER2*) de 4 centres de référence régionaux français.

Les objectifs secondaires sont :

- Etudier les SSP et SG de la population globale et des groupes métastases cérébrales et méningite carcinomateuse
- Evaluer l'impact de l'administration des thérapies ciblées
- D'observer le type d'évolution au décours des traitements mis en place

b. Patients et méthode

i. Descriptif de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique réunissant les dossiers de 4 centres régionaux de référence dans la prise en charge des pathologies tumorales bronchiques : Hôpital Universitaire de Limoges, Hôpital Universitaire et Institut Bergonié de Bordeaux et Hôpital Universitaire de Toulouse.

Cette étude observationnelle est rétrospective et concerne les patients diagnostiqués du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2014 d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules présentant une anomalie moléculaire tumorale activatrice (mutation *EGFR*, *HER2*, *BRAF*, translocation *ALK*) métastatique au niveau du système nerveux central (cérébrale ou méningée).

ii. Schéma de l'étude

Les données étaient recueillies à partir de questionnaire remplis par les centres référents des patients. Ces derniers étaient identifiés par les médecins responsables de leur suivi. Il n'existe pas de base de données disponible concernant les patients présentant des mutations activatrices et ayant développé des évolutivités au niveau du SNC. Sur les 69 dossiers recueillis, 8 ont été exclus pour données inaccessibles et 1 ne présentait pas de mutation activatrice à la relecture du dossier.

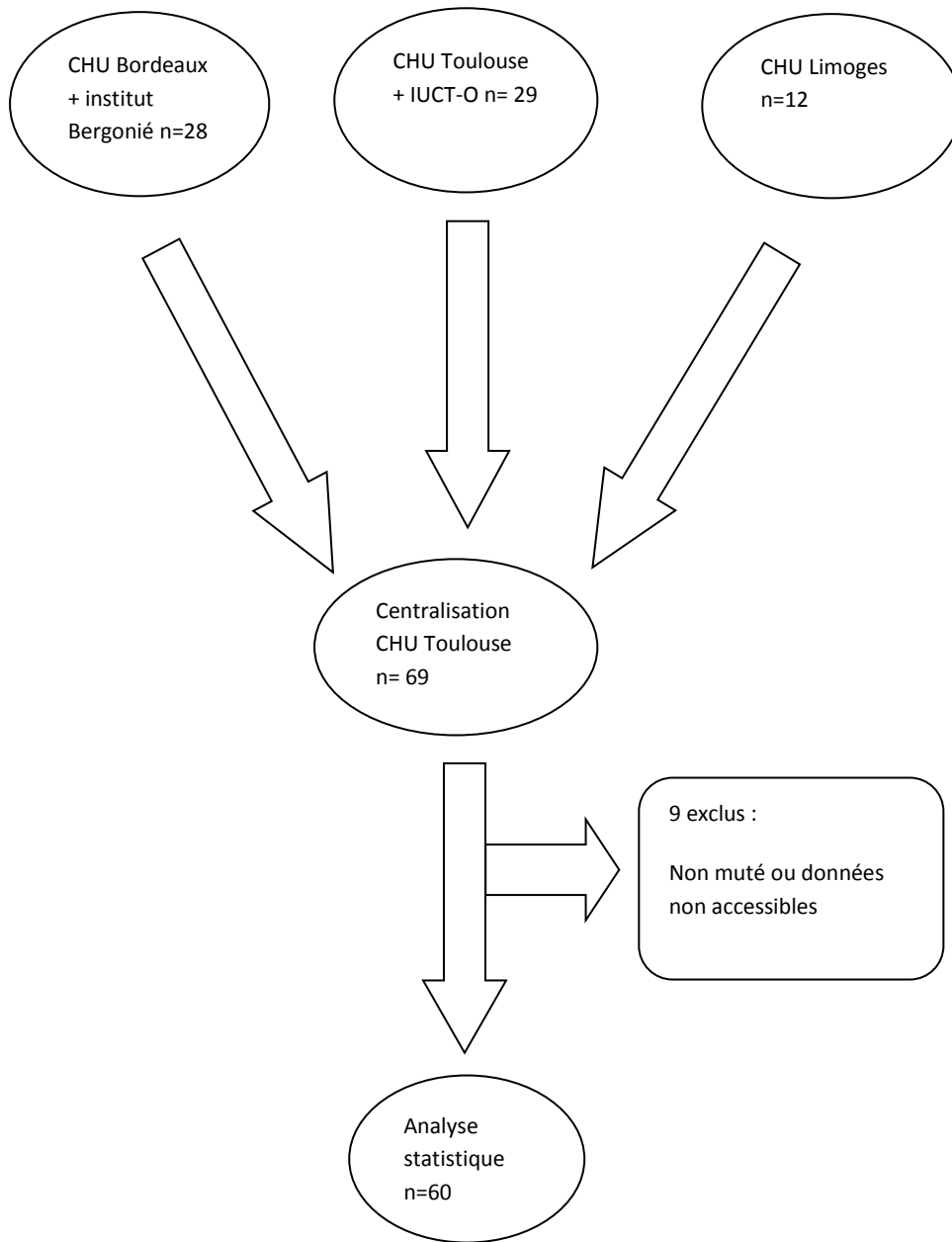


Figure 10 : schéma de l'étude

iii. Population étudiée

1. Critère d'inclusion

Les patients devaient remplir les critères suivants :

- Avoir plus de 18 ans
- Etre adressés pour prise en charge et suivi d'un CBNPC
- Avoir développé au cours de leur maladie une métastase cérébrale ou méningée prouvée radiologiquement ou cyto-histologiquement
- Présenter sur le prélèvement anatomo-pathologique une des anomalies de biologie moléculaire suivante : mutation *EGFR*, translocation *ALK*, mutation *BRAF*, mutation *HER2*.

2. Critère d'exclusion

- Données non accessibles

iv. Données collectées

1. Identité

- Date de naissance, sexe
- Tabagisme et nombre de paquets/année
- Date du diagnostic tumoral
- Biologie moléculaire
- Stade TNM au diagnostic
- Date et localisation de la 1^{ère} récurrence métastatique si elle se situe hors SNC

2. Métastases méningées et métastases cérébrales

- Date des premiers symptômes et du diagnostic
- TNM au diagnostic
- Autres sites métastatiques

- Evolutivité de la maladie au diagnostic
- Traitements antérieurs au diagnostic
 - Chimiothérapie
 - Thérapie ciblée
 - Radiothérapie
- Traitements de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne
- Réponses cliniques, IRM
- Date et type de progression cérébrale ou extracérébrale selon RECIST 1.1

3. Métastases méningées spécifiquement

- Signes IRM et leur évolution
- Signes cytologiques du LCR et leur évolution

4. Dernières nouvelles

- Date des dernières nouvelles
- Statut de la maladie si vivant
- Date du décès si décédé
- Cause du décès

v. Analyse statistique

Les caractéristiques de la population ont été décrites par les statistiques usuelles : fréquences, pourcentages et nombre de données manquantes de chaque modalité pour les variables qualitatives et médiane, minimum, maximum et nombre de données manquantes pour les variables quantitatives.

La survie globale (SG) est définie par le délai entre la date de diagnostic de la métastase d'intérêt (méningite carcinomateuse ou métastase cérébrale) et la date de décès ou la date de dernières nouvelles (données censurées).

La survie sans progression (SSP) est définie par le délai entre la date de diagnostic de la métastase d'intérêt (méningite carcinomateuse ou métastase cérébrale) et la date de progression ou de décès. Les patients en vie à la date de dernières nouvelles sont censurés à cette date.

Les données de survies ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et présentées avec leur intervalle de confiance à 95%. Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées à l'aide du test du log-rank. Les Hazard Ratios et les intervalles de confiance à 95% ont été présentés pour chaque groupe. La comparaison des incidences cumulées associées à l'apparition des progressions cérébrales et extra-cérébrales a été réalisée à l'aide du test du supremum. Ce test compare les fonctions de risques à cause spécifique dans le cas d'un problème à risques compétitifs (130).

