



ANNEE 2021

THÈSE
Pour le DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement
Le 7 avril 2021 à Poitiers
Par Elodie HIRIGOYEN
Née le 29/04/1993

**Epidémiologie et pronostic
des métastases cérébrales au cours de l'évolution
des cancers bronchiques non à petites cellules**

Composition du jury

Président : Monsieur le Professeur Nicolas ISAMBERT

Membres :
Madame le Docteur Clotilde DELDYCKE
Monsieur le Docteur Antoine BERGER
Monsieur le Docteur Serge MILIN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Anthony JONCOUR

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHOTYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en disponibilité**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGORD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation

- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie (**retraite 01/03/2021**)
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique (**en mission 2020/21**)
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie (**en cours d'intégration PH**)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (**en mission 1 an à/c nov.2020**)
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 1 an**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

Merci **Anthony** pour ton enthousiasme, tes encouragements, ta disponibilité et tes précieux conseils tout au long de ce travail. Je pense que rares sont les directeurs de thèse qui notent leurs idées sur un post-it dès qu'ils entendent les premières notes du réveil le matin !

Merci au **Pr ISAMBERT** de présider ce jury de thèse. Merci pour votre confiance et votre soutien dans l'ensemble de mes projets.

Merci aux **Dr Clotilde DELDYCKE**, **Dr Antoine BERGER** et **Dr Serge MILIN** d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Que j'ai eu l'occasion de travailler auprès de vous ou non pendant mon internat, votre investissement au quotidien et votre travail sont pour moi des modèles à suivre.

Merci au **Dr José TORREGROSA** pour sa précieuse participation à l'étape des statistiques.

Merci à Annick et Paulette pour leur relecture de ce travail. Merci à Clotilde pour son avis et ses conseils.

Merci **aux médecins du PRC**, pour n'en citer que certains, Camille Evrard, Marjorie Hirsch, Armelle Pillet, Karine Mouhmouh, Fardeen Emambux, Nadia Raban, Patrick Bouchaert, Aurélie Ferru, Grégory Blanc, Nicolas Ceveau, Virginie Chabrun, Emmanuelle Gauthier, l'apprentissage de l'oncologie à vos côtés est un plaisir, je ne saurai oublier votre accompagnement dans l'apprentissage du médecin que je suis en train de devenir.

Merci **Jérôme** pour ton aide lors de ma première année de médecine. Nous rions encore aujourd'hui des dimanches matin te voyant arriver à la maison, ton squelette sous le bras, pour mes révisions intensives des cours d'anatomie. Ça a payé !!

Merci à **mes co-internes** d'oncologie et de radiothérapie, les années d'internat passées au PRC auprès de vous ne seront que de beaux souvenirs, je vous souhaite à tous le meilleur. Paul et Clémence je suis fière de partager notre promotion 2017.

Merci à mes co-internes d'anapath, Agathe, Caroline, Kahina, Yusuf, Ivan(s), Hugo et Yacine pour votre soutien et vos encouragements pendant les mois d'écriture de ce travail, et pour votre intarissable bonne humeur ! Mention spéciale pour la relecture d'Agathe et Ivan(s).

Merci à **mes amis**, Tatiana, Morgane, Marjolaine, Ebru, Xavier, Pierrick, Adrien, Clément, pour ces années de faculté, mémorables, inoubliables, pour tous les moments que nous partageons encore et ceux que nous partagerons, pour longtemps je l'espère. Je vous attends tous à Tahiti pour notre prochaine aventure !!

Merci à Hortense et Justine pour les bons moments passés ensemble et nos lundi-terrasses, merci à Jeanne pour nos années de colocation.

Merci à **ma famille** pour son soutien et ses encouragements depuis toujours, mes grands-mères, celle ici et celle là-haut, Laurence, Paulette, Elisa et Damien, et ceux plus loin mais que je n'oublie pas.

Merci aux amis de la famille, qui sont en fait la famille, Gilles et Mariangela, Paul et Anna, Annick et Bruno, Elise et Vincent, j'apprécie chaque moment passé avec vous, vous m'avez vu grandir et devenir celle que je suis aujourd'hui avec beaucoup de bienveillance, merci.

Merci à **mes parents**, qui ont toujours cru en moi et m'ont laissé toute la liberté de faire et d'aller où bon me semblait. Vous m'avez transmis le goût de l'effort. Votre investissement hors norme dans votre travail et dans tout ce que vous entreprenez, la bienveillance dont vous faites preuve au quotidien et le couple que vous formez sont des exemples que je m'efforce de suivre. J'espère vous ressembler.

Enfin merci à l'amour de ma vie, **Jean-Baptiste**. Je serai éternellement reconnaissante envers la vie de t'avoir mis sur mon chemin. Tu fais de moi une femme heureuse et comblée. Ta force et ton optimisme sont un modèle. Je suis fière de devenir ta femme et je suis impatiente de m'envoler avec toi pour notre prochaine aventure !! Je t'aime.

Table des matières

I.	Introduction.....	1
A.	Cancer bronchique : généralités.....	1
1.	Épidémiologie et facteurs de risque	1
2.	Modalités diagnostiques et bilan d'extension.....	2
3.	Classification histologique et addiction oncogénique.....	3
4.	Classification TNM	5
B.	Cancer bronchique non à petites cellules au stade métastatique	5
1.	Épidémiologie.....	5
2.	Pronostic	5
3.	Traitements systémiques	5
C.	Localisations secondaires au système nerveux central (SNC) des cancers bronchiques non à petites cellules.....	7
1.	Épidémiologie.....	7
2.	Physiopathologie	7
3.	Circonstances diagnostiques	9
4.	Caractéristiques radiologiques.....	10
5.	Prise en charge des métastases cérébrales	13
II.	Problématique	16
III.	Objectifs de l'étude.....	16
IV.	Matériel et méthode.....	17
A.	Type d'étude	17
B.	Critères d'éligibilité.....	17
C.	Recueil de données	18
D.	Critère de jugement principal.....	19
E.	Critères de jugement secondaires	19
F.	Définitions	19

1. Synchrones / métachrones	19
2. Diagnostic direct ou indirect de métastase	19
3. Décès sans événement cérébral.....	20
G. Analyses statistiques	20
V. Résultats	21
A. Caractéristiques de la population	21
B. Épidémiologie et caractéristiques de l'atteinte cérébrale.....	25
C. Prise en charge de première intention de l'atteinte cérébrale secondaire	27
D. Pronostic de l'atteinte cérébrale :	29
1. Survie sans progression cérébrale.....	29
2. Survie sans progression.....	30
3. Survie globale	31
VI. Discussion	32
A. Analyse des résultats.....	32
B. Limites de l'étude	36
C. Vers une évolution des pratiques ?	36
VII. Conclusion.....	40
VIII. Annexes	41
IX. Bibliographie.....	45

Liste des abréviations :

ADC : coefficient apparent de diffusion

ADK : adénocarcinome

ALK : anaplastic lymphoma kinase

ASCO : american society of clinical oncology

BHE : barrière hémato encéphalique

BRAF : v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CE : carcinome épidermoïde

CNI : rapport choline/NAA

EGFR : epidermal growth factor receptor

HER 2 : human epidermal growth factor receptor 2

HR : hazard ratio

IARC : agence internationale de recherche contre le cancer

IHC : immunohistochimie

IRM : imagerie par résonance magnétique

KRAS : kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LPSNC : lymphome primitif du SNC

MEK : mitogen-activated protein kinase kinase

NAA : n-acétyl aspartate

NEJM : New England Journal of Medicine

NOS : not otherwise specified

NTRK1 : neurotrophic tyrosine receptor kinase 1

PD-L1 : programmed death ligand 1

PIK3Ca : phosphatidylinositol 3-kinase

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

ROS1 : repressor of silencing 1

SG : survie globale

SNC : système nerveux central

SSPc : survie sans progression cérébrale

SSP : survie sans progression

TEP-scanner : tomographie par émission de positons couplée à un scanner

TGHG : tumeur gliale de haut grade

TKI : inhibiteur de tyrosine kinase

TPS : tumor proportion score

TTF1 : thyroid transcription factor-1

VSCr : volume sanguin cérébral relatif

I. Introduction

A. Cancer bronchique : généralités

1. Épidémiologie et facteurs de risque

En 2018, dans le monde, on estimait à 18.1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et à 9.6 millions le nombre de décès par cancer. Selon le rapport de l'agence internationale de recherche contre le cancer (IARC) 2018, les cancers les plus fréquents étaient le cancer bronchique, le cancer du sein et le cancer colorectal. Le cancer bronchique était également celui avec la mortalité la plus importante (1).

En France, en 2018, le cancer bronchique était le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme (31 000 nouveaux cas) après le cancer de la prostate et le troisième cancer le plus fréquent chez la femme (15 000 nouveaux cas) après le cancer du sein et le cancer colorectal. Concernant la mortalité par cancer, il occupait la première place chez l'homme (23 000 décès en 2018) et la deuxième place chez la femme (10 000 décès en 2018, derrière le cancer du sein qui atteignait les 12 000 décès). (Données santé publique France).

Une évolution inégale de l'incidence du cancer bronchique entre les sexes a été constatée ces dernières décennies. La hausse de l'incidence plus marquée chez les femmes est essentiellement expliquée par l'augmentation de la consommation de tabac, contrastant avec la stabilisation voire la diminution de cette consommation chez les hommes (2–4).

Le tabagisme est le principal facteur de risque de développer un cancer broncho-pulmonaire. A l'échelle européenne, il est à l'origine de 90% des cas de cancer du poumon chez les hommes et de 80% des cas chez les femmes (5,6). La relation dose-effet entre la consommation de tabac et le développement d'un cancer broncho-pulmonaire est établie. Le paramètre le plus significatif est la durée du tabagisme (7). Un individu exposé toute sa vie a 20 à 30 fois plus de risque de

développer un cancer bronchique qu'un non-fumeur (6). Ce risque diminue progressivement à l'arrêt complet du tabac et la courbe de survie se rapproche de celle d'un non-fumeur en cas d'arrêt précoce (7).

La consommation de cannabis est un autre facteur de risque reconnu. Le risque de développer un cancer bronchique est augmenté de 8% par joint-année (après ajustement sur les facteurs confondants incluant le tabac) et de 7% par paquet-année (après ajustement sur les facteurs confondants incluant le cannabis) (8). La consommation d'un joint de cannabis équivaldrait à la consommation de trois à quatre cigarettes (9).

La cigarette électronique, dont l'utilisation est de plus en plus répandue, dégage une fumée contenant des toxiques cancérigènes présents dans les cigarettes (métaux lourds, hydrocarbures aromatiques polycycliques) à des concentrations moins élevées. L'imputabilité de la cigarette électronique dans le cancer du bronchique n'est pas établie (10).

2. Modalités diagnostiques et bilan d'extension

Un cancer broncho-pulmonaire peut être suspecté devant des signes généraux (altération de l'état général, asthénie, perte de poids), des symptômes respiratoires (toux, dyspnée, hémoptysies), ou des symptômes en lien avec des localisations secondaires (douleur, manifestations neurologiques...).

La radiographie thoracique est régulièrement prescrite en ville par le médecin généraliste comme examen de débrouillage devant une symptomatologie respiratoire. Cet examen peut être complété par un scanner thoracique dont la sensibilité varie dans la littérature entre 80 et 100% et la spécificité entre 28 et 100% (Note de cadrage de l'HAS 2014)

Le bilan d'extension doit comprendre au minimum un scanner thoraco-abdominal. Pour confirmer la pertinence d'un traitement local, le TEP-scanner (tomographie par émission de positons couplée à un scanner) permettra d'apprécier l'atteinte loco-régionale et l'existence ou non d'une dissémination métastatique. Une imagerie cérébrale (IRM ou scanner injecté) est également recommandée (11).

Le diagnostic de certitude est histologique. Les biopsies peuvent être dirigées soit sur la tumeur primitive, avec des modalités techniques (biopsies bronchiques, transbronchiques ou transpariétales) déterminées par la topographie tumorale, soit sur une localisation secondaire.

3. Classification histologique et addiction oncogénique

Parmi les cancers broncho-pulmonaires, 85% sont des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (12). Ces derniers peuvent être séparés en trois principaux groupes : les adénocarcinomes (40 à 50% des cas de CBNPC), les carcinomes malpighiens ou épidermoïdes (20 à 30% des cas) et les carcinomes à grandes cellules (10 à 20% des cas) (13).

L'adénocarcinome (ADK) est le type histologique le plus fréquent avec une localisation préférentiellement périphérique. En microscopie optique son architecture peut être de type glandulaire, papillaire, micro-papillaire, lésionné ou une association de ces dernières. Il a la particularité de pouvoir être mucosécrétant. En immunohistochimie (IHC), TTF1 (thyroid transcription factor-1) est exprimé dans 80% des cas, lui conférant une faible valeur prédictive négative. Il est également exprimé dans d'autres types de cancers (thyroïde, colon), ne lui permettant pas d'être un marqueur spécifique.

Le carcinome épidermoïde (CE) est de localisation préférentiellement proximale, pouvant être péri ou endo-bronchique. En microscopie optique il peut être kératinisant ou non kératinisant. On le reconnaît par ses jonctions intercellulaires et sa capacité à produire de la kératine. En IHC il exprime des marqueurs de différenciation malpighienne, comme P40. Son association avec la consommation de tabac est extrêmement forte.

Lorsque l'analyse anatomopathologique d'une biopsie de CBNPC ne permet pas de le classer dans l'une de ces deux catégories, la désignation carcinome non à petites cellules NOS (not otherwise specified) lui sera attribuée. Sur pièce opératoire, le diagnostic de carcinome à grandes cellules sera validé après avoir éliminé un carcinome épidermoïde, un adénocarcinome et une tumeur neuroendocrine en histologie standard et en immunohistochimie.

Au stade métastatique, l'analyse histologique est complétée par des analyses thérapeutiques en immunohistochimie et en biologie moléculaire.

