

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Immunothérapie dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules
métastatiques au niveau cérébral : exploitation de la base de données
locale ESME poumon**

Présentée et soutenue publiquement le 09 juin 2020 à 18 heures
au Pôle Recherche

par Christophe MAJESTE-LASSALLE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Monsieur le Docteur David PASQUIER

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Éric DANSIN

Table des matières

Introduction	1
1. Généralités et épidémiologie	1
1.1 Epidémiologie	1
1.2 Histologie et biologie moléculaire	4
1.3 Classification TNM	6
1.4 Traitement des stades métastatiques	6
2. Immunothérapie	8
2.1 Le système immunitaire	9
2.2 L'échappement tumorale	11
2.3 Les points de contrôle immunitaires	11
2.4 Les immunothérapies dans les cancers bronchiques pulmonaires	14
3. Métastases cérébrales et système immunitaire.....	23
4. Métastases cérébrales et immunothérapie	24
4.1 Pembrolizumab	25
4.2 Nivolumab	26
4.3 Atézolizumab	29
4.4 Divers anti-PD-L1/PD-1 en monothérapie	30
4.5 Immunothérapie associée à de la chimiothérapie	31
4.6 Immunothérapie et radiothérapie	31
4.7 Association d'immunothérapie	33
Matériel et méthode	35
1. Population	36
2. Données exploitées	37
3. Objectifs et critères d'évaluation	37
4. Éthique	38
5. Analyse statistique	38
Résultats	40
1. Population	40
1.1 Caractéristiques de la population au diagnostic	41
1.2 Caractéristiques de la population à l'initiation de l'immunothérapie	47
1.3 Description de l'immunothérapie	51
1.4 Réponse sous immunothérapie.....	52
2. Caractéristiques des patients selon la présence ou non des métastases cérébrales avant initiation de l'immunothérapie	53
3. Survie globale.....	56

4.	<i>Analyse de sensibilité chez les patients ayant débuté le traitement dans le centre</i>	58
5.	<i>Survie sans progression</i>	60
6.	<i>Facteurs pronostics de survie globale après initiation de l'immunothérapie.....</i>	61
7.	<i>Analyse de sensibilité pour les facteurs pronostiques</i>	63
8.	<i>Survie globale chez les patients ayant reçu de la radiothérapie</i>	64
9.	<i>Survie globale en fonction du nombre de métastase cérébrale</i>	66
	DISCUSSION	67
1.	<i>Représentativité de notre population</i>	67
2.	<i>Biais et limite de l'étude.....</i>	73
2.1	<i>Biais de sélection</i>	73
2.2	<i>Données manquantes et imprécisions</i>	73
2.3	<i>Manque de puissance.....</i>	74
2.4	<i>GPA lung score.....</i>	75
3.	<i>Perspectives</i>	75
	Conclusion.....	76
	Annexes	83

Liste des abréviations

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
COL : Centre Oscar Lambret
CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène
CBPC : Carcinome Bronchique à Petites Cellules
CBNPC : Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules
CH : Centre Hospitalier
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer
EGFR : Epidermal Growth Factor
ESME : Epidémiologie-Stratégie Medico-Economique
GPA : Graded Prognostic Assessment
IC : Intervalle de Confiance
HR : Hazard Ratio
MC : Métastase Cérébrale
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PD-1 : Programmed-Death 1
PD-L1 : Programmed-Death Ligand 1
PS : Performans status
SG : Survie Globale
SNC : Système Nerveux central
SSP : Survie Sans Progression
TMB : Tumor Mutational Burden
VEGF : Vascular Epithelial Growth Factor

Introduction

1. Généralités et épidémiologie

1.1 Epidémiologie

a) *Cancer pulmonaire*

Dans le monde, le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent devant le cancer du sein et le cancer de la prostate. En 2018, il y a eu 2 093 876 nouveaux cas recensés soit 11.6 % de la totalité des cancers. Il a été également le cancer le plus mortel avec 1 761 007 décès. Par sexe, le cancer du poumon est le cancer le plus diagnostiqué chez l'homme (14.5 % de nouveaux cancers sont des cancers pulmonaires) devant le cancer de la prostate et est responsable de 22% des décès par cancer. Chez la femme, il est largement devancé en termes d'incidence par le cancer du sein (24.2% pour 8.4% de cancer du poumon sur tous les cancers). Mais concernant le nombre de décès secondaire à un cancer, il en est responsable de 13.8% pour 15 % pour le cancer du sein (1).

En France, il y a eu 46 363 nouveaux cas en 2018 (31 231 étaient des hommes et 15 132 étaient des femmes). En termes de mortalité liée à un cancer, le cancer du poumon se situe au premier rang chez l'homme (22 761 décès), loin devant le cancer

colorectal (9 209 décès) et le cancer de la prostate (8 115 décès) pour l'année de 2018. Chez la femme, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer (12 146 décès) devant le cancer du poumon (10 356 décès) et le cancer colorectal (7 908 décès) (2).

Les taux d'incidence et de mortalité augmentent chez la femme tandis que l'incidence est stable chez l'homme et que la mortalité décroît. Cette différence est due à l'évolution de la consommation de tabac au cours des décennies : les hommes ont stabilisé voire diminué leur consommation alors que celle des femmes a augmenté.

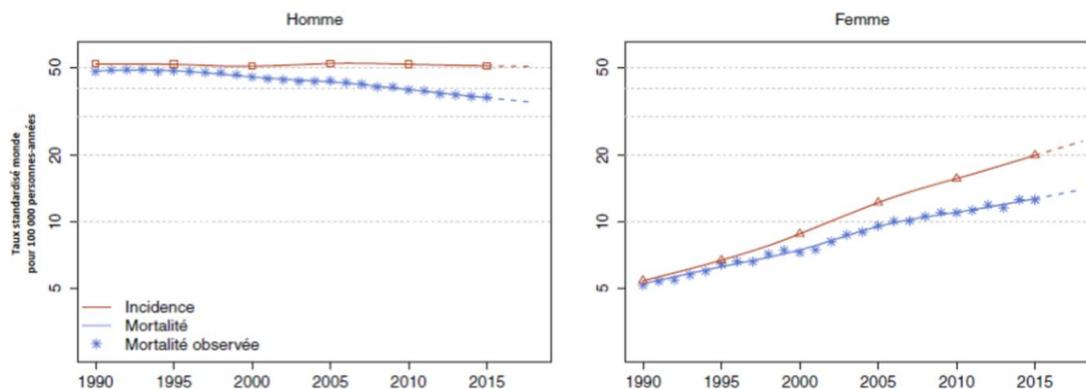


Figure 1 Taux d'incidence et mortalité nationale du cancer pulmonaire entre 1990 et 2018 échelle logarithmique

Le pronostic des patients ayant un cancer pulmonaire est mauvais. Le taux de survie à 5 ans est de 17 % selon l'Institut de Veille Sanitaire pour les patients pris en charge entre 2005 et 2010 (3).

b) Métastases cérébrales

Les métastases cérébrales sont communes chez les patients atteints de cancer pulmonaire. Elles surviennent chez 40 % des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au cours de leur histoire oncologique et chez près de 70 à 80 % dans les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) (4). Le pronostic est sombre pour ces patients avec une médiane de survie de 7 mois dans les cancers bronchiques non à petites cellules (5). Il est cependant meilleur chez les patients présentant une mutation Epidermal Growth Factor (EGFR) ou une translocation Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK).

Entre 20% et 40% des métastases cérébrales découvertes de manière fortuite sont d'origine pulmonaire (6,7).

Dans 48 % des cas, les métastases cérébrales d'un carcinome bronchique sont synchrones. Le délai médian entre le diagnostic du cancer du poumon et l'apparition des métastases cérébrales est de 11 mois dans le cas de métastases métachrones (8).

c) Facteurs de risque de métastases cérébrales

Un âge inférieur à 60 ans, le type histologique d'adénocarcinome, un envahissement ganglionnaire et les cancers EGFR mutés sont des facteurs de risque de métastase cérébrale (9).

Le risque cumulé à 3 ans d'avoir des lésions secondaires cérébrales est de 39.2% chez les patients EGFR mutés et de 28,2% chez les patients sauvages ($p=0.038$; HR 1.4) (10).

La présence de leucoaraïose pourrait être un facteur protecteur (11). Cela peut être expliqué par un défaut de micro-vascularisation de la matière blanche secondaire à cette pathologie neuro-vasculaire.

1.2 Histologie et biologie moléculaire

a) Histologie

Les carcinomes bronchiques non à petites cellules correspondent à 80% des cancers pulmonaires. Les adénocarcinomes sont les plus fréquents (35 à 45% des cas) puis les carcinomes épidermoïdes (20 à 25% des cas), les cancers bronchiques à grandes cellules (15% des cas) et les cancers lépidiques. Les cancers à petites cellules correspondent à 15 % des cancers bronchiques (12).

Le type histologique conditionne les thérapeutiques notamment en phase avancée et métastatique. Par exemple, le pemetrexed n'est pas adapté aux carcinomes épidermoïdes.

b) Biologie moléculaire dans le cancer bronchique non à petites cellules

Les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes peuvent être caractérisés par des anomalies chromosomiques, incluant des mutations de gène somatique, des amplifications de gène et des réarrangements chromosomiques. La biologie moléculaire est aujourd'hui un outil indispensable dans la prise en charge de ces pathologies.

La recherche de mutation EGFR, de réarrangement ALK, de réarrangement ROS1 ainsi que de la mutation BRAF V600E doivent être systématiquement réalisées dans les cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques (13). En France, nous associons également une recherche de mutation MET, KRAS et de l'amplification HER2.

Ces anomalies sont des cibles thérapeutiques d'inhibiteurs de tyrosine kinase. Elles sont prédictives de la réponse thérapeutique et pronostique.

De plus, les séquençages de nouvelle génération tend à faire partie intégrante de la pratique clinique quotidienne et à élargir la voie de la médecine personnalisée (14).

c) PD-L1

PD-L1 est une protéine transmembranaire exprimée à la surface des cellules nucléées et potentiellement des cellules tumorales pulmonaires. Elle se lie à la protéine PD-1 des lymphocytes T CD8 ou CD4 entraînant une modulation du système immunitaire. La surexpression sur les cellules néoplasiques facilite l'échappement de ces dernières à la réponse anti-tumorale (15). Le résultat est obtenu par immunohistochimie et il est

prédictif d'une réponse à l'immunothérapie. Il est donc recommandé d'évaluer l'expression de PD-L1 dans tous les cancers bronchiques non à petites cellules (14).

1.3 Classification TNM

Nous pouvons séparer les cancers pulmonaires en trois catégories ayant des pronostics et des stratégies thérapeutiques différents : il s'agit du stade localisé (stade I et II), du stade localement avancé (stade IIIA et IIIB) et métastatique (stade IV) (annexe 1).

La huitième et dernière classification TNM date de 2017. Elle permet une harmonisation de l'évaluation tumorale et une standardisation des prises en charge. Cette classification morphologique ne prend pas en compte le statut PD-L1 ou la présence de mutation activatrice.

1.4 Traitement des stades métastatiques

Le projet thérapeutique est un projet palliatif avec pour objectif une amélioration de la qualité de vie en diminuant la symptomatologie des lésions secondaires et une augmentation de la quantité de vie.

Le choix du projet thérapeutique se fait selon l'état général du patient, l'histologie, les mutations moléculaires, le statut PD-L1, les antécédents, les comorbidités et après discussion collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire.

L'arrêt du tabagisme doit être encouragé car il est impliqué dans la genèse tumorale pulmonaire et peut avoir des interactions avec les protocoles thérapeutiques.

Il s'agit le plus souvent d'un traitement systémique de type chimiothérapie, immunothérapie ou d'une combinaison pouvant être associés à des traitements locaux comme la chirurgie ou la radiothérapie selon la présentation clinique.

Historiquement, le traitement de première ligne était une bi-chimiothérapie comprenant un sel de platine (16). Les méta-analyses ont montré que la bi-chimiothérapie comparée à des soins de supports exclusifs permet une augmentation de la survie à un an (29% versus 20% respectivement) et une augmentation de la médiane de survie de 1,5 mois (17–19). Le taux de mortalité à un an est réduit de 22% chez les patients traités par un sel de platine comparé à ceux traités par une autre combinaison de chimiothérapie chez les patients éligibles (20).

Les études cliniques ne retrouvent pas de différence significative entre les différentes molécules de troisième génération (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel et vinorelbine) associées au sel de platine (21,22). Le pemetrexed est également une option validée dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules et non épidermoïdes (23,24). Le bévacizumab apporte également un bénéfice en survie globale pour les patients n'ayant pas de contre-indication à un anti-VEGF(25).

En seconde ligne, le patient peut recevoir une monochimiothérapie qui n'a pas été prescrite lors des lignes précédentes. Le docetaxel, molécule la plus couramment

utilisée, a montré un bénéfice avec un taux de survie globale à un an de 37 % versus 19% par rapport aux meilleurs soins de supports (26).

Le premier virage dans la prise en charge des CBNPC est l'avènement des thérapies ciblées permettant d'inhiber des mutations activatrices. Les inhibiteurs de tyrosine kinase doivent être utilisés en première intention dès qu'une mutation est détectée (16). Seulement 18% des cancers bronchiques métastatiques possèdent une mutation EGFR, une mutation BRAF, un réarrangement ALK ou un réarrangement ROS1 (27).

Le deuxième virage est celui de l'arrivée de l'immunothérapie en 2015 en monothérapie en deuxième ligne avant d'être validée en première ligne. Depuis peu, les recommandations de l'ESMO retiennent une association de chimiothérapie et immunothérapie en première ligne quel que soit le statut PD-L1 chez les patients non mutés et une association d'immunothérapie chez les patients avec des tumeurs qui présentent une forte charge mutationnelle.

2. Immunothérapie

L'immunothérapie a un mécanisme d'action tout à fait différent des traitements systémiques utilisés antérieurement. La chimiothérapie entraîne une destruction non sélective des cellules cancéreuses avec un arrêt de la croissance tumorale en agissant à différents moments du cycle cellulaire. Les thérapies ciblées agissent sur une altération moléculaire responsable de la prolifération tumorale.

L'immunothérapie lève l'inhibition du système immunitaire créée par les cellules tumorales. Les lymphocytes T peuvent alors reconnaître les cellules cancéreuses et jouer leur rôle anti-tumoral.

2.1 Le système immunitaire

Le rôle du système immunitaire est de protéger l'organisme contre les éléments étrangers (virus ou bactéries) et les cellules anormales avant qu'elles n'affectent l'organisme.

Cela comprend deux types de réponses non exclusives : une réponse innée et une réponse adaptative. La réponse innée, non spécifique, est le premier rempart de l'organisme avec la détection des agents infectieux ou tumoraux, activation de la cascade du complément, élimination des cellules mortes et des éléments anormaux suivie d'une activation de l'immunité adaptative. La réponse adaptative ou spécifique est plus tardive et adaptée aux antigènes reconnus. Elle intervient avec une réponse humorale via les lymphocytes B et une réponse cellulaire via les lymphocytes T.

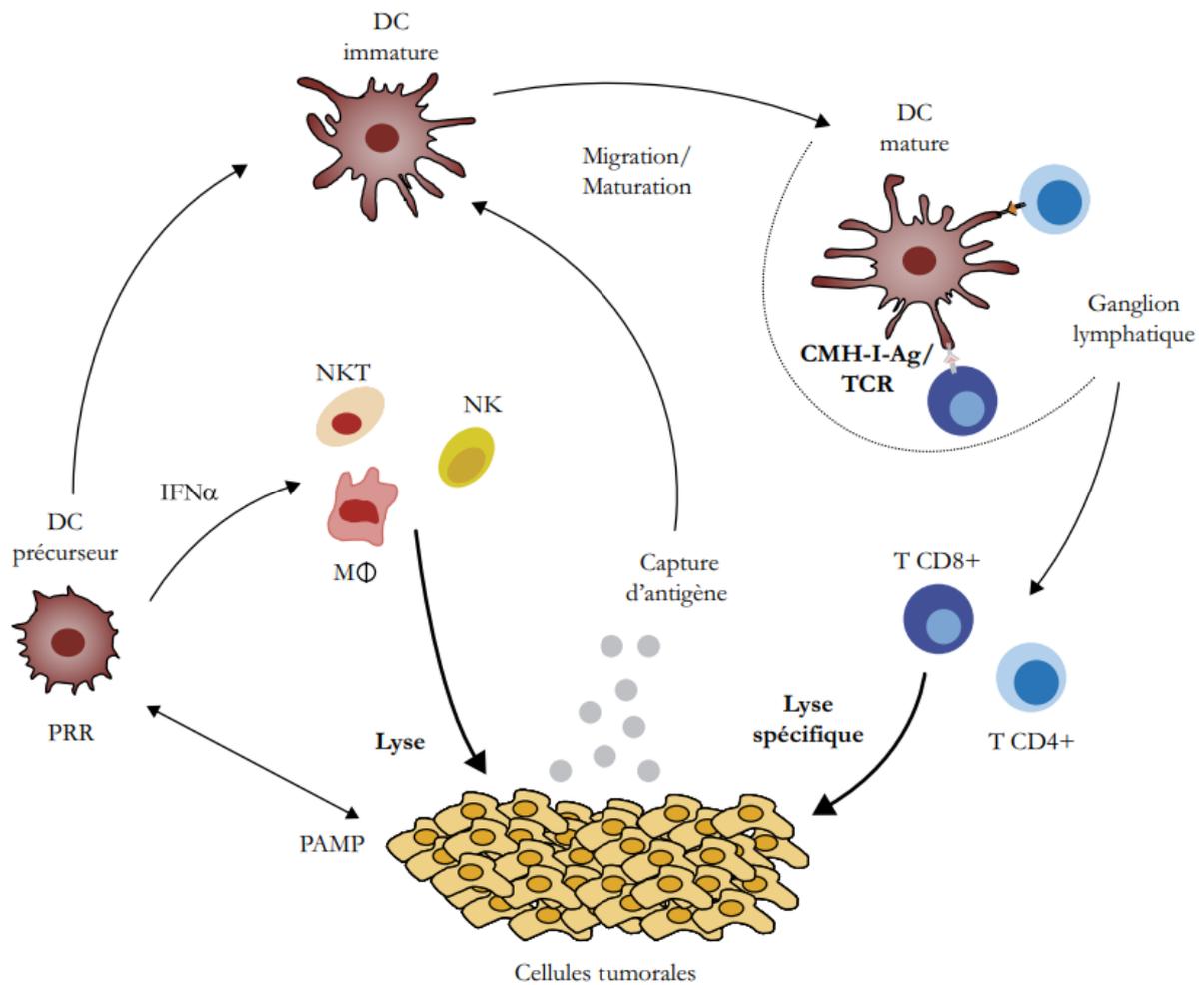


Figure 2 Immunité anti-tumorale. El Hage et al, 2008

Il arrive que les cellules tumorales parviennent à déjouer le système immunitaire pour ne pas être reconnues comme anormales. Les mécanismes de défense sont alors incapables de cibler ces cellules qui peuvent ainsi proliférer et atteindre le stade de cancer.

