Rmr160271
Article original
Fascicule vert

Caractéristiques et prise en charge de l'évolutivité cérébro-méningée des cancers bronchiques dans un contexte de mutation activatrice.

Management of NSCLC patients harboring activating mutations and CNS progression

D Rouviere¹, R Veillon², L. Chaltiel³, Y. Simonneau⁴, T. Filleron³, J. Milia¹, N. Guibert¹, B. Melloni⁴, C. Raherisson², A. Didier¹, J. Mazieres¹

¹ Service de Pneumologie, Hôpital Larrey, Université Paul Sabatier, CHU Toulouse, France.

² Service de pneumologie CHU Bordeaux, France.

³ Institut Universitaire du Cancer, Toulouse, France.

⁴ Service de Pneumologie, CHU Limoges, France.

Titre court :

Cancer bronchique muté et métastases cérébrales.

Auteur-correspondant :

Professeur Julien Mazières

Unité d'Oncologie Cervico-Thoracique, Clinique des Voies Respiratoires

Hôpital Larrey, CHU Toulouse, Chemin de Pouvoirville

31059 Toulouse Cedex, France

Tel : + (33) 5 67 77 18 37-Fax : + (33) 5 67 77 14 86

Reçu le : 12.12.16

Accepté le : 16.03.19

Déclaration de liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Abstract

Introduction : Le système nerveux central (SNC) (méningite carcinomateuse ou métastases solides cérébrales) est un site de récurrence très fréquent des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) porteurs d'anomalies activatrices.

Matériel et méthode : Notre étude rétrospective consiste à décrire la population des patients présentant des évolutivités du SNC des CBNPC avec anomalie activatrice cible de thérapie ciblée (*EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *HER2*) de 4 centres de référence régionaux français.

Résultats : 60 patients ont été analysés. Les traitements proposés sont hétérogènes et comprennent des associations de chimiothérapie thérapie ciblée et radiothérapie éventuellement associé à des traitements locaux. Les survies globales médianes après évolution au SNC des patients mutés sont de 15,8 mois pour les méningites carcinomateuses (n=13 dont 12 diagnostics cytologiques sur PL et 1 sur IRM sans PL) et de 26 mois pour les métastases cérébrales. Chez les patients présentant des métastases cérébrales, l'adjonction de la thérapie ciblée au traitement permet une amélioration significative de la survie sans progression médiane de 5,9 mois à 10,6 mois (HR 0,48 IC95 [0,24-0,97] p=0,035).

Conclusion : Ces patients ont une survie supérieure à celle habituellement observée et semblent bénéficier de traitements systémiques et en particulier des thérapies ciblées.

Mots clés : ALK, cancer bronchique, EGFR cancer, méningite carcinomateuse, métastases cérébrales

Management of NSCLC patients harboring activating mutations and CNS progression

Abstract

The central nervous system (CNS), through carcinomatous meningitis or solid brain metastases, is the most common site of recurrence in non-small cell lung cancers (NSCLC) with activating mutations.

Our retrospective study describes the population of patients with CNS metastases of NSCLC harboring activating mutation with targeted therapy (EGFR, ALK, BRAF, HER2) in 4 French regional reference hospitals. 60 patients were analyzed. The proposed treatments were heterogeneous and included combinations of chemotherapy, targeted therapy and radiotherapy +/- associated with topical treatments. Median overall survival following CNS metastasis in these patients was 15.8 months for meningitis carcinoma and 26 months for brain metastases. In patients with brain metastases, the addition of targeted therapy treatment allows a significant improvement in median progression free survival from 5.9 months to 10.6 months (HR 0.48 CI95 [0.24 to 0.97] $p = 0.035$). These patients seem therefore benefit from systemic therapy and particularly targeted therapy with better survival than usual.

Key words : ALK, cerebral metastases, EGFR lung meningitis targeted therapy

Introduction

Les cancers broncho-pulmonaires sont fréquents et de mauvais pronostic du fait de leur fort potentiel métastatique. Les métastases cérébrales et méningées apparaissent dans 20 à 40% des CBNPC et signent le plus souvent l'évolution péjorative de ces cancers. Les recommandations les plus complètes et récentes sont des recommandations de groupe d'expert ANOCEF de mai 2014. Dans ce contexte la radiothérapie pan-encéphalique a longtemps été considérée comme le traitement standard des métastases cérébrales avec une survie de 3 à 6 mois (1). Bien que ce traitement standard ait été optimisé avec le développement de la radiothérapie stéréotaxique et l'adjonction de chimiothérapie systémique, le pronostic reste mauvais avec une médiane de survie de 7-8 mois (2).