Le seuil de significativité est fixé à 5%. Toutes les statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA version 13.0 et le logiciel R et réalisée dans la plateforme de statistique de l'IUCT sous la direction de Thomas Filleron et avec la collaboration de Léonor Chaltiel.

c. Résultat

i. Caractéristiques de la population

Soixante patients ont été inclus et analysés dans l'étude. L'âge médian était de 61,5 ans [35-80 ans] avec 55% de femmes et 45% d'hommes.

Comme attendu, la majorité (54,5%) des patients était non-fumeur (< 100 cigarettes dans leur vie) et peu (16,4%) étaient fumeurs actifs. La consommation médiane était de 25 PA. La plupart était en bon état général avec 48.1% de patients OMS 0, 35,2% OMS 1, 14,8% OMS 2 et 1,9% OMS 3. Seulement 20 % des patients n'étaient pas métastatiques au diagnostic.

Concernant les anomalies moléculaires : Les mutations *EGFR* et réarrangements *ALK* étaient largement prédominants concernant respectivement 82% et 12% de la population. Les mutations *HER 2* avec 1,7% (n=1) et *BRAF* avec 5% (n=3) étaient moins représentées.

Concernant les localisations des métastases du SNC, 12 patients ont présenté des métastases méningées seules, 47 patients des métastases cérébrales et 1 patient a présenté les 2 localisations simultanées.

Le tableau 2 regroupe les caractéristiques de la population générale.

	n patients	% de la population
	n=60	
Age		
< 60 ans	29	48,3%
>60 ans	31	51,7%
Sexe		
Homme	27	45%
Femme	33	55%
Tabagisme		
Non tabagique	30	54,5%
sevré	16	29,1%
actif	9	16,4%
ND	5	
nombre de PA		
Performance Status		
OMS 0	26	48,1%
OMS 1	19	35,2%
OMS 2	8	14,8%
OMS 3	1	1,9%
OMS 4	0	0
ND	6	
Profil Génétique		
<i>EGFR</i>	49	81,7%

<i>ALK</i>	7	11,7%
<i>BRAF</i>	3	5%
<i>HER 2</i>	1	1,7%
Atteinte du SNC		
Métastases cérébrales	47	78,3%
Méningite carcinomateuse	12	20%
Métastases cérébrales et méningées	1	1,7%

Tableau 2 : caractéristiques générales de la population

Pour les patients ayant présenté une méningite carcinomateuse (n=13), la médiane du délai entre le diagnostic tumoral et le diagnostic de méningite est de 8,1 mois. L'état général était parfois précaire avec 41,7% d'OMS 1, 16,7% d'OMS 2 et 41,6% d'OMS 3 ou 4. Au diagnostic de méningite carcinomateuse, 7,7% des patients étaient en réponse partielle extra-cérébral, 53,8% étaient stables sur le plan extra-cérébral, et 38,5% présentaient également une évolutivité extra-cérébrale. La majorité des patients avait 0 (15,4%) et 1 ligne de traitement (53,8%). Seulement 30,8% des patients avaient été multitraités. 5 patients ont reçu de la chimiothérapie et tous ont reçu une bithérapie à base de sel de platine en 1^{ère} ligne. 9/13 (69,2%) ont reçu une thérapie ciblée avant le diagnostic de méningite carcinomateuse avec 57,1% de réponses partielle et 42,9% de stabilité de la maladie selon RECIST. Aucun n'avait reçu d'irradiation prophylactique cérébrale préalable. (Tableau 3).

	n (patients) n=13	% de la population
Performance Status		
OMS 0	0	0
OMS 1	5	41,7%
OMS 2	2	16,7%
OMS 3	4	33,3%
OMS 4	1	8,3%
ND	1	
Evolutivité extra cérébrale au diagnostic de méningite carcinomateuse		
Réponse partielle	1	7,7%
Stabilité	7	53,8%
Evolutivité	5	38,5%
Nombre de lignes de traitements reçus		
0	2	15,4%
1	7	53,8%
2 ou +	4	30,8%
Patients traités par thérapie ciblée		
Réponse partielle	4	57,1%
Stabilité	3	42,9%
Evolutivité	0	0
ND	2	
Irradiation prophylactique cérébrale		
	0	0

Tableau 3 : caractéristiques des 13 patients présentant une méningite carcinomateuse

Pour les patients ayant présenté une métastase cérébrale (n=48), le délai médian entre le diagnostic tumoral et le diagnostic de métastase cérébrale était de 7,4 mois. Les patients étaient en meilleur état général puisque 27,3% étaient OMS 0, 45,5% étaient OMS 1 et 20,5% étaient OMS 2. Seulement 6,8% étaient OMS 3 ou 4. La maladie extra-crânienne était stable pour 16 patients (35,6%) et évolutive pour 29 patients (64,4%). 17 patients ont été traités par thérapie ciblée avant le diagnostic de métastases cérébrales avec 53,3% de réponses partielles et 46,7% de stabilité. 2 patients sur 47 (4,3%) ont reçu une irradiation prophylactique cérébrale. (Tableau 4).

	n patients	% de la population
	n=48	
Performance Status		
OMS 0	12	27,3%
OMS 1	20	45,5%
OMS 2	9	20,5%
OMS 3	2	4,5%
OMS 4	1	2,3%
ND	4	
Evolutivité extra cérébrale au diagnostic de métastases cérébrales		
Réponse partielle	0	0
Stabilité	16	35,6%
Evolutivité	29	64,4%
ND	3	
Réponse à la thérapie ciblée		
Réponse partielle	8	53,3%
Stabilité	7	46,7%
Evolutivité	0	0
ND	2	
Irradiation prophylactique cérébrale	2	4,2%

Tableau 4 : caractéristiques des 48 patients présentant des métastases cérébrales

ii. Prise en charge

Les traitements proposés concernaient principalement la radiothérapie externe (47,5%), la chimiothérapie systémique (29,5%), et les thérapies ciblées (62,2%). Les traitements locaux ont été utilisés avec seulement 6 patients traités par radiothérapie stéréotaxique sur métastase cérébrale (6/48 soit 12,5%) et 2 patients traités par chimiothérapie intrathécale sur méningite carcinomateuse (2/13 soit 15,4%). L'option thérapeutique préférentiellement choisie par les centres participants est la thérapie ciblée : soit seule (6/13 soit 46% des méningites carcinomateuses et 15/48 soit 31% des métastases cérébrales) soit l'association thérapie ciblée-radiothérapie consécutive (1/13 soit 7% des méningites carcinomateuses et 13/48 soit 27% des métastases cérébrales) (tableau 5).

	Population totale	Méningite carcinomateuse n=13	Métastases cérébrales n=48
Pas de traitement	2 (3,3%)	1 (7,7%)	1 (2,1%)
Radiothérapie externe	4 (6,6%)	0	4 (8,3%)
Chimiothérapie	7 (11,5%)	2 (15,4%)	5 (10,4%)
Radiothérapie externe + chimiothérapie	10 (16,4%)	1 (7,7%)	9 (18,8%)
Thérapie ciblée	21 (34,4%)	6 (46,2%)	15 (31,3%)
Radiothérapie + thérapie ciblée	14 (22,9%)	1 (7,7%)	13 (27,1%)
Chimiothérapie + thérapie ciblée + radiothérapie	1 (1,6%)	0	1 (2,1%)
Chimiothérapie intrathécale + thérapie ciblée	2 (3,3%)	2 (15,4%)	0

Tableau 5 : prise en charge des méningites carcinomateuses et métastases cérébrales en 1^{ère} ligne pour l'ensemble des patients

iii. Survie globale

Pour les méningites carcinomateuses, la SG médiane était de 15.8 mois avec un taux de survie de 80% à 12 mois.