2.2 L'échappement tumorale

Schreiber a décrit en 2004 le principe d'Immunoediting avec une immunorésistance des tumeurs développées chez les patients immunocompétents par l'acquisition de caractéristiques capables d'échapper à l'immunosurveillance (28).

Cela se passerait en trois étapes. La première est « l'élimination » avec la détection et l'élimination de la plupart des cellules tumorales au fur et à mesure de leur apparition. La seconde est « l'équilibre » qui est une phase de latence pouvant durer plusieurs années pendant lesquelles les cellules tumorales mutantes persistantes acquièrent la capacité de résistance au système immunitaire et continuent d'accumuler les anomalies génétiques. La troisième et dernière phase est la phase de « l'échappement » où les variants tumoraux se développent après avoir induit une tolérance immunologique (29).

Plusieurs mécanismes d'échappement tumoraux ont été décrits. L'un de ces mécanismes est l'inactivation lymphocytaire suite une dysrégulation des points de contrôle immunitaire.

2.3 Les points de contrôle immunitaire

Les points de contrôle immunitaire sont des récepteurs qui interviennent dans la modulation de la réponse immunitaire afin de limiter la durée et l'intensité de la réponse auto-immune. Il existe à la surface des cellules des co-activateurs et des co-inhibiteurs formant un équilibre complexe. Ceci permet de prévenir le risque d'auto-immunité et

les réactions excessives. Lors d'une réaction immunitaire, les signaux inflammatoires libérées dans le microenvironnement favorisent l'expression de ligands des récepteurs inhibiteurs des cellules avoisinantes afin d'éviter un emballement de la réaction immune.

Les cellules cancéreuses sont capables de détourner ce système à leur avantage. Elles peuvent surexprimer à leur surface les ligands des récepteurs inhibiteurs pour échapper aux lymphocytes T et au système immunitaire.

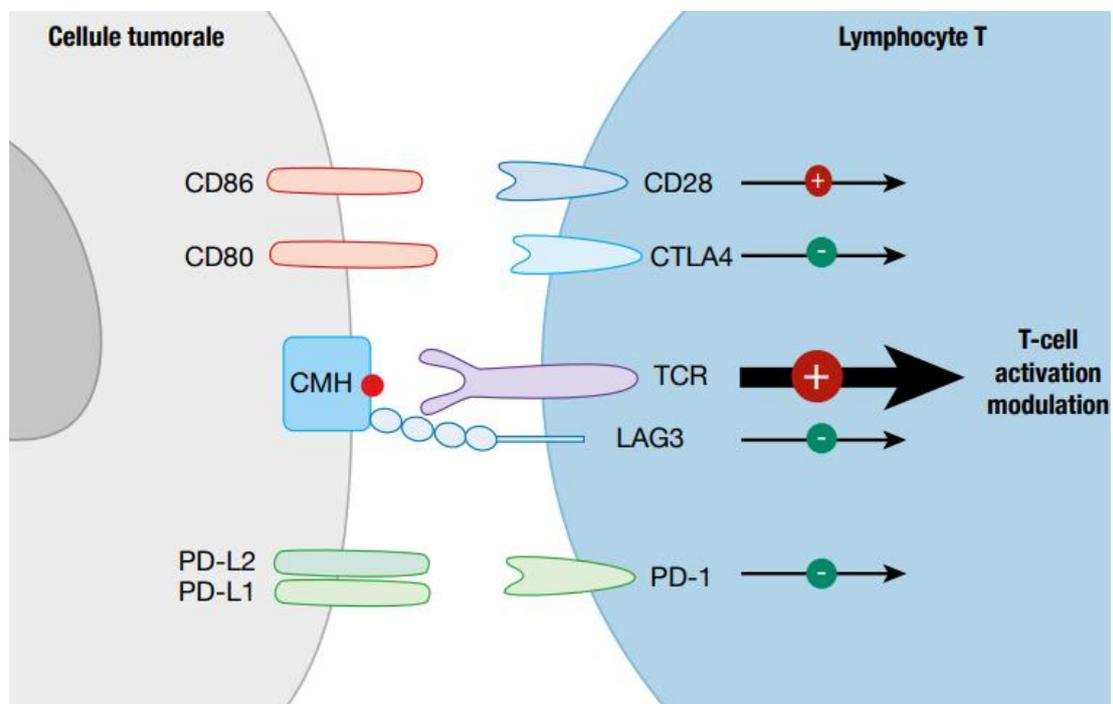


Figure 3 Représentation schématique des principaux checkpoint immunitaires

CTLA-4 a été la première cible des inhibiteurs de checkpoint. Il est exprimé sur les lymphocytes T cytotoxiques CD8+, auxiliaires CD4+ et T régulateur. Il a un rôle de régulation négative lors de la phase d'activation lymphocytaire et se lie au récepteur B7 de la Cellule Présentatrice de l'Antigène (CPA) entraînant une anergie

lymphocytaire. Les anticorps anti-CTLA-4 comme l'ipilimumab inhibent ce checkpoint et restaurent la réponse immunitaire anti-tumorale (30).

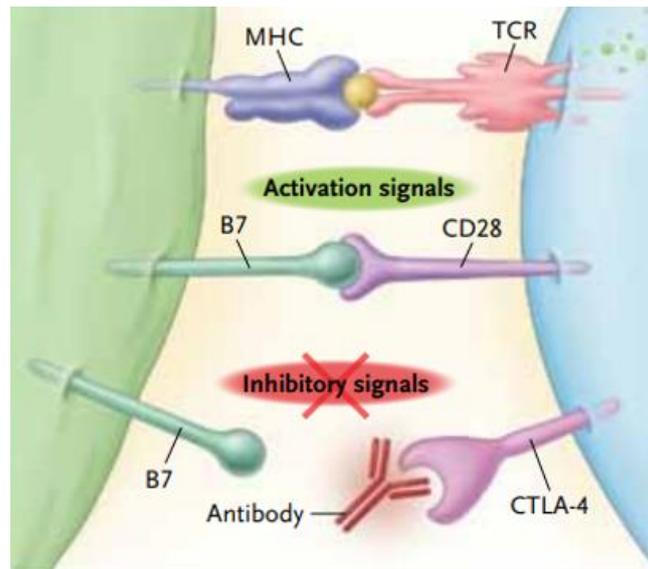


Figure 4 Représentation schématique des anticorps-antiCTLA-4

La seconde génération d'anti-checkpoint cible le co-inhibiteur PD-1 et son récepteur PD-L1. PD-1 est un récepteur inhibiteur des lymphocytes T. Il est exprimé par les lymphocytes T CD8+, CD4+ et T régulateur. Ce récepteur a deux ligands : PD-L1 (principal) et PD-L2. Les cellules tumorales sont capables d'exprimer PD-L1 ainsi que d'autres cellules du microenvironnement et induire l'« Echappement » du système immunitaire. Les anticorps contre le récepteur PD-1 ou le ligand PD-L1 vont relâcher le frein du système immunitaire.

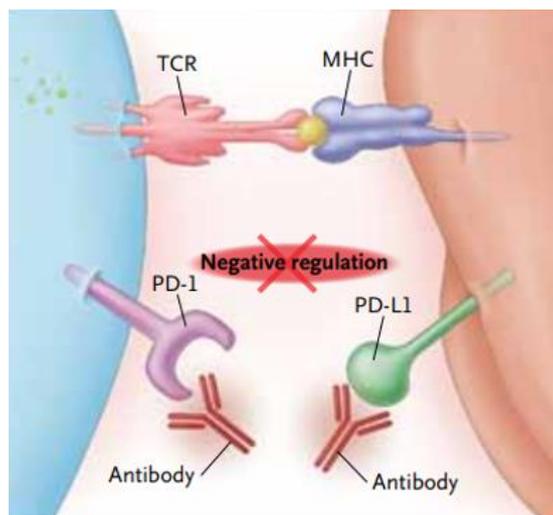


Figure 5 Représentation schématique des anticorp antiPD-1 et antiPD-L1

D'autres cibles comme LAG-3, OX40, CD 40 ou CD37 font l'objet de recherche et des molécules sont en cours d'études cliniques.

2.4 Les immunothérapies dans les cancers bronchiques pulmonaires

1) Nivolumab

Le nivolumab a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en juillet 2015 en 2^{ème} ligne. Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G4 qui se lie au récepteur PD-1 des lymphocytes T.

L'étude CHECKMATE017 a comparé le nivolumab (3mg/kg tous les 15 jours) au docetaxel (75 mg/m² toutes les 3 semaines) chez les patients ayant un carcinome bronchique épidermoïde avancé ou métastatique en 2^{ème} ligne de traitement systémique. La survie globale (SG) était de 9.2 mois dans le groupe nivolumab (95%CI

7.3-13.3) et de 6 mois dans le groupe docetaxel (95%CI 5.1-7.3) et la survie sans progression (SSP) était de 3.5 mois dans le groupe nivolumab contre 2.8 mois dans le groupe docetaxel (Hazard Ratio (HR) = 0.62 ; 95%CI 0.47-0.81 ; p<0.001) avec une toxicité acceptable (31).

L'étude CHECKMATE057 a été menée chez les patients atteints d'un carcinome bronchique non épidermoïde non à petites cellules en 2^{ème} ligne de traitement. La SG a été de 12.2 mois dans le groupe nivolumab (95%CI 9.7-15) versus 9.4 mois dans le groupe docetaxel (95%CI 7.81-10.7) et la survie sans progression n'était pas significativement différente (32).

Le nivolumab obtint son AMM en juillet 2015 pour les épidermoïdes et en avril 2016 pour les non épidermoïdes en deuxième ligne.

2) *Pembrolizumab*

Le second inhibiteur de point de contrôle ayant obtenu l'AMM est le pembrolizumab qui est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-1.

L'étude KEYNOTE010 a étudié, pour les patients atteints de carcinomes bronchiques non à petites cellules avancés avec un statut PD-L1 positif, l'efficacité du pembrolizumab à 2mg/kg et à 10 mg/kg tous les 21 jours versus le docetaxel 75mg/m² toutes les 3 semaines. La SG était de 10.4 mois dans le groupe 2mg/kg, de 12.7 mois dans le groupe 10 mg/kg et de 8.2 mois dans le groupe docetaxel. La SG était significativement augmentée dans le groupe 2mg/kg versus docetaxel (HR 0.71, 95%CI 0.58-0.88 ; p=0.0008) et dans le groupe 10mg/kg versus docetaxel (HR 0.61,

95%CI 0.49-0.75; $p < 0.0001$). La SG n'était significativement pas différente dans le groupe 2 mg/kg versus le groupe 10 mg/kg. Il n'y avait également pas de différence significative entre les groupes concernant la SSP (33).

L'étude KEYNOTE024 a comparé en première ligne de traitement le pembrolizumab à la dose de 200mg toutes les 3 semaines à une chimiothérapie à base de sels de platine pour des patients ayant une tumeur avec une expression de PD-L1 à plus de 50% en absence de mutation EGFR ou ALK. La SG était de 30 mois dans le groupe expérimental versus 14.2 mois dans le groupe standard (HR 0.63, 95%CI : 0.47-0.86; $p = 0.002$). Il y avait également en bénéfice en survie sans progression avec une médiane de 10.3 mois dans le groupe pembrolizumab et de 6 mois dans le groupe chimiothérapie (HR 0.50, 95%CI : 0.37-0.68; $p < 0.001$) (34).

Le pembrolizumab obtint son AMM en juillet 2016 en deuxième ligne si PD-L1 > 1% et en janvier 2017 si PD-L1 > 50% en première ligne.

3) *Atézolizumab*

Le troisième inhibiteur de checkpoint à avoir obtenu son AMM est l'atézolizumab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-L1.

L'étude OAK est une étude de phase III multicentrique en double aveugle comparant le docetaxel (75 mg/m²) à l'atézolizumab (1200 mg toutes les 3 semaines) en 2^{ème} ligne du CBNPC avancé. La médiane de survie globale était de 12.6 mois pour le groupe expérimental contre 9.7 mois pour le groupe standard (HR 0.73, 95%CI 0.53-0.99 ; $p = 0.0404$) (35).

L'atézolizumab a obtenu l'AMM dans les CBNPC avancé en 2ème ligne en septembre 2017.

4) Durvalumab

Le durvalumab, anticorps anti-PD-L1, a montré un bénéfice dans les CBNPC localement évolué après radio-chimiothérapie.

L'étude PACIFIC a évalué l'efficacité et la tolérance du durvalumab contre placebo chez les patients non progresseurs après radio-chimiothérapie concomitante. La médiane de survie est significativement augmenté dans le groupe durvalumab (HR= 0,68 ; 95%CI 99,73% >0,47-0,997, p=0,0025) (36).

Le durvalumab obtint son AMM en septembre 2018 après radio-chimiothérapie.

5) Association chimiothérapie-immunothérapie pour les CBNPC

Alors que l'immunothérapie était alors uniquement utilisée en monothérapie, des études ont validé l'association chimiothérapie-immunothérapie ou de bi-immunothérapie et ont pris une place prépondérante chez les patients ne présentant pas de cible activatrice et de contre-indication à l'immunothérapie.

Récemment, les études de phase III KEYNOTE-189, IMpower132, Impower150 et IMpower30 ont apporté de nouvelles options en première ligne pour les CBNPC non épidermoïdes et les essais KEYNOTE-407 et IMpower131 pour les CBNPC épidermoïdes.

a) Pembrolizumab et chimiothérapie

L'étude KEYNOTE189 a étudié chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïdes l'association d'un doublet pemetrexed/cisplatine ou carboplatine avec du pembrolizumab 200mg pendant 4 cycles suivis d'une maintenance par pembrolizumab et pemetrexed. Le groupe comparateur recevait la chimiothérapie et un placebo. La médiane de survie globale était de 22 mois (95%CI 19.5-25.2) dans le bras expérimental versus 10.3 mois dans le groupe placebo (95% CI 8.7-13.6) (HR 0.56, 95% CI 0.45-0.70, $P < 0.00001$). La SSP était également améliorée dans le groupe expérimental (HR 0.48, 95%CI 0.40–0.58, $P < 0.00001$). L'augmentation de la survie globale a été observée quel que soit le taux de PD-L1 (37). Après les résultats de cette étude, le pembrolizumab associé à un doublet de chimiothérapie comprenant un sel de platine est devenu un nouveau standard dans les CBNPC non épidermoïdes métastatiques en première ligne.

L'étude KEYNOTE-407 est une étude de phase III randomisée pour des patients atteints de CBNPC épidermoïdes avancés. Les patients ont reçu une chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel ou nab-Paclitaxel associé à du pembrolizumab ou placebo pendant 4 cycles suivis d'une maintenance par pembrolizumab ou placebo pour un maximum de 35 cures. La survie globale était de 15.6 mois dans le groupe pembrolizumab et de 11.3 mois dans le groupe placebo (HR 0.64; 95%CI 0.49-0.85; $p < 0.001$). La SSP était de 6.4 mois pour le groupe pembrolizumab et le 4.8 mois dans le groupe placebo (HR 0.56; 95%CI 0.45-0.70; $p < 0.001$). Cette association a obtenu

une place dans la stratégie thérapeutique des CBNPC épidermoïdes en première ligne (38).

b) Atézolizumab et chimiothérapie

L'étude IMpower150 a étudié dans la même population que l'étude KEYNOTE189 l'atézolizumab (1200mg par administration) associé soit à un doublet de carboplatine (AUC 6) paclitaxel (200mg/m²) (ACP) soit à un triplet carboplatine (AUC 6) paclitaxel (200mg/m²) et bévacicumab (15 mg/kg) (ABCP) toutes les 3 semaines pendant 4 ou six cycles suivis d'une maintenance par atézolizumab, bévacicumab ou les deux. Le groupe comparateur était une chimiothérapie par carboplatine paclitaxel avec du bévacicumab et placebo (BCP). La médiane de SSP était de 8.3 mois dans le groupe ABCP versus 6.8 mois dans le groupe BCP (HR 0.62; 95%CI 0.52-0.74; p<0.001) chez les patients ne présentant pas de mutation EGFR ou de réarrangement ALK. La médiane de survie globale la plus importante a été obtenue par le groupe ABCP avec une durée de 19.2 mois versus 14.7 mois dans le groupe BCP (HR 0.78, 95%CI 0.64–0.96; p=0.02). Les résultats de cette étude permettent de proposer l'association atézolizumab, bévacicumab, carboplatine et paclitaxel comme une option en première ligne dans les CBNPC non épidermoïdes (39).