La recherche d'expression de PD-L1 (programmed death ligand 1) par les cellules tumorales est réalisée pour tous les types histologiques. Le statut PD-L1 est déterminé en immunohistochimie selon des tests standardisés et adaptés à l'automate disponible au laboratoire. Dans les CBNPC le score TPS (tumor proportion score) est utilisé pour déterminer le niveau d'expression du PD-L1 par les cellules tumorales. Il se calcule de la façon suivante (14) :

$$\text{TPS} = \frac{\text{Nombre de cellules tumorales positives au PDL1}}{\text{Nombre total de cellules tumorales}} \times 100$$

Une addiction oncogénique est une mutation survenant au sein d'une cellule tumorale la rendant dépendante de l'activation d'une voie de signalisation cellulaire. Dans le cadre des CBNPC, on parle actuellement d'addiction oncogénique en présence d'une mutation activatrice de l'*EGFR* (epidermal growth factor receptor) ou d'un réarrangement de *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) ou de *ROS1* (repressor of silencing1). La recherche d'une addiction oncogénique est systématique pour les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules. Elle peut être réalisée à la demande du clinicien dans les cas de carcinome épidermoïde du patient jeune et non-fumeur. Des recherches de mutations sur les gènes *BRAF* (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), *HER 2* (human epidermal growth factor receptor 2), *KRAS* (kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), *PIK3Ca* (phosphatidylinositol 3-kinase), *MEK* (Mitogen-activated protein kinase kinase), *NTRK1* (neurotrophic tyrosine receptor kinase 1) peuvent être demandées de façon pertinente en cas d'éligibilité potentielle à un essai thérapeutique évaluant une molécule ciblant l'une de ces altérations (12). Une mutation activatrice de l'*EGFR* et une expression des protéines ALK et ROS1 sont identifiées respectivement chez 10-20%, 3-5% et 1-4% des patients (12).

4. Classification TNM

La classification TNM définit l'extension locale (T), régionale (N) et à distance (M) (**annexe 1**) de la tumeur primitive permettant d'orienter la stratégie thérapeutique.

B. Cancer bronchique non à petites cellules au stade métastatique

1. Épidémiologie

Parmi les nouveaux cas de CBNPC diagnostiqués chaque année en France, 45 à 58% sont métastatiques (stade IV) au diagnostic (15,16).

Les sites métastatiques les plus fréquemment rapportés dans la littérature sont l'os (35%), le poumon (32%), le système nerveux central (28 à 47%), la glande surrénale (15%), le foie (13 à 22 %) et les ganglions extra-thoraciques (10%) (15,17).

2. Pronostic

La médiane de survie d'un CBNPC métastatique traité varie de 15,9 à 57,4 mois (18–25) selon le type histologique et la présence ou non d'une addiction oncogénique. Historiquement la médiane de survie d'un CBNPC avec métastase cérébrale en l'absence de tout traitement spécifique était de 30 jours (26). Les facteurs pronostiques identifiés sont l'âge, l'état général, l'envahissement ganglionnaire au diagnostic et la prise en charge par traitement anti-tumoral spécifique (27).

3. Traitements systémiques

La chimiothérapie n'est plus la seule thérapeutique en situation métastatique. L'arsenal thérapeutique s'est étoffé ces dix dernières années avec l'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie.

Un traitement par immunothérapie permet de restaurer une réponse immunitaire efficace envers les cellules tumorales. La présence d'une expression de

PD-L1 à la surface de la cellule tumorale permet sa liaison au PD-1, antigène présent à la surface des lymphocytes T, engendrant un rétrocontrôle négatif de l'immunité. L'utilisation d'inhibiteurs de checkpoint immunitaire, tels que les anti PD-1 ou les anti PD-L1, permet de lever ce frein et de restaurer une réponse immunitaire efficace (28). Une thérapie ciblée est un traitement ciblant spécifiquement une voie de signalisation cellulaire dans le but de l'inactiver et de provoquer la mort de la cellule cancéreuse.

Le diagnostic histologique de carcinome non épidermoïde impose la recherche en immunohistochimie ou en biologie moléculaire d'une addiction oncogénique et la détermination du statut PD-L1. En cas de cible actionnable identifiée, une thérapie ciblée par inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) est indiquée en première intention (22–25). Dans le cas inverse, la première ligne métastatique repose sur un doublet de chimiothérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) au pemetrexed, combiné à une immunothérapie anti PD-1 (pembrolizumab). Au terme de 4 cycles, en cas de contrôle de la maladie, un traitement d'entretien par pembrolizumab et pemetrexed est maintenu jusqu'à progression tumorale, toxicité limitante ou pour une durée de deux ans (18).

La stratégie thérapeutique en première ligne des carcinomes épidermoïdes repose sur l'association d'un doublet de chimiothérapie par carboplatine – paclitaxel et d'une immunothérapie anti PD-1 (pembrolizumab). Au terme de 4 cycles, en cas de contrôle de la maladie, un traitement d'entretien par pembrolizumab est maintenu jusqu'à progression tumorale, toxicité limitante ou pour une durée de deux ans (19,20).

Les patients avec une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ et ne pouvant recevoir de chimiothérapie peuvent bénéficier d'une monothérapie par immunothérapie en cas de cinétique évolutive lente et/ou en l'absence de lésions menaçantes (12,29).

Un récapitulatif des thérapies ciblées et immunothérapies disponibles avec leurs indications selon le libellé d'AMM est disponible dans l'**annexe 2**.

C. Localisations secondaires au système nerveux central (SNC) des cancers bronchiques non à petites cellules

1. Épidémiologie

Parmi les patients atteints de cancer, toute histologie confondue, 20 à 40% vont développer des métastases cérébrales au cours de leur maladie (30). En France, on compte 30 000 nouveaux cas de métastases cérébrales par an (31). Les cancers primitifs les plus pourvoyeurs de métastases cérébrales sont les cancers bronchiques, du sein et le mélanome (32).

Selon les études, jusqu'à 50% des patients atteints de CBNPC vont développer des métastases cérébrales au cours de l'évolution de leur maladie (30,31,33), faisant du système nerveux central un des sites métastatiques les plus fréquents dans le cancer bronchique. Les principaux facteurs de risque de développer une atteinte cérébrale chez les patients atteints de CBNPC sont le stade au diagnostic, étroitement lié à la classification TNM (T4 et N2-3), le type histologique (l'adénocarcinome est plus pourvoyeur de localisations cérébrales que le carcinome épidermoïde) et l'âge inférieur à 62 ans au diagnostic (34).

Les localisations secondaires encéphaliques peuvent survenir dans toutes les régions cérébrales. Elles sont plus fréquentes dans les régions richement vascularisées et à la jonction zone blanche – zone grise. Parmi les métastases cérébrales émaillant l'évolution de CBNPC, 80% sont sus-tentorielles et 15 à 56% sous-tentorielles. A l'étage sus-tentorial les lobes les plus fréquemment atteints sont le lobe pariétal et le lobe frontal. Dans 21,2 à 50% des cas, l'atteinte métastatique cérébrale est unifocale, il s'agit d'une localisation cérébelleuse dans 35% des cas (35,36).

2. Physiopathologie

Le développement de métastases à distance résulte d'une succession d'évènements. Tous ces évènements ne sont pas encore bien compris, ni même connus, en particulier les phénomènes expliquant le tropisme des cellules cancéreuses pour certains organes.

Initialement, pour permettre le développement de métastases, des cellules de la tumeur primitive doivent se détacher de cette dernière et par un processus d'intravasation pénétrer dans les circulations sanguine et lymphatique permettant deux types de dissémination : hématogène et lymphatique. Suivant un phénomène inverse d'extravasation, elles peuvent sortir de la circulation et investir un nouvel organe, se multiplier et ainsi y développer une lésion secondaire. La réussite de ce procédé n'est possible que grâce à des capacités acquises par les cellules tumorales. Elles doivent être capables, entre autres, de dégrader la matrice extra-cellulaire, d'échapper au système immunitaire, de survivre et de se multiplier dans un environnement nouveau et inconnu. Ces capacités sont soit acquises de novo, soit la résultante d'une réactivation de capacités présentes au cours de l'embryogénèse.

Ces caractéristiques seraient acquises par les cellules tumorales progressivement au cours de l'histoire de la maladie et résulteraient d'une succession de mutations indépendantes les unes des autres (37). Ainsi plus le taux de mutation est élevé, plus le risque de développer des métastases est important. Un volume tumoral important est un autre facteur de risque de développer des métastases, en raison du grand nombre de cellules tumorales (38).

Au fil de l'acquisition des mutations au sein de la tumeur primitive, on assiste au développement de différents sous-clones tumoraux dont certains pourront être à l'origine d'une dissémination métastatique. Ces acquisitions ne sont pas nécessairement tardives dans l'histoire de la maladie comme le suggère le modèle de la dissémination précoce. En effet, dans certains cas de figure, des cellules tumorales pourraient circuler avant même que la maladie primitive ne soit cliniquement détectable (39).

D'après le rationnel précédemment décrit, les métastases auront les mêmes mutations que la tumeur primitive. Cependant les métastases peuvent évoluer pour leur propre compte. Ainsi, il est possible de retrouver des mutations au sein des cellules cancéreuses métastatiques n'existant pas dans la tumeur primitive (40).

Pour le système nerveux central il s'agit d'une dissémination hématogène. Le tropisme des cancers du poumon pour le cerveau est mal connu. Cependant on suppose que le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) par les cellules tumorales circulantes et leur implantation dans le tissu cérébral nécessitent une interaction avec la BHE et les cellules de l'environnement cérébral, notamment les

cellules gliales. Certains facteurs chémoattracteurs pourraient être à l'origine de ce tropisme cérébral. En effet ces interactions seraient favorisées par des chimiokines spécifiques présentes à la surface des cellules tumorales circulantes, correspondant à celles exprimées par les cellules du tissu cérébral (41).

Quel que soit le mécanisme de formation de la métastase cérébrale, la néoangiogenèse est indispensable à son développement (41).

3. Circonstances diagnostiques

Les métastases cérébrales sont asymptomatiques au diagnostic dans 60 à 75% des cas (36). Parmi les symptômes, les céphalées sont fréquentes (49% des cas), souvent matinales, avec parfois des manifestations d'hypertension intracrânienne associées comme des nausées et / ou des vomissements en jet. Les déficits sensitifs ou moteurs focaux (30%), les troubles cognitifs, du langage ou visuels (32%), l'ataxie par atteinte cérébelleuse (21%) ou l'apparition de crises comitiales partielles ou généralisées, sont liés à la localisation de la ou des atteinte(s) cérébrale(s) secondaire(s) (42).

Le diagnostic peut être direct (analyse histologique de la métastase suite à une biopsie ou exérèse chirurgicale) ou indirect (absence de preuve histologique mais faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et anamnestiques).

En cas de diagnostic direct, l'analyse anatomopathologique permet d'éliminer un primitif cérébral ou la localisation secondaire d'un autre primitif extra-crânien. En microscopie optique, l'architecture de la métastase est similaire à l'architecture du primitif pulmonaire. L'immunohistochimie permettra d'affiner le diagnostic avec la recherche d'expression de TTF1 et P40. Ainsi une métastase d'un carcinome épidermoïde aura plutôt un profil TTF1 -, P40 + alors qu'une métastase d'un adénocarcinome sera préférentiellement TTF1 + et P40 -. Attention cependant, à l'image du tissu pulmonaire, 20% des métastases d'adénocarcinome pulmonaire peuvent être TTF1 négatives.

4. Caractéristiques radiologiques

Le scanner et l'IRM sont les deux examens radiologiques pratiqués en routine dans le cadre du diagnostic, de l'évaluation et de la surveillance des métastases cérébrales (11).

En l'absence de remaniement hémorragique, le scanner identifie des lésions spontanément hypo, iso ou hyperdenses en comparaison au parenchyme sain (43). Elles se rehaussent après l'injection de produit de contraste iodé et peuvent être associées à un œdème vasogénique. La présence de calcifications est rare et doit faire discuter un diagnostic différentiel. Le scanner cérébral doit être réalisé en cas d'impossibilité ou de contre-indication à la réalisation d'une IRM. Les séquences scanner avec injection sont plus sensibles pour la détection des métastases que l'IRM non injectée (44).

L'IRM conventionnelle avec injection de gadolinium est un examen sensible pour le diagnostic de métastases cérébrales. La prévalence diagnostique de localisations secondaires du SNC, tous cancers confondus, est de 24% avec l'IRM contre 10% pour le scanner (45). Elle permet une meilleure caractérisation lésionnelle et la recherche de lésion(s) concomitante(s) non détectée(s) au scanner. Les lésions secondaires sont iso ou hypointenses en T1, hyperintenses en T2 et sont rehaussées après l'injection de gadolinium (**figure 1**).

La présence d'un œdème périlésionnel n'est pas constante et son volume n'est pas corrélé à la taille de la lésion (36,42).

L'apport de la multimodalité (séquences de perfusion, diffusion, et spectroscopie) est justifié pour éliminer un diagnostic différentiel.

Les séquences de perfusion permettent d'étudier des paramètres clés tels que le pic de déflexion, la perméabilité capillaire et le volume sanguin relatif (VSCr) correspondant à la comparaison du volume sanguin de la zone d'intérêt au volume sanguin de la région identique controlatérale au sein de la substance blanche. Les métastases cérébrales sont richement vascularisées avec un VSCr élevé. Ce paramètre est utile à la fois pour le diagnostic différentiel d'abcès cérébral, dont l'imagerie conventionnelle peut être similaire et qui présente un VSCr discrètement moins élevé, mais également pour celui d'un lymphome primitif du SNC (LPSNC) dont le VSCr est beaucoup moins élevé (46,47). Cependant ce paramètre ne permet pas

de différencier une métastase cérébrale d'une tumeur gliale de haut grade (TGHG), lésion également richement vascularisée (46,48–50). L'analyse perfusionnelle de l'infiltrat T2 FLAIR entourant la zone lésionnelle rehaussée est plus pertinente pour la distinction entre métastase cérébrale et TGHG. Le VSCr et le pic de déflexion seront plus importants pour la tumeur gliale, en raison du caractère infiltratif de ces tumeurs (47,49,51,52). Une étude de cohorte de 48 patients a permis la proposition d'une valeur seuil du VSCr péri-lésionnel à 0,46, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 77,3% et 96,2% (50). Par ailleurs, l'évaluation de la perméabilité capillaire avec le pourcentage de récupération du signal peut s'avérer utile pour différencier ces deux diagnostics (51).

Pour les séquences de diffusion le contraste est déterminé par les mouvements des molécules d'eau au sein du parenchyme. Dans le cas des métastases cérébrales et des TGHG, le coefficient apparent de diffusion (ADC) est plus élevé que dans la substance blanche du parenchyme sain, témoignant d'une diffusion facilitée des molécules d'eau (49,53). Au contraire, des valeurs basses de l'ADC sont objectivées en cas de LPSNC (48), conférant une aide pour l'orientation diagnostique. La détermination de l'ADC dans la zone d'infiltrat T2 FLAIR entourant la zone de réhaussement permettra de guider le diagnostic entre métastase cérébrale ou TGHG : une valeur seuil de $1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a été proposée (valeurs basses en faveur d'une métastase) avec une sensibilité et une spécificité de respectivement 83% et 79% (53).