Pour les métastases cérébrales, la SG médiane était de 26 mois avec un taux de survie de 54% à 12 mois (Figure 11).

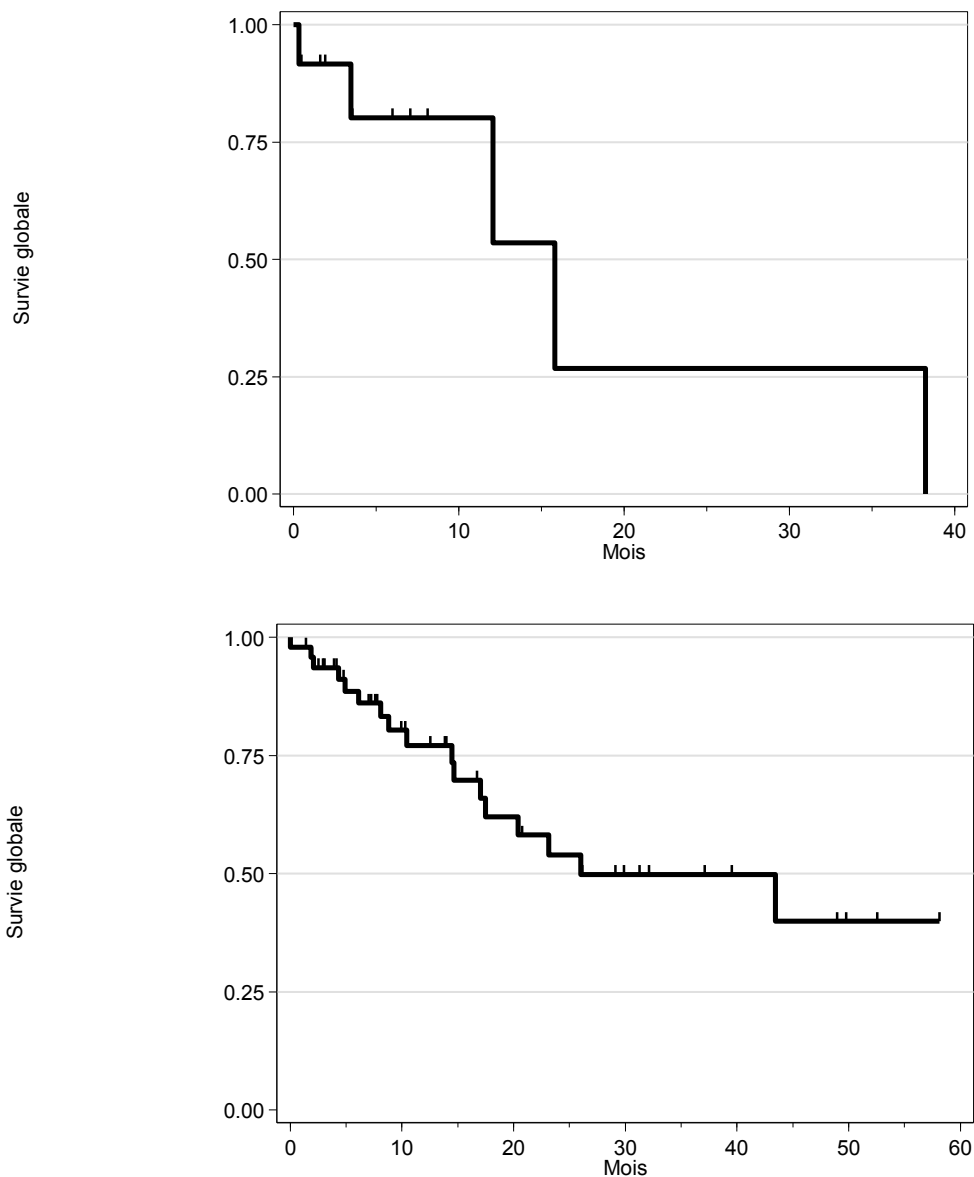


Figure 11 : courbes de SG des patients présentant une méningite carcinomateuse (en haut) et des patients présentant des métastases cérébrales (en bas).

iv. Survie sans progression

Pour les méningites carcinomateuses, la SSP médiane était de 6.8 mois.

Pour les métastases cérébrales, la SSP médiane était de 7,5 mois (Figure 12).

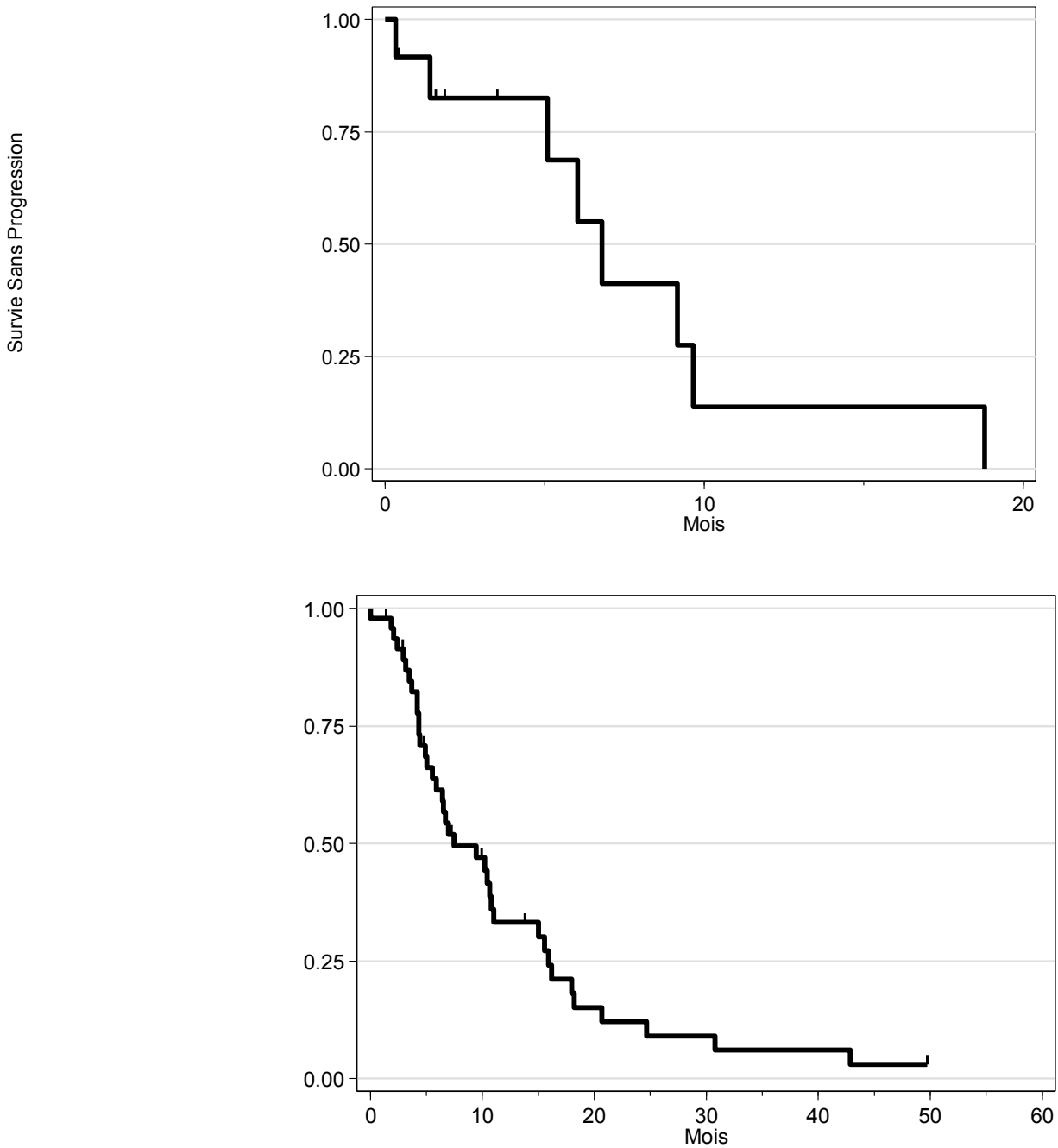


Figure 12 : courbes de SSP des patients présentant une méningite carcinomateuse (en haut) et des patients présentant des métastases cérébrales (en bas).

v. Survie globale et survie sans progression selon traitements

Concernant l'objectif secondaire d'évaluation de la SSP et la SG selon les traitements, seule l'adjonction ou non d'une thérapie ciblée (seule ou associée) en 1^{ère} ligne de traitement après le diagnostic de l'évolution du SNC a permis une analyse. En effet les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie ayant été administrés à une large majorité des patients, nous n'avons pas pu distinguer 2 groupes d'effectif suffisant permettant une analyse.

