

Prise en charge des métastases cérébrales des CBNPC

*Cours du Golf 2018
Gilles Quéré*



PLAN

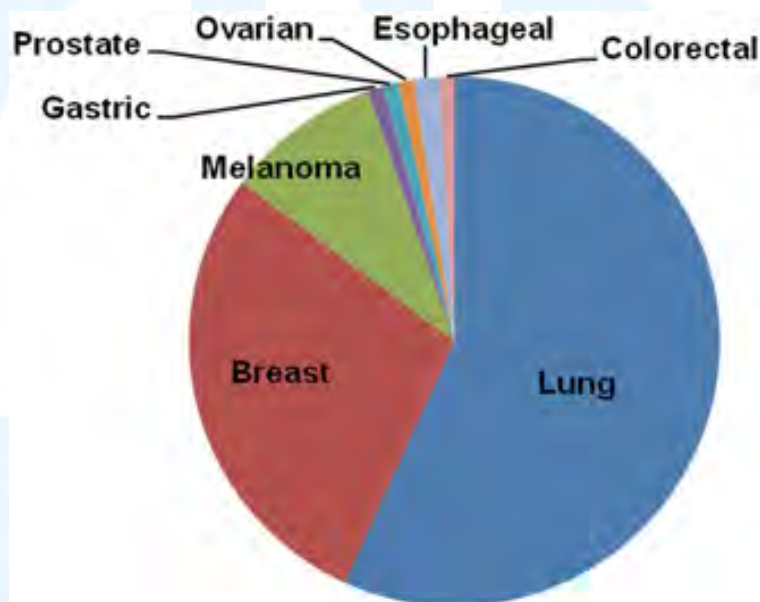
- Ampleur du problème
- Imagerie des métastases cérébrales
- Place de la chirurgie
- Place de la radiothérapie
- Peut on différer les traitements locaux: place des traitements systémiques?
 - Chimiothérapie et anti-angiogéniques
 - Anti EGFR et anti ALK
 - Anti PD1-PDL1

PLAN

- Ampleur du problème
- Imagerie des métastases cérébrales
- Place de la chirurgie
- Place de la radiothérapie
- Peut on différer les traitements locaux: place des traitements systémiques?
 - Chimiothérapie et anti-angiogéniques
 - Anti EGFR et anti ALK
 - Anti PD1-PDL1

Ampleur du problème

- Le cancer bronchique a la plus forte incidence de MC
- Risque de développer des MC après traitement d'un CBNPC
 - de stade I-II: 10%
 - de stade III ou IV: 30 à 50%



- ✓ **Problème fréquent** au diagnostic et lors de l'évolution de la maladie
- ✓ **SNC** = Efficacité inégale des thérapies systémiques?
- ✓ Impact sur la **qualité de vie**
- ✓ **Impact sur le pronostic**

PLAN

- Ampleur du problème
- Imagerie des métastases cérébrales
- Place de la chirurgie
- Place de la radiothérapie
- Peut on différer les traitements locaux: place des traitements systémiques?
 - Chimiothérapie et anti-angiogéniques
 - Anti EGFR et anti ALK
 - Anti PD1

Enjeux de l'imagerie

- Bilan d'extension/Choix des indications thérapeutiques
- Caractérisation des images après RTS ou radiochirurgie

Imagerie morphologique: IRM

- Séquence axiale T1 sans injection
- Séquence axiale de diffusion
- Séquence de perfusion avec injection de produit de contraste (0,1 mmol/kg)
- Séquence axiale en Echo de Gradient T2* ou SWI
- Séquence FLAIR (préférer les séquences 3D aux séquences 2D)
- Séquence 3D T1 après injection de produit de contraste. Les séquences utilisées 3D doivent être optimisées en privilégiant les séquences en Spin Echo (SE) ou équivalentes. Le cas échéant, en particulier sur les IRM 1,5 T, des séquences 2D SE seront réalisées dans les plans axial, sagittal et coronal.
- La réalisation d'une séquence 2D SE après injection n'est pas nécessaire si une séquence 3D SE est réalisée. Elle est recommandée si la séquence 3D est réalisée en EG.

Imagerie métabolique

¹⁸F-FET PET Uptake Characteristics in Patients with Newly Diagnosed and Untreated Brain Metastasis

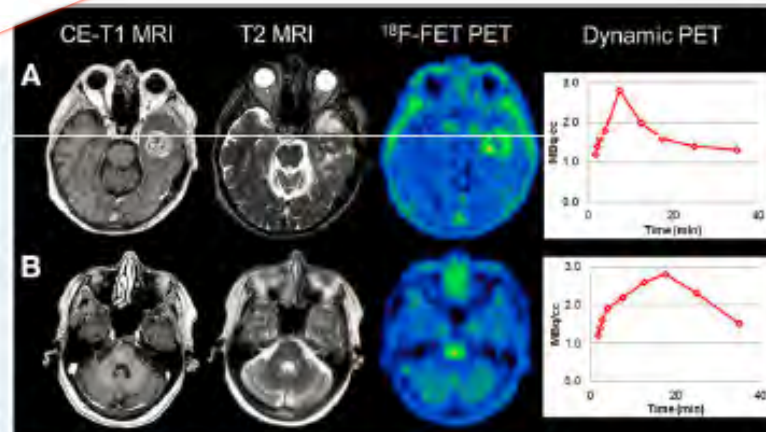
Marcus Unterrainer¹, Norbert Galldiks^{2,3}, Bogdana Suchorska⁴, Lara-Caroline Kowalew¹, Verena
Christine Schmid-Tannwald⁵, Maximilian Niyazi^{6,7}, Peter Bartenstein¹, Karl-Josef Lang¹

JNM 2017

Pas de recommandations



Métastases de mélanome



Métastases de cancer pulmonaire

pour

PLAN

- Ampleur du problème
- Imagerie des métastases cérébrales
- **Place de la chirurgie**
- Place de la radiothérapie
- Peut on différer les traitements locaux: place des traitements systémiques?
 - Chimiothérapie et anti-angiogéniques
 - Anti EGFR et anti ALK
 - Anti PD1