L'étude IMpower150 a également inclus des patients ayant des mutations EGFR et des translocations ALK. La médiane de la SSP dans cette population est de 9.7 mois pour le groupe ABCP versus 6.1 mois dans le groupe BCP (HR 0.59; 95% CI, 0.37 to 0.94). Il existe également un bénéfice en survie globale avec une SG non atteinte chez les patients mutés EGFR du groupe ABCP versus 18.7mois dans le groupe BCP (HR

0.61, 95%CI 0.29-1.28) (40). Cette association est donc une option valable après utilisation des thérapies ciblées.

L'étude IMpower132 a étudié, pour les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïdes avancés et non mutés, l'apport de l'atézolizumab associé à un doublet de chimiothérapie comprenant un sel de platine et du pemetrexed en première ligne de traitement. L'immunothérapie a été comparée à un placebo en double aveugle. Un bénéfice en SSP a été obtenu dans le groupe expérimental à 7.6 mois versus 5.2 mois dans le groupe placebo (HR 0.6 ; IC 95% 0.49-0.72 ; $p < 0.0001$).

L'étude IMpower130 est une autre étude de phase III randomisée où l'atézolizumab (1200 mg toutes les 3 semaines) a été associé à du carboplatine et du nab-Paclitaxel suivie d'une maintenance par atézolizumab. Elle a également retrouvé un bénéfice en survie globale dans le groupe expérimental (18.6 mois versus 13.9 mois, HR 0.79, 95%CI 0.64–0.98, $p = 0.033$) et un bénéfice en survie sans progression (7 mois versus 5.5 mois, HR 0.64, 95%CI 0.54-0.77, $p < 0.0001$) dans les CBNPC non épidermoïdes avancés en première ligne de traitement systémique (41). Cette association a également sa place dans l'arsenal thérapeutique anti-tumoral.

L'étude IMpower131 est une autre étude de phase III où les patients atteints d'un CBNPC épidermoïde en 1ère ligne de traitement ont été randomisés en 3 groupes : atézolizumab/carboplatine/paclitaxel (bras A), atézolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel (bras B) ou carboplatine/nab-paclitaxel (bras C). La médiane de SSP était de 6.3 mois pour le bras B et de 5.6 mois pour le bras C (HR 0.71 ; 95%CI 0.60-0.85 ; $P < 0.0001$). Il n'y avait pas de différence significative en survie globale (42).

c) Association d'immunothérapie

L'étude CHECKMATE221 a randomisé les patients avec un CBNPC avancé selon le niveau d'expression de PD-L1. Ceux ayant une expression de PD-L1 de plus de 1% étaient randomisés en 3 groupes : un groupe ipilimumab/nivolumab, un groupe nivolumab et un groupe chimiothérapie recevant un doublet comprenant un sel de platine. Les patients ayant une expression de moins de 1% étaient également randomisés en 3 groupes : un groupe ipilimumab/nivolumab, un groupe nivolumab/chimiothérapie et un groupe chimiothérapie. L'un des critères principaux était la SSP selon la charge mutationnelle (dont la valeur seuil était 10 mutations par mégabase) chez les patients recevant ipilimumab/nivolumab versus chimiothérapie. La SSP à 1 an était de 42.6% dans le groupe expérimental et de 13.2% dans le groupe chimiothérapie (HR 0.58, 97.5%CI 0.41-0.81, $p < 0.001$) pour les patients porteurs d'une charge mutationnelle supérieure à 10 mutations par mégabase. Un bénéfice en SSP a été observé quel que soit le statut PD-L1 mais non observé chez les patients porteurs d'une faible charge tumorale (43).

Les résultats de ces études ont bouleversé la prise en charge des CBNPC métastatiques et leurs pronostics. Les recommandations ont été modifiées en septembre 2019 avec l'association chimiothérapie/immunothérapie qui est devenue un nouveau standard en première ligne chez les patients nouvellement diagnostiqués sans mutation retrouvée.

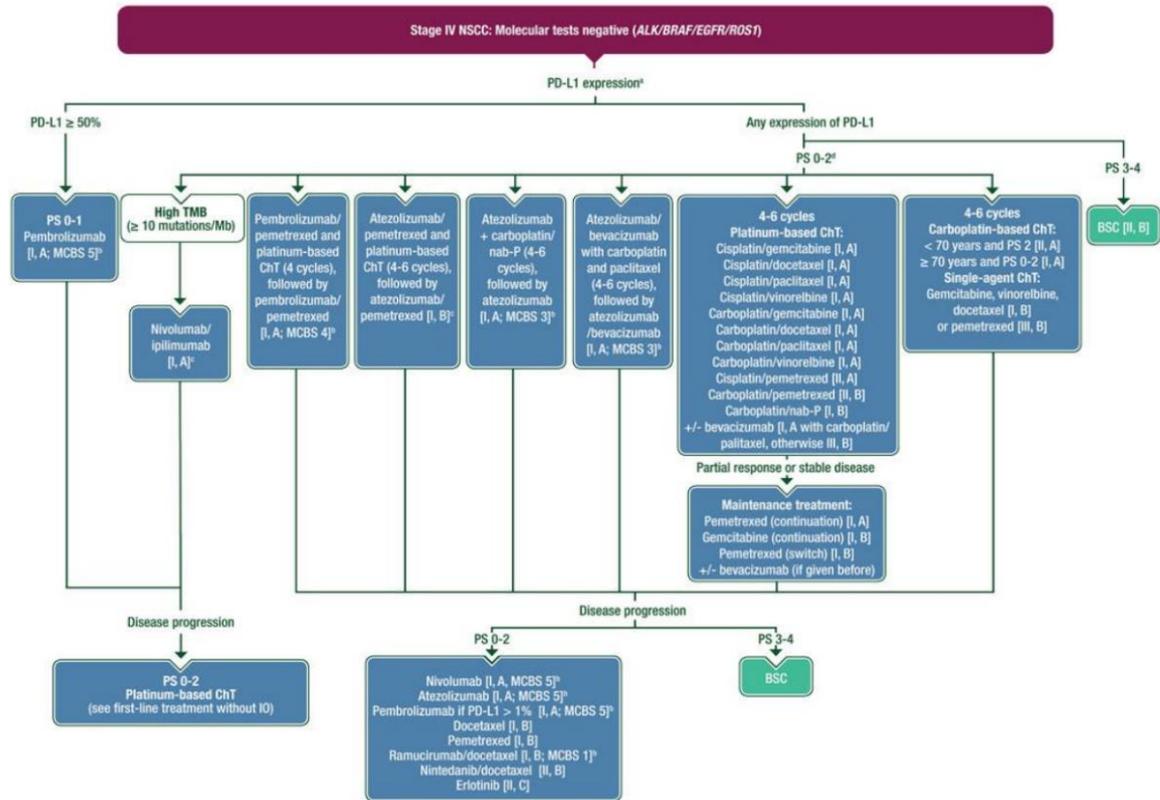


Figure 6 Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Toutes ces études ont exclu les patients ayant des métastases cérébrales actives, symptomatiques et beaucoup ont exclu les patients ayant des lésions non prétraitées. Outre le pronostic péjoratif de ces patients, l'immunothérapie a été employée avec prudence devant la possibilité de « pseudo-progression ». La « pseudo-progression » se caractérise par un afflux de lymphocytes au niveau tumorale entraînant initialement une progression scannographique contrastant souvent avec la clinique et qui finit par régresser sur l'imagerie. Cette « pseudo-progression » est redoutée dans la cavité crânienne inextensible pouvant entrainer une symptomatologie neurologique lourde. Elle surviendrait dans moins de 5% des situations (44). Dans les études, les

métastases ne devaient pas être évolutives dans les 6 semaines avant l'initiation de l'immunothérapie. Ceci n'est probablement pas le reflet de la vie réelle et du quotidien en cancérologie thoracique où le prescripteur pourrait être amené à prescrire de l'immunothérapie hors du cadre de ces études pivots.

3. Métastases cérébrales et système immunitaire

Pendant de nombreuses années, il semblait que l'espace cérébro-méningé ne pouvait pas répondre via le système immunitaire en raison de la barrière hémato-méningée qui semblait imperméable aux lymphocytes. Cette hypothèse a été émise suite à l'absence de rejet de greffe allogénique au niveau cérébral chez l'animal. A cela, des études ultérieures ont retrouvé une faible expression HLA, une absence de vaisseaux lymphatique et une faible perméabilité de la barrière hémato-méningée (45).

Cependant, des études plus récentes réfutent l'idée que les hémisphères cérébraux et les méninges soient immunologiquement isolés. Dans les années 1980, il a été découvert la présence de ganglions cervicaux communiquant avec les espaces méningés (46). Des protéines injectées dans le liquide céphalo-rachidien ont été retrouvées dans ces ganglions. Elles ont circulé à travers la plaque cribiforme et le long du nerf olfactif. Ces ganglions peuvent être le lieu de réponse immunitaire adaptative à travers des interactions avec des cellules gliales ayant la capacité de médier leur propre mode de présentation HLA. Les lymphocytes T activés et les lymphocytes B activés dans le système lymphatique ont alors la capacité de traverser

la barrière hémato-méningé (45). Le système immunitaire est donc bien actif en intracérébral et les métastases opérées ont un microenvironnement comprenant, parmi les fibroblastes et les astrocytes, un important infiltrat lymphocytaire. On y retrouve une expression de PD-L1 à hauteur de 25% dans le cas des CBNPC (47).

Les études précliniques suggèrent que les anticorps anti-PD-1/PD-L1 et anti-CTLA4 traversent bien la barrière hémato-méningée (48). Ce passage peut se faire grâce à leur liaison aux lymphocytes T activés (49). De plus, les patients ayant des lésions cérébrales ont souvent une altération de la perméabilité de la barrière hémato-méningée. Il existe donc une potentielle efficacité de l'immunothérapie en intracérébral.

4. Métastases cérébrales et immunothérapie

Les traitements de première intention dans les métastases cérébrales sont classiquement des traitements locaux comme la radiothérapie encéphalique ou la neurochirurgie en cas de maladie oligométastatique ou la radiothérapie encéphalique in toto en cas de maladie plus évoluée. Ces traitements locaux sont également indiqués en cas de lésions symptomatiques (8).

Les traitements systémiques sont également utilisés car il est nécessaire d'avoir un effet sur la maladie extra-cérébrale. Les chimiothérapies à base de sels de platine induisent des taux équivalents de réponse au niveau cérébral et extra-cérébral; compris entre 40 et 45 % (50,51). Les patients étaient pauci-symptomatiques et n'avaient pas bénéficié de radiothérapie au préalable.

4.1 Pembrolizumab

Une étude unicentrique prospective de phase II a étudié l'efficacité du pembrolizumab chez des patients ayant un CBNPC avec un statut PD-L1 supérieur à 1% (adénocarcinome ou épidermoïde) avec, au moins, une métastase cérébrale non prétraitée de 5 à 20 millimètres non symptomatique et sans prise de corticoïde. Le pembrolizumab était administré à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines. 18 patients ont reçu le traitement, 4 ont présenté une réponse complète et 2 une réponse partielle cérébrale (taux de réponse objectif de 33% (95%CI, 14–59)). Le taux de réponse extracérébrale était identique (33% (95%CI, 14-59)). La concordance était forte entre la réponse systémique et la réponse cérébrale. Parmi les 9 patients ayant eu une réponse ou une stabilité extracérébrale, 8 ont eu une réponse cérébrale (52). La médiane de survie était de 7,7 mois (95%CI, 3.5-NR). Les effets secondaires étaient ceux connus de l'immunothérapie sans majoration des toxicités neurologiques.

L'étude KEYNOTE024, étude de phase III multicentrique qui a permis de valider le pembrolizumab en première ligne dans les CBNPC métastatique PD-L1>50%, comprenait 28 patients ayant des métastases cérébrales asymptomatiques ou prétraitées. 18 étaient dans le groupe expérimental et 10 dans le groupe chimiothérapie. Dans l'analyse multivariée, on ne retrouvait pas de bénéfice statistiquement significatif en survie sans progression (HR0.55 95% CI 0.20-1.56) et en survie globale avec (HR0.73 95%CI 0.20-2.62) pour ces patients (53); sachant la faible taille de l'échantillon.

Un Case Report chinois décrit deux cas de réponse cérébrale (une complète et l'autre partielle) sous pembrolizumab en deuxième ligne après chimiothérapie chez des patients polymétastatiques et ayant une forte exposition tabagique (54).

4.2 Nivolumab

Goldman et al. ont observé les résultats des études préliminaires (CHECKMATE063, 017, 057) du nivolumab pour 46 patients avec des lésions cérébrales prétraitées ou non actives en deuxième ligne de traitement systémique. La tolérance de l'immunothérapie était similaire aux patients non atteints de métastases cérébrales et notamment la toxicité neurologique. La médiane de la survie globale est de 8.4 mois dans le groupe immunothérapie versus 6.2 mois dans le groupe docetaxel (95%CI, 4.99–11.6) (55).

Une étude rétrospective lilloise bicentrique a observé pour des patients porteurs de CBNPC métastastiques au niveau cérébral l'efficacité du nivolumab de mai 2015 à août 2016. Le nivolumab était administré à la dose de 3mg/kg toutes les 15 jours. 43 patients ont été inclus. Les patients étaient pour la plupart prétraitées sur le plan systémique avec 37 % des patients ayant reçu au moins 3 lignes de chimiothérapie. 79% avaient bénéficié d'un traitement local avant de recevoir le nivolumab. Le taux de réponse intracérébral était de 9% (95%CI 3-23%) et extracérébral de 11% (95%CI 4-26%). Le taux de contrôle intracérébral était de 51% (95%CI 37-66%) comparable au taux de contrôle extracérébral de 47% (95%CI 31-62%) (p=0,43). Le taux de contrôle était de 44% des 16 patients avec des lésions cérébrales actives et ceux qui ont eu

une réponse objective avait bénéficié d'une radiothérapie en amont (56). L'absence de différence significative entre l'efficacité extra et intra cérébrale suggère que l'activité du nivolumab n'est pas inférieure que ce qui est observé en extracérébral.

Une étude rétrospective israélienne a observé l'efficacité et la tolérance du nivolumab chez des patients ayant des MC nouvellement diagnostiquées et traitées par nivolumab. 5 patients ont été inclus : un a eu une réponse complète, un deuxième une réponse partielle, un troisième une stabilité et les deux autres une progression. Cela correspondait à la réponse extracérébrale (57).

Le programme d'accès étendu italien du nivolumab a étudié, parmi les CBNPC épidermoïdes, l'évolution des 37 patients ayant des métastases cérébrales asymptomatiques ayant reçu le nivolumab et l'évolution des patients sous immunothérapie sans MC. Le taux de contrôle est de 47.3% avec une réponse complète, 6 réponses partielles et 11 stabilités de la maladie dans le groupe métastatique cérébral. La médiane de survie sans progression était de 4.9 mois (95%CI 2.7-7.1) pour les patients avec MC et de 4.2 mois (95%CI 3.4-5.0) sans MC (58). La médiane de survie globale était de 5.8 mois (95%CI 1.8-9.8) pour le groupe patients avec MC et de 7.9 mois (95%CI 6.2-9.6) dans la cohorte. Ces résultats suggèrent que le nivolumab a une efficacité similaire pour les patients ayant un CNBPC épidermoïdes des métastases cérébrales que chez les patients sans métastase cérébrale. Il s'agit toutefois d'une étude rétrospective avec un faible nombre de patients.

Une étude chinoise a évalué l'efficacité du nivolumab à la dose de 3mg/kg pour des CBNPC métastatiques cérébraux de janvier 2016 à septembre 2018. 32 patients ont été inclus dans la cohorte avec MC et 41 dans la cohorte sans MC. 16 patients ont eu de la radiothérapie (stéréotaxique ou in toto) avant l'initiation de l'immunothérapie. Dans la cohorte avec MC, 8 patients ont eu une réponse partielle, 9 une stabilité et 15 une progression. Les résultats sont similaires dans la cohorte sans MC ($p=0.574$). La médiane de survie sans progression était de 2.8 mois dans le groupe avec MC et de 4.9 mois dans la cohorte sans MC sans différence significative entre les deux groupes (HR 1.42; 95% CI 0.83-2.45; $p=0.204$). La médiane de survie globale dans le groupe MC était de 14.8 mois versus 20.2 mois dans le groupe sans MC (HR 1.80; 95%CI 0.87–3.71; $p=0.114$) (59). Il n'y a pas de différence significative mais il semble qu'il existe une tendance à ce que les MC restent un facteur de mauvais pronostic même sous immunothérapie.

Une étude rétrospective espagnole publiée en juin 2018 a observé l'efficacité et la tolérance du nivolumab dans les CBNPC avancés dans les conditions de vie réelle d'août 2015 à janvier 2017. Il s'agissait d'une deuxième ligne ou plus. Parmi les 201 patients, 42 (22%) avaient des métastases cérébrales et la médiane de survie globale des patients était de 5.09 mois (95%CI 0.3-9.8) contre 14.8 mois dans le groupe sans lésion cérébrale (95%CI 11.5-17.3; $p=0.0001$). Les données concernant la progression cérébrale, les antécédents de radiothérapie, la symptomatologie neurologique ou le statut OMS de ces patients n'étaient pas disponibles(60). La survie du groupe contrôle était également particulièrement importante pour des patients déjà en deuxième ligne et plus.

4.3 Atézolizumab

L'étude OAK est l'étude pivot de phase III qui a permis l'obtention de l'AMM de l'atézolizumab en deuxième ligne. Le groupe atézolizumab et le groupe docetaxel ont inclus 61 et 62 patients respectivement avec des MC asymptomatiques après un traitement local. La survie globale était plus importante dans le groupe expérimental avec une médiane de 16 mois versus 11.9 mois dans le groupe docetaxel (HR = 0.74, 95%CI 0.49–1.13; $p = 0.1633$) (61). Ces résultats vont bien dans le sens de la prescription d'immunothérapie même pour les patients avec MC. Ils tirent également un net bénéfice des immunothérapies.