La spectroscopie permet l'analyse de métabolites tels que la choline, le NAA (n-acetyl aspartate), le lactate, les lipides libres et la créatine. La choline est impliquée dans la synthèse et le catabolisme des membranes cellulaires. Elle augmente en cas de prolifération cellulaire ou d'inflammation. Le NAA est un marqueur de l'activité neuronale. Il diminue en cas de souffrance et de mort neuronale. Le lactate augmente en cas d'activation du métabolisme anaérobie. Les lipides libres traduisent une nécrose cellulaire. La créatine est un marqueur de l'état physiologique global du tissu, utilisé comme « pic de référence ». La zone de réhaussement d'une métastase présente une élévation du rapport choline/NAA (CNI) en comparaison au parenchyme sain (49,54–56) avec classiquement une résonance de lipides libres et un pic de lactates (54). Ce profil est également observé pour les TGHG. Encore une fois, l'analyse de l'infiltrat T2 FLAIR périlésionnel apportera des éléments diagnostiques avec un CNI quasi-similaire au parenchyme sain pour les métastases, contrastant avec un rapport élevé pour les TGHG en raison de leur caractère infiltratif (49,56).

En résumé, l'IRM multimodale est utile pour les diagnostics différentiels de lymphome ou d'abcès. La distinction entre métastases et tumeurs gliales de haut grade reste délicate en raison de l'hétérogénéité tumorale de ces tumeurs primitives et de la variabilité histologique des métastases. En l'absence de valeur seuil discriminante validée dans la littérature, une approche combinée des différents paramètres est donc nécessaire pour différencier ces deux entités diagnostiques (57).

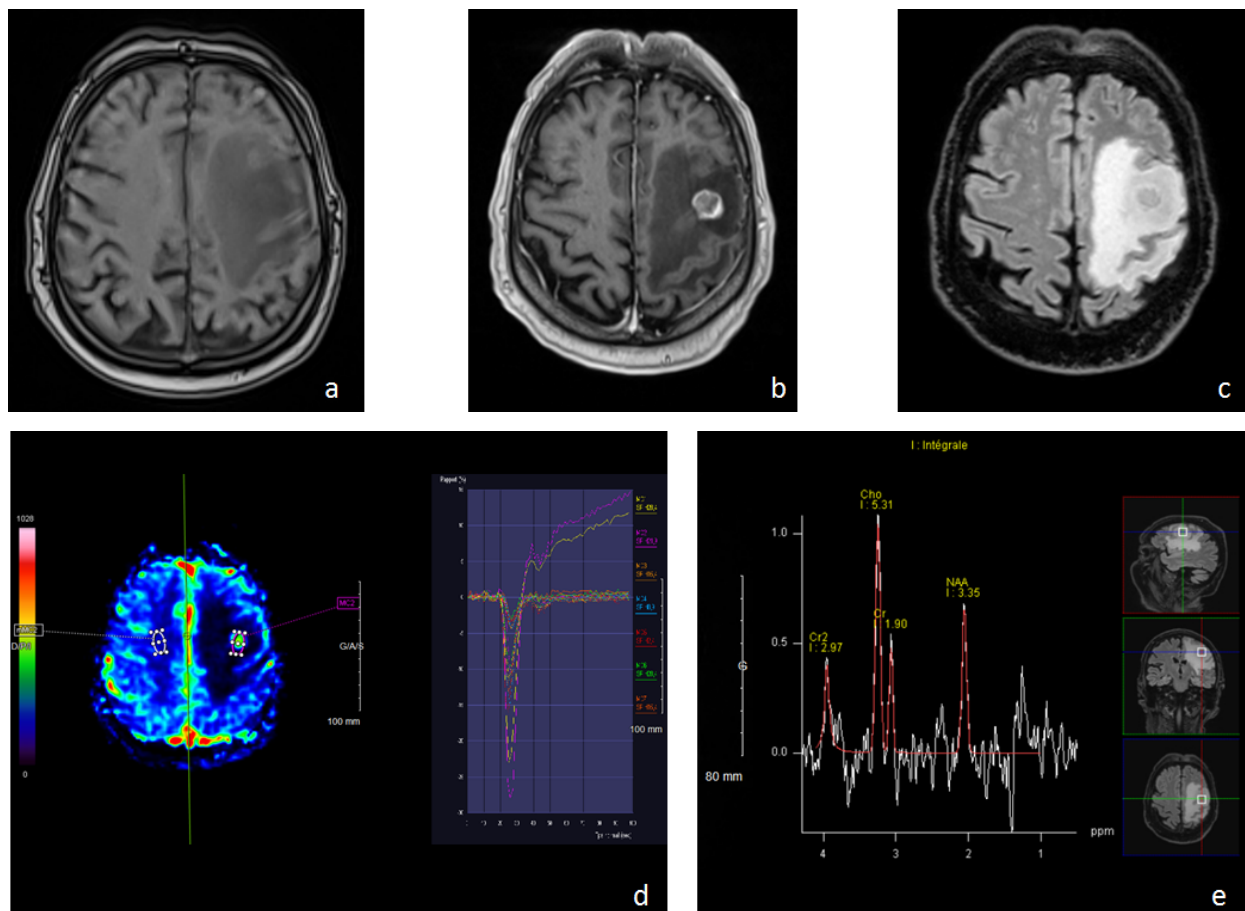


Figure 1. Métastase frontale gauche d'un adénocarcinome bronchique chez un patient de 63 ans. Coupes axiales pondérées en T1 sans (a) et avec injection de Gadolinium (b) et T2 FLAIR (c). Séquence de perfusion (d) montrant un incrément perfusionnel au sein de la lésion avec un important pic de déflexion, un VSCr élevé à 2,83 et un fort pourcentage de récupération avec dépassement de la ligne de base en faveur d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique. Absence d'incrément perfusionnel de l'hypersignal T2 FLAIR périphérique. Spectroscopie (e) objectivant une augmentation du pic de choline, une baisse du pic de NAA et une importante résonance lipidique.

5. Prise en charge des métastases cérébrales

La suspicion ou le diagnostic de métastases cérébrales dans un contexte de CBNPC nécessite une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin d'élaborer un projet thérapeutique optimal. La RCP déterminera la pertinence d'une prise en charge locale (chirurgie ou irradiation avec les modalités de réalisation) ainsi que l'intérêt d'initier, maintenir ou modifier un traitement systémique. La décision prendra en compte le nombre de lésions, leur taille, leur topographie et leur impact fonctionnel, le pronostic lié à l'atteinte métastatique extra-crânienne, la présence ou non de cible actionnable en thérapie ciblée, l'historique des traitements focaux et systémiques reçus ainsi que l'état général et les comorbidités du patient.

Un traitement local par exérèse chirurgicale ou radiothérapie stéréotaxique doit être considéré pour les patients présentant une atteinte secondaire cérébrale symptomatique et/ou un nombre limité de métastases cérébrales (souvent défini entre une et trois) (58,59).

L'exérèse chirurgicale doit être proposée en première intention en cas de métastase(s) cérébrale(s) symptomatique(s) ou unique, si elle est oncologiquement pertinente et fonctionnellement acceptable.

La radiothérapie stéréotaxique permet de délivrer une forte dose de radiation sur une cible prédéfinie, avec un important gradient de dose limitant l'irradiation des tissus sains adjacents. Cette technique est classiquement indiquée chez les patients présentant moins de quatre lésions cérébrales avec un diamètre compris entre cinq et trente millimètres (60). Elle peut être exclusive chez les patients ayant un nombre limité de métastases mais ne pouvant pas bénéficier de la chirurgie (contre-indication ou risque fonctionnel dépassant le bénéfice escompté). Elle est systématiquement proposée au décours d'une exérèse chirurgicale pour l'irradiation des berges de la cavité opératoire, en raison de l'amélioration du taux de récurrence locale (58,61,62).

L'irradiation encéphalique *in toto* est classiquement proposée d'emblée en cas de métastases cérébrales nombreuses ou volumineuses, ou en situation de rattrapage si les contraintes de doses limitent la faisabilité d'une nouvelle irradiation stéréotaxique.

En cas d'atteinte oligométastatique, l'ajout d'une irradiation encéphalique *in toto* à la radiothérapie stéréotaxique n'est pas préconisé. Cette stratégie améliore la survie

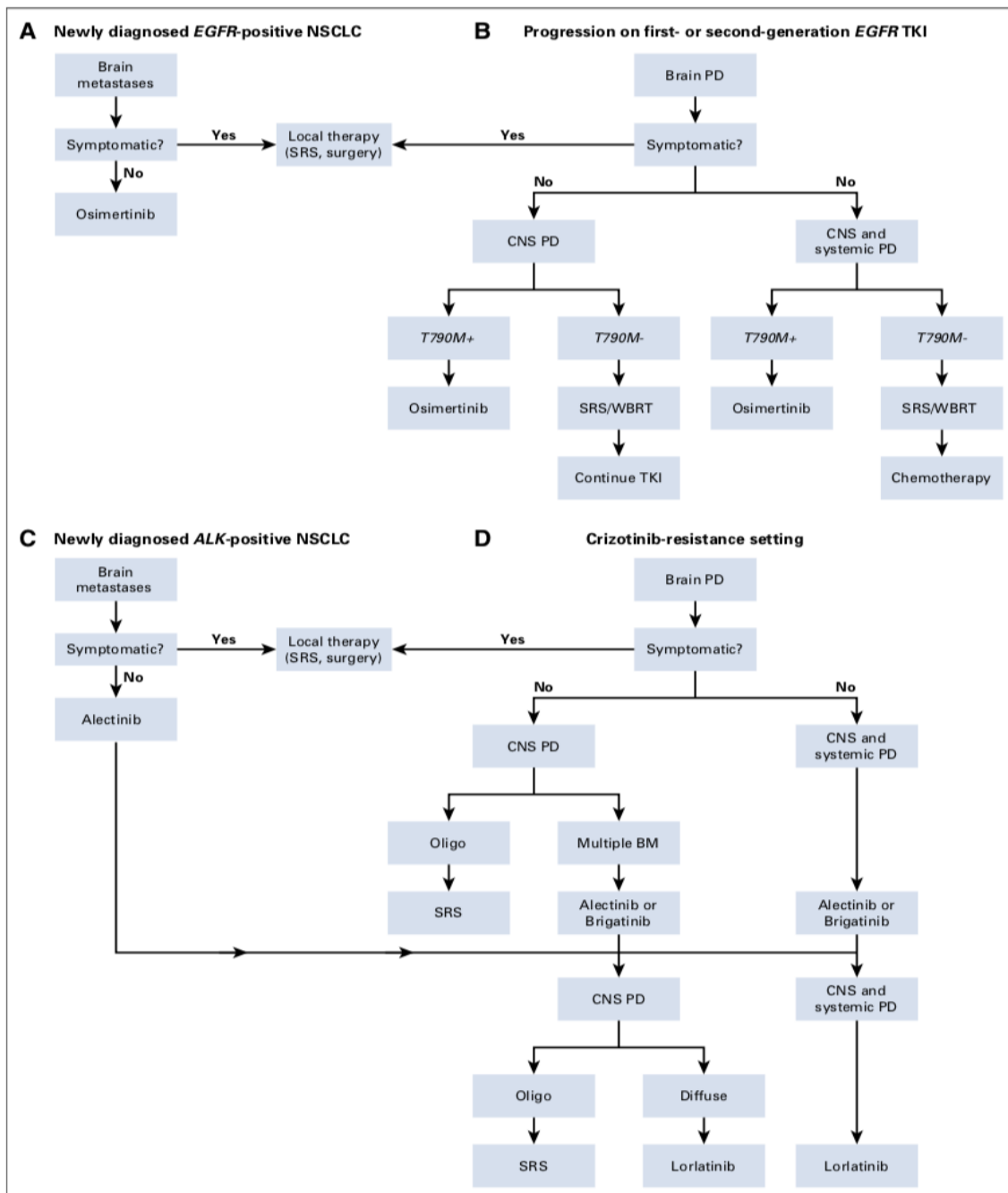
sans progression cérébrale, sans gain en survie globale et au prix d'une détérioration cognitive plus importante à long terme (59,63).

Le diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) fait s'interroger sur les modalités du traitement systémique. Historiquement, la chimiothérapie n'était pas préconisée en raison de son faible taux de réponse et de l'hypothèse que la barrière hémato-encéphalique serait un frein à la diffusion des cytotoxiques au sein du système nerveux central. Cette théorie est désormais totalement remise en question par le fait que les métastases induisent une rupture de cette barrière et qu'elles sont associées à une néovascularisation permettant leur exposition aux cytotoxiques (64).

Le taux de réponse cérébrale sous chimiothérapie et immunothérapie est estimé respectivement à 30% (26) et 33% (65). Bien que le taux de réponse reste discrètement supérieur avec l'utilisation des TKI anti-EGFR de première génération (43% avec l'erlotinib et le géfitinib) (64), le développement de molécules de nouvelles générations (osimertinib) a permis d'atteindre un taux significatif de 70% de réponse cérébrale (66,67). De façon similaire, le passage cérébral des thérapies ciblant les mutations de *ALK* s'est amélioré au fil du développement des nouvelles générations avec un taux de réponse cérébrale allant de 54 à 82% pour l'alectinib (64,68), à 87% pour le lorlatinib (25). Chez les patients ayant une mutation de *ROS-1*, la réponse cérébrale sous crizotinib n'a pas été évaluée. En revanche, le lorlatinib a montré des taux de réponse significatifs, allant de 53 à 66,7%, bien supérieurs au taux de 25% rapporté sous TKI anti-*ALK* de seconde génération (64).

Un arbre décisionnel (**figure 2**) a été proposé par l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) pour la prise en charge des métastases cérébrales chez les patients avec mutation activatrice de l'*EGFR* ou translocation de *ALK* (64).

En cas de mutation de *ROS-1* et d'atteinte cérébrale symptomatique ou multiple, l'ASCO préconise un traitement local adapté suivi d'une thérapie ciblée par crizotinib. En cas de métastase(s) asymptomatique(s) et de petite(s) taille(s), un traitement systémique par crizotinib et une surveillance cérébrale sont proposés. Chez les patients sans addiction oncogénique la surveillance est recommandée en présence de petites métastases cérébrales asymptomatiques, alors qu'un traitement local adapté suivi d'un traitement systémique (chimiothérapie et/ou immunothérapie) est préféré en présence de métastases symptomatiques ou multiples (64).