Principes généraux

- Indications:
 - Chirurgie en cas de métastase cérébrale unique
 - Chirurgie en cas de maladie oligo-métastatique cérébrale
 - En situation palliative, une chirurgie peut être indiquée pour
 - 1) réduire un effet de masse responsable d'un déficit,
 - 2) réséquer une lésion menaçante pour le pronostic vital,
 - 3) réséquer une lésion même de petit volume mais à proximité d'une zone fonctionnelle et qui est à risque de devenir rapidement symptomatique,
- Si le geste nécessite de sacrifier une connectivité essentielle la chirurgie doit être refusée, afin de préserver la qualité de vie du patient
- Qualité de l'exérèse
 - **Exérèse en bloc**
 - La prise d'une **marge de sécurité** (exérèse microscopiquement complète > exérèse macroscopiquement complète)
 - La réalisation de biopsies sur les berges de l'exérèse est recommandée mais intérêt non formellement prouvé
 - **IRM post-opératoire précoce** dans les 48h visant à évaluer la qualité d'exérèse chirurgicale

PLAN

- Ampleur du problème
- Imagerie des métastases cérébrales
- Place de la chirurgie
- **Place de la radiothérapie**
- Peut on différer les traitements locaux: place des traitements systémiques?
 - Chimiothérapie et anti-angiogéniques
 - Anti EGFR et anti ALK
 - Anti PD1

Options thérapeutiques

- Radiothérapie pan-encéphalique
- Radiothérapie stéréotaxique

Irradiation pan-encéphalique

- Irradiation non sélective de la totalité de l'encéphale
- Pas de différence entre les différents fractionnements
 - le plus fréquemment utilisé: 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy sur 2 semaines
 - options:
 - 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy pour les patients ayant un mauvais PS
 - 37,5 Gy 15 fractions de 2,5 Gy en 3 semaines en cas d'espérance de vie >9 mois
- Contrôle des symptômes: 70 à 90%, réponse objective 30 à 50%
- Survie après radiothérapie seule: médiane 3 à 6 mois
- Survie à 1 an 10 à 20%

Irradiation pan-encéphalique

- Toxicité aiguë: dans les semaines qui suivent
 - Otite
 - HTIC avec céphalées, nausées, somnolence en rapport avec un œdème cérébral réactionnel
- Toxicité subaiguë: entre 1 et 6 mois
 - Asthénie, alopecie, somnolence
 - Détérioration transitoire des fonctions cognitives
- Toxicité chronique: après 1 à 2 ans
 - Leuco-encéphalopathie avec perte de mémoire progressive et irréversible pouvant évoluer vers une démence
 - Incidence: 2 à 5%?
 - Perspectives: limiter la dose délivrée au système limbique, **épargne hippocampique**

➡ De moins en moins utilisée compte tenu des progrès des autres modalités de radiothérapie

VOLUME 36 · NUMBER 5 · FEBRUARY 10, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution?

Paul D. Brown, Manmeet S. Ahluwalia, Osaama H. Khan, Anthony L. Asher, Jeffrey S. Wefel, and Vinai Gondi

Place de l'irradiation pan-encéphalique en 2018

Place de l'EIT

- **Irradiation adjuvante post-stéréotaxie cérébrale**

- Diminution du risque de récurrence (lit op et à distance)
- Absence de bénéfice en OS ou QOL (délétère sur fonctions cognitives)



- **Irradiation adjuvante post-chirurgie**

- Diminution du risque de récurrence locale
- Pas d'amélioration de la survie globale
- Délétère sur QOL
- avènement de la stéréotaxie cérébrale



- **RT palliative/ métastases multiples, >3 (5?) (+?)**

- Bénéfice en contrôle local mais pas en OS
- Bénéfice non retrouvé dans la population de mauvais pronostic (délétère +)
- Place de la stéréotaxie en cours de définition



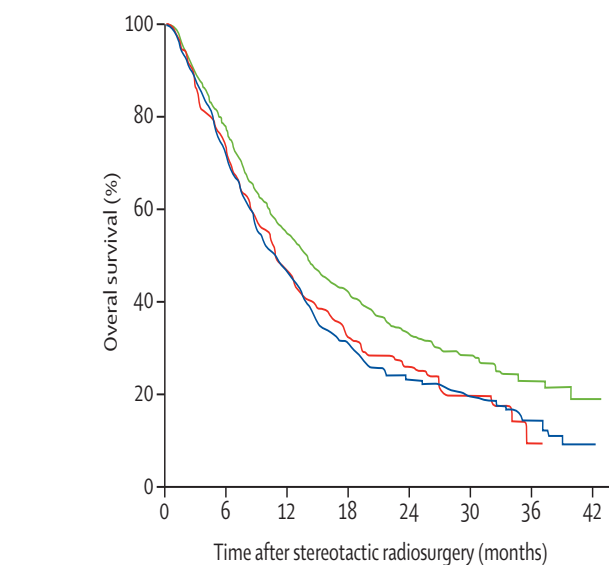
Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study

Yamamoto, Lancet Oncol, 2014

- Absence d'essai randomisé prospectif
- Étude observationnelle, multi-centrique (23 centres, Japon), 1194 patients
- Survie globale

	Total (n=1194)	1 tumour (n=455)	2-4 tumours (n=531)	5-10 tumours (n=208)
Tumour number				
Median (IQR)	2 (1-4)	1 (1-1)	2 (2-3)	6 (5-8)
Mean (SD)	3 (2)	1 (0)	3 (1)	7 (2)
Age, years				
Mean (SD)	65.8 (10.2)	65.9 (10.7)	65.8 (9.9)	65.4 (9.9)
Range	30-91	30-91	36-91	37-89
≥65	693 (58%)	270 (59%)	310 (58%)	113 (54%)
Sex				
Female	471 (39%)	177 (39%)	203 (38%)	91 (44%)
Male	723 (61%)	278 (61%)	328 (62%)	117 (56%)
Primary cancer				
Lung	912 (76%)	348 (76%)	400 (75%)	164 (79%)
Breast	123 (10%)	42 (9%)	57 (11%)	24 (12%)
GI tract	85 (7%)	35 (8%)	41 (8%)	9 (4%)
Kidney	36 (3%)	15 (3%)	19 (4%)	2 (1%)
Other	38 (3%)	15 (3%)	14 (3%)	9 (4%)
Extracerebral diseases				
Controlled	811 (68%)	325 (71%)	355 (67%)	131 (63%)
Not controlled	383 (32%)	130 (29%)	176 (33%)	77 (37%)
KPS				
≥80 points	1036 (87%)	395 (87%)	459 (86%)	182 (88%)
≤70 points	158 (13%)	60 (13%)	72 (14%)	26 (13%)