L'étude FIR est une étude de phase II avec 3 cohortes. La cohorte 1 comprend des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie à base de sels de platine dans les 6 mois avant l'inclusion. Les patients de la cohorte 2 en ont reçu tout comme les patients de la cohorte 3 qui ont en plus des métastases cérébrales prétraitées. Tous les patients recevaient 1200 mg d'atézolizumab tous les 21 jours. La cohorte 1 comprenait 31 patients, la cohorte 2 comprenait 92 patients et la cohorte 3 comprenait 13 patients. Le taux de réponse était de 32 % (95%CI 17-51), de 21% (95%CI 13-30) et de 23 % (95%CI 5–54) respectivement dans la cohorte 1, 2 et 3. La durée de réponse était de 11.5 mois pour la cohorte 1 et de 17 mois pour la cohorte 2. Elle n'est pas atteinte dans la cohorte 3. La médiane de survie sans progression était de 5.5 mois (95%CI 0.9-37.9) pour la cohorte 1, 3.7 mois (95%CI 0.0-45.5) pour la cohorte 2 et de 4.3 mois (95%CI 1.1-16.2) pour la cohorte 3. La médiane de survie globale était de 14.4 mois (95%CI 12.8-22.1) dans la cohorte 1, 9.3 mois (95%CI 5.8-17.6) dans la cohorte 2 et de 6.8 mois (95%CI 3.2-19.5) dans la cohorte 3 (62).

4.4 Divers anti-PD-L1/PD-1 en monothérapie

Hendriks et al. ont publié en 2019 une étude prospective multicentrique de plus grande échelle comportant des CBNPC avec MC recevant de l'immunothérapie entre 2012 et 2018. 1025 patients ont été inclus dont 255 avec des MC. Les patients avec les MC étaient plus jeunes, avec un performance status moins bon, un plus grand nombre de sites métastatique extracrâniel, recevaient plus de corticoïdes et avaient plus d'adénocarcinome. 173 patients ont reçu de la radiothérapie cérébrale avant l'initiation de l'immunothérapie. Le taux de réponse objectif n'était pas significativement différent dans les deux groupes : 20.6% pour le groupe avec MC et 22.7% pour le groupe sans MC ($p=0.484$). La médiane de survie sans progression était de 1.7 mois (95%CI 1.5-2.1) dans le groupe MC et de 2.1 mois (95%CI 1.9-2.5) dans le groupe sans MC ($p=0.009$). On retrouve une réponse dissociée entre le système nerveux central et l'extracrâniel dans 12.7% des cas. Un antécédent de tabagisme est associé à une augmentation de la survie sans progression alors qu'avoir deux sites métastatiques ou plus, un mauvais état général et l'utilisation de corticoïdes est associé à une diminution de la survie sans progression. La médiane de survie globale était de 8.6 mois (95%CI 6.8-12.0) dans le groupe MC et de 11.4 mois (95%CI 8.6-13.8) dans le groupe sans MC ($p = 0.035$). Il n'y avait pas de différence significative en SG en analyse multivariée. La radiothérapie cérébrale n'est pas associée à une augmentation de la survie globale (HR 0.80, 95%CI 0.57-1.13, $p = 0.204$) (63). Il s'agit de l'étude la plus robuste traitant du sujet. On notera que l'étude se revendique « être une étude de la vraie vie » mais elle a commencé à inclure des patients en 2012 alors que la première AMM du

nivolumab pour les CBNPC épidermoïdes date de juillet 2015. Leur population devait toujours être une population très sélectionnée participant à des études cliniques.

4.5 Immunothérapie associée à de la chimiothérapie

Une étude rétrospective a étudié l'association carboplatine/paclitaxel associée à du pembrolizumab ou placebo en 1ère ligne pour un CBNPC non épidermoïde dans les conditions de vie réelle. 12 patients avec des MC ont été inclus dans le groupe contrôle et 6 dans le groupe expérimental (64)(63). Le taux de réponse objectif systémique et cérébrale étaient meilleurs dans le groupe recevant du pembrolizumab (80% versus 58.3%, $p=0.75$ et 80% versus 41.7%, $p=0.14$ respectivement) (64). Il est difficile d'évaluer l'impact réelle de l'immunothérapie en raison du faible effectif.

4.6 Immunothérapie et radiothérapie

L'hypothèse première est que cette association a un effet synergique. La radiothérapie pourrait avoir un effet immuno-stimulateur, activer le système antitumoral local et systémique (65) avec un relargage des antigènes tumoraux. Dans le cadre de CBNPC et de métastases cérébrales, peu d'études se sont intéressées à leurs effets cumulés contrairement aux dermatologues dans le cadre des mélanomes.

Une première étude américaine monocentrique a évalué la tolérance de l'association radiothérapie et immunothérapie. 50 patients ont reçu cette combinaison et 113 ont

reçu uniquement de la radiothérapie cérébrale qui pouvait être stéréotaxique ou conformationnelle 3D. Pour des doses de rayonnements comparables, le taux d'événements indésirables, quel que soit le grade, était similaire que les patients aient reçu de l'immunothérapie ou non. Le taux d'effets indésirables de grade 3 était en revanche légèrement supérieur dans le groupe immunothérapie 13% versus 8% dans le groupe sans immunothérapie sans que la différence ne soit significative (66).

Une étude rétrospective a inclus 17 cas de patients traités par inhibiteur de PD-1/PD-L1 et radiothérapie stéréotaxique. La survie globale à partir du diagnostic était de 17.9 mois. Le taux de réponse objectif lorsque les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 ont été administrés de manière concomitante ou avant la radiothérapie était de 57% versus 0% lorsque les rayons ont été administrés en premier (67). Les toxicités étaient acceptables. Les doses de radiothérapie étaient très hétérogènes ce qui rend la conclusion difficile ainsi que la population de petite taille.

Une autre étude rétrospective a évalué l'impact de la combinaison avec de la radiothérapie stéréotaxique sur la survie globale de 2012 à 2017 et les effets secondaires. La survie globale était plus importante lorsque le patient recevait la radiothérapie et l'immunothérapie de manière concomitante que lorsqu'elles étaient différées (SG à 1 an 87% versus 70%, $p=0.008$). De la même manière, le contrôle local était plus important à 1 an avec un traitement concomitant (100% versus 64.9%, $p=0.012$) (68). La tolérance était acceptable.

Lanier et al. ont également réalisé une étude rétrospective monocentrique comparant la survie globale des patients ayant reçu de la radiothérapie stéréotaxique ou in toto suivie ou non d'immunothérapie chez des patients ayant un CBNPC ou un mélanome. 73 patients ont reçu la séquence thérapeutique et 153 n'ont pas reçu

d'immunothérapie au décours. La médiane de survie dans la cohorte immunothérapie était de 15.9 mois (95%CI 13.3-24.8) versus 6.1 mois (95%CI 5.1-8.8) ($p < 0.01$) dans la cohorte sans immunothérapie (69). Les résultats concernant le sous-groupe des CBNPC n'ont pas été publiés.

Cette association semble prometteuse bien que les arguments scientifiques semblent faibles pour le moment et que nous serions en attente d'étude prospective. La question de la séquence sera à déterminer pour apporter la meilleure efficacité associée à une tolérance acceptable.

4.7 Association d'immunothérapie

L'association d'un inhibiteur de PD-1/PD-L1 avec un anti-CTLA-4 a montré une efficacité très intéressante dans les métastases cérébrales de patients ayant un mélanome (70). Ces associations n'ont pas été étudiées pour des patients ayant des CBNPC métastatiques. Dans l'étude CHECKMATE227, les patients avec des MC étaient éligibles s'ils étaient prétraités et s'ils étaient asymptomatiques. Malheureusement les résultats de ce sous-groupe n'ont pas été reportés. Des explorations complémentaires sont nécessaires.

Problématique

L'impact de l'immunothérapie sur les patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules avec des métastases cérébrales a été évalué surtout sur des séries rétrospectives comprenant peu de patients. Les résultats sont discordants sur le caractère pronostic péjoratif des métastases cérébrales. L'étude de Hendricks et al. a inclus 255 patients de manière prospective de 2012 à 2018. Sachant que l'AMM a été délivrée en juillet 2015 pour les CBNPC épidermoïdes, leur population est composée de patients inclus dans des protocoles cliniques et ne peut pas refléter la pratique courante.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la survie globale des patients ayant un carcinome bronchique non à petites cellules avec métastases cérébrales comparé à des patients sans métastase cérébrale.

Nous étudierons également la survie sans progression, les facteurs pronostics et nous décrirons la population avec des métastases cérébrales sous immunothérapie.

Matériel et méthode

Pour cette étude, nous souhaitons exploiter la base de données nationale UNICANCER « Epidémiologie Stratégie Médico-Economique (ESME) poumon métastatique ». Il s'agit de base de données de vie réelle réalisée dans 36 établissements référents et spécialisés dans la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire (Centres de lutte contre le cancer (CLCC)), hospitalo-universitaires (CHU), hospitaliers (CH) et des établissements privés.

Les données de la base ESME est constituée à partir des données recueillies dans le dossier patient, dans les comptes rendus d'hospitalisation et dans la base de données des pharmacies.

Les données sont communiquées de façon brute. Chaque événement et examen d'imagerie relevant d'une progression constitue une nouvelle information qui n'est pas reliée aux autres informations. Nous avons constitué un modèle statistique sur le logiciel STATA afin de nous permettre d'exploiter les données. Nous avons pu éprouver le modèle en comparant les résultats à une vingtaine de patients de la base de données du Centre Oscar Lambret. La correspondance était satisfaisante.

Nous avons soumis un appel à projet en avril 2019 et avons eu un retour favorable en juin 2019 pour l'exploitation de la base nationale. Le plan d'analyse statistique a été remis au comité ESME en octobre 2019. La commission autorisant la diffusion de la base nationale devait avoir lieu le 17 mars et a été annulée en raison de la crise

sanitaire COVID19. Nous avons donc réalisé un travail préliminaire sur la base locale du Centre Oscar Lambret à Lille.

1. Population

Les patients devaient respecter les critères d'inclusion suivants :

- Patient inclus dans les cohortes ESME du Centre Oscar Lambret (COL) en 2016 et en 2017
- Diagnostic histologique de carcinome bronchique non à petites cellules
- Traitement par immunothérapie. Pour l'analyse principale, nous avons inclus tous les patients, y compris ceux ayant débuté leur prise en charge dans un autre centre que le COL. L'analyse de sensibilité a été réalisée en sélectionnant les patients ayant eu leur immunothérapie au COL

Les critères d'inclusions propres à la cohorte ESME sont les suivants :

- Femme ou homme de 18 ans et plus
- Patient traité dans les centres participants à la base de données ESME poumon entre le 01/01/2015 et le 31/12/2017

Les critères d'exclusions sont les suivants :

- Aucun. Cependant les patients pouvaient être secondairement exclus s'il y avait trop de données manquantes.

2. Données exploitées

Caractéristiques démographiques : âge, sexe, statut tabagique, antécédents médicaux, antécédents oncologiques, histologie, état général (performans status) au diagnostic et à l'initiation de l'immunothérapie.

Caractéristiques tumorales : histologie, classification TNM au diagnostic, métastatique synchrone ou métachrone, sites métastatiques, mutations, statut PD-L1, délai entre le diagnostic et l'initiation de l'immunothérapie, le caractère symptomatique ou non des métastases cérébrales au moment de leur diagnostic et à l'initiation de l'immunothérapie, le nombre de métastase cérébrale.

Caractéristiques des traitements : nombre de ligne de traitement systémique, radiothérapie in toto, radiothérapie stéréotaxique, corticothérapie à l'initiation de l'immunothérapie, type d'immunothérapie, date de début de l'immunothérapie, durée de l'immunothérapie, progression, toxicité, la meilleure réponse systémique et cérébrale.

3. Objectifs et critères d'évaluation

La survie globale a été définie comme le délai depuis le début de l'initiation de l'immunothérapie jusqu'au décès quelle qu'en soit la cause. Les observations ont été censurées à la date des dernières nouvelles chez les patients vivants aux dernières nouvelles.

La survie sans progression a été définie comme le délai depuis le début de l'initiation de l'immunothérapie jusqu'à la première progression après initiation de l'immunothérapie ou au décès quelle qu'en soit la cause. Nous avons classé comme rechute ou progression tout événement de type progression locale, régionale ou métastatique, rapporté sur un examen réalisé plus de 30 jours après l'initiation de l'immunothérapie, les événements antérieurs étant classés comme présents au moment de l'initiation. Les observations ont été censurées à la date des dernières nouvelles chez les patients pour lesquels aucun événement n'était rapporté dans le suivi.

4. Éthique

Les patients ont signé un formulaire de non opposition à l'exploitation de leurs données anonymisées.

5. Analyse statistique

Les caractéristiques initiales et à l'initiation de l'immunothérapie ont été décrites selon les règles classiques de statistique descriptive : effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives, médianes (extrêmes) pour les variables continues. Les données manquantes ont été précisées. Ces caractéristiques ont été décrites pour toute la cohorte et selon que les patients présentaient ou non des métastases cérébrales avant initiation de l'immunothérapie. Les groupes ont été comparés par des tests de Chi² ou

des tests exacts de Fisher si nécessaire pour les variables qualitatives et par des tests de Wilcoxon pour les variables continues.

Le suivi médian a été estimé par la méthode de Kaplan Meier inversée (Schemper).

Les courbes de survie sans progression et de survie globale ont été estimées par la méthode de Kaplan Meier.

L'association entre la présence de métastases cérébrales et la survie globale a été évaluée dans un modèle de Cox multivarié, en ajustant sur les éventuels facteurs de confusion : âge à l'initiation de l'immunothérapie, statut OMS à l'initiation, statut tabagique, présence de métastases hépatiques antérieures à l'initiation de l'immunothérapie, statut mutationnel, statut PD-L1 et nombre de ligne de traitement antérieure à l'initiation de l'immunothérapie.

Compte tenu du biais de sélection possible pour les patients inclus dans la cohorte ESME au COL ayant débuté leur immunothérapie dans un autre centre, ces patients ayant survécu suffisamment longtemps pour être pris en charge par radiothérapie au COL par exemple, nous avons réalisé une analyse de sensibilité en limitant l'étude aux patients ayant réalisé leur immunothérapie dans le centre.

Résultats

1. Population

La cohorte ESME du Centre oscar Lambret 2016-2017 a inclus 1117 patients. 135 patients répondaient aux critères d'éligibilité. Le traitement par immunothérapie avait été débuté entre le 01/10/2014 et le 16/05/2019. Le traitement avait été débuté au Centre Oscar Lambret pour 60 patients entre le 14/11/2014 et le 16/05/2019. Les 75 autres patients ont été inclus dans la cohorte ESME au COL alors que l'immunothérapie avait été débutée auparavant dans un autre centre avec une date de début de traitement entre le 01/10/2014 et le 24/07/2018.

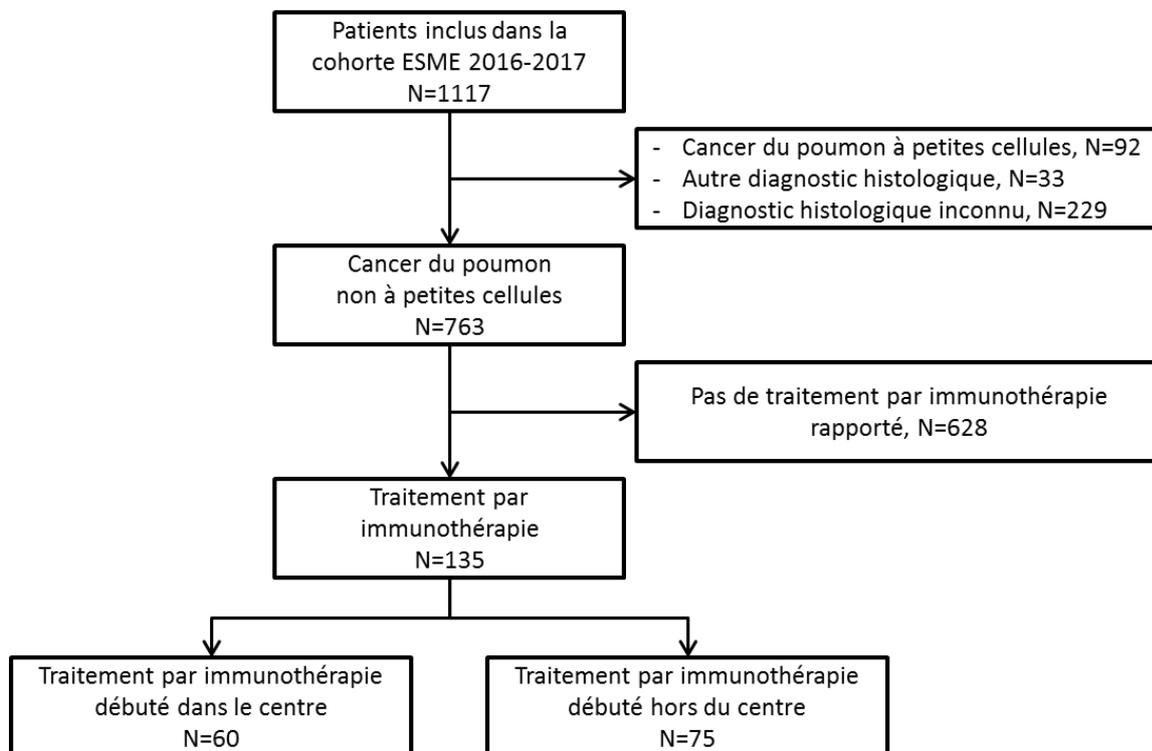


Figure 7 Diagramme de flux de la population d'étude

1.1 Caractéristiques de la population au diagnostic

Dans cette population, l'âge médian au diagnostic était de 60.9 ans. Il y avait plus d'hommes que de femmes représentant respectivement 73.3% et 26.7% des patients de la cohorte. Elle comprend une majorité de fumeurs ou d'anciens fumeurs.