Les patients porteurs de CBNPC présentant des anomalies moléculaires activatrices (translocations *ALK* et *ROS1*, mutation *EGFR*, *HER2* et *BRAF*) récidivent fréquemment au niveau cérébral et méningé (3-7). Cela serait favorisé par un meilleur contrôle des sites de récurrence extra-crâniens par les thérapies ciblées faisant du SNC un « sanctuaire » de l'évolution tumorale. Un mauvais passage de la barrière hémato-méningée (BEH) des thérapies ciblées pourrait également être impliqué bien que cette théorie soit contestée (8). Les stratégies thérapeutiques pour ces patients ne sont pas standardisées et associent généralement radiothérapie, thérapie ciblée systémique (avec parfois une adaptation de posologie) et chimiothérapie standard ou intrathécale.

Dans la plupart des essais cliniques, les métastases cérébrales et méningées sont des critères d'exclusion et l'efficacité des molécules au niveau du SNC est rarement rapportée (à l'exception des anti-*ALK*).

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

Matériel et méthode

Descriptif de l'étude

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

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

Schéma de l'étude

Les données étaient recueillies à partir de questionnaire remplis par les centres référents des patients. Ces derniers étaient identifiés par les médecins responsables de leur suivi. Sur les 69 dossiers recueillis, 8 ont été exclus pour données inaccessibles et un ne présentait pas de mutation activatrice à la relecture du dossier (fig. 1).

Population étudiée

Les critères d'inclusion de l'étude étaient : avoir plus de 18 ans, être adressés pour prise en charge et suivi d'un CBNPC, avoir développé au cours de la maladie une métastase cérébrale ou méningée prouvée radiologiquement ou cyto-histologiquement, présenter sur le prélèvement anatomo-pathologique une des anomalies de biologie moléculaire suivante : mutation *EGFR*, réarrangement de *ALK*, mutation *BRAF*, mutation *HER2*.

Analyse statistique

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

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

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

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

Le seuil de significativité est fixé à 5%. Toutes les statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA version 13.0 et le logiciel R.

Résultats

Caractéristiques globales de la population

Soixante patients ont été inclus et analysés dans l'étude. L'âge médian était de 61,5 ans [35-80 ans] avec 55% de femmes et 45% d'hommes. La majorité (54,5%) des patients était non-fumeur et peu (16,4%) étaient fumeurs actifs. La consommation médiane était de 25 PA. La plupart était en bon état général avec 48.1% de patients performans status (PS) 0, 35,2% PS 1, 14,8% PS 2 et 1,9% PS 3. Seulement 20 % des patients n'étaient pas métastatiques au diagnostic.

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

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

Caractéristiques des patients ayant une évolutivité méningée

Pour les patients ayant présenté une méningite carcinomateuse (n=13), la médiane du délai entre le diagnostic tumoral et le diagnostic de méningite est de 8,1 mois. Sur les 13 diagnostics, 12 ont été fait par cytologie sur ponction lombaire et 1 par IRM. L'état général était parfois précaire avec 41,7% de PS 1, 16,7% de PS2 et 41,6% de PS 3 ou 4. Au diagnostic de méningite carcinomateuse, 7,7% des patients étaient en réponse partielle extra-cérébral, 53,8% étaient stables sur le plan extra-cérébral, et 38,5% présentaient également une évolutivité extra-cérébrale. La majorité des patients avait reçu 0 (15,4%) et 1 ligne de traitement (53,8%). Seulement 30,8% des patients avaient été multi-traités. Cinq patients

avaient reçu de la chimiothérapie et tous avaient reçu une bithérapie à base de sel de platine en 1^{ère} ligne. Neuf sur 13 (69,2%) ont reçu une thérapie ciblée avant le diagnostic de méningite carcinomateuse avec 57,1% de réponses partielles et 42,9% de stabilité de la maladie selon RECIST. Aucun n'avait reçu d'irradiation prophylactique cérébrale préalable. (Tableau 2)

Caractéristiques des patients ayant une évolutivité cérébrale

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

Prise en charge

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

Survie globale et sans progression

Pour les méningites carcinomateuses, la survie globale (SG) médiane était de 15.8 mois (95% IC [3.48 ; .]) avec un taux de survie de 80% à 12 mois (95% IC [40.26 ; 94.79]). Pour les métastases cérébrales, la SG médiane était de 26 mois (95% IC[17.02 ; .]) avec un taux de survie de 77% à 12 mois. Pour les méningites carcinomateuses, la SSP médiane était de 6.8 mois (95% CI[1.41 ; 9.66]). Pour les métastases cérébrales, la SSP médiane était de 7,5 mois (95%CI [5.55 ; 11.01]) (Fig. 5).