Group	Median overall survival, months (95% CI)	HR (95% CI)	p value
1 tumour	13.9 (12.0-15.6)	0.76 (0.66-0.88)	0.0004
2-4 tumours	10.8 (9.4-12.4)	Reference	
5-10 tumours	10.8 (9.1-12.7)	0.97 (0.81-1.18)	0.78



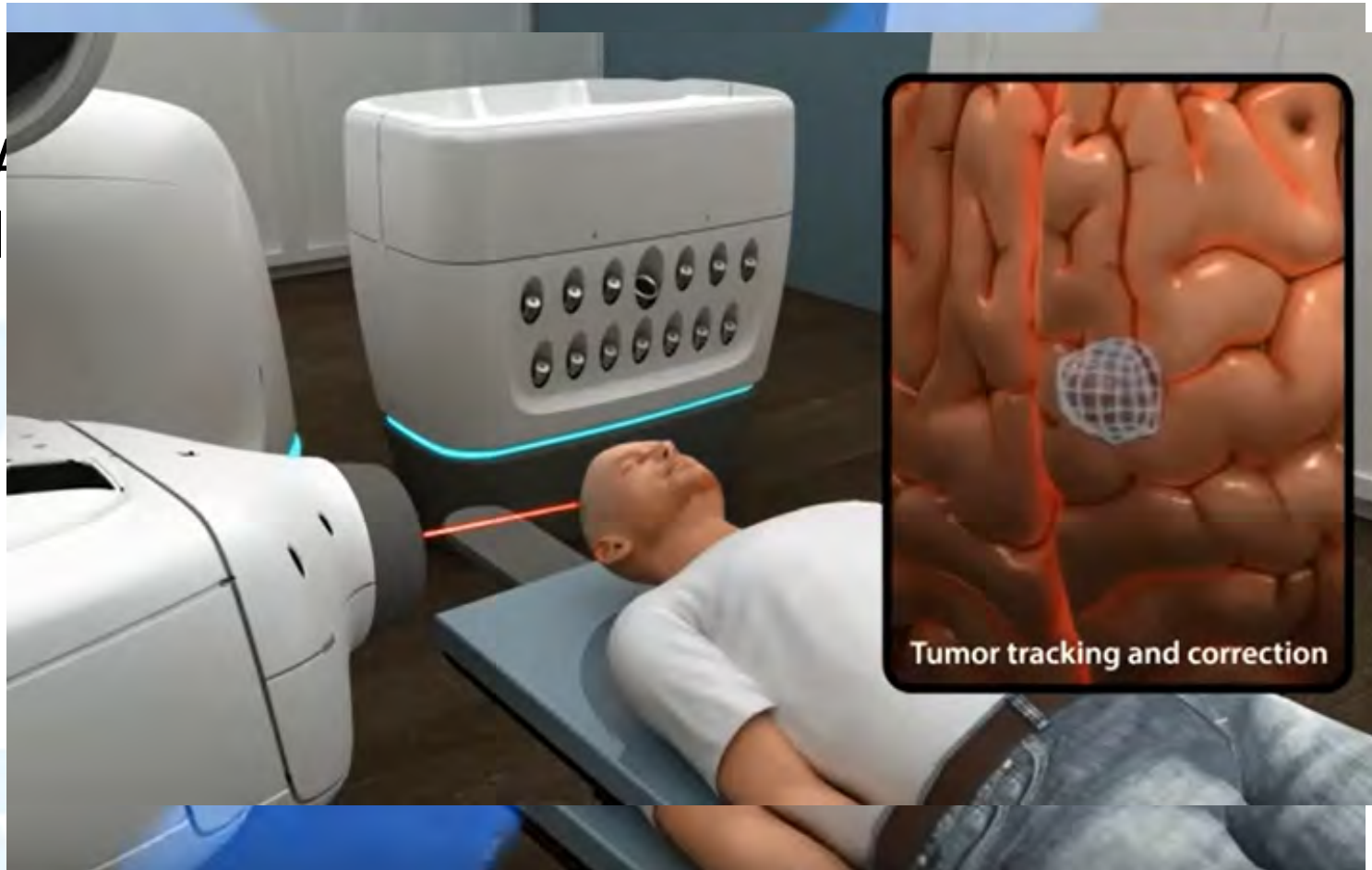
Number at risk	1 tumour	2-4 tumours	5-10 tumours
0	455	531	208
6	234	215	84
12	97	61	31
18	22	16	1
24			
30			
36			
42			

RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE

- Définition
 - Irradiation ciblée de 1 à 5 (?) métastases de faible volume
 - Dose élevée par fraction (8 à 20 Gy/fx)
 - Faible nombre de séances (typiquement 1 à 5)
 - Irradiation de haute précision (précision requise : de l'ordre du mm)
- Avantages
 - Augmenter la dose totale → augmenter le contrôle local
 - Sans augmenter les effets secondaires et donc la toxicité à long terme
- 2 techniques
 - Radiothérapie mono-fractionnée en conditions stéréotaxiques (RMCS)
(= Radiochirurgie)= très forte dose en une séance
 - Radiothérapie hypo-fractionnée en conditions stéréotaxiques (RHCS) = forte dose, plusieurs séances, schémas variés)

Appareils de traitement

- A
I



pour

Tumor tracking and correction

Appareils de traitement

Appareil
sur le
RT st

- Acc
crâ
- Acc



ventionnel
ues à la

a et extra-

ânien)

Que choisir?