Tableau 1 Caractéristiques démographiques et cliniques (N=135)

Caractéristiques	Total	
Sexe, n (%)		
Hommes	99	73.3%
Femmes	36	26.7%
Age au diagnostic (ans)		
Médiane (min ; max)	60.9	(34.8 ; 82.4)
Statut tabagique, n (%)		
Non-fumeur	10	7.4%
Ancien fumeur	88	65.2%
Fumeur	34	25.2%
Non disponible	3	2.2%

Tableau 2 Antécédents médicaux (N=135)

Caractéristiques	Total n (%)	
Co-morbidités		
Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)	22	16.3%
Psoriasis	4	3.0%
Pseudo polyarthrite rhizomélique	0	0%
Arthrite rhumatoïde	0	0%
Lupus	0	0%
Sarcoïdose	0	0%
Rectocolite hémorragique	0	0%
Maladie de Crohn	0	0%
Maladie Coeliaque	0	0%
Antécédent d'un autre cancer		
Non	107	79.3%
Oui	27	20.0%
Non disponible	1	0.7%
Antécédent familial de tumeur pulmonaire ou pleurale		
Non	89	65.9%
Oui	14	10.4%
Non disponible	32	23.7%

Les patients étaient surtout porteurs d'adénocarcinome bronchique. Ils étaient en bon état général au moment du diagnostic et 60% étaient métastatiques d'emblée. Parmi ces 60%, 31% étaient métastatiques au niveau cérébral.

Tableau 3 Caractéristiques histologiques et cliniques de la maladie au diagnostic (N=135)

Caractéristiques	Total	
Sous type histologique		
Adénocarcinome	97	71.9%
Carcinome épidermoïde	33	24.4%
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	2	1.5%
Autre	3	2.2%
OMS au diagnostic, n (%) (N=128)		
0	55	43.0%
1	60	46.9%
2	9	7.0%
3	4	3.1%
Manquant	7	

Tableau 4 Mutations au diagnostic (N=135)

Caractéristiques	Total n (%)	
Recherche de mutations au diagnostic		
Non	58	43.0%
Oui	77	57.0%
Mode de recherche des mutations (N=77)		
Tumeur primitive	46	59.7%
Métastases	14	18.2%
Autre	10	13.0%
Non spécifié	7	9.1%
Mutation (N=77)		
Non	53	68.8
Oui	24	31.2
Mutation (N=77)		
0	53	68.8%
1 mutation identifiée	22	28.6%
2 mutations identifiées	2	2.6%
Type de mutation identifiée (N=77)		
EGFR	9	11.7%
ALK Translocation	1	1.3%
KRAS Mutation	11	14.3%
BRAF Mutation	1	1.3%
ROS1 Mutation	0	0%
HER2 Mutation	0	0%
MET Mutation	2	2.6%
MET Amplification	2	2.6%

Le statut PD-L1 a été recherché dans 11.1% des diagnostics initiaux. 10 patients ont un statut PD-L1 positif et 4 dont le score est supérieur à 50%.

Tableau 5 Statut PD-L1 au diagnostic (N=135)

Caractéristiques	Total n (%)	
Evaluation du statut PD-L1		
Non	120	88.9%
Oui	15	11.1%
Mode d'évaluation (N=15)		
Tumeur primitive	7	46.7%
Métastases	4	26.7%
Autre	2	13.3%
Non spécifié	2	13.3%
Statut PD-L1 (N=15)		
Non contributif	1	6.7%
Négatif	4	26.7%
Positif	10	66.7%
Statut PD-L1 positif (N=10)		
1-49%	4	
>=50%	4	
Positif sans autre info	2	
Statut PD-L1 tumeur primitive		
Négatif	4	
Positif	3	
Statut PD-L1 métastases (N=15)		
Non contributif	1	
Positif	3	

Tableau 6 Métastases au diagnostic (N=135)

Caractéristiques	Total n (%)	
Métastase au diagnostic		
Oui	81	60.0%
Non	54	40.0%
Site métastatique au diagnostic		
Renseigné	81	60.0%
Non renseigné	54	40.0%
Si renseigné (N=81)		
Poumon	22	27.2%
Os	38	46.9%
Système nerveux central (cérébral ou méninges)	31	38.3%
Cérébral	31	38.3%
Méninges	0	0%
Plèvre	0	0%
Foie	7	8.4%
Ganglions	14	17.7%
Glande surrénale	15	18.5%
Autre	10	12.7%

1.2 Caractéristiques de la population à l'initiation de l'immunothérapie

L'âge médian des patients était de 61.2 ans. L'état général des patients restait conservé avec un score OMS entre 0 et 1. Le délai médian entre le diagnostic et l'apparition de métastases était de 14 mois. 53 patients avaient des métastases cérébrales dont 64.2% étaient asymptomatiques.

Tableau 7 Caractéristiques cliniques à l'initiation de l'immunothérapie (N=135)

Caractéristiques	Total	
Age à l'initiation de l'immunothérapie		
Médiane (min ; max)	61.2	(35.1 ; 83.3)
OMS à l'initiation de l'immunothérapie, n (%) (N=85)		
0	23	27.1%
1	47	55.3%
2	11	12.9%
3	4	4.7%
Manquant	50	
Délai depuis le diagnostic de la maladie (mois)		
Médiane (min ; max)	14.0	(1.6 ; 168.3)
Antécédent de métastase quel que soit le site		
Non	14	10.4%
Oui	121	89.6%
Antécédent de métastase du système nerveux central (cérébrale et méningée)		
Non	82	60.7%
Oui	53	39.3%
Nombre de métastase cérébrale au moment de l'immunothérapie (N=53)		
1	15	28.3%
2 ou 3	12	22.6%
> 3	23	43.4%
Non applicable	3	5.7%
Type de métastase du système nerveux central (N=53)		
Cérébrale(s) seule(s)	52	98.1%
Cérébrale et méningée	1	1.9%
Antécédent de métastase du système nerveux central (quel que soit le moment de découverte, antérieur à l'immunothérapie) (N=53)		
Symptomatiques à un moment quelconque	19	35.8%
Asymptomatiques	34	64.2%
Antériorité des métastase du système nerveux central (cérébrale et méningée) par rapport à l'initiation de l'immunothérapie (N=53)		

Dans les 30 jours qui précèdent la date début de l'immunothérapie	3	5.7%
Diagnostic plus ancien	50	94.3%
Présentation des métastase du système nerveux central au moment de l'initiation de l'immunothérapie (N=3)		
Symptomatique	0	0%
Asymptomatiques	3	100%
Antécédent de métastases hors système nerveux central antérieures à l'initiation de l'immunothérapie		
Non	21	15.6%
Oui	114	84.4%
Localisation des métastases hors système nerveux central antérieures à l'initiation de l'immunothérapie		
Poumon	44	32.6%
Os	57	42.2%
Plèvre	5	3.7%
Foie	27	20.0%
Ganglions	26	19.3%
Glande surrénale	29	21.5%
Autre	29	21.5%

Tableau 8 Mutations au moment de l'initiation de l'immunothérapie (N=135)

Caractéristiques	Total n (%)	
Recherche de mutation avant l'initiation de l'immunothérapie		
Non	0	0%
Oui	135	100.0%
Mutation		
Non	103	76.3%
Oui	32	23.7%
Nombre de mutation(s) identifiée(s)		
0	103	76.3%
1 mutation identifiée	29	21.5%
2 mutations identifiées	2	1.5%
> 2	1	0.7%
Type de mutation identifiée		
EGFR	13	9.6%
ALK Translocation	1	0.7%
KRAS Mutation	25	18.5%
BRAF Mutation	1	0.7%
ROS1 Mutation	0	0%
HER2 Mutation	0	0%
MET Mutation	5	3.7%
MET Amplification	5	3.7%

Tableau 9 Statut PD-L1 avant initiation de l'immunothérapie (N=135)

Caractéristiques	Total n (%)	
Evaluation du statut PD-L1		
Non	107	85.9%
Oui	28	14.1%
Mode d'évaluation (N=28)		
Tumeur primitive	13	46.4%
Métastases	6	21.4%
Autre	2	7.1%
Non spécifié	7	25%
Statut PD-L1 (N=28)		
Négatif	7	25%
Positif	21	75%
Statut PD-L1 positif (N=21)		
1-49%	7	33.3%
>=50%	9	42.9%
Positif sans autre information	5	23.8%
Statut PD-L1 tumeur primitive (N=13)		
Négatif	4	
Positif	9	
Statut PD-L1 métastase (N=6)		
Non contributif	2	
Positif	4	

82.1% des patients ont reçu le traitement par immunothérapie en deuxième ligne et plus. Les traitements antérieurs étaient de la chimiothérapie plus ou moins associée à du bévécizumab. Avant le traitement, 20 patients ont eu de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale et 10 de la radiothérapie cérébrale in toto.

Tableau 10 Traitements antérieurs (N=135)

Caractéristiques	Total n (%)	
Place de l'immunothérapie dans les traitements systémiques		
1 ^{ère} ligne	16	11.9%
2 ^{ème} ligne	70	51.9%
3 ^{ème} ligne	32	23.7%
4 ^{ème} ligne	12	8.9%
5 ^{ème} ligne	5	3.7%
ATCD traitement systémique avant l'initiation de l'immunothérapie		
Aucun	16	11.9%
Chimiothérapie	82	60.7%
Thérapie ciblée	0	0%
Chimiothérapie + Thérapie ciblée	37	27.4%
Radiothérapie (quel que soit le site d'irradiation) avant l'initiation de l'immunothérapie		
Non	39	28.9%
Oui	96	71.1%
Radiothérapie cérébrale avant l'initiation de l'immunothérapie chez les patients présentant des métastases du système nerveux central (N=53)		
Non	23	43.4%
RT cérébrale stéréotaxique	20	37.7%
RT cérébrale in toto	8	15.1%
RT cérébrale stéréotaxique + in toto	2	3.8%

1.3 Description de l'immunothérapie

La plupart des patients a reçu du nivolumab (80%). La durée médiane de traitement est 3.9 mois. Seuls 4 patients recevaient des corticoïdes au moment de l'initiation de l'immunothérapie et 21 ont été amenés à prendre des corticoïdes au cours de leur traitement.

Tableau 11 Immunothérapie et traitements associés (N=135)

Caractéristiques	Total n (%)	
Type de la 1^{ère} immunothérapie administrée		
NIVOLUMAB	108	80.0%
PEMBROLIZUMAB	18	13.3%
DURVALUMAB	6	4.4
ATEZOLIZUMAB	2	1.5%
AVELUMAB	1	0.7%
Prise de corticothérapie concomitante à l'initiation de l'immunothérapie (au cours du 1^{er} mois de immunothérapie)		
Non	131	97.0%
Oui	4	3.0%
Prise de corticothérapie concomitante à l'immunothérapie (à un moment quelconque du traitement par immunothérapie)		
Non	114	84.4%
Oui	21	15.6%
Durée médiane de la 1^{ère} immunothérapie (mois)		
Médiane (IQ1 ; IQ3)	3.9	(2.0 ; 7.5)
1^{er} Traitement interrompu		
Non	26	19.3%
Oui	109	80.7%
Raison d'arrêt de la 1^{ère} immunothérapie		
Progression	83	61.5%
Toxicité	8	5.9%
Choix du patient	4	3.0%
Arrêt protocolaire/décision du médecin	18	13.3%
Autre raison	8	5.9%
Radiothérapie cérébrale associée à l'immunothérapie (débutée +/-30 jours par rapport au début de l'immunothérapie) (N=53)		
Non	48	90.6%
RT cérébrale stéréotaxique	4	7.5%
RT encéphale in toto	1	1.9%

1.4 Réponse sous immunothérapie

27 patients ont obtenu une stabilité ou une réponse tumorale au niveau cérébral soit 50.9%. 18 patients ont présenté une progression cérébrale soit 34%. Sur le plan systémique, 49% des patients ont une stabilité ou une réponse tumorale au niveau cérébral et 34% ont présenté une progression tumorale.

Caractéristiques	Total n (%)	
Réponse cérébrale		
Réponse complète	1	1.9%
Réponse partielle	4	7.5%
Réponse stable	22	41.5%
Progression	18	34.0%
Non applicable	8	15.1%
Réponse systémique		
Réponse complète	0	0%
Réponse partielle	7	13.2%
Réponse stable	19	35.8%
Progression	18	34.0%
Non applicable	9	17.0%

2. Caractéristiques des patients selon la présence ou non de métastases cérébrales avant initiation de l'immunothérapie

Il y avait proportionnellement un peu plus d'hommes dans le groupe sans MC que dans le groupe avec MC. On note une plus grande proportion de carcinome épidermoïde dans le groupe sans MC que dans le groupe avec MC et, pour contre balancer, une plus grande proportion d'adénocarcinome dans le groupe avec MC que dans le groupe sans MC. L'état général était également meilleur dans le groupe sans MC avec 54.9% des patients ayant un score OMS de 0 ou 1 contre 47.2% dans le groupe avec MC. Le nombre de données manquantes pour le score OMS dans le mois précédent l'immunothérapie est important.

Tableau 12 Caractéristiques des patients selon la présence ou non de métastases cérébrales avant initiation de l'immunothérapie (N=135)

Caractéristiques	Sans Métastase cérébrale N=82		Métastase cérébrale N=53		Global N=135		test
Sexe							0.73
Hommes	61	74.4%	38	71.7%	99	73.3%	
Femmes	21	25.6%	15	28.3%	36	26.7%	
Age au diagnostic							0.83
Médiane (min ; max)	61.0	(34.8 ; 81.3)	60.3	(44.5 ; 82.4)	60.9	(34.8 ; 82.4)	
Consommation tabagique active							0.74
Non	7	8.5%	3	5.7%	10	7.4%	
Oui	74	90.2%	48	90.6%	122	90.4%	
Manquant	1	1.2%	2	3.8%	3	2.2%	
Sous type histologique							0.002*
Adénocarcinome	51	62.2	46	86.8	97	71.9%	
Carcinome épidermoïde	26	31.7%	7	13.2%	33	24.4%	

Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	2	2.4%	0	0.0%	2	1.5%
Autre	3	3.7%	0	0.0%	3	2.2%
M du TNM						<0.001
Mx	2	2.4%	1	1.9%	3	2.2%
M0	43	52.4%	10	18.9%	53	39.3%
M1	37	45.1%	42	79.2%	79	58.5%
Age à l'initiation de l'immunothérapie						0.85
Médiane (min ; max)	61.4	(35.1 ; 82.7)	60.8	(44.8 ; 83.3)	61.2	(35.1 ; 83.3)
OMS à l'initiation de l'immunothérapie						0.44
0-1	45	54.9%	25	47.2%	70	51.9%
2-3	7	8.5%	8	15.1%	15	11.1%
Manquant	30	36.6%	20	37.7%	50	37.0%
Délai depuis le diagnostic de la maladie (mois)						0.54
Médiane (min ; max)	13.9	(1.6 ; 71.7)	14.2	(44.8 ; 168.3)	14.0	(1.6 ; 168.3)
Antécédents de métastases hors système nerveux central antérieures à l'initiation de l'immunothérapie						0.63
Non	14	17.1%	7	13.2%	21	15.6%
Oui	68	82.9%	46	86.8%	114	84.4%
Métastase hépatique antérieure à l'immunothérapie						0.79
Oui	65	79.3%	43	81.1%	108	80.0%
Non	17	20.7%	10	18.9%	27	20.0%
Présence de mutation avant l'initiation de l'immunothérapie						0.55
Oui	64	78.0%	39	73.6%	103	76.3%
Non	18	22.0%	14	26.4%	32	23.7%
Statut PD-L1 avant initiation de l'immunothérapie (N=28)						0.71

Négatif	6	33.3%	1	10.0%	7	25%
Positif	12	66.7%	9	90.0%	21	75%

Statut PD-L1 avant initiation de l'immunothérapie (N=21)							0.60
---	--	--	--	--	--	--	------

1-49	3	25.0%	4	44.4%	7	33.3%
>=50	5	41.7%	4	44.4%	9	42.9%
Positif sans autre info	4	33.3%	1	11.1%	5	23.8%

Position de l'immunothérapie							0.045
-------------------------------------	--	--	--	--	--	--	-------

1 ^{ère} ligne	14	17.1%	2	3.8%	16	11.9%
2 ^{ème} ligne	38	46.3%	32	60.4%	70	51.9%
>2 ^{ème} ligne	30	36.6%	19	35.8%	49	36.3%

3. Survie globale

Le suivi médian des patients dans la cohorte est de 18.4 mois (IC95%15.3-22.6).

Parmi les 135 patients de l'étude, 77 cas de décès ont été rapportés. Le tableau ci-dessous décrit le délai médian et la probabilité de survie globale à 6 mois, 12 mois et 18 mois après initiation de l'immunothérapie, pour toute la population et en fonction de la présence ou non de métastase cérébrale.