NSCLC : cancer bronchique non à petites cellules, BM : métastases cérébrales, SRS : radiothérapie stéréotaxique, PD : progression de la maladie, CNS : système nerveux central, WBRT : radiothérapie de l'encéphale *in toto*, TKI : inhibiteur de tyrosine kinase

Figure 2. Prise en charge des métastases cérébrales chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avec mutation activatrice de l'*EGFR* ou translocation de *ALK*.

II. Problématique

L'incidence des métastases cérébrales dans les CBNPC a augmenté ces dernières années, passant de 25% en 2009 à 50% en 2014 (30,69).

La première explication réside dans le meilleur contrôle de la maladie métastatique grâce à l'essor de l'immunothérapie et des thérapies ciblées permettant une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale (70). La seconde est la meilleure performance diagnostique de l'imagerie cérébrale avec l'utilisation plus fréquente et précoce de l'IRM cérébrale pour la détection de l'atteinte cérébrale (71).

Une actualisation des connaissances sur la survie des patients atteints de CBNPC avec métastase(s) cérébrale(s) permettrait d'apprécier l'impact et la pertinence des traitements locaux et systémiques sur l'atteinte secondaire encéphalique.

III. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la survie sans progression au niveau cérébral des patients atteints d'un CBNPC avec un diagnostic de métastases cérébrales, en fonction du caractère synchrone ou métachrone de celles-ci.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- 1) Déterminer la survie sans progression des patients atteints d'un CBNPC avec un diagnostic de métastases cérébrales, en fonction du caractère synchrone ou métachrone de celles-ci.
- 2) Déterminer la survie globale des patients atteints d'un CBNPC avec un diagnostic de métastases cérébrales, en fonction du caractère synchrone ou métachrone de celles-ci.

IV. Matériel et méthode

A. Type d'étude

Une étude de cohorte rétrospective observationnelle monocentrique a été réalisée au CHU de Poitiers chez des patients atteints d'un CBNPC, pour lesquels le diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) a été établi entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2018.

B. Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient(e) âgé(e) de plus de 18 ans
- Preuve histologique du diagnostic de carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules dans l'histoire oncologique du patient (biopsie du primitif ou de localisations secondaires).
- Diagnostic de localisation(s) secondaire(s) cérébrale(s) du CBNPC
- Suivi en oncologie médicale au CHU de Poitiers

Les critères de non inclusion étaient :

- Antécédent ou présence concomitante d'une autre tumeur solide ou d'une hémopathie maligne
- Traitement par immunosuppresseur
- Absence de métastase cérébrale parenchymateuse mesurable

Les patients dont le diagnostic et le début de la prise en charge n'étaient pas réalisés au CHU de Poitiers et ceux venus au CHU de Poitiers uniquement pour la chirurgie ou la radiothérapie n'ont pas été inclus en raison du manque d'information notamment sur la maladie initiale.

C. Recueil de données

Les caractéristiques de la population recueillies au moment du diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) étaient : l'âge, le sexe, le statut OMS, l'existence ou non d'une insuffisance hépatique définie par une élévation des transaminases à plus de cinq fois la valeur supérieure normale, l'existence ou non d'une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine selon Cockcroft < 30 ml/min, l'intoxication tabagique avec sa quantification et le caractère actif ou sevré de la consommation, le type histologique, l'expression de PD-L1, la présence ou non d'une addiction oncogénique et si oui laquelle et la présence ou non de métastase(s) extra-encéphalique(s).

Pour la population avec un diagnostic métachrone de métastase(s) cérébrale(s), l'historique du parcours oncologique était complété avec les éléments suivants : chirurgie ou non du primitif pulmonaire, antécédent de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, antécédent de radiothérapie thoracique, nombre de lignes de traitements systémiques pour la maladie métastatique, comprenant ou non de l'immunothérapie, réalisation et type d'imagerie cérébrale dans le bilan d'extension initial, délai médian entre le diagnostic initial et le diagnostic de métastase(s) cérébrale(s), évolutivité extra-encéphalique associée ou non au diagnostic de métastase(s) cérébrale(s), présence ou non d'un traitement systémique spécifique au diagnostic de métastase(s) cérébrale(s).

Les caractéristiques de l'atteinte métastatique cérébrale recueillies au diagnostic étaient : le caractère synchrone ou métachrone du diagnostic, le diagnostic direct ou indirect, le caractère symptomatique ou asymptomatique, la topographie (sus-tentorielle, infra-tentorielle ou ubiquitaire), le caractère unique ou multiple, la taille de la plus grande lésion, la présence ou non d'un œdème péri-lésionnel.

Les modalités thérapeutiques de première intention recherchées étaient : une exérèse chirurgicale, une irradiation stéréotaxique, une irradiation encéphalique in toto, l'initiation ou la modification d'un traitement systémique.

D. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survie sans progression cérébrale, correspondant au délai entre le diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) et la première progression tumorale encéphalique.

E. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La survie sans progression, correspondant au délai entre le diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) et la première progression métastatique objectivée (encéphalique ou extra-encéphalique).
- La survie globale, correspondant au délai entre le diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) et le décès toutes causes confondues.

F. Définitions

1. Synchrones / métachrones

Une atteinte métastatique est dite synchrone lorsque son diagnostic est concomitant au diagnostic de la tumeur primitive ou survient dans le mois suivant le diagnostic de la tumeur primitive (72). Elle est dite métachrone lorsque son diagnostic est ultérieur au diagnostic du primitif pulmonaire dans l'anamnèse oncologique.

2. Diagnostic direct ou indirect de métastase

Le diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) était direct en cas de preuve histologique obtenue par biopsie ou exérèse chirurgicale de la métastase cérébrale. En revanche, un diagnostic reposant sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et anamnestiques sans preuve histologique était qualifié d'indirect.

3. Décès sans évènement cérébral

Le décès sans évènement cérébral était défini par l'absence de preuve d'évolutivité cérébrale entre le diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) et le décès. L'absence de progression cérébrale devait être objectivée par la dernière évaluation clinique et/ou radiologique précédant le décès, notifiée dans le dossier médical.

G. Analyses statistiques

Les patients de l'étude n'ont été inclus qu'une seule fois dans la base de données. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane avec l'intervalle interquartile. Les variables qualitatives sont exprimées en valeur absolue et en pourcentage. Après avoir testé l'hypothèse de la distribution normale par le test de Shapiro-Wilk, nous avons utilisé le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et les tests t de Student et de Mann Whitney pour les variables quantitatives. Concernant l'analyse de la probabilité de rechute, un modèle de risques compétitifs de Fine & Grey a été utilisé en considérant le décès sans évènement cérébral comme évènement compétitif. L'analyse de la survie globale a été réalisée avec la méthode de Kaplan-Meier et le test de log-rank. L'analyse multivariée a été effectuée grâce au modèle de risque proportionnel de Cox afin d'obtenir un hazard ratios (HR) avec un intervalle de confiance de 95% (95%CI). Les analyses statistiques ont été réalisées sous STATA version 14 et R. La différence était considérée comme significative lorsque le p était inférieur à 0,05.

V. Résultats

A. Caractéristiques de la population

Entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2018, il y a eu 97 diagnostics de métastase(s) cérébrale(s) chez des patients atteints d'un CBNPC. Au total, 76 patients ont été inclus dans l'étude, dont 44 avec un diagnostic synchrone et 32 avec un diagnostic métachrone (**figure 3**).

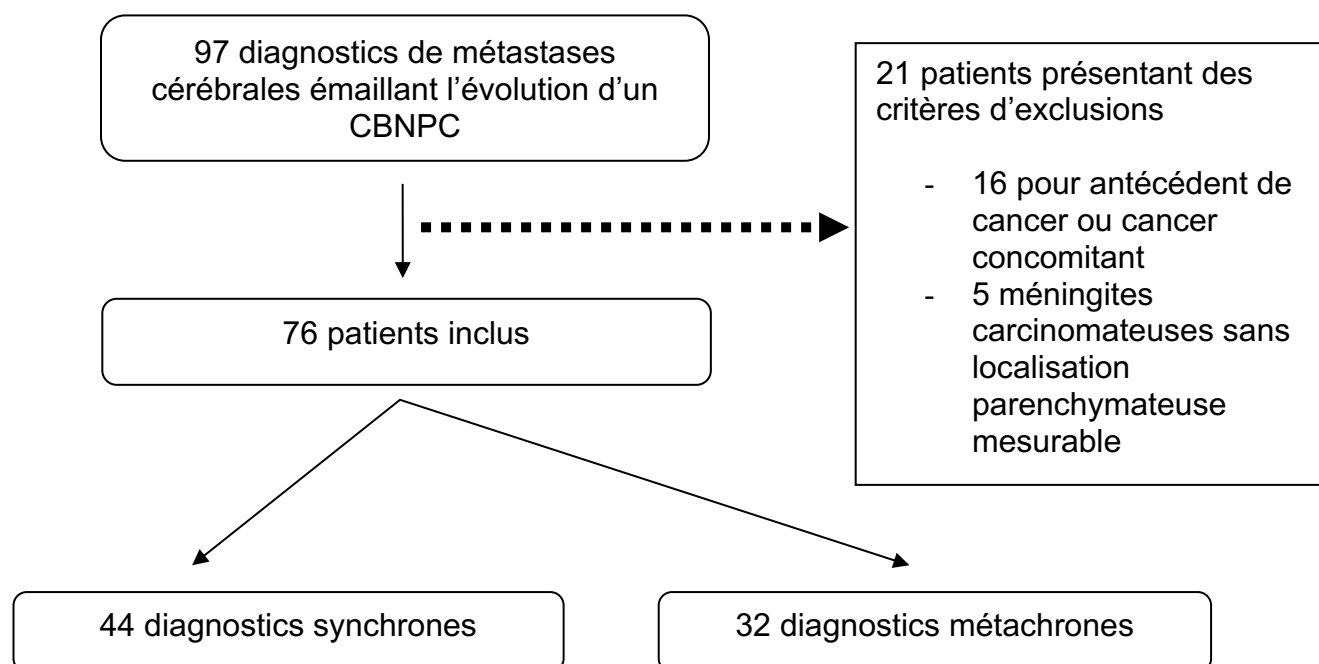


Figure 3. Diagramme de flux.

Tableau 1. Caractéristiques de la population à l'inclusion, en fonction du caractère synchrone ou métachrone du diagnostic de métastase cérébrale.

	Population totale (n = 76)	Synchrone (n = 44)	Métachrone (n = 32)	p - value
Âge médian (IQR)	62,5 (54,0-67,6)	61,1 (58,7-65,1)	64,7 (59,9-71,9)	0,01
Sexe masculin n (%)	47 (61,8)	24 (54,5)	23 (71,9)	0,13
OMS 0-1 n (%) (n = 75)	65 (86,7)	35 (81,4)	30 (93,8)	0,12
Tabagisme ≥ 15 PA n (%) (n = 66)	58 (87,9)	33 (84,6)	25 (92,6)	0,33
Métastases extra-crâniennes n (%)	49 (64,5)	28 (63,6)	21 (65,6)	NS
Type histologique n (%)				
ADK	62 (81,6)	36 (81,8)	26 (81,3)	0,98
CE	9 (11,8)	5 (11,4)	4 (12,5)	
NOS	5 (6,6)	3 (6,8)	2 (6,3)	
Type histologique n (%)				
CE	9 (11,8)	5 (11,4)	4 (12,5)	0,93
Non-CE avec addiction oncogénique	14 (18,4)	7 (15,9)	7 (21,8)	
Non-CE sans addiction oncogénique	53 (69,7)	32 (72,7)	21 (65,6)	
Taux de PD-L1 n (%) (n = 56)				
< 1%	23 (41,1)	14 (36,8)	9 (50,0)	0,65
1-50%	18 (32,1)	13 (34,2)	5 (27,8)	
≥ 50	15 (26,8)	11 (28,9)	4 (22,2)	

PA = paquets année

Les caractéristiques de l'ensemble de la population sont décrites dans le **tableau 1**. L'âge médian était de 62,5 ans (IQR 54.0-67.6), discrètement plus élevé pour le groupe « métachrone », sans différence cliniquement significative. Les autres caractéristiques étaient similaires entre les deux groupes. Aucun cas d'insuffisance rénale ou hépatique au diagnostic n'a été recensé. Plus de 80% des patients avaient un excellent état général avec un statut OMS inférieur ou égal à un.

Une atteinte métastatique extra-crânienne était observée dans deux tiers de la population globale sans différence significative entre les groupes « synchrone » et « métachrone ». Les sites métastatiques rapportés étaient par ordre de fréquence l'os (n = 29), le poumon (n = 25), les surrénales (n = 16) et le foie (n = 13).

Une exposition tabagique active ou ancienne était retrouvée chez 86,8% des patients (n = 66/76), parmi lesquels 87,9% (n = 58/66) rapportaient une consommation tabagique supérieure ou égale à 15 paquets-année et 56% (n = 37/66) étaient sevrés à l'inclusion.

Le type histologique le plus représenté était l'adénocarcinome (81,6% des patients), suivi du carcinome épidermoïde (11,8%) et du NOS (6,6%). Les carcinomes non-épidermoïdes (adénocarcinomes et NOS) présentaient une addiction oncogénique dans 20,9% des cas (n = 14/67), avec respectivement 13,4% de mutations activatrices de l'*EGFR* (n = 9/67), 4,4% de translocations de *ALK* (n = 3/67) et 2,9% de translocations de *ROS1* (n = 2/67).

Le statut PD-L1 était renseigné chez 73,7% des patients (n = 56/76), avec la présence d'un taux d'expression $\geq 1\%$ et $\geq 50\%$ chez respectivement 58,9% (n = 33/56) et 26,8% des cas (n = 15/56).

Tableau 2. Parcours oncologique de la population avec un diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) métachrone(s) d'un carcinome bronchique non à petites cellules (n = 32).