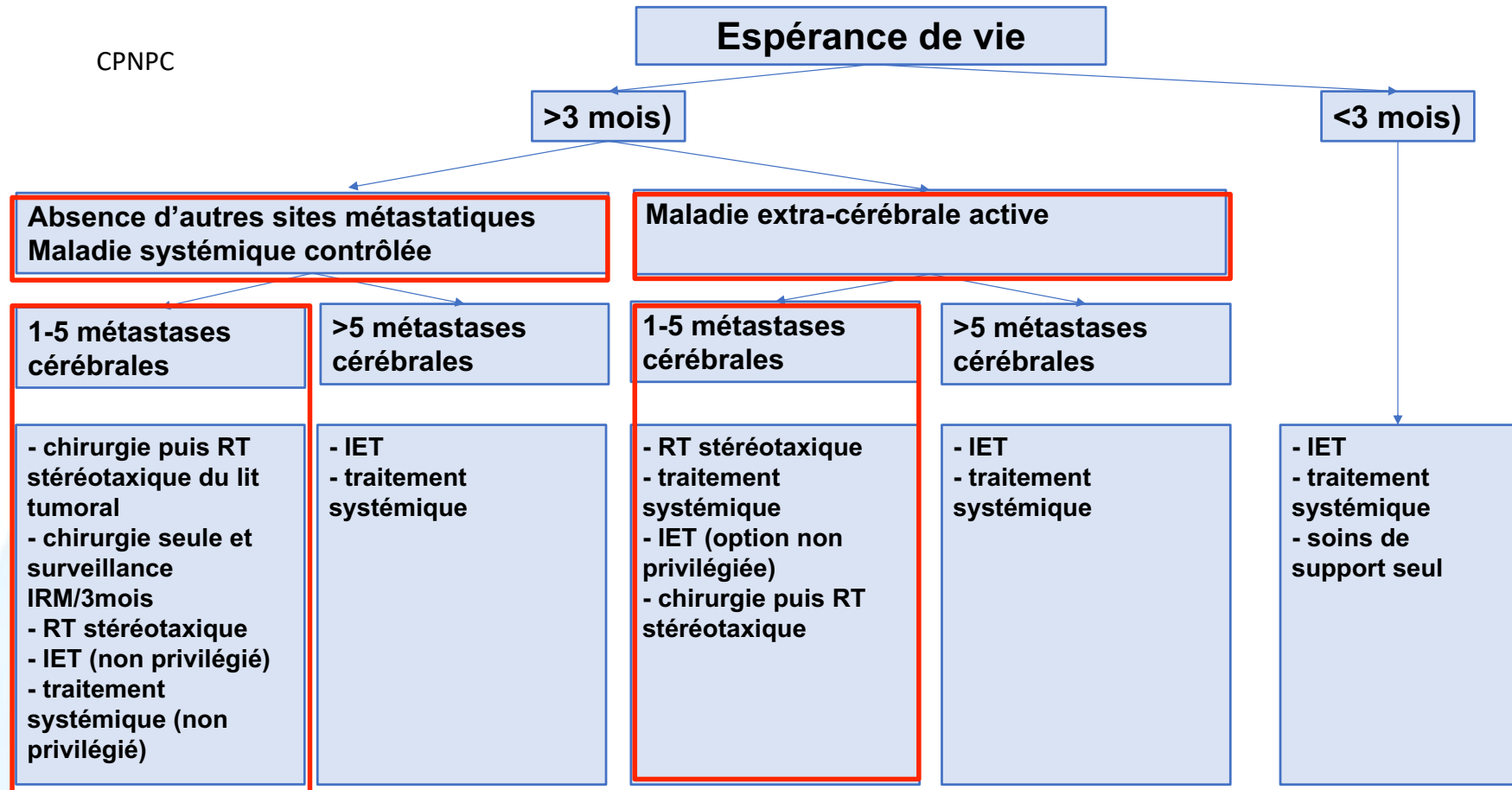
- Différence d'efficacité RTS/Radiochirurgie?
 - Pas d'essais randomisés
 - Probablement peu de différence pour les lésions <2 (3?) cm
 - Meilleure tolérance et efficacité des techniques fractionnées si > 2 (3?) cm
- Sur quels critères choisir:
 - accessibilité
 - Une irradiation hypo-fractionnée stéréotaxique est préférée en cas de
 - métastase > 20 -30 mm de plus grand diamètre
 - et/ou proximité d'un organe à risque
 - et/ ou irradiation antérieure
 - et/ou si terrain particulier (co-morbidités associées, notamment vasculaires)
 - s'il n'est pas possible de respecter les contraintes du mono-fractionnement