Tableau 13 Survie globale

Survie globale	Sans Métastase cérébrale N=82	Métastase cérébrale N=53	Global N=135
Nombre de décès	46	31	77
Délai médian	11.2 mois	12.8 mois	12.7 mois
Probabilité à 6 mois	70% (IC95%: 58.2% – 78.9%)	76.3% (IC95%: 62.1% – 85.8%)	72.4% (IC95%: 63.8% – 79.4%)
Probabilité à 12 mois	48.5% (IC95%: 36.3% – 59.6%)	59.5% (IC95%: 44.4% – 71.7%)	53.0% (IC95%: 43.6% – 61.6%)
Probabilité à 18 mois	36.6% (IC95% : 24.6% – 48.7%)	39.1% (IC95% : 24.6% – 53.3%)	37.6% (IC95% : 28.3% – 46.9%)

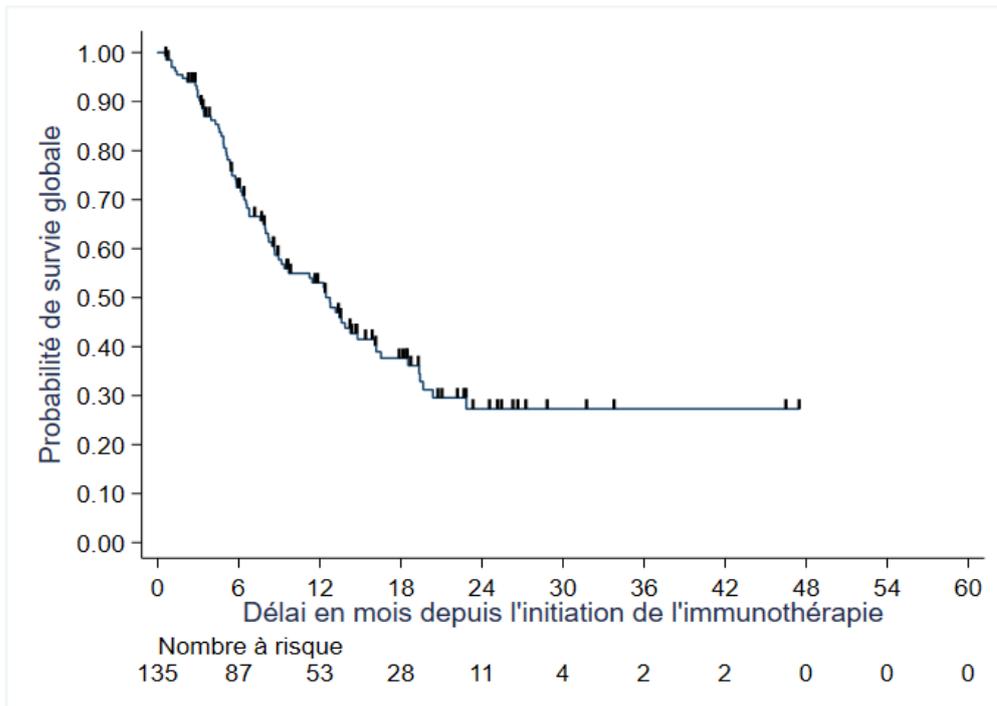


Figure 8 Survie globale sur l'ensemble de la cohorte (N=135)

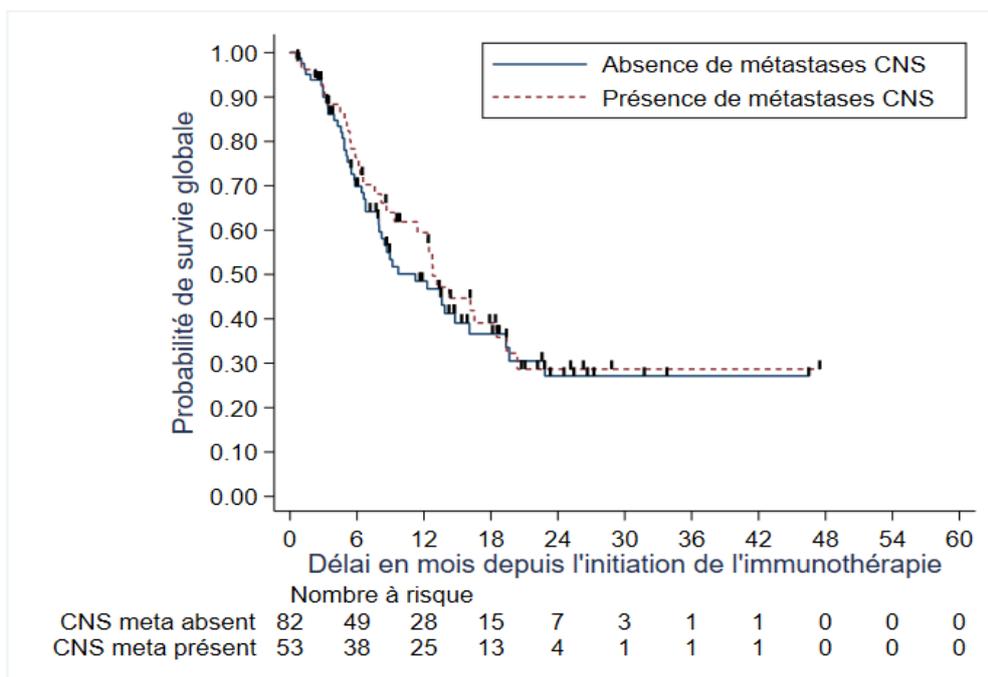


Figure 9 Survie globale selon la présence de métastases cérébrales (N=135)

4. Analyse de sensibilité chez les patients ayant débuté le traitement dans le centre

L'analyse de sensibilité ne considérant que les patients ayant débuté le traitement dans le centre (N=60) a également été réalisée pour prévenir un possible biais de sélection.

Tableau 14 Survie globale après analyse de sensibilité

Survie globale	Sans Métastase cérébrale N=35	Métastase cérébrale N=25	Global N=60
Nombre de décès	22	19	41
Délai médian	11.2 mois	12.3 mois	11.2 mois
Probabilité à 6 mois	75% (IC95%: 57.3% – 87.1%)	70.4% (IC95%: 47.6% – 84.5%)	73.5% (IC95%: 60.0% – 83.0%)
Probabilité à 12 mois	47.5% (IC95%: 29.7% – 63.4%)	51.8% (IC95%: 29.9% – 69.9%)	49.2% (IC95%: 35.4% – 61.2%)
Probabilité à 18 mois	33.6% (IC95% : 17.8% – 50.2%)	23.5% (IC95% : 8.6% – 53.3%)	28.9% (IC95% : 17.2% – 41.6%)

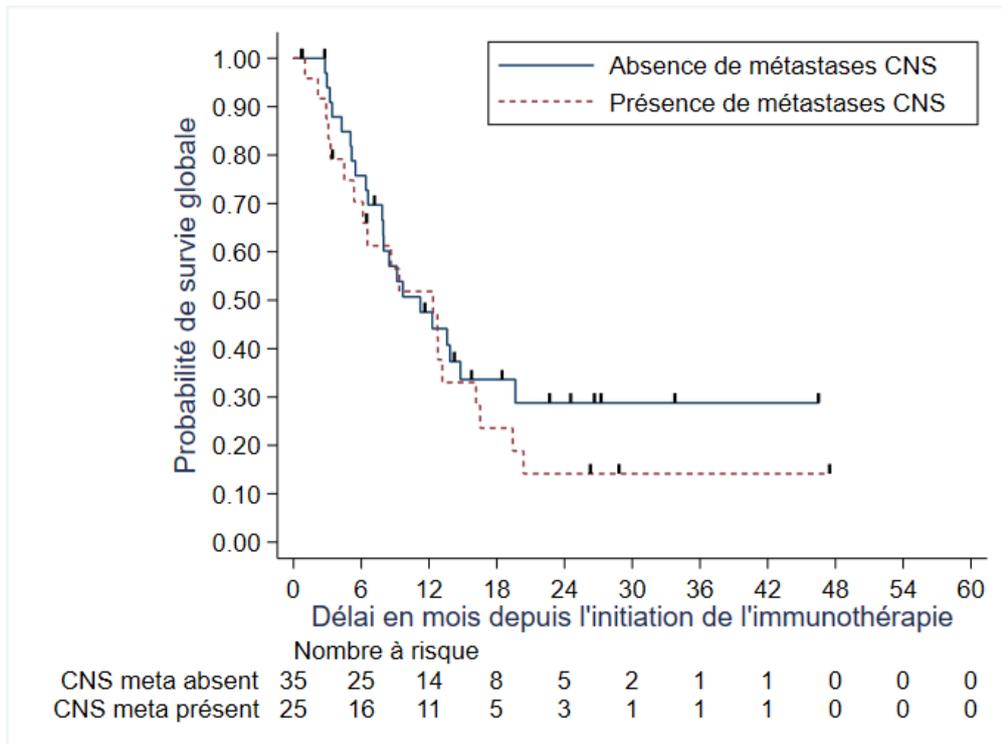


Figure 10 Survie globale après analyse de sensibilité

5. Survie sans progression

Concernant la survie sans progression, on observe 116 événements (77 progressions suivies d'un décès, 39 progressions sans décès à ce jour et 0 décès sans progression) parmi les 135 patients de l'étude. Le tableau ci-dessous décrit le délai médian et la probabilité de survie sans progression à 6 mois, 12 mois et 18 mois après initiation de l'immunothérapie, pour toute la population et en fonction de la présence ou non de métastase cérébrale.

Tableau 15 Survie sans progression

Survie sans progression	Sans Métastase cérébrale N=82	Métastase cérébrale N=53	Global N=135
Nombre d'événements	70	46	116
Délai médian	3.3 mois	3.0 mois	3.3 mois
Probabilité à 6 mois	25.6% (IC95%: 16.4% – 35.7%)	25.7% (IC95%: 14.7% – 38.1%)	25.7% (IC95%: 18.4% – 33.5%)
Probabilité à 12 mois	11.6% (IC95%: 5.5% – 20.0%)	16.9% (IC95%: 7.9% – 28.7%)	13.7% (IC95%: 8.3% – 20.5%)
Probabilité à 18 mois	9.6% (IC95% : 4.1% – 18.0%)	9.0% (IC95% : 2.8% – 20.0%)	9.2% (IC95% : 4.7% – 15.6%)

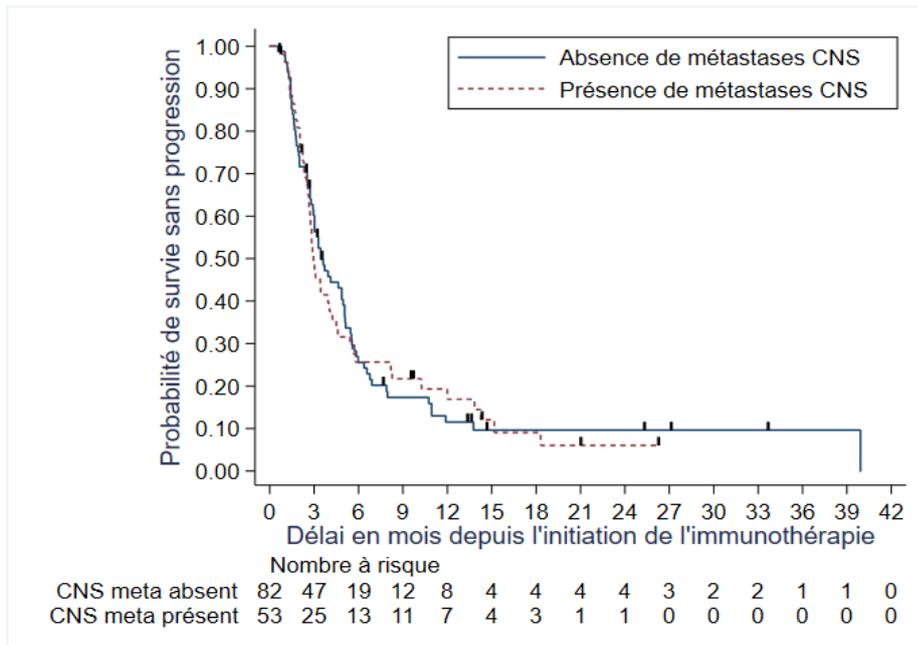


Figure 11 Survie sans progression

6. Facteurs pronostics de survie globale après initiation de l'immunothérapie

L'analyse des facteurs pronostics de survie globale en population globale est présentée dans le tableau ci-dessous. En plus de la prise en compte des patients qui présentaient ou non une métastase cérébrale à l'initiation de l'immunothérapie, plusieurs autres caractéristiques ont été considérées à l'initiation de l'immunothérapie: l'âge, le stade OMS, la consommation de tabac, les antécédents de métastases hépatiques ou la présence de mutation, le statut PD-L1 et la position de l'immunothérapie dans l'histoire oncologique du patient.

L'analyse multivariée a été effectuée en considérant 75 décès observés chez 132 patients.

L'analyse porte sur 132 patients en raison de valeurs manquantes pour le statut tabagique pour 3 patients.

Tableau 16 Analyse multivariée

Caractéristiques	Effectif	HR ajusté	IC95% HR ajusté	Valeur p
Métastase cérébrale				0.65
Oui	81	0.89	(0.55-1.45)	
Non	51	1		
Age à l'initiation de l'immunothérapie (/10 ans)	132	1.24	(0.92-1.66)	0.15
OMS à l'initiation de l'immunothérapie				0.38
Manquants	48	0.94	(0.55-1.61)	
0-1	69	1		
2-3	15	1.59	(0.76-3.34)	
Consommation tabagique				0.37
Oui (ancienne ou actuelle)	122	0.65	(0.25-1.67)	
Non	10	1		
Métastases hépatiques antérieure à l'immunothérapie				0.45
Oui	27	1.26	(0.69-2.29)	
Non	105	1		
Mutation à l'initiation de l'immunothérapie				0.29
Oui	32	1.43	(0.74-2.76)	
Non	100	1		
Statut PD-L1				0.46
Manquant	111	0.59	(0.19-1.77)	
1-49	7	1		
>=50	9	0.24	(0.04-1.37)	
Positif sans autre info	5	0.61	(0.14-2.76)	
Position de l'immunothérapie				0.01
1 ^{ère} ou 2 ^{ème} ligne	85	1		
>2 ^{ème} ligne	47	1.96	(1.17-3.28)	

7. Analyse de sensibilité pour les facteurs pronostics

L'analyse de sensibilité des facteurs pronostics de survie globale réalisée uniquement chez les patients ayant débuté le traitement par immunothérapie dans le centre est présentée dans le tableau ci-dessous. Pour des raisons liées à l'effectif faible des patients ayant débuté le traitement par immunothérapie dans le centre (57 patients, 39 décès), seules les caractéristiques suivantes ont été considérées à l'initiation de l'immunothérapie : la présence de métastase cérébrale, l'âge, le stade OMS, les antécédents de métastase hépatique ou de mutation au moment, et la position de l'immunothérapie dans l'histoire oncologique du patient.

Tableau 17 Analyse de sensibilité des facteurs pronostics

Caractéristiques	Effectif	HR ajusté	IC95% HR ajusté	Valeur p
Métastase cérébrale				0.72
Oui	33	1.13	(0.57-2.23)	
Non	24	1		
Age à l'initiation de l'immunothérapie (/10 ans)	57	1.32	(0.86-2.02)	0.20
OMS à l'initiation de l'immunothérapie				0.09
0-1	47	1		
2-3	10	2.33	(0.87-6.25)	
Métastase hépatique antérieure à l'immunothérapie				0.79
Oui	47	1.15	(0.42-3.16)	
Non	10	1		
Mutation à l'initiation de l'immunothérapie				0.03
Oui	42	2.38	(1.10-5.12)	
Non	15	1		

Position de l'immunothérapie				0.85
1 ^{ère} ou 2 ^{ème} ligne	38	1.08	(0.48-2.47)	
>2 ^{ème} ligne	19	1		

8. Survie globale chez les patients ayant reçu de la radiothérapie

Parmi les 53 patients ayant présenté des métastases cérébrales au moment de l'initiation de l'immunothérapie, 31 cas de décès ont été rapportés. Le tableau ci-dessous décrit le délai médian et la probabilité de survie globale à 6 mois, 12 mois et 18 mois après initiation de l'immunothérapie dans cette population en fonction du traitement par radiothérapie reçu avant l'initiation de l'immunothérapie.