Les résultats concernant les thérapies ciblées retrouvent :

- Pour les métastases cérébrales, la SSP est significativement améliorée par l'adjonction d'une thérapie ciblée en 1^{ère} ligne de traitement (tout autre traitement confondu) avec une médiane de SSP de 10,6 mois (IC 95% [6,7 – 16,2]) chez les patients ayant reçu une thérapie ciblée (n=29) contre 5,9 mois (IC 95% [3,7 - 11]) chez les patients n'ayant pas reçu de thérapie ciblée en 1^{ère} ligne (n=19) (p=0,035 voir tableau 6 et 7). En revanche on ne note pas d'amélioration significative de la survie globale dans cette même population (p=0,81).
- Chez les patients ayant présenté une méningite carcinomateuse, les résultats bien que non statistiquement significatifs sont en faveur d'une amélioration pour les patients ayant reçu une thérapie ciblée (n=9) de la SSP (HR 0,28 IC95 [0,04-2,05] p=0,18) et de la SG (HR 0,27 [0,01-4,90] p=0,35).
-

Tableau 6 : SSP médiane des patients métastatiques cérébrales avec et sans thérapie ciblée

	Sans thérapie ciblée	Avec thérapie ciblée	
	Métastases cérébrales		
SSP	5,9 mois	10,6 mois	
	IC 95 [3,7-11]	IC 95 [6,7-16,2]	p=0,035

Tableau 7 : résultats objectif principal : SSP et SG thérapie ciblée contre sans thérapie ciblée

	Sans thérapie ciblée	Avec thérapie ciblée	IC 95%
Méningites carcinomateuses			
SG	HR 1,00	HR 0,27	[0,01-4,90] p=0,35
SSP	HR 1,00	HR 0,28	[0,04-2,05] p=0,18
Métastases cérébrales			
SG	HR 1,00	HR 1,13	[0,42-3,07] p=0,81
SSP	HR 1,00	HR 0,48	[0,24-0,97] p=0,035

L'adjonction de la radiothérapie à la thérapie ciblée ne permet pas d'améliorer la SSP (HR 0,67 [0,28-1,63] p=0,37) ou la SG (HR 0,51 [0,14-1,82] p=0,29) de façon significative chez les patients présentant des métastases cérébrales malgré une tendance favorable (Tableau 8).

Tableau 8 : SG et SSP selon association ou non de la RTE à la thérapie ciblée

	Thérapie ciblée seule	RTE + thérapie ciblée	IC 95%
Métastases cérébrales			
SG	HR 1,00	HR 0,51	[0,14-1,82] p=0,29
SSP	HR 1,00	HR 0,67	[0,28-1,63] p=0,37

On ne montre pas non plus de différence significative entre les patients présentant des métastases cérébrales traités par RTE + chimiothérapie (n=9) par rapport aux patients traités par RTE + thérapie ciblée (n=13) avec un HR à 2,71 (IC95 [0,30-

24,38] p=0,35) pour la SG et un HR à 0,64 (IC95 [0,23-1,79] p=0,38) pour la SSP (tableau 9).

Tableau 9 : SG et SSP selon association de la chimiothérapie ou de la thérapie ciblée à la RTE

	RTE + chimiothérapie	RTE + thérapie ciblée	IC 95%
	Métastases cérébrales		
SG	HR 1,00	HR 2,71	[0,30-24,38] p=0,35
SSP	HR 1,00	HR 0,64	[0,23-1,79] p=0,38

vi. Type d'évolutivité après la 1^{ère} ligne de traitement

La comparaison des incidences cumulées après la 1^{ère} ligne de traitement dans les suites du diagnostic de l'évolution du SNC montre que les patients récidivent autant en extra-cérébral qu'en cérébral. En effet, le temps d'apparition médian des progressions cérébrales est de 18.2 mois (n=16 ; 95% CI [11.01 ; 30.78]) et le temps d'apparition médian de progressions extra-cérébrales est de 18.0 mois (n=14 ; 95% CI [10.22 ; non atteint]) (figure 13).

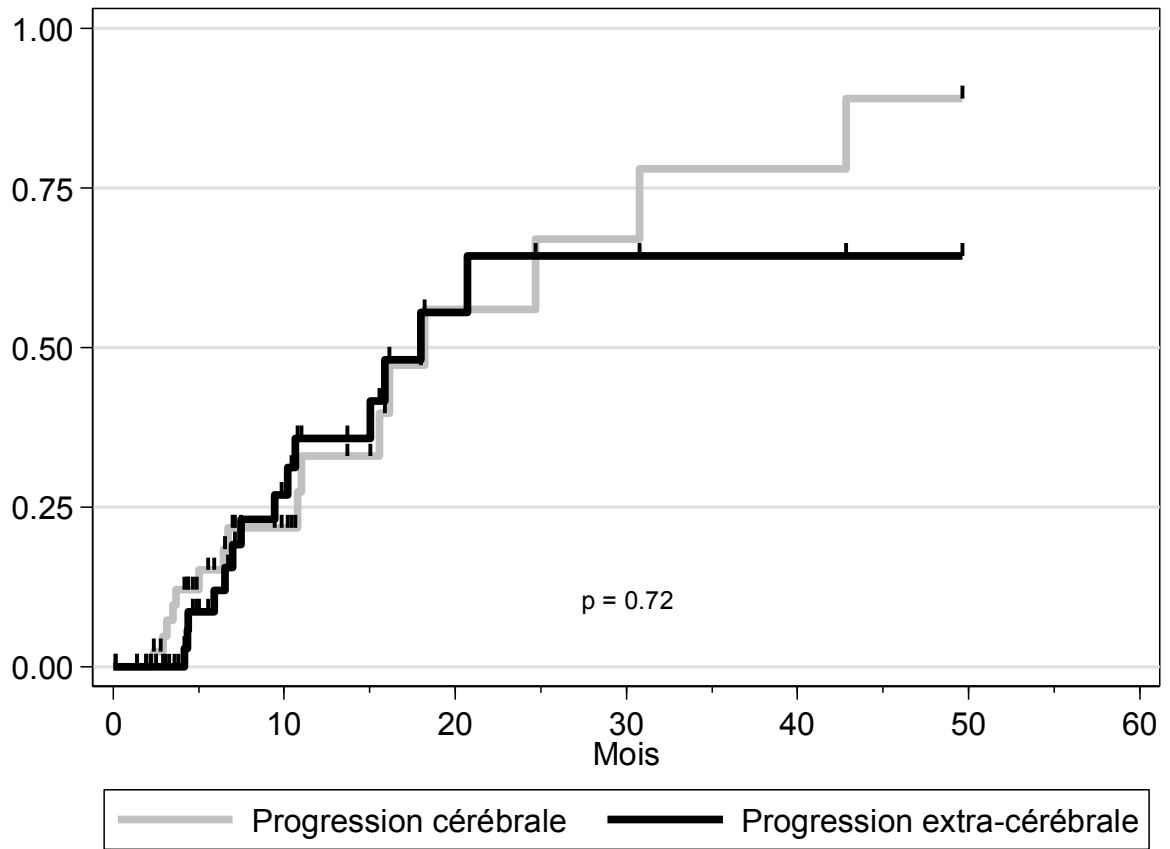


Figure 13 : Courbes d'incidences cumulées des patients présentant une évolutivité cérébrale et extracérébrale après 1 ligne de traitement suite à l'évolution du SNC