Référentiel ANOCEF, Métastases cérébrales de l'adulte - 2018

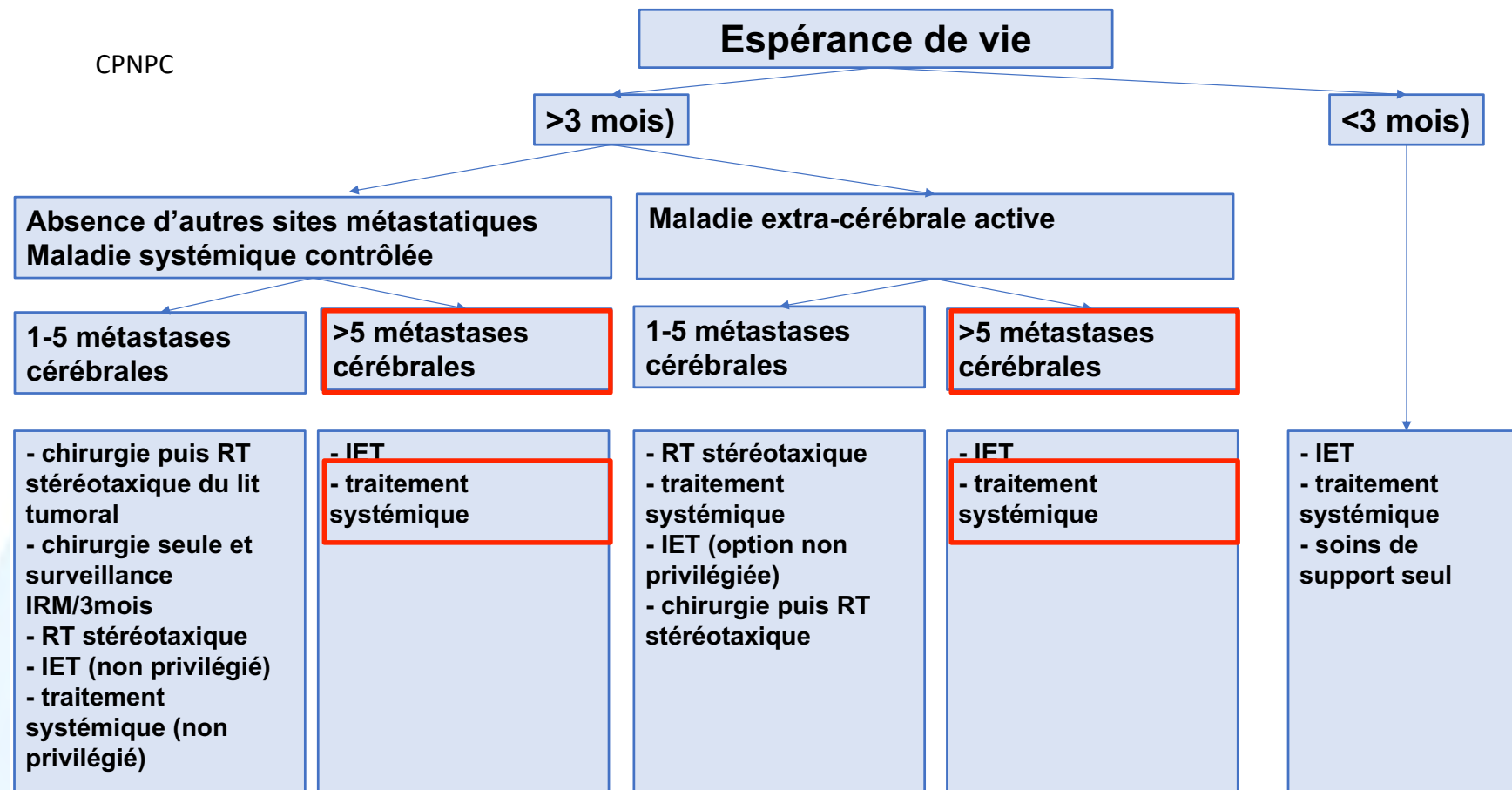
Place de la RCS

- La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est le traitement de choix pour les lits opératoires
- La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est le traitement de choix des patients ayant un bon pronostic et un nombre limité de métastases cérébrales (< ??? lésions).

CPNPC



Paramètres non pris en compte ici :
taille des lésions
présence d'une cible thérapeutique



Paramètres non pris en compte ici :

- taille des lésions
- présence d'une cible thérapeutique

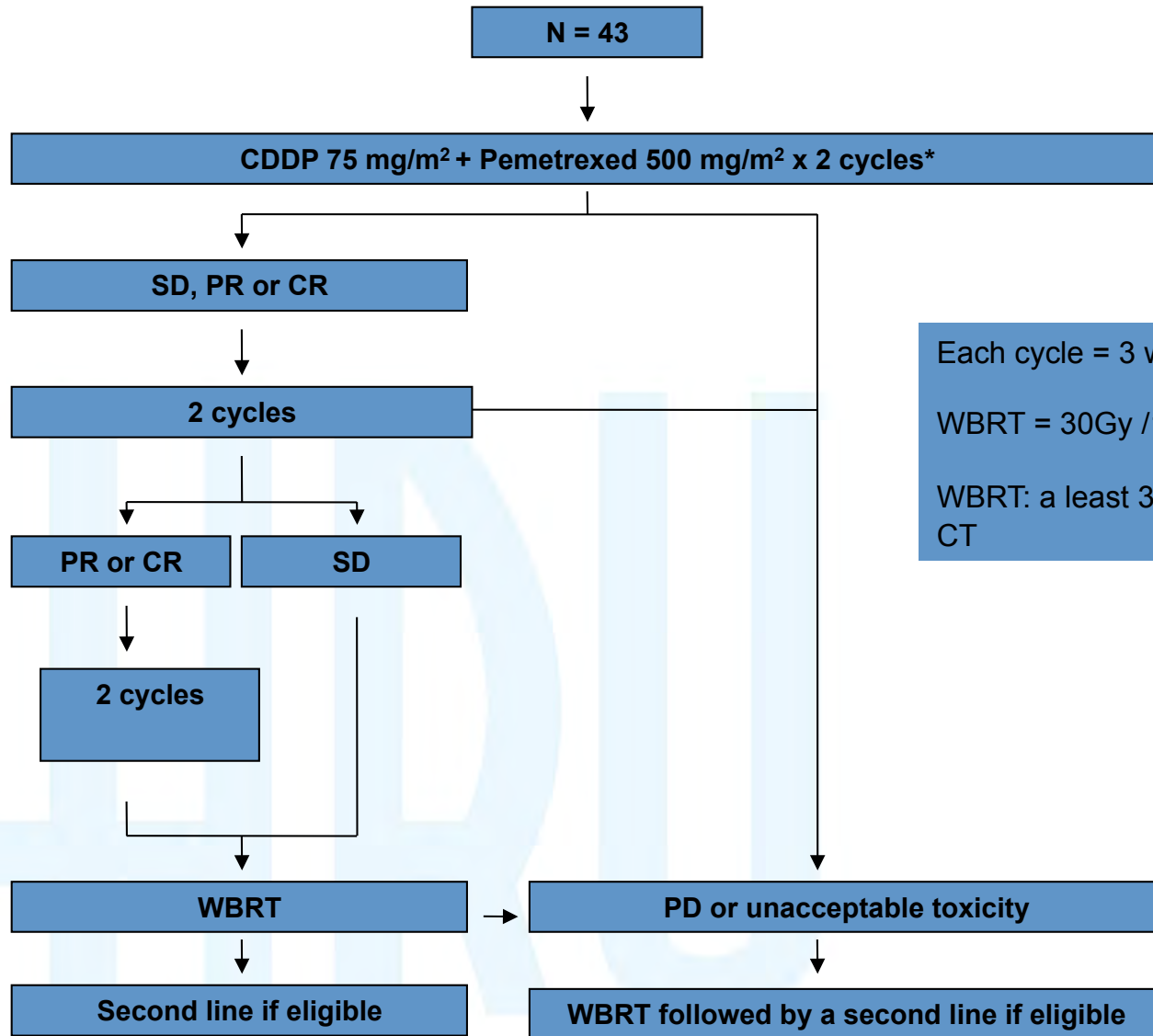
PLAN

- Ampleur du problème
- Imagerie des métastases cérébrales
- Place de la chirurgie
- Place de la radiothérapie
- **Peut on différer les traitements locaux: place des traitements systémiques?**
 - Chimiothérapie et anti-angiogéniques
 - Anti EGFR et anti ALK
 - Anti PD1