Tableau 18 Survie globale chez les patients ayant reçu de la radiothérapie

Survie globale	Absence de radiothérapie N=23	RT cérébrale stéréotaxique N=20	RT cérébrale in toto N=10	Global N=53
Nombre de décès	16	8	7	31
Délai médian	11.4 mois	Non atteint	14.3 mois	12.8 mois
Probabilité à 6 mois	72% (IC95%: 47.8% – 86.3%)	74.1% (IC95%: 48.5% – 88.3%)	90.0% (IC95%: 47.3% – 98.5%)	76.3% (IC95%: 62.0% – 85.8%)
Probabilité à 12 mois	47.5% (IC95%: 25.4% – 66.7%)	68.8% (IC95%: 43.3% – 84.6%)	70.0% (IC95%: 32.3% – 89.2%)	59.5% (IC95%: 44.5% – 71.7%)
Probabilité à 18 mois	31.6% (IC95% : 13.3% – 52.0%)	51.6% (IC95% : 24.4% – 73.3%)	40.0% (IC95% : 12.3% – 67.0%)	39.0% (IC95% : 24.6% – 53.3%)

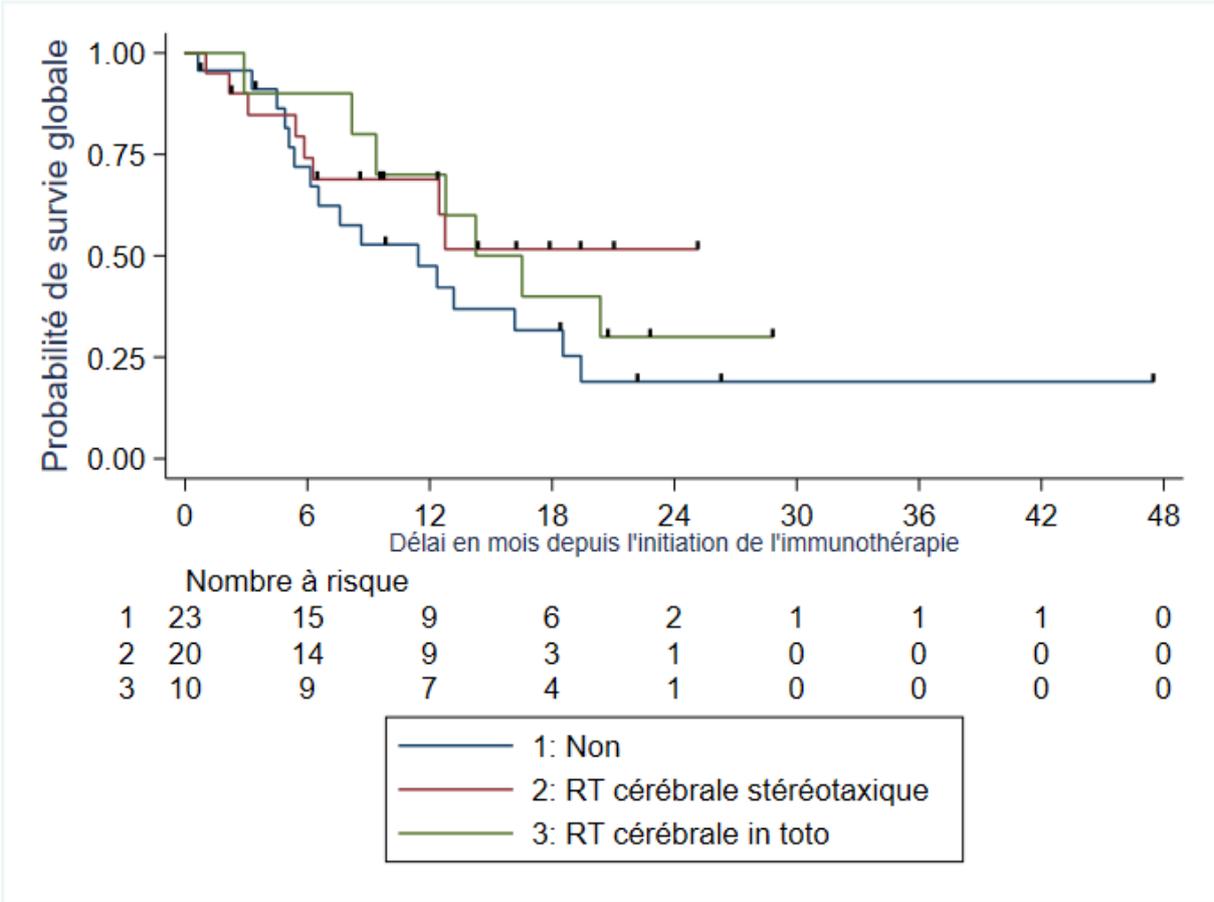


Figure 12 Survie globale chez les patients ayant reçu de la radiothérapie

9. Survie globale en fonction du nombre de métastase cérébrale

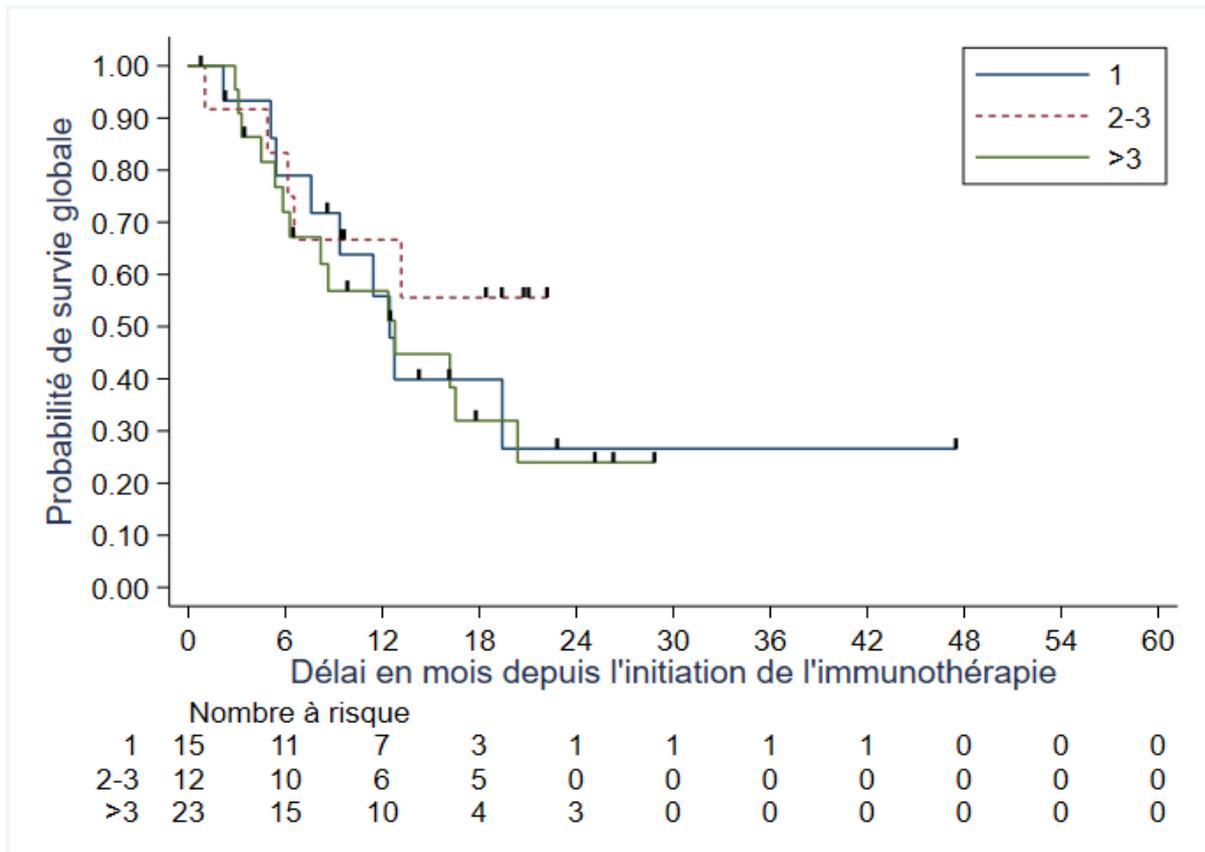


Figure 13 Survie globale en fonction du nombre de métastase cérébrale

DISCUSSION

1. Représentativité de notre population

Notre population semble représentative des patients traités pour un carcinome bronchique non à petites cellules métastatiques au niveau cérébral avec un âge médian de 61.2 ans. 73.3% des patients étaient des hommes (n=99) et 90.4% des patients étaient des fumeurs ou des anciens fumeurs (n=122). 71.9% des patients avaient des adénocarcinomes (n=97) ce qui est un peu plus que dans l'étude de Hendriks et al. où il y en avait 66.4% (63). Le pourcentage était contrebalancé par un nombre plus important de cancers non épidermoïdes et de non adénocarcinomes. 13 tumeurs étaient mutées EGFR. 40% de la population étaient métastatiques d'emblée et parmi eux 38.3% étaient métastatiques au niveau cérébral.

Au moment de l'initiation de l'immunothérapie, 82.4% des patients avaient un bon état général avec un perfomans status (PS) de 0 ou 1. 11 patients avaient un score de 2 (12.9%) et 4 patients ont un score de 3 (4.7%). Le nombre de données manquantes est important pour cette variable. Elle n'a été renseignée que pour 50 patients dans le mois. Dans les études pivots, les patients ayant un perfomans status supérieur à 2 étaient exclus des protocoles. L'étude de Hendricks et al. a inclus 17.8% des patients avec un score égal ou supérieur à 2 ce qui correspond aux résultats de notre étude. L'immunothérapie a plutôt été administrée chez des patients en bon état général et bien sélectionnés dans notre population. Le délai médian entre le diagnostic et le début de l'immunothérapie était de 14 mois.

La plupart des localisations secondaires étaient osseuses pour 42.2% (n=57) des patients puis pulmonaires pour 32.6% (n=44). La présence de métastases hépatiques, facteur pronostic négatif, est retrouvée chez 20% des patients (n=26) de notre étude. Seuls 3 patients se sont vus découvrir des lésions cérébrales, qui étaient asymptomatiques, dans le mois précédent l'initiation de l'immunothérapie.

Comme dans les études pivots, nous retrouvons environ 10% de patients mutés EGFR et 1% de patients dont la tumeur présente une amplification ALK. De manière plus surprenante, le statut PD-L1 n'a été recherché que pour 14.1% des cas (n=28). Ces sous-groupes sont donc peu informatifs car ne concernent qu'un faible effectif. Outre le fait que ce soit un facteur prédictif de la réponse, ce marqueur était nécessaire pour la prescription de pembrolizumab mais pas pour la prescription de nivolumab en deuxième ligne de traitement. 80% des patients (n=108) ont reçu du nivolumab et 88.1% (n=119) ont eu de l'immunothérapie en deuxième ligne ou ultérieurement. Du fait de la première AMM disponible et de possibles habitudes de service, le nivolumab a été plus souvent administré et ne nécessitait pas la recherche de statut PD-L1. L'AMM du pembrolizumab en première ligne date de janvier 2017, rendant la recherche du PD-L1 une pratique quotidienne dans l'objectif de découvrir un taux égal ou supérieur à 50%.

Tous les patients traités en deuxième ligne et plus ont reçu de la chimiothérapie plus ou moins associée à du bévacicumab. Les patients porteurs de tumeur mutée avaient également reçu de la chimiothérapie et au moins un inhibiteur de la tyrosine kinase avant un traitement par immunothérapie.

Le taux d'arrêt du traitement pour toxicité est de 3% dans le cadre de notre étude. Dans l'étude CHECKMATE017 (31) et 057 (32), les taux étaient similaires, respectivement de 3% et 5%.

Les cohortes regroupant des patients avec des métastases cérébrales et sans métastase cérébrale étaient globalement similaires. Il y avait plus de patients avec des carcinomes épidermoïdes dans le groupe MC et l'état général était moins bon. En revanche, le groupe métastase cérébrale semble avoir reçu un peu plus tardivement l'immunothérapie au cours de leur histoire oncologique avec 3.8% des patients bénéficiant de l'immunothérapie en première ligne contre 17.1% dans le groupe sans MC. 60.4% des patients avec MC recevaient l'immunothérapie en deuxième ligne contre 46.3% des patients sans MC.

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence significative en survie globale entre les deux groupes. La médiane est de 12.8 mois dans le groupe avec MC et de 11.2 mois dans le groupe sans MC. La survie à un an est de 48.5% (95%CI 36.3-59.6) dans le groupe avec MC et de 59.5% (95%CI 44.4-71.7) dans le groupe sans MC. Dans la littérature, l'étude la plus robuste est celle de Hendriks et al. (63), la médiane de survie globale était de 8.4 mois dans le groupe MC et de 11.4 mois dans le groupe sans MC. Il existait une différence entre les deux groupes non retrouvée dans notre population. Notre population avec MC avait donc une meilleure survie que dans leur étude et se rapproche de la survie globale de leur cohorte sans MC.

Il est surprenant que la survie globale sous immunothérapie tende à être meilleure chez les patients ayant des MC. Ces patients, même hors étude, restaient très sélectionnés devant les réserves de l'emploi de l'immunothérapie dans leur situation oncologique. Cependant, cela ne suffit pas à expliquer cette tendance. Dans notre population globale, les patients pouvaient avoir reçu leur immunothérapie dans un autre centre et être inclus dans la base ESME lors de leur passage en radiothérapie au COL. Cela sélectionne les patients ayant suffisamment survécu pour avoir eu la possibilité d'être traités au Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC). Les patients avec les maladies les plus agressives n'ont pas été inclus s'ils n'ont pas pu être adressés au centre de lutte et sont décédés avant. Pour limiter ce biais, nous avons étudié la survie globale chez des patients ayant débuté le traitement par immunothérapie au Centre Oscar Lambret. Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes puisque la médiane de survie est de 12.3 mois dans le groupe MC et de 11.2 mois dans le groupe sans MC. La survie globale à un an est de 51.8% (95%CI 29.9-69.9) dans le groupe MC et de 47.5% (95%CI 29.7-63.4) dans le groupe sans MC. Les courbes semblent se séparer après 18 mois mais le faible effectif ne permet pas une interprétation valide.

Les résultats de survie sans progression ne trouvent pas de différence dans les deux groupes. La médiane était de 3.3 mois dans le groupe sans MC et de 3.0 mois dans le groupe avec MC. A un an, le taux de SSP était de 11.6% (95%CI 5.5-20.0) dans le groupe sans MC et de 16.9% (95%CI 7.9-28.7) dans le groupe avec MC. La SSP était plus importante que dans l'étude de Hendriks et al. (63) où elle était 1.7mois et de 2.1 mois dans le groupe avec MC et sans MC respectivement. La durée de survie sans progression correspond à la date de la première évaluation tumorale scannographique

qui se fait environ 3 mois après l'initiation du traitement systémique. Cela correspond aux données habituelles de l'immunothérapie qui retrouvent un bénéfice en survie globale et moins souvent en survie sans progression. Cela s'explique par les durées de réponse prolongée des patients répondeurs.

Pour l'analyse multivariée où nous avons étudié l'âge, le perfomans status, la consommation tabagique, le statut PD-L1, la présence de mutation, la position de la ligne de l'immunothérapie, seule la position de l'immunothérapie est associée à une diminution de la survie globale si le traitement est reçu après la deuxième ligne (HR1.96, 95%CI 1.17-3.28) ($p=0.01$). Cette variable ne ressortait pas que ce soit en SSP ou en SG dans l'étude de Hendriks et al. (63). Cependant un traitement efficace le sera d'autant plus qu'il sera utilisé précocement. Dans l'étude franco-néerlandaise, dans le groupe des patients avec des MC, l'administration de corticothérapie à l'initiation de l'immunothérapie était associée à une diminution de la survie globale (HR2.37, 95%CI 1.54-3.63) ($p<0.0001$) contrairement à des MC stables à l'initiation (HR0.62, 95%CI 0.41-0.93) ($p=0.019$) et un score GPA-lung élevé (HR0.48, 95%CI 0.31-0.72) ($p=0.002$) associé à une augmentation de la survie globale.

Dans l'analyse de sensibilité, aucun facteur ne ressort de manière significative mais l'effectif est faible. On note que le hazard ratio est supérieur à 1 (HR1.13 95%CI 0.57-2.23 ; $p=0.72$) en ce qui concerne la présence de MC alors qu'il était inférieur à 1 dans la population générale (HR0.89 95%CI 0.55-1.45 ; $p=0.65$). Il est nécessaire d'avoir des effectifs de plus grande taille pour conclure.

De la même manière, il est difficile d'interpréter les survies globales des patients selon qu'ils aient reçu de la radiothérapie cérébrale ou non. Il semblerait que les patients ayant reçu de la radiothérapie stéréotaxique aient un bénéfice en survie globale. Les

patients bénéficiant de cette technique ont volume tumorale, au moins, local moins important qui pourrait, en partie, expliquer la meilleure survie.

Tableau 19 Principaux résultats de survie globale pour des patients ayant un CBNPC avec MC ou non

Etudes	Immunothérapie	Effectif MC (n=)	Effectif sans MC (n=)	Survie globale avec MC (en mois)	Survie globale sans MC (en mois)
Goldberg et al. (52)	pembrolizumab	18	NA	7.7	NA
Goldman et al. (55)	Nivolumab	46	NA	8.4	NA
Cortinovis et al. (58)	Nivolumab	37	NA	5.8	7.9
Zhang et al. (59)	Nivolumab	32	41	20.2	14.8
Areses Manrique et al. (60)	Nivolumab	42	159	5.09	14.8
OAK (61)	Atézolizumab	61	NA	16	NA
FIR (62)	Atézolizumab	13	92	6.8	9.3
Hendriks et al (63)	Divers	255	770	8.6	11.4

Tableau 20 Principaux résultats de survie sans progression pour les patients ayant un CBNPC avec MC ou non

Etudes	SSP avec MC (en mois)	SSP sans MC (en mois)	Place de l'immunothérapie
Goldberg et al. (52)	NA	NA	1ère ligne
Goldman et al. (55)	NA	NA	2ème ligne et plus
Cortinovis et al. (58)	4.9	4.2	2ème ligne et plus
Zhang et al. (59)	2.8	4.9	1ère ligne
Areses Manrique et al. (60)	NA	NA	2ème ligne et plus
OAK (61)	NA	NA	2ème ligne et plus
FIR (62)	4.3	3.7	2ème ligne et plus
Hendriks et al (63)	1.7	2.1	Toutes lignes

2. Biais et limites de l'étude

La principale limite de notre étude vient des biais inhérents à son caractère rétrospectif, en particulier les biais de sélection et de suivi. La faible puissance de notre série est également une limite importante.

2.1 Biais de sélection

Tous les patients sélectionnés sont issus de la base de données ESME poumon du Centre Oscar Lambret. Les patients pouvaient être inclus dans le protocole même s'ils ne recevaient pas l'entièreté de leur traitement au Centre de Lutte Contre le Cancer. Il n'y a pas de critère particulier pour être inclus hormis d'avoir un cancer pulmonaire prouvé histologiquement. Tous les patients ont signé un formulaire de consentement pour l'utilisation de leurs données anonymisées. Tous les patients ont dû bénéficier d'une consultation, d'un traitement ou d'une hospitalisation dans un centre de référence excluant tous les patients traités uniquement hors CLCC. Cela peut être moins représentatif de la population générale des patients atteints de CBNPC.

2.2 Données manquantes et imprécisions

Les données manquantes sont inhérentes à une étude rétrospective. Les données démographiques et histologiques étaient bien renseignées. En revanche, il manquait souvent les données comme le perfomans status au moment de l'immunothérapie. Le

dossier des patients n'était inclus que si le nombre de données manquantes était acceptable. Les informations devaient être suffisantes et ceux même dans le courrier des correspondants. Les informations comme la prise de corticoïde, la symptomatologie neurologique et l'absence d'hypertension intra-crânienne devaient être renseignées. De la même manière, nous devions avoir accès aux dates de progression et aux types de progression.

L'une des difficultés a été de classer les événements et les lignes de traitement transmises par l'équipe UNICANCER afin de reconstituer l'histoire oncologique du patient. Tout épisode a été transmis sous forme de fiche que l'on a dû intégrer avant de créer un modèle statistique sur le logiciel STATA. Nous avons dû choisir des délais avec des « cut off » (identiques à ceux utilisés dans les études ayant exploité la base ESME Sein) afin de rattacher certains événements entre eux. Bien que des vérifications aient été faites, des erreurs sont inévitables à l'exploitation de ces données.