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

Pour les métastases cérébrales, la SSP est significativement améliorée par l'adjonction d'une thérapie ciblée en 1^{ère} ligne de traitement (tout autre traitement confondu) avec une médiane de SSP de 10,6 mois (IC 95% [6,7 – 16,2]) chez les patients ayant reçu une thérapie ciblée (n=29) contre 5,9 mois (IC 95% [3,7 - 11]) chez les patients n'ayant pas reçu de thérapie ciblée en 1^{ère} ligne (n=19) (p=0,035 voir tableau 6 et 7). En revanche on ne note pas d'amélioration significative de la survie globale dans cette même population (p=0,81).

Chez les patients ayant présenté une méningite carcinomateuse, les résultats bien que non statistiquement significatifs sont en faveur d'une amélioration pour les patients ayant reçu une thérapie ciblée (n=9) de la SSP (HR 0,28 IC95 [0,04-2,05] p=0,18) et de la SG (HR 0,27 [0,01-4,90] p=0,35).

L'adjonction de la radiothérapie à la thérapie ciblée ne permet pas d'améliorer la SSP (HR 0,67 [0,28-1,63] p=0,37) ou la SG (HR 0,51 [0,14-1,82] p=0,29) de façon significative chez les patients présentant des métastases cérébrales malgré une tendance favorable (Tableau 6).

On ne montre pas non plus de différence significative entre les patients présentant des métastases cérébrales traités par RTE + chimiothérapie (n=9) par rapport aux patients traités par RTE + thérapie ciblée (n=13) avec un HR à 2,71 (IC95 [0,30-24,38] p=0,35) pour la SG et un HR à 0,64 (IC95 [0,23-1,79] p=0,38) pour la SSP (tableau 6).

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

La comparaison des incidences cumulées après la 1^{ère} ligne de traitement dans les suites du diagnostic de l'évolution du SNC montre que le temps de récurrence cérébrale ou extra-cérébrale est similaire (p=0,72). En effet, le temps d'apparition médian des progressions cérébrales est de 18.2 mois (n=16 ; 95% CI [11.01 ; 30.78]) et le temps d'apparition médian de progressions extra-cérébrales est de 18.0 mois (n=14 ; 95% CI [10.22 ; non atteint]) (fig. 3).

Discussion

Notre étude rapporte des taux de survie supérieurs à ceux attendus dans cette population (15,8 mois pour les méningites carcinomateuses et 26 mois pour les métastases cérébrale). Cela peut être dû à l'histoire naturelle de ces cancers porteurs de mutations qui sont souvent moins agressifs ou aux traitements proposés. Notre étude ne permet pas de conclure mais souligne que cette évolutivité ne doit pas être considérée comme une évolution terminale. Dans la littérature, en cas de mutation *EGFR* ou de réarrangement *ALK* les médianes de survie varient de 5 à 18 mois. Il semble que la présence d'une mutation activatrice *EGFR* soit prédictive d'une meilleure survie globale au diagnostic de métastase cérébrale (9). Aujourd'hui la médiane de survie des patients présentant un CBNPC au diagnostic de métastases cérébrales mutés *EGFR* est de l'ordre de 14,5 mois(9). Cette amélioration de survie concerne l'ensemble des anomalies activatrices pour lesquelles une thérapie ciblée bénéficie d'une AMM. L'arrivée de nouveaux traitements ciblés en cours d'étude ces derniers mois et notamment dans la voie *EGFR* permettra peut-être d'améliorer encore le pronostic des atteintes du SNC et de battre en brèche le concept de « sanctuaire » métastatique cérébral. D'ailleurs le développement de l'Osimertinib pour les patients *EGFR* présentant la mutation de résistance T790M, de l'Alectinib (10) pour les patients *ALK* ainsi que du Ceritinib sont autant de voies en faveur de bonnes réponses du SNC. Il n'existe toujours pas de données à ce jour pour *HER2* et *BRAF*.

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

A notre connaissance c'est la première étude observationnelle sur cette question précise. Il n'existe donc pas de cohorte de comparaison. Cependant dans une étude rétrospective d'Heon et al (11) incluant 155 patients avec mutation *EGFR*, le délai de progression du système nerveux central était significativement plus long dans le groupe *EGFR*-TKI que dans le groupe chimiothérapie à partir du diagnostic tumoral (avec une médiane de 56 versus 31,6 mois). En plus de retarder leur progression, les thérapies ciblées retarderaient également l'apparition des progressions du SNC. Dans cette étude de 2010, les métastases cérébrales semblent répondre aux *EGFR*-TKI et à la radiothérapie cérébrale pour ces patients avec une médiane de survie de 12 à 19 mois(12).