Efficacité de la Chimiothérapie MC des NAPC

Auteurs	Chimiothérapie	Nb pts	RO cérébrale (%)
G. Robinet 2001	Cisplatine-Nvb	86	27
G. Bernardo 2002	Carboplatine-Nvb-Gem	22	45
R. Dziadziuszko 2003	Temozolomide	12	0
CJ. Langer 2003	Temozolomide	16	6
PJ. Souquet 2003	Cisplatine-Temozolomide	50	19
J. Cortes 2003	Cisplatine-Taxol-Nvb ou Gem	26	38
QY Yang 2004	Cisplatine-Taxol-VP16	20	41

Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01) (essai METAL) Barlesi F et al: *Ann Oncol.* 2011 Nov;22(11):2466-70.



Each cycle = 3 weeks
 WBRT = 30Gy /10fx/2w
 WBRT: a least 3 w after last dose of CT



* All patients have received vitamin B12, folates and corticosteroids supplementation with pemetrexed

Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). Barlesi F et al: *Ann Oncol.* 2011 Nov;22(11):2466-70.

Réponse cérébrale objective

Primary objective

	CR	PR	OR
Cerebral n (%)	1 (2.3)	17 (39.5)	18 (41.8)
Extra-Cerebral n (%)	0 (0)	15 (34.9)	15 (34.9)

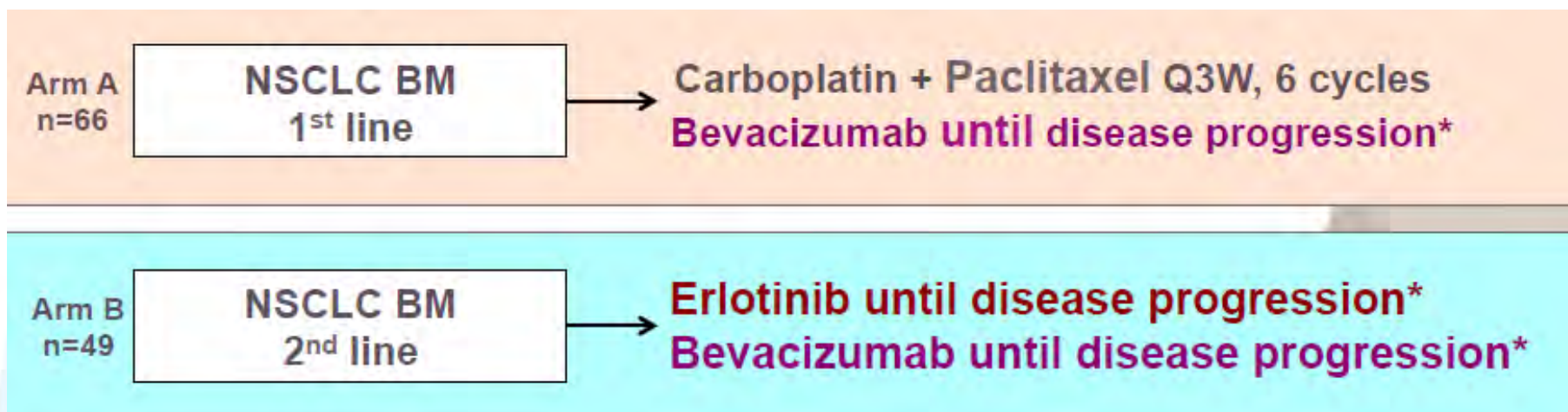
Secondary objectives

	n (%)
Overall Response	15 (34.9)
Disease Control (CR + PR + SD)	31 (72.1)



Groupe Français de
Pneumo-Cancérologie
French Lung Cancer Group

Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study



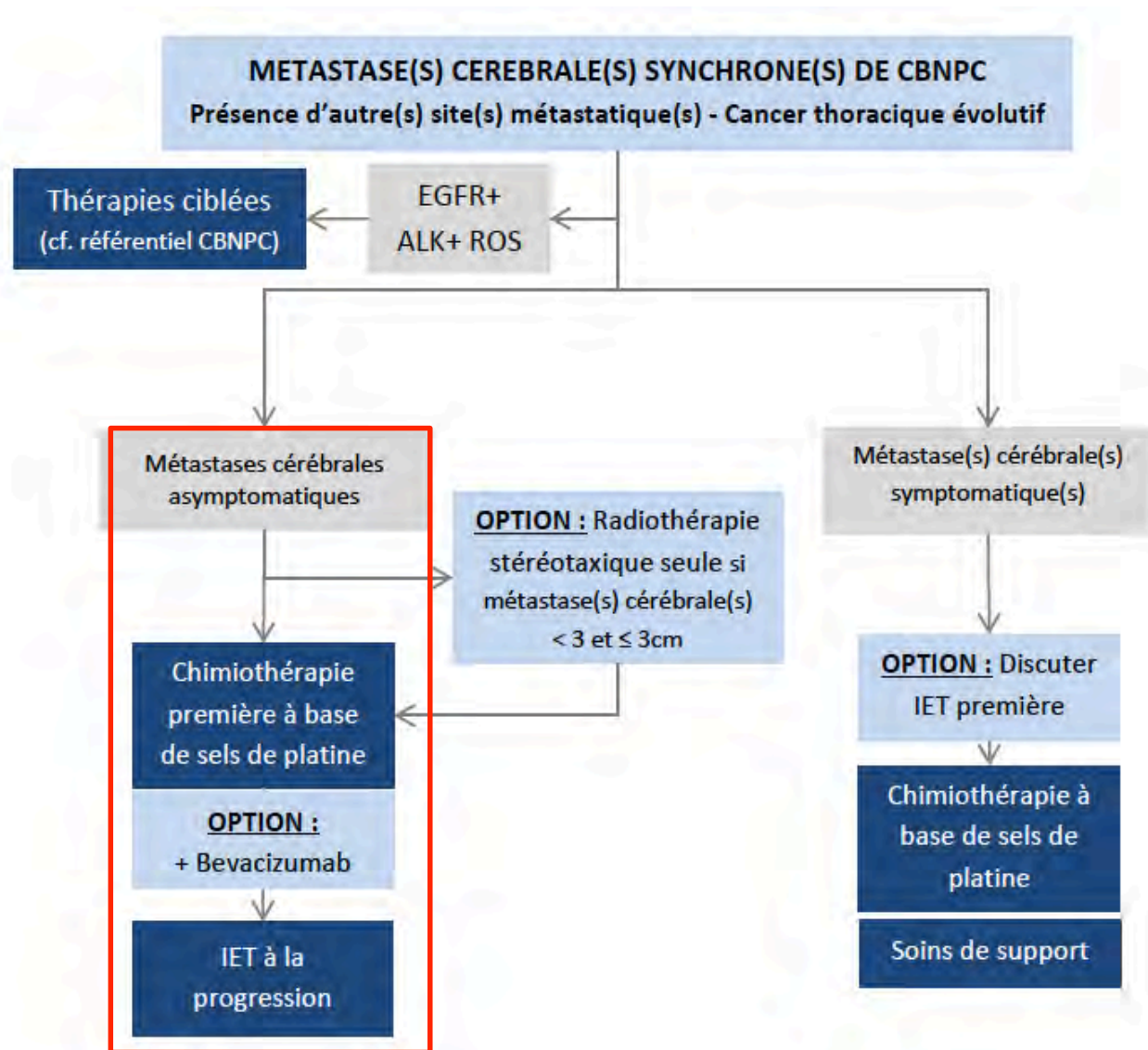
Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study