PARTIE 4 : DISCUSSION

a. Principales constatations de notre étude

Les patients mutés évoluent fréquemment au niveau du SNC. Ce sont souvent des patients avec un profil jeune et en bon état général. Les traitements proposés sont majoritairement la radiothérapie (pour les métastases cérébrales), la chimiothérapie systémique et les thérapies ciblées. Les traitements locaux sont peu utilisés. Les prises en charge sont hétérogènes du fait de l'absence de recommandations reconnues.

b. Limites de notre étude

Concernant les biais liés aux enquêtes descriptives observationnelles longitudinales : on ne met pas en évidence de biais de sélection car notre échantillon est représentatif de la population des centres participant à l'étude. On ne met pas en évidence non plus de biais de classement car le diagnostic était ici anatomo-pathologique ou radiologique.

Du fait du manque de données concernant la question de la prise en charge des évolutivités du SNC chez les patients présentant des mutations activatrices dans le CBNPC lié à la rareté de ces événements (voir tableau 1), notre étude bien qu'observationnelle permet d'apporter un éclairage sur l'évolution, les différents traitements proposés par les centres participants et les caractéristiques d'une cohorte de patients multicentriques.

Notre étude souffre du manque de patients et d'événements pour avoir une puissance nécessaire et montrer d'autres différences significatives. Cela est notamment dû au fait que les patients présentant des anomalies activatrices concerne environ 10-15% des CBNPC et qu'environ seulement 1/3 de ces patients

présentent une évolutivité cérébrale ce qui rend difficile de rassembler une cohorte plus conséquente de ces patients « rares ».

Nous n'avons pas réalisé de classification selon les caractéristiques des anomalies de biologie moléculaire (exon 19, 20, 21 de l'*EGFR*). Or il semble que les mutations de l'exon 19 et 21 sont associées à une réponse aux EGFR-TKI, alors que les mutations rares de l'exon 18 ou 20 le sont plus souvent à une résistance (131), ces données n'avaient pas été collectées dans le recueil de données. On estime que les résistances secondaires apparaissent 6 à 9 mois après observation d'une réponse clinique initiale sous TKI-EGFR ce qui correspond également au délai médian de survenue des événements évolutifs au niveau du SNC dans notre étude.

Nous n'avons pas non plus recueilli de données concernant la chirurgie du fait du caractère « médical » de cette thèse. Cependant certains patients de notre cohorte avaient bénéficié d'un traitement chirurgical initial et c'est à la récurrence que le diagnostic de mutation activatrice a été posé. Ce biais de recueil de données n'aurait quand même pas influencé ni sur le choix du traitement, ni sur l'évolution des lésions du SNC.

Notre étude étant observationnelle et rétrospective, nous n'avons pas pu proposer d'évaluation de la tolérance des traitements, les principaux profils de toxicité ayant été développés dans les paragraphes précédents. La plupart du temps il semble tout de même que l'arrêt des traitements soit dû à l'évolutivité de la maladie et non à des intolérances au vu de l'évolutivité rapide des atteintes tumorales étudiées.

Cette amélioration de survie concerne l'ensemble des anomalies activatrices pour lesquelles une thérapie ciblée bénéficie d'une AMM. L'arrivée de nouveaux traitements ciblés en cours d'étude ces derniers mois et notamment dans la voie *EGFR* permettra peut-être d'améliorer encore le pronostic des atteintes du SNC et de battre en brèche le concept de « sanctuaire » métastatique cérébral.

c. Des prises en charge hétérogènes

Les associations de traitement proposées lors de l'évolutivité du SNC des patients mutés sont variables en fonction des centres. Cependant certaines caractéristiques sont majoritairement appliquées. En effet un traitement systémique était le plus souvent proposé parfois associé à un traitement local (radiothérapie ou intrathécale). Les anti-angiogéniques ne sont pas utilisés dans cette indication du fait de leur AMM limitée à la 1^{ère} ligne de traitement (ils n'ont d'ailleurs pas du tout été utilisés dans notre étude) mais pourraient présenter une alternative intéressante (84).

Dans la littérature, les chimiothérapies systémiques et la radiothérapie sont bien connues et étudiées. Dans la population étudiée, la difficulté vient de la présence d'une « mutation cible » et de nombreuses études ont rapporté tout de même un gain en survie lors d'un traitement par TKI de l'*EGFR* chez les patients ayant un CBNPC muté *EGFR* avec métastases du SNC (101)(128) bien que le franchissement de la barrière hémato-encéphalique ait longtemps été discuté (125).

d. Un pronostic meilleur qu'attendu

La survie globale médiane de 15,8 mois pour les méningites carcinomateuses est supérieure aux valeurs habituellement rapportées. De même une survie globale médiane de 26 mois en cas de métastases cérébrales est une avancée importante dans le pronostic de ces évolutions.

Dans la littérature, en cas de mutation *EGFR* ou de réarrangement *ALK* les médianes de survie varient de 5 à 18 mois. Il semble que la présence d'une mutation activatrice *EGFR* soit prédictive d'une meilleure survie globale au diagnostic de métastase cérébrale (127). Aujourd'hui la médiane de survie des patients présentant un CBNPC au diagnostic de métastases cérébrales mutés *EGFR* est de l'ordre de 14,5 mois.

A notre connaissance c'est la première étude sur cette question précise. Il n'existe donc pas de cohorte de comparaison. Cependant dans une étude rétrospective d'Heon et al (132) incluant 155 patients avec mutation *EGFR*, le délai de progression

du système nerveux central était significativement plus long dans le groupe EGFR-TKI que dans le groupe chimiothérapie à partir du diagnostic tumoral (avec une médiane de 56 versus 31,6 mois). En plus de retarder leur progression, les thérapies ciblées retarderaient également l'apparition des progressions du SNC. Dans cette étude de 2010, les métastases cérébrales semblent répondre aux EGFR-TKI et à la radiothérapie cérébrale pour ces patients avec une médiane de survie de 12 à 19 mois (122).

Chez des patients ciblés présentant un CBNPC avec présence d'une anomalie activatrice, il semble que la survenue de métastases cérébrales ou de méningites carcinomateuses n'est pas synonyme de fin de vie mais doit faire évoquer l'instauration ou la poursuite d'une thérapie ciblée.

e. Quelle place pour les différents traitements ?

Les thérapies ciblées montrent dans notre étude une amélioration significative de la SSP chez les patients présentant une atteinte cérébrale solide secondaire.

Il n'est pas montré d'amélioration significative concernant les métastases méningées ou la SG des métastases cérébrales.

L'adjonction de la radiothérapie à la thérapie ciblée montre une tendance à l'amélioration de la survie (HR à 0,51 pour la SG et à 0,67 pour la SSP) bien que ces résultats ne soient pas significatifs. Cette association consécutive ou concomitante a déjà été en cours d'étude avec des résultats encourageants (111) (112).

f. Quelles perspectives thérapeutiques ?

Les TKI de dernière génération suscitent beaucoup d'espoir de diminuer les récurrences au niveau du SNC. Cependant aucune étude ne permet encore d'affirmer leur efficacité à ce niveau ainsi que la pulse thérapie aux EGFR-TKI (98). Ces traitements sont encore en étude mais présentent des pistes intéressantes pour l'avenir.