De plus, nous ne disposons pas des données biologiques au moment de l'initiation de l'immunothérapie.

2.3 Manque de puissance

Notre étude manque de puissance surtout pour les analyses de sensibilité. Les analyses de sous-groupes sont difficilement interprétables. Nous souhaiterions exploiter la base de données nationales regroupant les informations de 36 centres répartis à travers la France. Cela doit représenter probablement plus de 500 patients

avec des MC sous immunothérapie. Il serait alors possible d'étudier des sous-groupes et notamment l'impact de la corticothérapie. Ici seuls 4 patients étaient sous corticothérapie avant d'initier le traitement.

2.4 GPA lung score

Le Graded Prognostic Assessment est un index pronostic pour les patients ayant des MC. Le score va de 0 à 4 ; 4 étant associé au meilleur pronostic. Il a été défini en fonction du cancer primitif. Dans le cadre des CBNPC, les variables sont l'âge, l'indice de Karnofsky, la présence de métastase extracérébrale et le nombre de métastases cérébrales (5). Il était difficilement applicable dans notre étude sachant que l'état général était souvent manquant et qu'il était pour le plus souvent rendu selon le performans status de l'OMS. La corrélation entre les deux indices est également approximative et source de biais.

3. Perspectives

Ce travail préliminaire a permis de prendre connaissance de la base, de ses limites et de sa richesse. Cela nous a permis de créer les modèles statistiques qui pourront être appliqués sur la base nationale. A terme, la base nationale ESME poumon devrait regrouper les informations de plus de 26 000 patients et plus de 10 000 ont déjà été reportées. Cela constituera la plus grande cohorte de patients avec des CBNPC métastatique au niveau cérébral traités par immunothérapie. Nous devons y avoir

accès en mars 2020 mais dans le contexte de pandémie COVID19, il y a eu un report de la délivrance des données. Il devait y avoir un travail sur la compatibilité des logiciels UNICANCER avec le logiciel STATA qui n'a pu être réalisé. L'objectif sera de réaliser ces analyses statistiques sur cette base nationale dès que nous aurons accès aux données.

A ce jour, nous n'avons pas eu de retour quant à la date exacte à laquelle nous pourrions avoir accès aux données de la base nationale.

Conclusion

Cette étude rétrospective permet une évaluation de la survie globale d'un effectif de patients atteints de CBPNC métastatiques ou non au niveau cérébral et traités par immunothérapie dans les conditions de vie réelle. Sous réserve des limites méthodologiques de notre étude, nous concluons que la présence de métastases cérébrales n'est plus un facteur de mauvais pronostic pour les patients traités par immunothérapie. Cette conclusion demande à être validée sur de plus larges effectifs. Il reste également à déterminer comment incorporer les traitements locaux lorsque ceux-ci sont possibles au niveau cérébral afin d'obtenir les meilleurs résultats en termes de contrôle local et de survie. Il faudra également étudier comment articuler ces stratégies avec les combinaisons de chimiothérapie-immunothérapie qui viennent d'être mises à disposition et qui vont complètement modifier la prise en charge de ces patients métastatiques.

Bibliographie :

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
3. *Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-France-metropolitaine-1989-2013-hemopathies-malignes_2016.pdf*.
4. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. oct 2014;86(1):78-84.
5. 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*. 1 févr 2012;30(4):419-25.
6. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Gonçalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res*. nov 2012;32(11):4655-62.
7. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneaun 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*. 15 juill 2004;22(14):2865-72.
8. *anocéf_referentiel_meta_cerebrales_2018 (1).pdf*.
9. An N, Jing W, Wang H, Li J, Liu Y, Yu J, et al. Risk factors for brain metastases in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Med*. 2018;7(12):6357-64.
10. Hsu F, De Caluwe A, Anderson D, Nichol A, Toriumi T, Ho C. EGFR mutation status on brain metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2016;96:101-7.
11. Hayashi N, Mitsuya K, Nakasu Y, Naito T, Ohka F, Takahashi T. Negative impact of leukoaraiosis on the incidence of brain metastases in patients with lung cancer. *J Neurooncol*. 2017;135(2):299-306.
12. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007. *Thorax*. juin 2013;68(6):551-64.
13. *Diagnosis and pathology/molecular biology | ESMO [Internet]*. [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/Diagnosis-and-pathology-molecular-biology#table-1>
14. Planchard D, Remon J, Nowak F, Soria J-C. Future Genetic/Genomic Biomarker Testing in Non-Small Cell Lung Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2017;37:12-7.

15. Cree IA, Booton R, Cane P, Gosney J, Ibrahim M, Kerr K, et al. PD-L1 testing for lung cancer in the UK: recognizing the challenges for implementation. *Histopathology*. août 2016;69(2):177-86.
16. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 01 2018;29(Suppl 4):iv192-237.
17. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 7 oct 1995;311(7010):899-909.
18. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2008;26(28):4617-25.
19. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 mai 2010;(5):CD007309.
20. Pujol J-L, Barlesi F, Daurès J-P. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer Amst Neth*. mars 2006;51(3):335-45.
21. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 10 janv 2002;346(2):92-8.
22. Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *The Oncologist*. mai 2009;14(5):497-510.
23. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3543-51.
24. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, et al. Pemetrexed plus Platinum as the First-Line Treatment Option for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE [Internet]*. 17 mai 2012 [cité 8 janv 2020];7(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3355109/>
25. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 14 déc 2006;355(24):2542-50.
26. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 2000;18(10):2095-103.
27. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme

- of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond Engl.* 2 avr 2016;387(10026):1415-26.
28. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
 29. El Hage F, Abouzahr-Rifai S, Meslin F, Mami-Chouaib F, Chouaib S. [Immune response and cancer]. *Bull Cancer (Paris).* janv 2008;95(1):57-67.
 30. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT.* 2018;6.
 31. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
 32. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1627-39.
 33. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 9 avr 2016;387(10027):1540-50.
 34. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 2016;375(19):1823-33.
 35. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 21 2017;389(10066):255-65.
 36. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 2017;377(20):1919-29.
 37. Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E, Speranza G, Felip E, Hochmair MJ, et al. KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. *J Clin Oncol.* 20 mai 2019;37(15_suppl):9013-9013.
 38. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2040-51.
 39. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 14 juin 2018;378(24):2288-301.
 40. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup

analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. mai 2019;7(5):387-401.

41. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juill 2019;20(7):924-37.
42. Socinski MA, Rittmeyer A, Shapovalov D, Orlandi F, McCleod M, Soo RA, et al. IMpower131: Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) analysis of a randomised phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel in 1L advanced squamous NSCLC. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2018;29 Suppl 8:viii750-1.
43. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2093-104.
44. Guaitoli G, Baldessari C, Bertolini F, Tomasello C, Cascinu S, Barbieri F. Are we ready to describe response or progression to immunotherapy in lung cancer? *Crit Rev Oncol Hematol*. juin 2019;138:112-9.
45. Fecci PE, Heimberger AB, Sampson JH. Immunotherapy for Primary Brain Tumors: No Longer a Matter of Privilege. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 nov 2014;20(22):5620-9.
46. Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view. *Immunol Today*. déc 1992;13(12):507-12.
47. Berghoff AS, Fuchs E, Ricken G, Mlecnik B, Bindea G, Spanberger T, et al. Density of tumor-infiltrating lymphocytes correlates with extent of brain edema and overall survival time in patients with brain metastases. *Oncoimmunology [Internet]*. 9 juin 2015 [cité 25 mars 2020];5(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4760339/>
48. Cohen JV, Kluger HM. Systemic Immunotherapy for the Treatment of Brain Metastases. *Front Oncol [Internet]*. 9 mars 2016 [cité 25 mars 2020];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4783384/>
49. Arlauckas SP, Garris CS, Kohler RH, Kitaoka M, Cuccarese MF, Yang KS, et al. In vivo imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. *Sci Transl Med [Internet]*. 10 mai 2017 [cité 31 mars 2020];9(389). Disponible sur: <https://stm.sciencemag.org/content/9/389/eaal3604>
50. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureauux J, Berard H, Paillot D, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. nov 2011;22(11):2466-70.
51. Bailon O, Chouahnia K, Augier A, Bouillet T, Billot S, Coman I, et al. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma. *Neuro-Oncol*. avr 2012;14(4):491-5.

52. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. A Phase II trial of pembrolizumab for patients with melanoma or non-small cell lung cancer and untreated brain metastases. *Lancet Oncol.* juill 2016;17(7):976-83.
53. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 01 2019;37(7):537-46.
54. Di M, Zhang L. Pembrolizumab for non-small cell lung cancer with central nervous system metastases: A two-case report. *Thorac Cancer.* févr 2019;10(2):381-5.
55. P2.36: Nivolumab (nivo) in Patients (pts) With Advanced (adv) NSCLC and Central Nervous System (CNS) Metastases (mets): Track: Immunotherapy | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1556086416308164?token=01A8EE94814B438A7DD023E9C9802307513C7D8B0F3899FAF2E95B698888B82EB7546EFD454B6403041B7FB5279F2126>
56. Gauvain C, Vauléon E, Chouaid C, Le Rhun E, Jabot L, Scherpereel A, et al. Intracerebral efficacy and tolerance of nivolumab in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases. *Lung Cancer Amst Neth.* 2018;116:62-6.
57. Dudnik E, Yust-Katz S, Nechushtan H, Goldstein DA, Zer A, Flex D, et al. Intracranial response to nivolumab in NSCLC patients with untreated or progressing CNS metastases. *Lung Cancer Amst Neth.* 2016;98:114-7.
58. Cortinovis D, Chiari R, Catino A, Grossi F, DE Marinis F, Sperandi F, et al. Italian Cohort of the Nivolumab EAP in Squamous NSCLC: Efficacy and Safety in Patients With CNS Metastases. *Anticancer Res.* 2019;39(8):4265-71.
59. Zhang G, Cheng R, Wang H, Zhang Y, Yan X, Li P, et al. Comparable outcomes of nivolumab in patients with advanced NSCLC presenting with or without brain metastases: a retrospective cohort study. *Cancer Immunol Immunother Cll.* 6 janv 2020;
60. Areses Manrique MC, Mosquera Martínez J, García González J, Afonso Afonso FJ, Lázaro Quintela M, Fernández Núñez N, et al. Real world data of nivolumab for previously treated non-small cell lung cancer patients: a Galician lung cancer group clinical experience. *Transl Lung Cancer Res.* juin 2018;7(3):404-15.
61. Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Ponce Aix S, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 1 août 2018;13(8):1156-70.
62. Spigel DR, Chaft JE, Gettinger S, Chao BH, Dirix L, Schmid P, et al. FIR: Efficacy, Safety, and Biomarker Analysis of a Phase II Open-Label Study of Atezolizumab in PD-L1-Selected Patients With NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2018;13(11):1733-42.
63. Hendriks LEL, Henon C, Auclin E, Mezquita L, Ferrara R, Audigier-Valette C, et al. Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2019;14(7):1244-54.

64. Afzal MZ, Dragnev K, Shirai K. A tertiary care cancer center experience with carboplatin and pemetrexed in combination with pembrolizumab in comparison with carboplatin and pemetrexed alone in non-squamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* juin 2018;10(6):3575-84.
65. Chen Y, Zhuang H, Wang J. The rationale and toxicity of combined cranial radiotherapy and immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 4 mars 2020;
66. Hubbeling HG, Schapira EF, Horick NK, Goodwin KEH, Lin JJ, Oh KS, et al. Safety of Combined PD-1 Pathway Inhibition and Intracranial Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2018;13(4):550-8.
67. Ahmed KA, Kim S, Arrington J, Naghavi AO, Dilling TJ, Creelan BC, et al. Outcomes targeting the PD-1/PD-L1 axis in conjunction with stereotactic radiation for patients with non-small cell lung cancer brain metastases. *J Neurooncol.* juin 2017;133(2):331-8.
68. Schapira E, Hubbeling H, Yeap BY, Mehan WA, Shaw AT, Oh K, et al. Improved Overall Survival and Locoregional Disease Control With Concurrent PD-1 Pathway Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Lung Cancer Patients With Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2018;101(3):624-9.
69. Lanier CM, Hughes R, Ahmed T, LeCompte M, Masters AH, Petty WJ, et al. Immunotherapy is associated with improved survival and decreased neurologic death after SRS for brain metastases from lung and melanoma primaries. *Neuro-Oncol Pract.* sept 2019;6(5):402-9.
70. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 23 août 2018;379(8):722-30.

Annexes

ANNEXE 1

Table 2. Clinical classification UICC TNM 8 [79]	
Primary tumour (T)	
TX	Primary tumour cannot be assessed, or tumour proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualised by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ^a
T1	Tumour 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e. not in the main bronchus) ^b
T1mi	Minimally invasive adenocarcinoma ^c
T1a	Tumour 1 cm or less in greatest dimension ^b
T1b	Tumour more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension ^b
T1c	Tumour more than 2 cm but not more than 3 cm in greatest dimension ^b
T2	Tumour more than 3 cm but not more than 5 cm; or tumour with any of the following features ^d -Involves main bronchus regardless of distance to the carina, but without involvement of the carina -Invades visceral pleura -Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region either involving part of or the entire lung
T2a	Tumour more than 3 cm but not more than 4 cm in greatest dimension
T2b	Tumour more than 4 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 5 cm but not more than 7 cm in greatest dimension or one that directly invades any of the following: parietal pleura, chest wall (including superior sulcus tumours) phrenic nerve, parietal pericardium; or separate tumour nodule(s) in the same lobe as the primary
T4	Tumour more than 7 cm or of any size that invades any of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary
Regional lymph nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
Distant metastasis (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe; tumour with pleural or pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion ^e
M1b	Single extrathoracic metastasis in a single organ ^f
M1c	Multiple extrathoracic metastasis in a single or multiple organs
^a Tis includes adenocarcinoma <i>in situ</i> and squamous carcinoma <i>in situ</i> .	
^b The uncommon superficial spreading tumour of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is also classified as T1a.	
^c Solitary adenocarcinoma (not more than 3 cm in greatest dimension), with a predominantly lepidic pattern and not more than 5 mm invasion in greatest dimension in any one focus.	
^d T2 tumours with these features are classified T2a if 4 cm or less, or if size cannot be determined and T2b if greater than 4 cm but not larger than 5 cm.	
^e Most pleural (pericardial) effusions with lung cancer are due to tumour. In a few patients, however, multiple microscopic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumour, and the fluid is non-bloody and is not an exudate. Where these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumour, the effusion should be excluded as a staging descriptor.	
^f This includes involvement of a single non-regional node.	
TNM, tumour, node and metastasis; UICC, Union for International Cancer Control.	
Reprinted from [79] with permission from John Wiley & Sons, Inc.	

ANNEXE 2

Table 3. Staging and stage grouping UICC TNM 8 [79]			
Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stage IA2	T1b	N0	M0
Stage IA3	T1c	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T1a-c T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a-c T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stage IIIB	T1a-c T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Stage IIIC	T3, T4	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1
Stage IVA	Any T	Any N	M1a, M1b
Stage IVB	Any T	Any N	M1c

TNM, tumour, node and metastasis; UICC, Union for International Cancer Control.
Reprinted from [79] with permission from John Wiley & Sons, Inc.

ANNEXE 3

GPA lung score

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

AUTEUR : Nom : Majeste-Lassalle

Prénom : Christophe

Date de soutenance : 09 juin 2020

Titre de la thèse : Immunothérapie dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules métastatiques au niveau cérébral : exploitation de la base de données locale ESME poumon

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

DES + spécialité : Oncologie médicale

Mots-clés : immunothérapie, métastase cérébrale, cancer bronchique non à petites cellules

Résumé : Introduction : La prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques a profondément été modifiée ces dernières années avec l'avènement de l'immunothérapie qui est, aujourd'hui, un traitement standard. Les études « pivot » ont exclu les patients avec des métastases cérébrales or il s'agit d'un site métastatique très fréquent pour les cancers pulmonaires. C'est également un facteur pronostic péjoratif. L'objectif de cette étude rétrospective est d'étudier la survie globale, la survie sans progression et les facteurs pronostics chez les patients traités par immunothérapie pour un carcinome bronchique non à petites cellules, « en vie réelle ». **Matériel et méthode :** L'étude est non interventionnelle, rétrospective, monocentrique du Centre Oscar Lambret comparant les patients avec ou sans métastases cérébrales. Nous avons exploité la base de données locale ESME (Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique) poumon recueillant tous les patients venus au centre entre 2017 et 2018. **Résultats :** 135 patients ont reçu un traitement par immunothérapie entre le 14/11/2014 et le 16/05/2019. 53 patients (39%) avaient des métastases cérébrales (MC) et 82 n'en avaient pas. Les caractéristiques des deux groupes étaient similaires. La médiane de survie globale était de 11.2 mois dans le groupe sans MC et de 12.8 mois dans le groupe avec MC. Le taux de survie à un an était de 48.5% (95%CI 36.3-59.6) dans le groupe sans MC et de 59.5% (95%CI 44.4-71.7) dans le groupe avec MC. Le taux de survie à un an des patients ayant réalisés leur traitement par immunothérapie au Centre Oscar Lambret était de 47.5% (95%CI 29.7-63.4) dans le groupe sans MC et de 51.8% (95%CI 29.9-69.9) dans le groupe avec MC. La médiane de survie sans progression était de 3.3 mois dans le groupe sans MC et de 3.0 mois dans le groupe avec MC. Aucun facteur ne ressortait de manière significative en analyse multivariée. **Conclusion :** Il n'existe pas de différence significative de survie globale ou de survie sans progression entre les patients ayant des métastases cérébrales et ceux qui n'en ont pas lorsqu'ils sont traités par immunothérapie. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs pronostics.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas Penel

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Arnaud Scherpereel

Monsieur le Docteur David Pasquier

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Éric Dansin