		B+CP	B+E
		n=67	n=24
Baseline characteristics			
Median age, years (range)		61.0 (40–79)	54.0 (34–70)
ECOG performance status, n (%)	0	37 (55.2)	13 (54.2)
	1	30 (44.8)	11 (45.8)
Clinical outcomes (95% CI)			
Median PFS, months		6.7 (5.7–7.1)	6.3 (2.5–8.4)
Median OS, months		15.1 (11.8–NR)	13.6 (7.5–26.3)
12-month OS, %		62.8 (49.7–73.4)	50.7 (28.7–69.0)
Overall RR, %		62.7 (50.0, 74.2)	12.5 (2.7, 32.4)
RR, %	Intracranial metastases	61.2 (48.5–72.9)	20.8 (7.1–42.2)
	Extracranial metastases	64.2 (51.5–75.5)	12.5 (2.7–32.4)

Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study

		B+CP	B+E
		n=67	n=24
Baseline characteristics			
Median age, years (range)		61.0 (40–79)	54.0 (34–70)
ECOG performance status, n (%)	0	37 (55.2)	13 (54.2)
	1	30 (44.8)	11 (45.8)
Clinical outcomes (95% CI)			
Median PFS, months		6.7 (5.7–7.1)	6.3 (2.5–8.4)
Median OS, months		15.1 (11.8–NR)	13.6 (7.5–26.3)
12-month OS, %		62.8 (49.7–73.4)	50.7 (28.7–69.0)
Overall RR, %		62.7 (50.0, 74.2)	12.5 (2.7, 32.4)
RR, %	Intracranial metastases	61.2 (48.5–72.9)	20.8 (7.1–42.2)
	Extracranial metastases	64.2 (51.5–75.5)	12.5 (2.7–32.4)