Du fait du recrutement universitaire, de la relative rareté de ces événements et du caractère débutant des analyses moléculaires, il existe un biais de recrutement certain.

Les associations de traitement proposées lors de l'évolutivité du SNC des patients mutés sont variables en fonction des centres. Cependant certaines caractéristiques sont majoritairement appliquées. En effet un traitement systémique était le plus souvent proposé parfois associé à un traitement local (radiothérapie ou intrathécale). Les anti-angiogéniques ne sont pas utilisés dans cette indication du fait de leur AMM limitée à la 1^{ère} ligne de traitement (ils n'ont d'ailleurs pas du tout été utilisés dans notre étude) mais pourraient présenter une alternative intéressante (9).

Dans la littérature, les chimiothérapies systémiques et la radiothérapie sont bien connues et étudiées. Dans la population étudiée, la difficulté vient de la présence d'une « mutation cible » et de nombreuses études ont rapporté tout de même un gain en survie lors d'un traitement par TKI de l'*EGFR* chez les patients ayant un CBNPC muté *EGFR* avec métastases du SNC (14) (15) bien que le franchissement de la barrière hémato-encéphalique ait longtemps été discuté (16).

Hollebecq et al rapporte le cas d'un patient ayant présenté une méningite carcinomateuse après 3 lignes de traitement d'un CBNPC muté *EGFR* par Panitumumab en administration intrathécale à dose progressivement croissante avec une réponse clinico-bio-radiologique (17).

Les thérapies ciblées permettent d'augmenter significativement la survie sans progression. Au total, ces traitements permettent d'observer une survie supérieure à celle rapportée chez les patients non mutés (15,6 mois pour les méningites carcinomateuses et 26 mois pour les métastases cérébrales). Souvent considérées comme des évolutions de fin de vie, les lésions du SNC des patients présentant des anomalies de biologie moléculaire activatrices dans le CBNPC doivent bénéficier en 2015 d'un regard neuf au vue des résultats de survie prolongée. En tenant compte des résultats de cette étude, il est donc recommandé de proposer un traitement par thérapie ciblée chez les patients présentant un cancer bronchique non à petite cellule évolutif au niveau du SNC. Ce traitement peut être associé à tout autre traitement local et en particulier à la radiothérapie en prenant en compte la potentielle toxicité cumulative.

Références

1. Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, Nelson DF. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:669-73.
2. Moscetti L, Nelli F, Felici A, Rinaldi M, De Santis S, D'Auria G, et al. Up-front chemotherapy and radiation treatment in newly diagnosed nonsmall cell lung cancer with brain metastases: survey by Outcome Research Network for Evaluation of Treatment Results in Oncology. *Cancer* 2007;109:274-81.
3. Costa DB, Shaw AT, Ou S-HI, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn M-J, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2015;33(17):1881-8.
4. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer Amst Neth* 2015;88:108-11.
5. Heon S, Yeap BY, Britt GJ, Costa DB, Rabin MS, Jackman DM, et al. Development of central nervous system metastases in patients with advanced non-small cell lung cancer and somatic EGFR mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2010;16:5873-82.
6. Iuchi T, Shingyoji M, Itakura M, Yokoi S, Moriya Y, Tamura H, et al. Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *Int J Clin Oncol* 2015;20:674-9.
7. Blackhall F, Kim D-W, Besse B, Nokihara H, Han J-Y, Wilner KD, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2014;9:1625-33.
8. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo W-L, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:e443-445.
9. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, Joshi VA, Willers H, Engelman JA, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer. *Neuro-Oncol* 2010;12:1193-9.
10. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1119-28.

11. Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, Joshi VA, Butaney M, Britt GJ, et al. The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2012;18:4406-14.
12. Wu Y-L, Zhou C, Cheng Y, Lu S, Chen G-Y, Huang C, et al. Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study (CTONG-0803). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2013;24:993-9.
13. Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C, et al. Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015;21:1896-903.
14. Park SJ, Kim HT, Lee DH, Kim KP, Kim S-W, Suh C, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer Amst Neth* 2012;77:556-60.
15. Yi HG, Kim HJ, Kim YJ, Han S-W, Oh D-Y, Lee S-H, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI. *Lung Cancer Amst Neth* 2009;65:80-4.
16. Lee E, Keam B, Kim D-W, Kim TM, Lee S-H, Chung DH, et al. Erlotinib versus gefitinib for control of leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2013;8:1069-74.
17. Hollebecque A, Levy A, Broutin S, Lemare F, Gazzah A, Desmaris R, et al. First case report of intrathecal panitumumab for treatment of meningeal carcinomatosis in an EGFR mutant lung adenocarcinoma patient. *Lung Cancer Amst Neth* 2013;80:113-4.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population générale.