Tumeur bronchique opérée n (%)	16 (50,0)
Antécédent de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante n (%)	14 (43,8)
Antécédent de radiothérapie thoracique n (%)	13 (41,9)
Immunothérapie antérieure n (%)	11 (35,5)
Imagerie cérébrale au bilan d'extension initial : n (%)	
IRM	1 (3,23)
TDM	15 (48,4)
Aucune	15 (48,4)
Délai médian entre le diagnostic initial et le diagnostic de métastase cérébrale* (en mois)	10,1
Évolutivité extra-crânienne au diagnostic de métastase cérébrale n (%)	
Non	22 (68,8)
Oui	10 (31,3)

*la temporalité de l'évolution cérébrale est précisée dans le texte

L'anamnèse oncologique de la population « métachrone » est décrite dans le **tableau 2**. La moitié des patients avait bénéficié d'une exérèse chirurgicale de la tumeur primitive. Des antécédents de chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante ou d'irradiation thoracique étaient rapportés dans un peu moins de la moitié des cas. Un peu plus d'un tiers des patients avait été traité par immunothérapie en ligne antérieure (n = 11/32), dont un peu plus de la moitié en deuxième ligne (n = 6/11) et trois en première ligne. Il s'agissait d'une monothérapie dans chaque cas.

Seulement 50% des patients (n = 16/32) avaient disposé d'une imagerie cérébrale au cours de leur premier bilan d'extension, avec la réalisation d'un scanner cérébral pour la quasi-totalité d'entre eux. Un seul patient avait bénéficié d'une IRM cérébrale.

Le délai médian entre le diagnostic de CBNPC et celui de métastase(s) cérébrale(s) métachrone(s) était de 10,1 mois.

La temporalité du diagnostic de l'atteinte secondaire cérébrale pouvait être déclinée en trois catégories : il s'agissait soit d'une première récurrence métastatique d'un carcinome localisé au diagnostic initial (34,3% ; n = 11/32), soit d'une première récurrence métastatique d'un carcinome localement avancé non résécable au diagnostic initial (6,2% ; n = 2/32), ou bien d'une évolutivité cérébrale d'un carcinome bronchique précédemment métastatique au niveau extra-encéphalique (59,3% ; n = 19/32). Dans cette dernière catégorie, 73,6% des patients étaient en cours de traitement systémique (n = 14/19), répartis entre la chimiothérapie (57,1% ; n = 8), la thérapie ciblée (28,6% ; n = 4) et l'immunothérapie (14,3% ; n = 2). Les sites métastatiques rapportés avant l'évolutivité cérébrale étaient par ordre de fréquence : l'os (n = 11), les surrénales (n = 6), le foie (n = 6) et le poumon (n = 5).

Seulement un-tiers de l'ensemble de la population « métachrone » avait une évolutivité extra-encéphalique associée (31,2% ; n = 10/32), préférentiellement au niveau pulmonaire (n = 8) et osseux (n = 4).

B. Épidémiologie et caractéristiques de l'atteinte cérébrale

Les caractéristiques de l'atteinte cérébrale secondaire sont récapitulées dans le **tableau 3**. L'atteinte secondaire cérébrale symptomatique était plus fréquente dans le groupe « synchrone » (56,8% vs 31,3% ; $p = 0,03$). Les symptômes rapportés étaient les céphalées (n = 16), les troubles de l'équilibre (n = 9), un déficit focal (n = 6), et l'épilepsie (n = 3). Le groupe « synchrone » affichait également des pourcentages significativement supérieurs concernant le diagnostic direct (31,8% vs 12,5% ; $p = 0,05$), la taille > 30 mm de la plus grande lésion (25% vs 10,5% ; $p < 0,001$) et la présence d'un œdème périlésionnel (92,1% vs 67,9% ; $p = 0,012$).

L'atteinte cérébrale était unifocale dans 36,8% des cas (n = 28/76), avec une tendance accentuée dans le groupe « synchrone » sans atteindre le seuil de significativité statistique (40,9% vs 31,3% ; $p = 0,39$). La topographie préférentielle en cas de localisation secondaire encéphalique unique était le cervelet dans 28,6% des cas (n = 8/28). Parmi les patients dont l'atteinte cérébrale était multifocale, 56,2% présentaient plus de quatre localisations encéphaliques (n = 27/48).

La distribution des métastases cérébrales au sein du parenchyme était prédominante au niveau supra-tentorial (85,5% ; n = 65) en comparaison à l'étage

sous-tentorial (51,3% ; n = 39). L'atteinte cérébrale intéressait les deux étages encéphaliques chez plus de la moitié des patients avec localisations cérébrales multiples (58,3% ; n = 28/48).

La très grande majorité de la population « synchrone » a bénéficié d'une IRM cérébrale (93,1% ; n = 41/44). Les circonstances menant à la réalisation de l'IRM étaient les suivantes : après un scanner cérébral révélant une atteinte secondaire chez 25 patients, d'emblée chez huit patients présentant une symptomatologie neurologique et dans un contexte de bilan complémentaire chez huit patients présentant une atteinte métastatique extra-cérébrale mais asymptomatiques sur le plan neurologique.

Tableau 3. Caractéristiques épidémiologiques des localisations secondaires cérébrales émaillant l'évolution d'un cancer bronchique, à leur diagnostic, en fonction du caractère synchrone ou métachrone.

	Population totale (n = 76)	Synchrone (n = 44)	Métachrone (n = 32)	p-value
Symptomatique n (%)	35 (46,1)	25 (56,8)	10 (31,3)	0,03
Diagnostic direct n (%)	18 (23,7)	14 (31,8)	4 (12,5)	0,05
Nombre de lésions cérébrales n (%)				
Unique	28 (36,8)	18 (40,9)	10 (31,3)	0,39
Multiple	48 (63,2)	26 (59,1)	22 (68,8)	
Topographie n (%)				
Supra-tentorielle uniquement	37 (48,7)	23 (52,3)	14 (43,8)	0,57
Infra-tentorielle uniquement	11 (14,5)	7 (15,9)	4 (12,5)	
Supra et infra-tentorielle	28 (36,8)	14 (31,8)	14 (43,8)	
Taille de la plus grande lésion > 30 mm n (IQR)	19 (9,6-29)	25 (18-30)	10,5 (6,6-18)	<0,001
Œdème périlésionnel associé n (%)	54 (81,8)	35 (92,1)	19 (67,9)	0,012

C. Prise en charge de première intention de l'atteinte cérébrale secondaire

Les modalités thérapeutiques de première intention de l'atteinte cérébrale sont récapitulées dans le **tableau 4**. L'exérèse chirurgicale était statistiquement plus fréquente dans le groupe « synchrone » (36,4% vs 9,4% ; $p = 0,007$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les deux modalités de radiothérapie et l'absence de traitement local, malgré une tendance plus importante de l'irradiation de la totalité de l'encéphale d'emblée dans la population « métachrone » (43,8 vs 34,1 ; $p = 0,39$). L'irradiation stéréotaxique concernait 31,6% de la population globale, exclusive dans 66,7% des cas ($n = 16/24$) et en complément de la chirurgie dans 33,3% ($n = 8/24$).

Dans la population « synchrone », un traitement systémique a été débuté chez 77,3% des cas ($n = 34/44$), sous la forme d'une chimiothérapie à base de sels de platine ($n = 27$), d'une thérapie ciblée anti-EGFR ou anti-ALK ($n = 4$) ou d'une immunothérapie ($n = 3$).

Dans la population « métachrone », 46,9% des patients étaient en cours de traitement systémique au moment de l'inclusion ($n = 15/32$). Ce traitement a été maintenu chez neuf patients (thérapie ciblée $n = 5$, chimiothérapie $n = 4$) et a été modifié au profit d'un autre traitement systémique pour six patients (changement de chimiothérapie $n = 2$, arrêt d'une immunothérapie pour une chimiothérapie $n = 2$, arrêt d'une chimiothérapie pour une immunothérapie $n = 2$). Parmi les 17 patients « métachrones » sans traitement systémique à l'inclusion, six ont bénéficié de l'instauration d'un traitement systémique (chimiothérapie $n = 3$, immunothérapie $n = 2$, thérapie ciblée $n = 1$), huit ont été traités par traitement local exclusif et trois ont été surveillés.

Parmi les 18 patients non traités localement pour l'atteinte cérébrale, un tiers ($n = 6$) ont eu des soins de supports exclusifs et deux tiers ($n = 12$) ont bénéficié d'un traitement systémique.

Parmi les 28 patients avec une localisation secondaire encéphalique unique : 11 ont eu une exérèse chirurgicale suivie ou non d'une séquence d'irradiation (absence d'irradiation complémentaire n = 4, radiothérapie stéréotaxique des berges de la cavité opératoire n = 4, radiothérapie encéphalique *in toto* n = 3), 10 ont bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique exclusive, cinq ont été surveillés activement et deux ont eu une irradiation encéphalique *in toto* exclusive. Un traitement systémique a été réalisé chez 16 patients, en première ligne dans la population « synchrone » (n = 13) ou dans le cadre d'une modification dans la population « métachrone » (n = 3).

Tableau 4. Modalités thérapeutiques focales de l'atteinte cérébrale à son diagnostic.

	Population totale	Synchrone n = 44	Métachrone n = 32	<i>p</i> -value
Chirurgie n (%)	19 (25)	16 (36,4)	3 (9,4)	0,007
Radiothérapie stéréotaxique n (%)	24 (31,6)	14 (31,8)	10 (31,3)	0,96
Radiothérapie encéphalique <i>in toto</i> n (%)	29 (38,2)	15 (34,1)	14 (43,8)	0,39
Pas de traitement local n (%)	18 (23,7)	10 (22,7)	8 (25,0)	0,16

D. Pronostic de l'atteinte cérébrale :

1. Survie sans progression cérébrale

Au moment de l'analyse, 44,7% des patients avaient présenté une progression cérébrale ($n = 34$) et 42,1% étaient décédés sans événement cérébral ($n = 32$). Les décès sans événement cérébral étaient considérés comme des événements compétitifs. La durée médiane de suivi était de 6,86 mois (IQR 2,64-13,61). La médiane de survie sans progression cérébrale était de 13,96 mois (IC95% 9,26-26,1), sans différence significative entre la population « métachrone » et la population « synchrone » ($p = 0,91$) (**figure 4**).

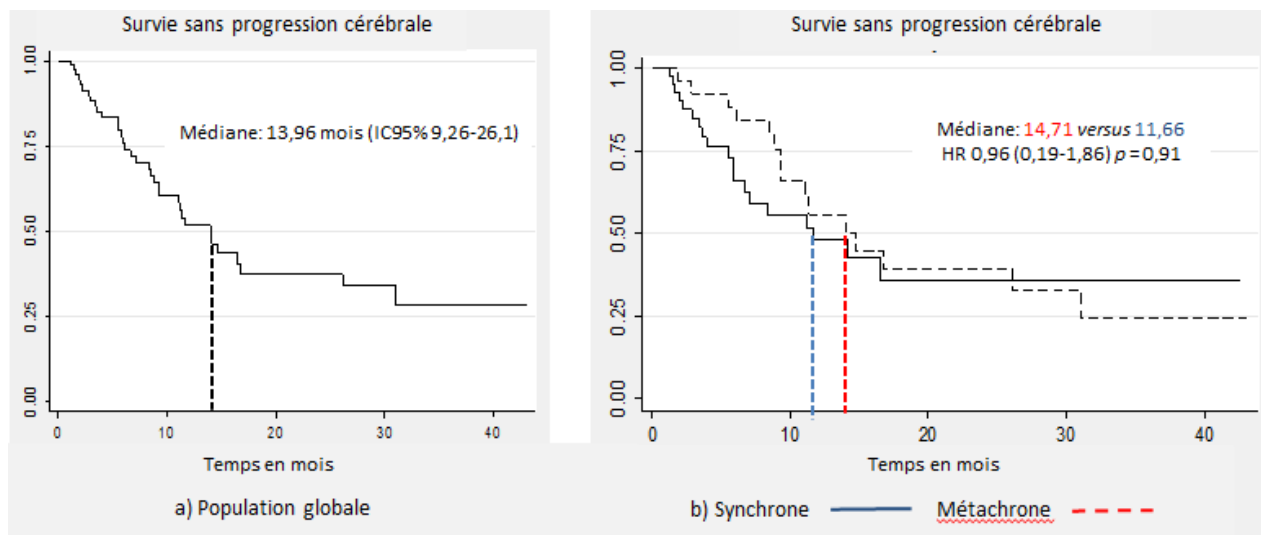


Figure 4. Courbe de survie sans progression cérébrale, pour la population globale (a) et en fonction du caractère synchrone ou métachrone du diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) (b).

2. Survie sans progression

Au moment de l'analyse, 68,4% des patients avaient présenté une progression cérébrale ou extra-cérébrale ($n = 52$). La durée médiane de suivi était de 4,74 mois (IQR 2,3-9,6). La médiane de survie sans progression était de 6,21 mois (IC95% 4,76-9,26) sans différence significative entre la population « synchrone » et la population « métachrone » ($p = 0,10$) (**figure 5**).