Concernant les traitements locaux, les pistes ouvertes par l'administration intrathécale de TKI reste à étudier de façon plus avancée. Les laboratoires pharmaceutiques ont d'ailleurs développé des études spécifiques d'efficacité des TKI de dernière génération sur les CBNPC métastatiques cérébrales.

De même les progrès importants de la radiothérapie permettent de plus en plus de moduler les traitements sur les lésions solides cérébrales même métastatiques. En cas de maladie oligo-métastatique cérébrale et dans les conditions décrites dans les paragraphes précédents, un traitement localisé grâce à la stéréotaxie permet un contrôle de la maladie prolongé. En association avec des traitements systémiques de plus en plus efficaces, ces techniques de radiothérapie permettent d'espérer pouvoir faire progresser la survie dans ces maladies qui restent encore toujours sans réponse complète, prolongée.

g. Quelles conséquences en pratique ?

En tenant compte des résultats de cette étude, il est donc recommandé de proposer un traitement par thérapie ciblée chez les patients présentant un cancer bronchique non à petite cellule évolutif au niveau du SNC. Ce traitement peut être associé à tout autre traitement local.

Des études avec une puissance supérieure, prospectives et interventionnelles sont encore nécessaires pour rationaliser et optimiser la prise en charge de ces évolutions

toujours problématiques du SNC des patients présentant une anomalie activatrice qui bénéficient par ailleurs d'une thérapeutique efficace extracérébrale.

La comparaison de SSP des patients évoluant après une ligne post-évolution du SNC montre qu'il faut donc éviter les traitements cérébraux exclusifs isolés (radiothérapie stéréotaxique, chimiothérapie intrathécale) et garder un traitement systémique associé puisque les récurrences sont aussi fréquentes et surviennent après une durée identique (18 mois contre 18,2 mois). Cela souligne également que la réévaluation de la maladie doit comprendre une imagerie cérébrale (au mieux IRM cérébrale) couplée au TDM TAP lorsque des lésions du SNC sont connues.

Enfin l'immunothérapie montre des résultats intéressants sur les CBNPC métastatiques (134) (135) malgré quelques cas de pseudoprogression. Bien qu'il n'y ait pas d'études spécifiques sur le SNC, les essais CHECKMATE 063 et 057 évaluant un anti PD-1 (136) (137) incluent respectivement 2 et 9 patients présentant des métastases du SNC dans le groupe Nivolumab. Des études d'association avec les TKI sont en cours mais les premiers résultats ne sont pas convaincants (138).

CONCLUSION

Notre étude rapporte les caractéristiques des patients porteurs d'une mutation activatrice et évolutifs au niveau du SNC. Ce sont des patients jeunes, le plus souvent en bon état général avec une proportion légèrement supérieure de femmes. Les traitements proposés sont variés et non standardisés. Ils associent en général un traitement systémique (chimiothérapie ou thérapie ciblée) associé à des traitements locaux (radiothérapie stéréotaxique, chimiothérapie intrathécale). Les thérapies ciblées permettent d'augmenter significativement la survie sans progression. Au total, ces traitements permettent d'observer une survie supérieure à celle rapportée chez les patients non mutés (15,6 mois pour les méningites carcinomateuses et 26 mois pour les métastases cérébrales). Souvent considérées comme des évolutions de fin de vie, les lésions du SNC des patients présentant des anomalies de biologie moléculaire activatrices dans le CBNPC doivent bénéficier en 2015 d'un regard neuf au vue des résultats de survie prolongée. En tenant compte des résultats de cette étude, il est donc recommandé de proposer un traitement par thérapie ciblée chez les patients présentant un cancer bronchique non à petite cellule évolutif au niveau du SNC. Ce traitement peut être associé à tout autre traitement local et en particulier à la radiothérapie en prenant en compte la potentielle toxicité cumulative.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

Vu le Président de Thèse

le 17/08/15

A. DIDIER

Professeur Alain DIDIER
CHEF DE SERVICE
RPPS 1002630453
Pôle des Veilles Respiratoires
CHU Toulouse - Hôpital Larrey
24, chemin de Mourouville
TSA 80050 - 31053 Toulouse cedex 9

BIBLIOGRAPHIE

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646–74.
2. Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, Nelson DF. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Mar;16(3):669–73.
3. Moscetti L, Nelli F, Felici A, Rinaldi M, De Santis S, D'Auria G, et al. Up-front chemotherapy and radiation treatment in newly diagnosed nonsmall cell lung cancer with brain metastases: survey by Outcome Research Network for Evaluation of Treatment Results in Oncology. *Cancer*. 2007 Jan 15;109(2):274–81.
4. Hotta K, Kiura K, Ueoka H, Tabata M, Fujiwara K, Kozuki T, et al. Effect of gefitinib ('Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2004 Nov;46(2):255–61.
5. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2006 Jan 15;118(2):257–62.
6. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):958–67.
7. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007 Mar;7(3):169–81.
8. Barlesi F. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 8000).
9. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2866–74.
10. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):239–46.
11. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3327–34.
12. Ellis PM, Shepherd FA, Millward M, Perrone F, Seymour L, Liu G, et al. Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR.26): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1379–88.
13. Sequist LV, Soria J-C, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A, et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1700–9.

14. Kim D-W. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8011).
15. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1689–99.
16. Mossé YP, Wood A, Maris JM. Inhibition of ALK signaling for cancer therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Sep 15;15(18):5609–14.
17. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1693–703.
18. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2011 Oct;12(11):1004–12.
19. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1119–28.
20. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1189–97.
21. Arrondeau J, Ammari S, Besse B, Soria J-C. LDK378 compassionate use for treating carcinomatous meningitis in an ALK translocated non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2014 Aug;9(8):e62–3.
22. Greaves WO, Verma S, Patel KP, Davies MA, Barkoh BA, Galbincea JM, et al. Frequency and spectrum of BRAF mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma. *J Mol Diagn JMD*. 2013 Mar;15(2):220–6.
23. Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V, et al. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2522–9.
24. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2507–16.
25. Barlesi F, Tomasini P, Fina F, Secq V, Greillier L, Nanni-Metellus I, et al. [Regional molecular genetics centers in thoracic oncology: what and who should be tested?]. *Bull Cancer (Paris)*. 2013 Aug;100(7-8):737–41.
26. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2046–51.
27. Sasaki H, Shimizu S, Tani Y, Shitara M, Okuda K, Hikosaka Y, et al. Usefulness of immunohistochemistry for the detection of the BRAF V600E mutation in Japanese lung adenocarcinoma. *Lung Cancer Amst Neth*. 2013 Oct;82(1):51–4.

28. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013 Aug 15;19(16):4532–40.
29. Gautschi O, Pauli C, Strobel K, Hirschmann A, Printzen G, Aebi S, et al. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2012 Oct;7(10):e23–4.
30. Peters S, Michielin O, Zimmermann S. Dramatic response induced by vemurafenib in a BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):e341–4.
31. Planchard D. Identification of driver mutations in lung cancer: first step in personalized cancer. *Target Oncol*. 2013 Mar;8(1):3–14.
32. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8006).
33. *Annals of Oncology* (2015) 0 (0): 1-8.10.1093/annonc/mdv128.
34. Gautschi O, Milia J, Cabarro B, Bluthgen M-V, Besse B, Smit EF, et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2015 Jul 20;
35. Rudin CM, Hong K, Streit M. Molecular characterization of acquired resistance to the BRAF inhibitor dabrafenib in a patient with BRAF-mutant non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2013 May;8(5):e41–2.
36. Wallasch C, Weiss FU, Niederfellner G, Jallal B, Issing W, Ullrich A. Heregulin-dependent regulation of HER2/neu oncogenic signaling by heterodimerization with HER3. *EMBO J*. 1995 Sep 1;14(17):4267–75.
37. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2001;12 Suppl 1:S3–8.
38. Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, Majmudar K, Suzuki M, Lee H, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res*. 2005 Mar 1;65(5):1642–6.
39. Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature*. 2004 Sep 30;431(7008):525–6.
40. Perera SA, Li D, Shimamura T, Raso MG, Ji H, Chen L, et al. HER2YVMA drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jan 13;106(2):474–9.
41. Zhou Y, Rideout WM, Zi T, Bressel A, Reddypalli S, Rancourt R, et al. Chimeric mouse tumor models reveal differences in pathway activation between ERBB family- and KRAS-dependent lung adenocarcinomas. *Nat Biotechnol*. 2010 Jan;28(1):71–8.
42. Tomizawa K, Suda K, Onozato R, Kosaka T, Endoh H, Sekido Y, et al. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. *Lung Cancer Amst Neth*. 2011 Oct;74(1):139–44.