	n patients n=60	% de la population
Age		
< 60 ans	29	48,3%
>60 ans	31	51,7%
Sexe		
Homme	27	45%
Femme	33	55%
Tabagisme		
Non tabagique	30	54,5%
sevré	16	29,1%
actif	9	16,4%
ND	5	
Médiane nombre de PA	25	
Performance Status		
PS 0	26	48,1%
PS 1	19	35,2%
PS 2	8	14,8%
PS 3	1	1,9%
PS 4	0	0
ND	6	
Profil Génétique		
<i>EGFR</i>	49	81,7%
<i>ALK</i>	7	11,7%
<i>BRAF</i>	3	5%
<i>HER 2</i>	1	1,7%
Atteinte du SNC		
Métastases cérébrales	47	78,3%
Méningite carcinomateuse	12	20%
Métastases cérébrales et	1	1,7%

méningées

Tableau 2 : caractéristiques des 13 patients présentant une méningite carcinomateuse

	n (patients) n=13	% de la population
Performance Status		
OMS 0	0	0
OMS 1	5	41,7%
OMS 2	2	16,7%
OMS 3	4	33,3%
OMS 4	1	8,3%
ND	1	
Evolutivité extra cérébrale au diagnostic de méningite carcinomateuse		
Réponse partielle	1	7,7%
Stabilité	7	53,8%
Evolutivité	5	38,5%
Nombre de lignes de traitements reçus		
0	2	15,4%
1	7	53,8%
2 ou +	4	30,8%
Patients traités par thérapie ciblée	9	69,2%
Réponse partielle	4	57,1%
Stabilité	3	42,9%
Evolutivité	0	0
ND	2	
Irradiation prophylactique cérébrale	0	0

Tableau 3 : caractéristiques des 48 patients présentant des métastases cérébrales

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

Tableau 4 : prise en charge des méningites carcinomateuses et métastases cérébrales en 1^{ère} ligne pour l'ensemble des patients

	Populatio n totale n=61	Méningite carcinomateus e n=13	Métastase s cérébrales n=48
Pas de traitement	2 (3,3%)	1 (7,7%)	1 (2,1%)
Radiothérapie externe	4 (6,6%)	0	4 (8,3%)
Chimiothérapie	7 (11,5%)	2 (15,4%)	5 (10,4%)
Radiothérapie externe + chimiothérapie	10 (16,4%)	1 (7,7%)	9 (18,8%)
Thérapie ciblée	21 (34,4%)	6 (46,2%)	15 (31,3%)
Radiothérapie + thérapie ciblée	14 (22,9%)	1 (7,7%)	13 (27,1%)
Chimiothérapie + thérapie ciblée + radiothérapie	1 (1,6%) 2 (3,3%)	0 2 (15,4%)	1 (2,1%) 0
Chimiothérapie intrathécale + thérapie ciblée			

Tableau 5 : SG et SSP médiane des patients métastatiques cérébrales avec et sans thérapie ciblée

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

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

Tableau 6 : SG et SSP selon association ou non de la RTE à la thérapie ciblée

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

Tableau 7 : SG et SSP selon association de la chimiothérapie ou de la thérapie ciblée à la RTE

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

Légende des figures

Figure 1 : schéma de l'étude

Figure 2 : courbes de SG (en haut) et de SSP (en bas) des patients présentant une méningite carcinomateuse (à gauche) et des patients présentant des métastases cérébrales (à droite).

Figure 3 : Courbes d'incidences cumulées des patients présentant une évolutivité cérébrale et extra cérébrale après 1 ligne de traitement suite à l'évolution du SNC

Figure 1 : schéma de l'étude

Figure 2 : courbes de SG (en haut) et de SSP (en bas) des patients présentant une méningite carcinomateuse (à gauche) et des patients présentant des métastases cérébrales (à droite).

SG avec méningite carcinomateuse

SG avec métastases cérébrales

SSP avec méningite carcinomateuse

SSP avec métastases cérébrales

Figure 3 : Courbes d'incidences cumulées des patients présentant une évolutivité cérébrale et extra cérébrale après 1 ligne de traitement suite à l'évolution du SNC