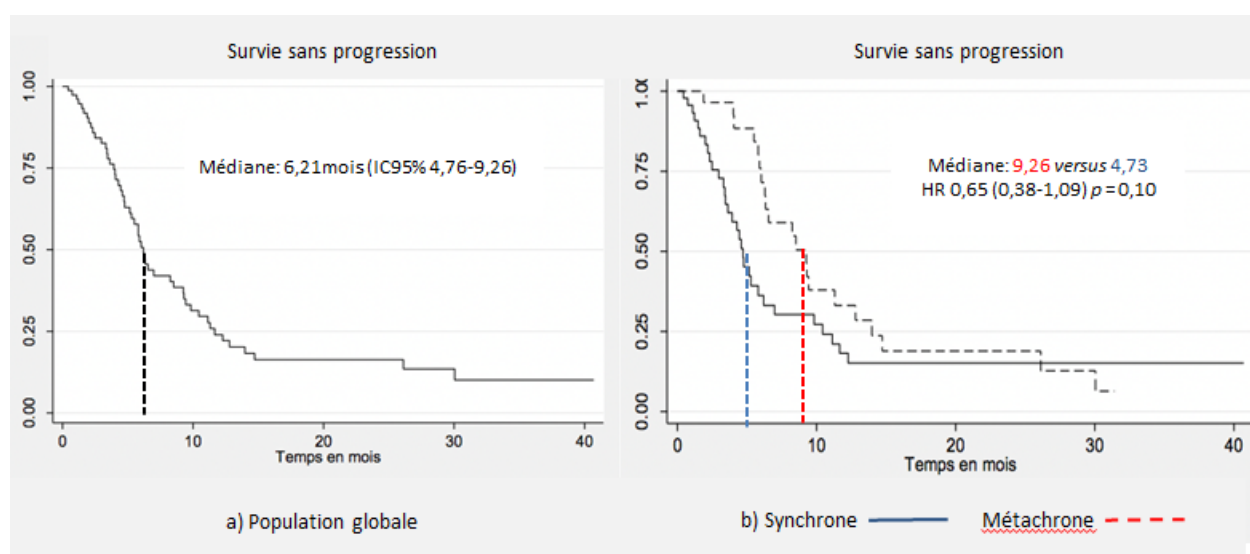


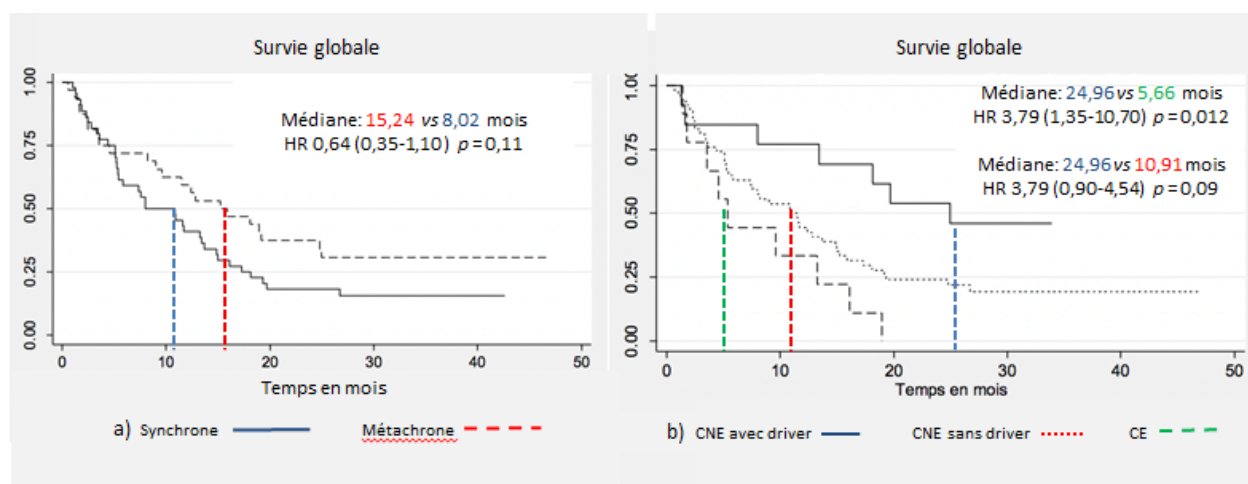
Figure 5. Courbe de survie sans progression, pour la population globale (a) et en fonction du caractère synchrone ou métachrone du diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) (b).

3. Survie globale

Au moment de l'analyse, 77,6% des patients étaient décédés ($n = 59$). La durée médiane de suivi était de 11,66 mois (IQR 4,45-22,30). La médiane de survie globale était de 11,6 mois (IC95% 7,6-15,2 mois), sans différence significative entre le groupe « synchrone » et le groupe « métachrone » ($p = 0,11$). Les taux de survie globale à 18 mois et 24 mois étaient respectivement de 32,9% et de 26,3%.

En analyse univariée, le type histologique et le caractère symptomatique de l'atteinte cérébrale étaient corrélés à la survie globale.

En analyse multivariée, seul le type histologique était corrélé à la survie globale, se traduisant par une médiane de survie globale pour les carcinomes non épidermoïdes avec addiction oncogénique significativement supérieure à celle des carcinomes épidermoïdes (24,96 vs 5,66 mois ; $p = 0,012$) (**Figure 6**).



Driver = addiction oncogénique

Figure 6. Courbe de survie globale, en fonction du caractère synchrone ou métachrone du diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) (a) et en fonction du type histologique (b).

VI. Discussion

Plusieurs observations ont été faites sur le pronostic des patients avec un diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) d'un CBNPC :

- Un excellent contrôle local de l'atteinte secondaire cérébrale a été obtenu ;
- L'analyse de la survie globale a montré l'existence de longs survivants ;
- Le pronostic était similaire entre les patients « synchrones » et « métachrones »
- La survie globale était corrélée au type histologique en analyse multivariée ;
- La survie globale était corrélée au caractère symptomatique de l'atteinte cérébrale en analyse univariée.

A. Analyse des résultats

Un excellent contrôle local de l'atteinte cérébrale secondaire a été obtenu dans la population de l'étude. La médiane de survie sans progression cérébrale était proche de 14 mois, nettement supérieure à la survie sans progression et discrètement supérieure à la survie globale. Cette observation suggère une imputabilité plus fréquente de l'atteinte métastatique extra-encéphalique sur la mortalité de cette population spécifique. Ces résultats sont d'autant plus satisfaisants qu'une stratégie « d'épargne » cérébrale était privilégiée dans la population oligométastatique : l'irradiation encéphalique *in toto* était principalement réservée aux situations d'échappement après une stéréotaxie initiale, tandis qu'un nombre non négligeable de ces patients n'avait pas eu de traitement local en première intention avec l'application d'une surveillance active de l'atteinte cérébrale sous traitement systémique.

Plusieurs exemples de la littérature récente ont objectivé un contrôle local performant de l'atteinte secondaire cérébrale. Une étude publiée en 2017 a évalué 132 patients, inclus entre 2009 et 2016, avec une atteinte oligométastatique cérébrale (3 métastases maximum avec une cavité post-opératoire < 4 cm). Ces patients étaient randomisés entre stéréotaxie des berges de la cavité post-opératoire et chirurgie seule, avec un taux de survie sans progression cérébrale à 12 mois de 72% contre 43% en faveur du groupe stéréotaxie (58). Une étude chinoise, publiée en 2015, a évalué de façon rétrospective une population présentant une atteinte métastatique cérébrale asymptomatique d'un CBNPC avec mutation *EGFR*. L'objectif était de déterminer

l'impact de la radiothérapie encéphalique *in toto* dans le contrôle de la maladie cérébrale. Parmi les 96 patients inclus entre 2005 et 2011, 40,6 % des patients avaient une radiothérapie encéphalique *in toto* d'emblée, 35% n'avaient pas eu d'irradiation au moment de l'analyse et 23,9% avaient eu une radiothérapie de l'encéphale *in toto* de façon retardée. Le taux de survie sans progression cérébrale à 24 mois était de 26,9%, sans différence entre les trois groupes ($p = 0,643$) (73).

La médiane de survie globale était proche de 12 mois, avec un quart des patients en vie à 24 mois. La survie de notre population était non seulement supérieure à la survie des patients métastatiques inclus dans les années 1990 (avec ou sans atteinte cérébrale), dont les médianes de survie globale oscillaient entre sept et dix mois (74,75) mais également supérieure à celle d'une population des années 2000 avec une atteinte métastatique cérébrale. Une étude a été menée au Canada de 2005 à 2007, s'intéressant au pronostic de 91 patients souffrant de métastase(s) cérébrale(s) d'un CBNPC avec une méthodologie assez similaire à notre étude (72). La médiane de survie globale était de 7,8 mois, largement inférieure aux résultats observés dans notre population. Cette différence est d'autant plus marquée que l'étude canadienne sélectionnait une population oligométastatique, avec l'inclusion de patients uniquement éligibles à une radiothérapie stéréotaxique. Des données plus récentes de la littérature confirment l'amélioration de la survie globale observée dans cette population spécifique. Une revue de la littérature publiée en 2016 a rapporté des données de survie globale allant de 11,2 à 68 mois chez des patients inclus dans les années 2000 présentant un CBNPC avec une atteinte oligométastatique cérébrale, mettant en lumière l'existence de longs survivants dans cette population sélectionnée (76). Une étude tunisienne publiée en 2018 a objectivé une médiane de survie globale de 10,6 mois dans une population de 100 patients atteints d'un CBNPC avec métastases cérébrales (77). Deux séries rétrospectives publiées en 2011 et 2016 se sont intéressées à 30 et 114 patients, avec un profil similaire à la population de l'étude tunisienne. Les médianes de survie étaient respectivement de 31,8 mois et de 11,2 mois avec la mise en évidence dans la dernière étude citée de 18,4% de longs survivants (> 24 mois ; $n = 21/114$) (78,79).

Un pronostic similaire était observé entre les patients « synchrones » et « métachrones ». L'analyse des courbes de survie semblait objectiver un écart « graphique » en faveur des patients « métachrones », sans que le seuil de significativité statistique ne soit cependant atteint. Ces résultats sont concordants avec ceux de la population oligométastatique cérébrale de l'étude canadienne publiée en 2013. Il n'existait pas de différence significative en survie globale entre les patients avec métastase(s) cérébrale(s) synchrone(s) et métachrone(s) (72). Tous sites métastatiques confondus, les données de la littérature sont contradictoires. Une méta-analyse publiée en 2014 a inclus 757 patients avec une atteinte oligométastatique d'un CBNPC. Le caractère métachrone du diagnostic de métastase(s) était associé à une meilleure survie globale, ($p < 0.001$) (80). Enfin, une étude récente publiée en 2016 a évalué 75 patients souffrant d'un CBNPC avec une atteinte oligométastatique. La survie globale était de 21,8 mois (IC95% 16,1-27,6) et la survie sans progression de 13,7 mois (IC95% 9,7-17,6) sans différence significative en fonction du caractère synchrone ou métachrone du diagnostic de l'atteinte métastatique (respectivement $p = 0,43$ et $p = 0,15$) (81). Contrairement à notre étude, aucune donnée de survie sans progression cérébrale n'était rapportée dans ces trois publications.

La survie globale était corrélée significativement au type histologique en analyse multivariée. La présence d'une addiction oncogénique était corrélée à une meilleure survie globale tandis que le diagnostic de carcinome épidermoïde était associé à une survie globale péjorative. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature rapportées dans la population métastatique globale (avec ou sans métastase cérébrale) et dans la population avec métastase(s) cérébrale(s). Une étude publiée en 2016 a inclus 137 patients traités par erlotinib ou géfitinib pour un CBNPC métastatique avec mutation *EGFR*. La médiane de survie globale de 30,9 mois (IC95% 28,2-35,7) et le taux de survie cinq ans était de 14,6% (82). Une étude publiée en 2016 a évalué l'impact d'une addiction oncogénique ciblée par un traitement anti-EGFR ou anti-ALK dans le pronostic de 261 patients atteints d'un CBNPC d'emblée métastatique. La médiane de survie globale était significativement supérieure dans la population avec une addiction oncogénique ciblée en comparaison avec la population sans addiction oncogénique (21,1 mois vs 9,7 mois ; $p < 0,001$) (83). Une étude publiée en 2020 a évalué 2649 patients atteints de CBNPC avec métastases

cérébrales. Les patients avec mutation de *ALK* ou de l'*EGFR* avaient un meilleur pronostic que les patients non mutés, avec une médiane de survie globale de respectivement 48,5 mois ($p < 0,0001$) et 20,9 mois ($p = 0,0006$) *versus* 9,9 mois (84). Le diagnostic histologique de carcinome épidermoïde était corrélé à une moins bonne survie globale dans une méta-analyse de 1935 patients oligométastatiques publiée en 2018 (85). Une corrélation entre carcinome épidermoïde et survie globale péjorative a également été identifiée dans une population spécifique avec métastases cérébrales similaire à celle de notre étude, avec une médiane de survie à 7 mois contre 10 mois pour les autres types histologiques ($p = 0,02$) (86).

Dans notre étude, le type histologique n'était en revanche pas corrélé de façon significative à la survie sans progression cérébrale et à la survie sans progression. L'hypothèse la plus pertinente est celle d'une prise en charge thérapeutique de première intention « non optimale » : volontaire dans le cadre de la stratégie « d'épargne » cérébrale de la population oligométastatique comme expliquée précédemment, involontaire lorsque les traitements systémiques innovants (inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième/troisième génération et immunothérapie) étaient prescrits en ligne avancée en l'absence d'AMM en première ligne à l'époque des inclusions.

L'atteinte cérébrale symptomatique était corrélée à une moins bonne survie globale en analyse univariée. Ce résultat n'était cependant pas confirmé en analyse multivariée, ne permettant pas de considérer cette variable comme un facteur de mauvais pronostic. Les données de la littérature sont discordantes. Le caractère symptomatique de l'atteinte secondaire était un facteur de risque péjoratif dans une étude publiée en 2009 incluant 89 patients avec métastases cérébrales d'un CBNPC. Il existait une différence significative de médiane de survie globale en faveur des patients asymptomatiques (7,5 mois vs 4 mois ; $p < 0,05$) (87). Une publication de 2018 avait pour objectif de déterminer les facteurs pronostiques chez 100 patients présentant une atteinte secondaire cérébrale d'un CBNPC. Plusieurs variables étaient prises en compte en analyse univariée, parmi lesquelles le caractère symptomatique de l'atteinte cérébrale. Aucune corrélation avec la survie globale n'a été démontrée. Le seul facteur pronostique identifié était le contrôle du primitif pulmonaire (77).

B. Limites de l'étude

Les principales limites de cette étude étaient :

- Le faible niveau de preuve scientifique lié au caractère rétrospectif de l'étude ;
- Les limites statistiques. Le faible effectif entraînait un risque de ne pas mettre en évidence des associations qui existaient ;
- Le biais de sélection. La moitié des patients « métachrones » n'avaient pas eu d'imagerie cérébrale lors du premier bilan d'extension, et un seul patient avait bénéficié d'une IRM. Il est envisageable qu'une proportion non négligeable de patients « métachrones » aurait pu être inclus dans le groupe « synchrone » en cas d'exploration cérébrale initiale. Cette hypothèse est d'autant plus raisonnable que deux tiers des patients « métachrones » étaient dans une situation d'évolution cérébrale isolée au moment de l'inclusion, survenant pour cinq d'entre eux dans les six mois suivant le diagnostic de la maladie pulmonaire initiale ;
- Le biais de la qualité des données disponibles. Les informations étaient recueillies dans les dossiers d'hospitalisation et pouvaient donc être tronquées et non exhaustives. L'exemple le plus probant est l'absence de renseignement chez plusieurs patients de l'imputabilité de l'atteinte cérébrale dans la cause du décès, compromettant l'interprétation du rôle de l'atteinte cérébrale dans le pronostic de cette population cible.

C. Vers une évolution des pratiques ?

La stratégie « d'épargne » cérébrale est devenue la conduite privilégiée chez les patients oligométastatiques encéphaliques avec addiction oncogénique. La radiothérapie encéphalique *in toto* n'est proposée qu'en situation de rattrapage, après avoir épuisé les possibilités d'exérèse chirurgicale ou d'irradiation stéréotaxique. Les excellents taux de réponse cérébrale observés dans la littérature récente avec les inhibiteurs de tyrosine kinase de troisième génération interrogent sur la possibilité d'adopter une attitude similaire en cas de métastases cérébrales de grande taille ou multiples. Une étude de phase 3 publiée en 2020 dans le NEJM (New England Journal of Medicine) a montré un taux de réponse intracérébrale de 82% chez des patients avec mutation de *ALK* ayant des métastases cérébrales mesurables (25).