43. Kim ST, Choi YJ, Park KH, Oh SC, Seo JH, Shin SW, et al. Epidermal growth factor receptor mutations as a prognostic factor in Korean patients with advanced lung adenocarcinoma who had not been treated with received epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Chemotherapy*. 2011;57(2):108–14.
44. Calikusu Z, Yildirim Y, Akcali Z, Sakalli H, Bal N, Unal I, et al. The effect of HER2 expression on cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 2009;28:97.
45. Cappuzzo F, Ligorio C, Ligorio C, Toschi L, Rossi E, Trisolini R, et al. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2007 May;2(5):423–9.
46. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2619–21.
47. Mazières J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):1997–2003.
48. Diaz R, Nguewa PA, Parrondo R, Perez-Stable C, Manrique I, Redrado M, et al. Antitumor and antiangiogenic effect of the dual EGFR and HER-2 tyrosine kinase inhibitor lapatinib in a lung cancer model. *BMC Cancer*. 2010;10:188.
49. Ross JS. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in 2010: does chromosome 17 centromere copy number make any difference? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Oct 1;28(28):4293–5.
50. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*. 2008 Aug 7;27(34):4702–11.
51. De Grève J, Teugels E, Geers C, Decoster L, Galdermans D, De Mey J, et al. Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu. *Lung Cancer Amst Neth*. 2012 Apr;76(1):123–7.
52. Gandhi L, Bahleda R, Tolaney SM, Kwak EL, Cleary JM, Pandya SS, et al. Phase I study of neratinib in combination with temsirolimus in patients with human epidermal growth factor receptor 2-dependent and other solid tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Jan 10;32(2):68–75.
53. *Annals of Oncology* (2014) 25 (5): 1-41. 10.1093/annonc/mdu438.
54. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 11076).
55. Birchmeier C, Sharma S, Wigler M. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Dec;84(24):9270–4.
56. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007 Dec 14;131(6):1190–203.

57. Gu T-L, Deng X, Huang F, Tucker M, Crosby K, Rimkunas V, et al. Survey of tyrosine kinase signaling reveals ROS kinase fusions in human cholangiocarcinoma. *PLoS One*. 2011;6(1):e15640.
58. Birch AH, Arcand SL, Oros KK, Rahimi K, Watters AK, Provencher D, et al. Chromosome 3 anomalies investigated by genome wide SNP analysis of benign, low malignant potential and low grade ovarian serous tumours. *PLoS One*. 2011;6(12):e28250.
59. Lee J, Lee SE, Kang SY, Do I-G, Lee S, Ha SY, et al. Identification of ROS1 rearrangement in gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 2013 May 1;119(9):1627–35.
60. Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):863–70.
61. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963–71.
62. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Mar 20;33(9):992–9.
63. Nugent JL, Bunn PA, Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, et al. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer*. 1979 Nov;44(5):1885–93.
64. Xu Q, Chen X, Qian D, Wang Y, Meng S, Liu H, et al. Treatment and prognostic analysis of patients with leptomeningeal metastases from non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2015 Jul;6(4):407–12.
65. Hollebecque A, Levy A, Broutin S, Lemare F, Gazzah A, Desmaris R, et al. First case report of intrathecal panitumumab for treatment of meningeal carcinomatosis in an EGFR mutant lung adenocarcinoma patient. *Lung Cancer Amst Neth*. 2013 Apr;80(1):113–4.
66. Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, Clarke JL, Panageas KS, Perez HR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2012 Feb;7(2):382–5.
67. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996 Oct 15;78(8):1781–8.
68. Salbeck R, Grau HC, Artmann H. Cerebral tumor staging in patients with bronchial carcinoma by computed tomography. *Cancer*. 1990 Nov 1;66(9):2007–11.
69. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest*. 1999 Mar;115(3):714–9.
70. Westeel V, Schipman B, Jacoulet P. [Non-small cell lung cancer: Perioperative treatments]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2011 Apr;40(4 Pt 1):398–403.

71. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002 May 15;94(10):2698–705.
72. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2865–72.
73. Jacot W, Quantin X, Boher JM, Andre F, Moreau L, Gainet M, et al. Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: a multi-centric AERIO analysis of prognostic factors. *Br J Cancer*. 2001 Apr 6;84(7):903–9.
74. Gaspar LE. Brain metastases in lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2004 Apr;4(2):259–70.
75. Sánchez de Cos J, Sojo González MA, Montero MV, Pérez Calvo MC, Vicente MJM, Valle MH. Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis. Survival and prognostic factors. *Lung Cancer Amst Neth*. 2009 Jan;63(1):140–5.
76. Posner JB. Neurological complications of Systemic Cancer. *Med Clin North Am*. 1979 Jul;63(4):783–800.
77. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2006 Jul;13(7):674–81.
78. 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 Amst Neth*. 2004 Sep;45(3):317–23.
79. Stuschke M, Eberhardt W, Pöttgen C, Stamatis G, Wilke H, Stüben G, et al. Prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer after multimodality treatment: long-term follow-up and investigations of late neuropsychologic effects. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2700–9.
80. Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A, Bonner JA, Schild SE, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):272–8.
81. Chaubet-Houdu M, Besse B. [Brain metastases of non small cell lung cancers: systemic treatments]. *Bull Cancer (Paris)*. 2013 Jan 1;100(1):95–8.
82. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer*. 1981 Jul 15;48(2):384–94.
83. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Mar 10;24(8):1295–304.
84. 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 Off J Am Assoc Cancer Res*. 2015 Apr 15;21(8):1896–903.

85. Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. [ANOCEF guidelines for the management of brain metastases]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2015 Feb;19(1):66–71.
86. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Feb 1;30(4):419–25.
87. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 May 1;47(2):291–8.
88. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2012 Dec;7(12):1807–14.
89. Rodrigues G, Yartsev S, Yaremko B, Perera F, Dar AR, Hammond A, et al. Phase I trial of simultaneous in-field boost with helical tomotherapy for patients with one to three brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 15;80(4):1128–33.
90. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007 Aug 16;357(7):664–72.
91. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12;341(7):476–84.
92. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009 May;10(5):467–74.
93. Russell AH, Pajak TE, Selim HM, Paradelo JC, Murray K, Bansal P, et al. Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral metastasis: results of a prospective randomized trial conducted by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Aug;21(3):637–43.
94. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi99–105.
95. Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg*. 2009 Apr;110(4):730–6.
96. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):735–42.

97. Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Apr 10;23(11):2556–68.
98. Grommes C, Oxnard GR, Kris MG, Miller VA, Pao W, Holodny AI, et al. “Pulsatile” high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Neuro-Oncol*. 2011 Dec;13(12):1364–9.
99. Wu Y-L, Zhou C, Liang C-K, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2015 Jun 23;
100. Bai H, Han B. The effectiveness of erlotinib against brain metastases in non-small cell lung cancer patients. *Am J Clin Oncol*. 2013 Apr;36(2):110–5.
101. Park SJ, Kim HT, Lee DH, Kim KP, Kim S-W, Suh C, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer Amst Neth*. 2012 Sep;77(3):556–60.
102. Han J-Y, Park K, Kim S-W, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Apr 1;30(10):1122–8.
103. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):121–8.
104. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2380–8.
105. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):213–22.
106. Yang JC-H, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O’Byrne KJ, Mok TSK, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3342–50.
107. Costa DB, Shaw AT, Ou S-HI, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn M-J, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1881–8.
108. Gautschi O. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer Results from the European EURAF Cohort.
109. Herbst RS, Davies AM, Natale RB, Dang TP, Schiller JH, Garland LL, et al. Efficacy and safety of single-agent pertuzumab, a human epidermal receptor dimerization inhibitor, in patients with

- non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007 Oct 15;13(20):6175–81.
110. De Grève J, Moran T, Graas M-P, Galdermans D, Vuylsteke P, Canon J-L, et al. Phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in demographically and genotypically defined lung adenocarcinoma. *Lung Cancer Amst Neth*. 2015 Apr;88(1):63–9.
 111. Cai L, Zhu J, Zhang X, Lin S, Su X, Lin P, et al. A comparative analysis of EGFR mutation status in association with the efficacy of TKI in combination with WBRT/SRS/surgery plus chemotherapy in brain metastasis from non-small cell lung cancer. *J Neurooncol*. 2014;120(2):423–30.
 112. Luo S, Chen L, Chen X, Xie X. Evaluation on efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors plus radiotherapy in NSCLC patients with brain metastases. *Oncotarget*. 2015 May 25;
 113. Kim D-Y, Lee K-W, Yun T, Park SR, Jung JY, Kim D-W, et al. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol*. 2003 Dec;33(12):608–12.
 114. Hildebrand J. Prophylaxis and treatment of leptomeningeal carcinomatosis in solid tumors of adulthood. *J Neurooncol*. 1998 Jul;38(2-3):193–8.
 115. Heon S, Yeap BY, Britt GJ, Costa DB, Rabin MS, Jackman DM, et al. Development of central nervous system metastases in patients with advanced non-small cell lung cancer and somatic EGFR mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2010 Dec 1;16(23):5873–82.
 116. Iuchi T, Shingyoji M, Itakura M, Yokoi S, Moriya Y, Tamura H, et al. Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *Int J Clin Oncol*. 2015 Aug;20(4):674–9.
 117. Blackhall F, Kim D-W, Besse B, Nokihara H, Han J-Y, Wilner KD, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2014 Nov;9(11):1625–33.
 118. Jackman DM, Holmes AJ, Lindeman N, Wen PY, Kesari S, Borrás AM, et al. Response and resistance in a non-small-cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomeningeal metastases treated with high-dose gefitinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Sep 20;24(27):4517–20.
 119. Masuda T, Hattori N, Hamada A, Iwamoto H, Ohshimo S, Kanehara M, et al. Erlotinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in patients with lung adenocarcinoma developing leptomeningeal metastases during gefitinib therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Jun;67(6):1465–9.
 120. Togashi Y, Masago K, Fukudo M, Tsuchido Y, Okuda C, Kim YH, et al. Efficacy of increased-dose erlotinib for central nervous system metastases in non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Oct;68(4):1089–92.

121. Weber B, Winterdahl M, Memon A, Sorensen BS, Keiding S, Sorensen L, et al. Erlotinib accumulation in brain metastases from non-small cell lung cancer: visualization by positron emission tomography in a patient harboring a mutation in the epidermal growth factor receptor. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2011 Jul;6(7):1287–9.
122. Wu Y-L, Zhou C, Cheng Y, Lu S, Chen G-Y, Huang C, et al. Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study (CTONG-0803). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2013 Apr;24(4):993–9.
123. Kim J-E, Lee DH, Choi Y, Yoon DH, Kim S-W, Suh C, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. *Lung Cancer Amst Neth*. 2009 Sep;65(3):351–4.
124. Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, Massutí B, Reguart N, Mayo C, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J*. 2011 Mar;37(3):624–31.
125. Lee E, Keam B, Kim D-W, Kim TM, Lee S-H, Chung DH, et al. Erlotinib versus gefitinib for control of leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2013 Aug;8(8):1069–74.
126. Sørensen JB, Hansen HH, Hansen M, Dombernowsky P. Brain metastases in adenocarcinoma of the lung: frequency, risk groups, and prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1988 Sep;6(9):1474–80.
127. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, Joshi VA, Willers H, Engelman JA, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer. *Neuro-Oncol*. 2010 Nov;12(11):1193–9.
128. Yi HG, Kim HJ, Kim YJ, Han S-W, Oh D-Y, Lee S-H, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI. *Lung Cancer Amst Neth*. 2009 Jul;65(1):80–4.
129. Lee YJ, Choi HJ, Kim SK, Chang J, Moon JW, Park IK, et al. Frequent central nervous system failure after clinical benefit with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Korean patients with nonsmall-cell lung cancer. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1336–43.
130. Kochar SC, Lam KF, Yip PSF. Generalized supremum tests for the equality of cause specific hazard rates. *Lifetime Data Anal*. 2002 Sep;8(3):277–88.
131. Wu J-Y, Wu S-G, Yang C-H, Gow C-H, Chang Y-L, Yu C-J, et al. Lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 20 mutations is associated with poor gefitinib treatment response. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2008 Aug 1;14(15):4877–82.
132. Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, Joshi VA, Butaney M, Britt GJ, et al. The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2012 Aug 15;18(16):4406–14.

133. Welsh JW, Komaki R, Amini A, Munsell MF, Unger W, Allen PK, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):895–902.
134. Domingues D, Turner A, Silva MD, Marques DS, Mellidez JC, Wannesson L, et al. Immunotherapy and lung cancer: current developments and novel targeted therapies. *Immunotherapy*. 2014;6(11):1221–35.
135. Guibert N, Delaunay M, Mazières J. Targeting the immune system to treat lung cancer: rationale and clinical experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2015 Jun;9(3):105–20.
136. 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*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
137. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):257–65.
138. Shi S-B, Tang X-Y, Tian J, Chang C-X, Li P, Qi J-L. Efficacy of erlotinib plus dendritic cells and cytokine-induced killer cells in maintenance therapy of advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. 2014 May;37(4):250–5.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PORTEURS DE CANCERS
BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES AVEC MUTATION
ACTIVATRICE ET EVOLUTIFS AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX
CENTRAL

RESUME EN FRANÇAIS :

L'évolutivité du SNC (méningite carcinomateuse ou métastases solides cérébrales) est la localisation la plus fréquente de récurrence des CBNPC porteurs d'anomalies activatrices. Aucune attitude thérapeutique n'est standardisée pour traiter cette progression. Notre étude rétrospective consiste à décrire la population des patients présentant des évolutivités du SNC des CBNPC avec anomalie activatrice cible de thérapie ciblée (*EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *HER2*, *ROS1*) de 4 centres de référence régionaux français. 60 patients ont été analysés. Les traitements proposés sont hétérogènes et comprennent des associations de chimiothérapie, thérapie ciblée et radiothérapie +/- associé à des traitements locaux. Les SG médianes après évolution au SNC des patients mutés est de 15,8 mois pour les méningites carcinomateuses et de 26 mois pour les métastases cérébrales. Chez les patients présentant des métastases cérébrales, l'adjonction de la thérapie ciblée au traitement permet une amélioration significative de la SSP médiane de 5,9 mois à 10,6 mois (HR 0,48 IC95 [0,24-0,97] p=0,035). Ces patients semblent donc bénéficier de traitement systémique avec des chiffres de survie supérieurs à ceux habituellement observés et notamment des thérapies ciblées dans notre étude.

TITRE EN ANGLAIS: Management of non-small-cell lung cancer patients harboring activating mutations and central nervous system progression.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : cancer bronchique non à petites cellules, thérapie ciblée, *EGFR*, *BRAF*, *HER2*, *ALK*, *ROS1*, métastases cérébrales, méningite carcinomateuse

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Julien MAZIERES