Cette stratégie « d'épargne » cérébrale doit en revanche être appliquée avec prudence dans la population sans addiction oncogénique. Les taux de réponse cérébrale sous chimiothérapie et immunothérapie sont largement inférieurs à 50% (26,65), ne permettant pas de surseoir à l'irradiation encéphalique *in toto* d'emblée en cas de métastases multiples ou de grande taille inaccessibles à une irradiation stéréotaxique ou à une exérèse chirurgicale. La stratégie thérapeutique de première ligne métastatique a fait l'objet de nombreuses publications récentes chez les patients atteints de CBNPC sans addiction oncogénique. Une double immunothérapie par nivolumab et ipilimumab a été évaluée seule ou en association à une chimiothérapie dans les études CheckMate 227 (88) et CheckMate 9LA (89). Les patients avec métastases cérébrales étaient très peu représentés dans ces essais et les critères d'inclusion exigeaient un traitement local préalable de l'atteinte secondaire encéphalique, ne permettant pas l'obtention de données robustes de ces nouvelles associations thérapeutiques sur la réponse cérébrale.

La découverte de nouvelles « niches » oncogéniques (*BRAF*, *NTRK*, *RET*, *HER2*), essentiellement présentes dans les adénocarcinomes, ouvre la voie à de nouvelles thérapies ciblées potentiellement actives sur l'atteinte secondaire encéphalique.

Une mutation *BRAF* est observée dans 3% des adénocarcinomes pulmonaires, dont la plus fréquente est la mutation *V600E* (Val600Glu), retrouvée dans 50% des cas (90). L'association du dabrafénib (anti-*BRAF*) et du tramétinib (anti-MEK) a montré chez des patients avec un CBNPC métastatique muté *BRAF V600E* des médianes de survie sans progression de 9,7 et 10,9 mois que ce soit en première ligne ou en ligne avancée (91,92). Un premier cas de patient souffrant d'un CBNPC avec métastases cérébrales et leptoméningite, porteur d'une mutation *BRAF V600E*, a été publié en 2019. Une diminution des métastases cérébrales et une stabilité de l'atteinte leptoméningée ont été obtenues après six semaines de bithérapie dabrafénib-tramétinib, avec un contrôle de la maladie encéphalique confirmé à trois et six mois. Ce résultat doit être interprété avec prudence car le patient avait bénéficié au préalable d'une irradiation encéphalique *in toto* (93). La même bithérapie a démontré une action efficace sur l'atteinte secondaire encéphalique des mélanomes avec 68% de contrôle de la maladie cérébrale (37% de stabilités, 26% de réponses partielles et 5% de réponses complètes) chez 30 patients inclus entre 2010 et 2016 (94). L'efficacité de

cette association a été confirmée dans une étude de phase 2 évaluant des patients atteints d'un mélanome muté *BRAF V600E*, indépendamment de la réalisation ou non d'une irradiation encéphalique *in toto* (95).

Les gènes de fusion *NTRK* sont détectés chez 0,1% des patients atteints de CBNPC et jusqu'à 3% des patients atteints de CBNPC sans addiction oncogénique « classique » (96–98). Deux études de phase I ont rapporté des cas de réponse intracérébrale sous entrectinib (inhibiteur de *NTRK*) chez des patients atteints de CBNPC avec gène de fusion *NTRK* (96,99). Cette molécule est actuellement évaluée dans une étude de phase 2 incluant des patients avec métastases cérébrales (NCT02568267).

Une fusion du gène *RET* est retrouvée dans 2% des adénocarcinomes (100). Une communication a été faite à l'ASCO 2020 concernant l'activité intracérébrale du selpercatinib (inhibiteur de *RET*) dans l'étude de phase I/II (LIBRETTO-001). Dans cette cohorte de 22 patients atteints de CBNPC avec atteinte secondaire encéphalique, une réponse cérébrale était observée dans 82% des cas ($n = 18$), dont 23% de réponse complète ($n = 5$), et une stabilité de l'atteinte cérébrale était observée pour tous les autres patients ($n = 4$). Parmi les 18 patients présentant une réponse cérébrale, seulement six avaient bénéficié au préalable d'une irradiation encéphalique (101).

Une surexpression de *HER2* est objectivée dans environ 2% des adénocarcinomes pulmonaires. Une étude publiée en 2019 s'est intéressée à une cohorte de 98 patients avec un CBNPC métastatique surexprimant *HER2*. A l'inclusion, 19% des patients présentaient des métastases cérébrales, tandis que 28% initialement indemnes ont développé une atteinte secondaire encéphalique au cours du suivi. Un peu moins de la moitié des patients ($n = 42$) avait reçu une thérapie anti-*HER2* (afatinib, nératinib, trastuzumab-emtansine, trastuzumab, dacomitib), sans impact sur la survenue de métastases cérébrales (HR 1,2 ; $p = 0,80$) ni sur la survie globale (HR 1,3 ; $p = 0,38$) (102). Le développement récent d'une nouvelle thérapie anti-*HER2*, le tucatinib, laisse entrevoir un espoir. Cette molécule a été évaluée dans une étude de phase 3 en association à la capécitabine et au trastuzumab, chez des patientes en ligne avancée d'un carcinome mammaire métastatique surexprimant *HER2*. Un taux de réponse cérébrale de 40.6% était observé dans la cohorte de patientes avec métastases cérébrales mesurables (103). Un essai de phase 2 est actuellement ouvert

évaluant le tucatinib chez les patients en ligne avancée d'une tumeur solide métastatique avec mutation *HER2* (NCT04579380).

VII. Conclusion

Notre étude a démontré qu'une prise en charge multidisciplinaire permet l'obtention d'un excellent contrôle local de l'atteinte secondaire cérébrale des CBNPC. Les résultats observés suggèrent que la mortalité de cette population spécifique est plus fréquemment impactée par l'atteinte extra-encéphalique que par l'atteinte cérébrale elle-même. Cette interprétation doit rester prudente en raison du manque de données concernant l'imputabilité directe de l'atteinte cérébrale sur la survenue du décès.

Notre étude a montré qu'il existait un pourcentage important de longs survivants. L'existence d'une addiction oncogénique conférait une meilleure survie globale, rejoignant les données de la littérature concernant les patients métastatiques sans atteinte cérébrale. Aucune différence pronostique n'a été démontrée en fonction du caractère synchrone ou métachrone du diagnostic de l'atteinte cérébrale. Une étude prospective dans une population similaire, bénéficiaire d'une IRM cérébrale systématique au diagnostic de CBNPC, permettrait d'éliminer les biais en lien avec le caractère rétrospectif de notre étude.

Les ITK de troisième génération permettent l'obtention d'un contrôle cérébral satisfaisant chez les patients avec addiction oncogénique, avec désormais la possibilité de les prescrire en ligne précoce. Le questionnement d'une stratégie « d'épargne » cérébrale, couramment pratiquée chez les patients oligométastatiques, pourrait s'avérer pertinent dans cette population en cas d'atteinte cérébrale inaccessible à une exérèse chirurgicale ou une irradiation stéréotaxique.

La découverte de nouvelles niches oncogéniques ouvre la perspective de nouvelles thérapies avec une activité cérébrale efficace, limitées cependant à la population avec un diagnostic d'adénocarcinome. Les essais évaluant des combinaisons de traitement systémique doivent s'efforcer de développer des schémas permettant l'inclusion des patients sans addiction oncogénique avec métastases cérébrales, qui représentent une proportion importante des patients rencontrés en pratique clinique.

VIII. Annexes

Annexe 1. Classification TNM 2016, 8^{ème} édition.

T – Tumeur

Tx Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.

T0 Absence de tumeur identifiable.

Tis Carcinome *in situ*.

T1 Tumeur de **3 cm ou moins** dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).

- **T1a(mi)** Adénocarcinome minimalement-invasif
- **T1a** ≤ 1 cm
- **T1b** > 1 cm et ≤ 2 cm
- **T1c** > 2 cm et ≤ 3 cm

T2 Tumeur de **plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm**

OU avec un quelconque des éléments suivants

- envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène,
- envahissement de la plèvre viscérale,
- existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
- **T2a** > 3 cm mais ≤ 4 cm
- **T2b** > 4 cm mais ≤ 5 cm

T3 Tumeur de **plus de 5 cm et de 7 cm**

OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe,

OU envahissant directement :

- la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),
- le nerf phrénique,
- la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.

T4 Tumeur de **plus de 7 cm**

OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon,

OU envahissant directement :

- le médiastin,
- le cœur ou les gros vaisseaux,
- la trachée, ou la carène

- le diaphragme,
- le nerf récurrent,
- l'œsophage,
- un(des) corps vertébral(ux).

N - Adénopathies

- **Nx** Envahissement locorégional inconnu.
- **N0** Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
- **N1** Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
- **N2** Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
- **N3** Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, susclaviculaires homo- ou controlatérales.

M

- **M0** Pas de métastase à distance.
- **M1** Existence de métastases :
 - **M1a** Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
 - **M1b** Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
 - **M1c** Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes

Annexe 2. Récapitulatif des principales molécules d'immunothérapie et de thérapie ciblée disponibles et utilisées en France et de leur AMM en situation métastatique dans le CBNPC.

PEMBROLIZUMAB	« En monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) $\geq$ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK » « En association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK » « En association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde » « En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq$ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir PEMBRILIZUMAB »
NIVOLUMAB	« En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure » En association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique ne présentant pas de mutation sensibilisante d'EGFR ou ALK »
GEFITINIB (1 ^{ère} génération)	« En monothérapie dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR »
ERLOTINIB (1 ^{ère} génération)	« Traitement en première ligne des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR » « En switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie »

AFATINIB (2^{ème} génération)	« Traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR » « Patients adultes ayant un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine »
OSIMERTINIB (3^{ème} génération)	« Traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR » « Traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M »
CRIZOTINIB (1^{ère} génération)	« Traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé et ROS1-positif » « Traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un CBNPC avancé et ALK-positif » « Traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes ayant un CBNPC avancé et ALK positif »
CERITINIB (2^{ème} génération)	« En monothérapie en 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC avancé avec réarrangement de ALK chez les patients adultes » « En monothérapie dans le traitement du CBNPC avancé avec réarrangement de ALK chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib »
BRIGATINIB (2^{ème} génération)	« En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant un réarrangement du gène ALK et prétraités par CRIZOTINIB ».
ALECTINIB (2^{ème} génération)	« En monothérapie, en 1^{ère} ligne de traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé avec un réarrangement du gène ALK » « En monothérapie, dans le traitement du CBNPC avancé avec un réarrangement du gène ALK chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib »
LORLATINIB (3^{ème} génération)	« En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC avancé ALK positif dont la maladie a progressé après : • alectinib ou céritinib comme premier traitement ITK-ALK • crizotinib et au moins un autre ITK-ALK

IX. 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. Molinié F, Velten M, Remontet L, Bercelli P, Réseau Francim null. [The progression of lung cancer incidence in France (1978-2000)]. *Rev Mal Respir*. avr 2006;23(2 Pt 1):127-34.
3. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. janv 2003;123(1 Suppl):21S-49S.
4. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh J-WW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer Amst Neth*. sept 2003;41(3):245-58.
5. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, 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*. sept 2016;27(suppl 5):v1-27.
6. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol*. janv 2003;4(1):45-55.
7. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 24 juin 2004;328(7455):1519.
8. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J*. 1 févr 2008;31(2):280-6.
9. Giroux Leprieur E, Vergnenègre A, Trédaniel J. Épidémiologie des cancers du poumon en France : les tendances actuelles: Epidemiology of lung cancer in France: Current trends. *Rev Mal Respir Actual*. 1 oct 2020;12(2, Supplement):2S6-13.
10. Tegin G, Mekala H, Sarai S, Lippmann S. E-Cigarette Toxicity? *South Med J*. 1 janv 2018;111:35-8.
11. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer - PubMed [Internet]. [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013/>
12. Clinical Practice Living Guidelines – Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer | ESMO [Internet]. [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
13. WD T, E B, AP B, A M, AG N. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart [Internet]. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Lung-Pleura-Thymus-And-Heart-2015>
14. Roach C, Zhang N, Corigliano E, Jansson M, Toland G, Ponto G, et al. Development of a Companion Diagnostic PD-L1 Immunohistochemistry Assay for Pembrolizumab Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. juill 2016;24(6):392-7.
15. Niu F-Y, Zhou Q, Yang J-J, Zhong W-Z, Chen Z-H, Deng W, et al. Distribution and prognosis of uncommon metastases from non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 24 févr 2016;16(1):149.
16. Trédaniel J. Évolution épidémiologique du cancer du poumon en France et dans le monde. *Rev Mal Respir Actual*. 1 oct 2018;10(3):182-5.
17. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, et

- al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 1 janv 2015;3(1):217-21.
18. Hall RD, Gadgeel SM, Garon EB, Bria E, Reck M, Vida J, et al. Phase 3 study of platinum-based chemotherapy with or without pembrolizumab for first-line metastatic, nonsquamous non-small cell lung carcinoma (NSCLC): KEYNOTE-189. *J Clin Oncol*. 20 mai 2016;34(15_suppl):TPS9104-TPS9104.
 19. Brahmer JR, Kim ES, Zhang J, Smith MM, Rangwala RA, O'Brien MER. KEYNOTE-024: Phase III trial of pembrolizumab (MK-3475) vs platinum-based chemotherapy as first-line therapy for patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that expresses programmed cell death ligand 1 (PD-L1). *J Clin Oncol*. 20 mai 2015;33(15_suppl):TPS8103-TPS8103.
 20. Paz-Ares LG, Luft A, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, Hermes B, et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15_suppl):105-105.
 21. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 4 mai 2019;393(10183):1819-30.
 22. Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, Cho BC, Vansteenkiste J, Zhou C, et al. LBA5_PR - Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 1 oct 2019;30:v914-5.
 23. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 1 août 2020;31(8):1056-64.
 24. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 1 juill 2017;390(10089):29-39.
 25. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer | *NEJM* [Internet]. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2027187>
 26. Robinet G, Noël-Savina E, Descourt R. Traitements systémiques des métastases cérébrales des cancers bronchiques (chimiothérapies, biothérapies). *Rev Mal Respir Actual*. oct 2012;4(6):564-8.
 27. Chermiti Ben Abdallah F, Ben Ali G, Sadok Boudaya M, Mlika M, Chtourou A, Taktak S, et al. Traitement et pronostic du cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé. *Rev Mal Respir*. 1 mars 2014;31(3):214-20.
 28. Benzaquen J, Marquette C-H, Glaichenhaus N, Leroy S, Hofman P, Ilié M. Rationnel biologique de l'immunothérapie des cancers. *Rev Mal Respir*. févr 2018;35(2):206-22.
 29. Brosseau S, Pluvy J, Gounant V, Zalcman G. Traitements de 1re ligne des CBNPC avancés en l'absence d'addiction oncogénique : l'avènement des immuno-thérapies. *Oncol Thorac*. 2020;5.
 30. Dawe DE, Greenspoon JN, Ellis PM. Brain metastases in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. juill 2014;15(4):249-57.
 31. Bailon O, Kallel A, Chouahnia K, Billot S, Ferrari D, Carpentier A-F. Les métastases cérébrales des cancers bronchiques non à petites cellules : vers une

- prise en charge homogène. *Rev Neurol (Paris)*. 1 août 2011;167(8):579-91.
32. Taillibert S, Le Rhun É. Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. *Cancer/Radiothérapie*. 1 févr 2015;19(1):3-9.
 33. Fenske DC, Price GL, Hess LM, John WJ, Kim ES. Systematic Review of Brain Metastases in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States, European Union, and Japan. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(6):607-14.
 34. Bajard A, Westeel V, Dubiez A, Jacoulet P, Pernet D, Dalphin JC, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*. 1 sept 2004;45(3):317-23.
 35. Wang G, Xu J, Qi Y, Xiu J, Li R, Han M. Distribution Of Brain Metastasis From Lung Cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:9331-8.
 36. Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2 mai 2013;4(Suppl 4):S209-19.
 37. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor | Science [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://science.sciencemag.org/content/197/4306/893.abstract>
 38. Comment on "The process of metastatisation for breast cancer" by J. Engel, R. Eckel, J. Kerr et al. - *European Journal of Cancer* [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(03\)01018-9/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(03)01018-9/fulltext)
 39. Hubert S, Abastado J-P. Les étapes précoces du processus métastatique. *médecine/sciences*. 1 avr 2014;30(4):378-84.
 40. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. août 2002;2(8):563-72.
 41. Tabouret E, Bauchet L, Carpentier AF. Épidémiologie des métastases cérébrales et tropisme cérébral. *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2013;100(1):57-62.
 42. Kallel A, Bailon O, Carpentier AF. Métastases cérébrales : manifestations cliniques et traitements symptomatiques. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2011;98(4):371-5.
 43. Potts DG, Abbott GF, von Sneidern JV. National Cancer Institute study: evaluation of computed tomography in the diagnosis of intracranial neoplasms. III. Metastatic tumors. *Radiology*. sept 1980;136(3):657-64.
 44. Sze G, Shin J, Krol G, Johnson C, Liu D, Deck MD. Intraparenchymal brain metastases: MR imaging versus contrast-enhanced CT. *Radiology*. juill 1988;168(1):187-94.
 45. Seute T, Leffers P, Velde GPM ten, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer. *Cancer*. 2008;112(8):1827-34.
 46. Bendini M, Marton E, Feletti A, Rossi S, Curtolo S, Inches I, et al. Primary and metastatic intraaxial brain tumors: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging (CSI) proton MR spectroscopy, perfusion MRI, and histopathological findings in a group of 159 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. févr 2011;153(2):403-12.
 47. Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N, Yildirim N, Gokalp G, Parlak M. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging JMRI*. oct 2006;24(4):817-24.
 48. Calli C, Kitis O, Yuntun N, Yurtseven T, Islekel S, Akalin T. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol*. juin 2006;58(3):394-403.
 49. Chiang IC, Kuo Y-T, Lu C-Y, Yeung K-W, Lin W-C, Sheu F-O, et al. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imaging. *Neuroradiology*. août 2004;46(8):619-27.
 50. Hakyemez B, Erdogan C, Gokalp G, Dusak A, Parlak M. Solitary metastases

and high-grade gliomas: radiological differentiation by morphometric analysis and perfusion-weighted MRI. *Clin Radiol.* janv 2010;65(1):15-20.

51. Cha S, Lupo JM, Chen M-H, Lamborn KR, McDermott MW, Berger MS, et al. Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* juill 2007;28(6):1078-84.

52. Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology.* mars 2002;222(3):715-21.

53. Lee EJ, terBrugge K, Mikulis D, Choi DS, Bae JM, Lee SK, et al. Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions. *AJR Am J Roentgenol.* janv 2011;196(1):71-6.

54. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* oct 2006;26 Suppl 1:S173-189.

55. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Uçöz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2003;24(2):225-33.

56. Fan G, Sun B, Wu Z, Guo Q, Guo Y. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in the differentiation of high-grade gliomas and solitary metastases. *Clin Radiol.* janv 2004;59(1):77-85.

57. Wang S, Kim S, Chawla S, Wolf RL, Knipp DE, Vossough A, et al. Differentiation between glioblastomas, solitary brain metastases, and primary cerebral lymphomas using diffusion tensor and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* mars 2011;32(3):507-14.

58. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* août 2017;18(8):1040-8.

59. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 26 juill 2016;316(4):401-9.

60. Barillot I, Antoni D, Bellec J, Biau J, Giraud P, Jenny C, et al. Bases référentielles de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les tumeurs ou métastases bronchopulmonaires, hépatiques, prostatiques, des voies aérodigestives supérieures, cérébrales et osseuses. *Cancer/Radiothérapie.* 1 oct 2018;22(6):660-81.

61. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 22 févr 1990;322(8):494-500.

62. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 4 nov 1998;280(17):1485-9.

63. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial.

JAMA. 7 juin 2006;295(21):2483-91.

64. Ernani V, Stinchcombe TE. Management of Brain Metastases in Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract*. nov 2019;15(11):563-70.

65. Ulahannan D, Khalifa J, Faivre-Finn C, Lee S-M. Emerging treatment paradigms for brain metastasis in non-small-cell lung cancer: an overview of the current landscape and challenges ahead. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 déc 2017;28(12):2923-31.

66. Ballard P, Yates JWT, Yang Z, Kim D-W, Yang JC-H, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 oct 2016;22(20):5130-40.

67. Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Han J-Y, Katakami N, Kim HR, et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2018;36(26):2702-9.

68. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 août 2017;377(9):829-38.

69. Grinberg-Rashi H, Ofek E, Perelman M, Skarda J, Yaron P, Hajdúch M, et al. The Expression of Three Genes in Primary Non–Small Cell Lung Cancer Is Associated with Metastatic Spread to the Brain. *Clin Cancer Res*. 1 mars 2009;15(5):1755-61.

70. Owonikoko TK, Arbiser J, Zelnak A, Shu H-KG, Shim H, Robin AM, et al. Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol*. avr 2014;11(4):203-22.

71. C D, J S, T B, F D, E LR, P M, et al. [Brain metastases imaging]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 31 janv 2015;19(1):16-9.

72. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol*. août 2013;20(4):e300-6.

73. Radiotherapy for asymptomatic brain metastasis in epidermal growth factor receptor mutant non-small cell lung cancer without prior tyrosine kinase inhibitors treatment: a retrospective clinical study | Radiation Oncology | Full Text [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-015-0421-9>

74. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 1995;13(5):1221-30.

75. Shepherd FA. Chemotherapy for non-small cell lung cancer: have we reached a new plateau? *Semin Oncol*. févr 1999;26(1 Suppl 4):3-11.

76. Onesti CE, Iacono D, Angelini S, Lauro S, Mazzotta M, Occhipinti MA, et al. Unexpected long survival of brain oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with multimodal treatment: a single-center experience and review of the literature. *Transl Lung Cancer Res*. déc 2016;5(6):712-9.

77. Bacha S, Cherif H, Rabaa D, Habibech S, Cheikhrouhou S, Racil H, et al. Brain metastases of non-small cell lung cancer: prognostic factors and management. *Tunis Med*. mars 2018;96(3):165-71.

78. Arrieta O, Villarreal-Garza C, Zamora J, Blake-Cerda M, de la Mata MD,

- Zavala DG, et al. Long-term survival in patients with non-small cell lung cancer and synchronous brain metastasis treated with whole-brain radiotherapy and thoracic chemoradiation. *Radiat Oncol Lond Engl*. 25 nov 2011;6:166.
79. Enders F, Geisenberger C, Jungk C, Bermejo JL, Warta R, von Deimling A, et al. Prognostic factors and long-term survival in surgically treated brain metastases from non-small cell lung cancer. *Clin Neurol Neurosurg*. mars 2016;142:72-80.
 80. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. sept 2014;15(5):346-55.
 81. Fleckenstein J, Petroff A, Schäfers H-J, Wehler T, Schöpe J, Rube C. Long-term outcomes in radically treated synchronous vs. metachronous oligometastatic non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2 juin 2016;16:348.
 82. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, et al. Five-year survival in EGFR-mutant metastatic lung adenocarcinoma treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. avr 2016;11(4):556-65.
 83. Fournier C, Greillier L, Fina F, Secq V, Nanni-Metellus I, Loundou A, et al. Bénéfice à l'évaluation moléculaire en routine pour les cancers bronchiques métastatiques. *Rev Mal Respir*. 1 nov 2016;33(9):751-6.
 84. Singh R, Lehrer EJ, Ko S, Peterson J, Lou Y, Porter AB, et al. Brain metastases from non-small cell lung cancer with EGFR or ALK mutations: A systematic review and meta-analysis of multidisciplinary approaches. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mars 2020;144:165-79.
 85. Li S, Zhu R, Li D, Li N, Zhu X. Prognostic factors of oligometastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. juin 2018;10(6):3701-13.
 86. Putora PM, Ess S, Panje C, Hundsberger T, van Leyen K, Plasswilm L, et al. Prognostic significance of histology after resection of brain metastases and whole brain radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Clin Exp Metastasis*. févr 2015;32(2):143-9.
 87. Sánchez de Cos J, Sojo González MA, Montero MV, Pérez Calvo MC, Vicente MJM, Valle MH. Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis: Survival and prognostic factors. *Lung Cancer*. 1 janv 2009;63(1):140-5.
 88. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-W, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 21 nov 2019;381(21):2020-31.
 89. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 févr 2021;22(2):198-211.
 90. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2011;29(15):2046-51.
 91. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. oct 2017;18(10):1307-16.
 92. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet*

Oncol. juill 2016;17(7):984-93.

93. Yamamoto G, Sakakibara-Konishi J, Ikari T, Kitai H, Mizugaki H, Asahina H, et al. Response of BRAFV600E-Mutant Lung Adenocarcinoma With Brain Metastasis and Leptomeningeal Dissemination to Dabrafenib Plus Trametinib Treatment. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mai 2019;14(5):e97-9.

94. Geukes Foppen MH, Boogerd W, Blank CU, van Thienen JV, Haanen JB, Brandsma D. Clinical and radiological response of BRAF inhibition and MEK inhibition in patients with brain metastases from BRAF-mutated melanoma. *Melanoma Res*. avr 2018;28(2):126-33.

95. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob J-J, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. juill 2017;18(7):863-73.

96. Farago AF, Le LP, Zheng Z, Muzikansky A, Drilon A, Patel M, et al. Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. déc 2015;10(12):1670-4.

97. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, Kako S, Butaney M, Ercan D, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med*. nov 2013;19(11):1469-72.

98. The landscape of kinase fusions in cancer | Nature Communications [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/ncomms5846>

99. Drilon A, Siena S, Ou S-HI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov*. avr 2017;7(4):400-9.

100. Loh Z, Mitchell P, John T, Arulananda S. RET-rearranged non-small-cell lung cancer and therapeutic implications. *Intern Med J*. déc 2019;49(12):1541-5.

101. Masson E. Activité intracrânienne du selpercatinib (LOXO-292) chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) exprimant le gène de fusion *RET* dans le cadre de l'essai LIBRETTO-001 [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.em-](https://www.em-consulte.com/article/1419494/activite-intracranienne-du-selpercatinib-loxo-292)

[consulte.com/article/1419494/activite-intracranienne-du-selpercatinib-loxo-292-](https://www.em-consulte.com/article/1419494/activite-intracranienne-du-selpercatinib-loxo-292)

102. Offin M, Feldman D, Ni A, Myers ML, Lai WV, Pentsova E, et al. Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. *Cancer*. 15 déc 2019;125(24):4380-7.

103. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer | NEJM [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1914609>

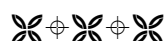


UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé et mots clés

Introduction : La survenue de métastases cérébrales concerne la moitié des patients atteints de CBNPC. Une actualisation des connaissances sur le pronostic des patients atteints de CBNPC avec métastase(s) cérébrale(s) permettrait d'apprécier l'impact et la pertinence de la prise en charge multidisciplinaire dans cette population.

Matériel et méthodes : Une étude de cohorte rétrospective observationnelle menée au CHU de Poitiers a évalué le pronostic des CBNPC avec métastase(s) cérébrale(s), en fonction du caractère synchrone ou métachrone du diagnostic de l'atteinte cérébrale. Le critère de jugement principal était la survie sans progression cérébrale (SSPc). Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

Résultats : Entre janvier 2017 et décembre 2018, 76 patients ont été inclus, répartis entre le groupe métachrone (n = 44) et le groupe synchrone (n = 32). Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la SSPc (14,71 vs 11,66 mois ; $p = 0,91$), la SSP (9,26 vs 4,73 mois ; $p = 0,10$) et la SG (15,24 vs 8,02 mois ; $p = 0,11$). Le taux de SG à 24 mois était de 26,32%. En analyse multivariée, le type histologique était corrélé de façon significative à la SG, se traduisant par une médiane de survie globale pour les carcinomes non épidermoïdes avec addiction oncogénique significativement supérieure à celle des carcinomes épidermoïdes (24,96 vs 5,66 mois ; $p = 0,012$).

Conclusion : La prise en charge multidisciplinaire permet un excellent contrôle de l'atteinte secondaire cérébrale. L'existence de longs survivants est un encouragement, mais le pronostic réservé des patients sans addiction oncogénique justifie la poursuite du développement de thérapies ciblant de nouvelles « niches » oncogéniques et des efforts pour inclure la population avec métastases cérébrales dans de larges essais prospectifs évaluant des combinaisons de traitement.

Mots clés : cancer bronchique non à petites cellules, métastases cérébrales, pronostic