Stratégie thérapeutique: CBNPC polymétastatique

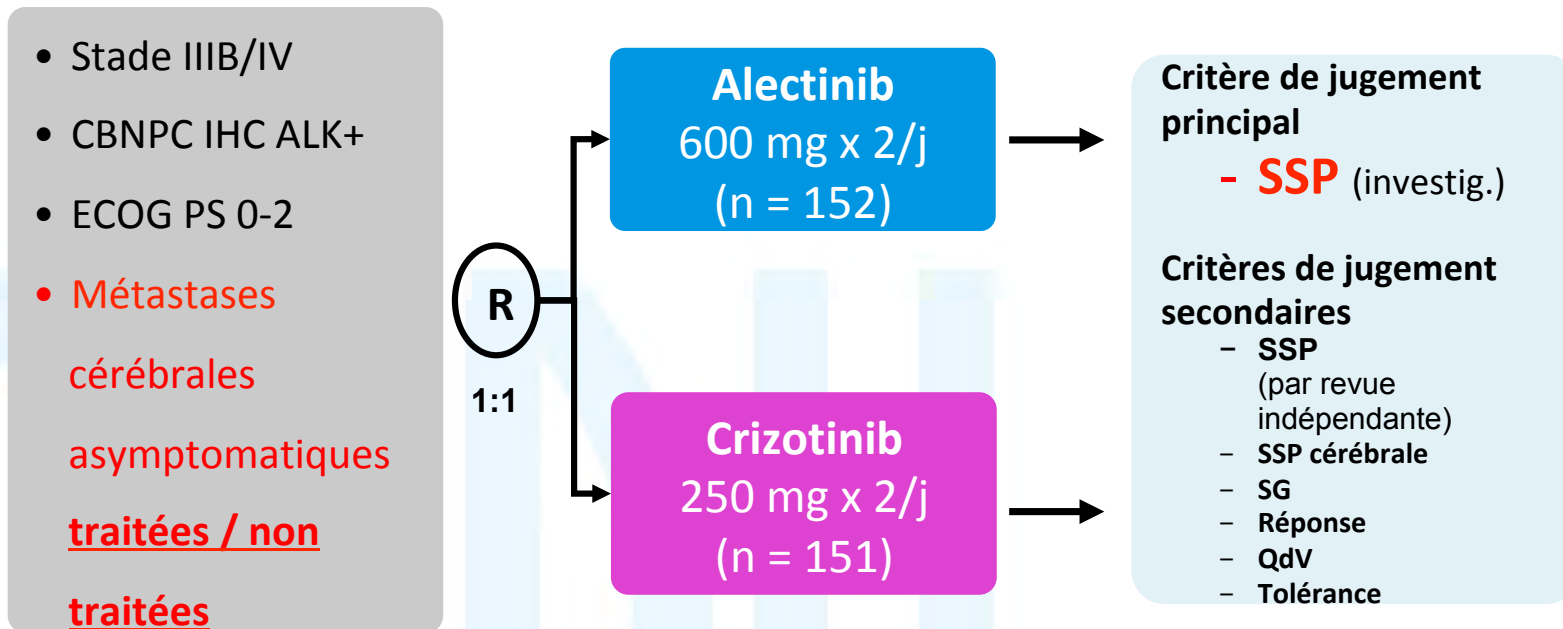


PLAN

- Ampleur du problème
- Imagerie des métastases cérébrales
- Place de la chirurgie
- Place de la radiothérapie
- **Peut on différer les traitements locaux: place des traitements systémiques?**
 - Chimiothérapie et anti-angiogéniques
 - Anti EGFR et anti ALK
 - Anti PD1-PDL1

ALEX

phase III alectinib versus crizotinib



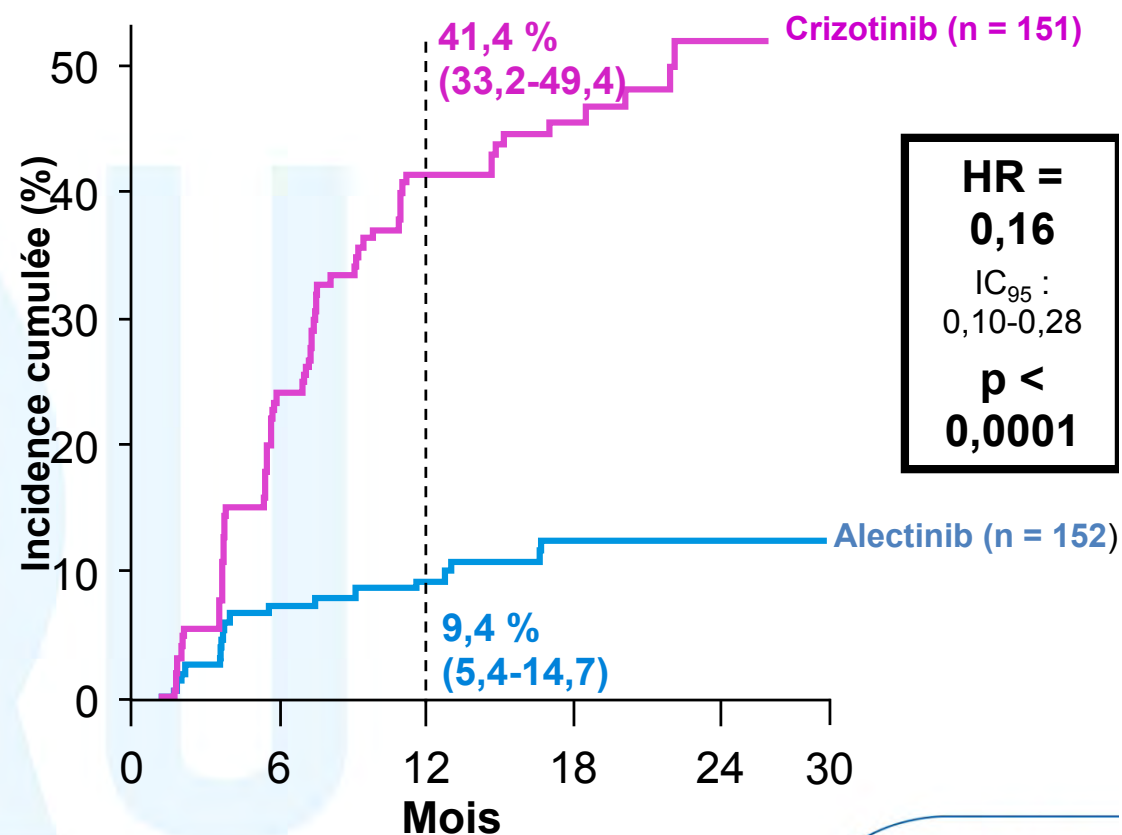
- Facteurs de stratification
 - PS (0/1 versus 2)
 - Patients asiatiques versus autres
 - Métastases cérébrales

ALEX

phase III alectinib versus crizotinib

Activité cérébrale

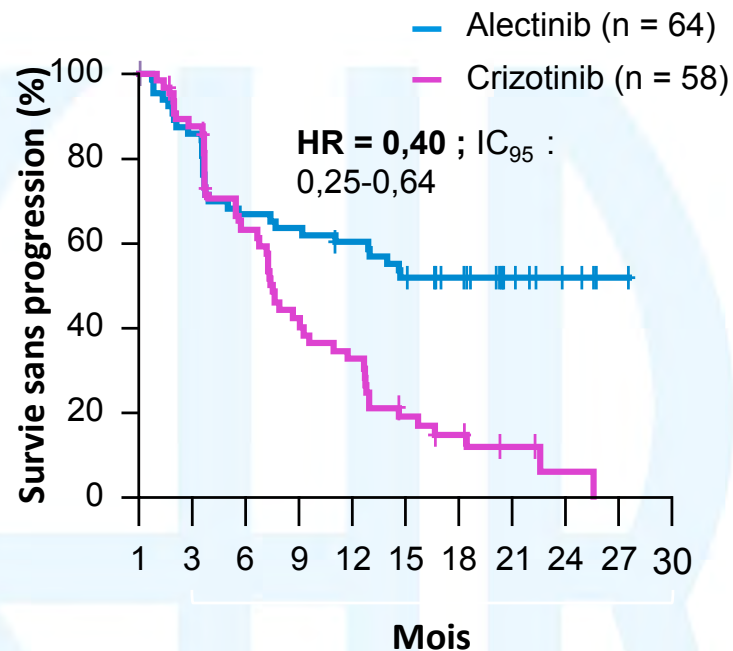
	ALECTINIB	CRIZOTINIB
MC mesurables	17	
RO (%)	81	50
ddRméd (mois)		5,5
MC mesurables et non-mesurables		
RO (%)	59	26
ddRméd (mois)	NA	3,7



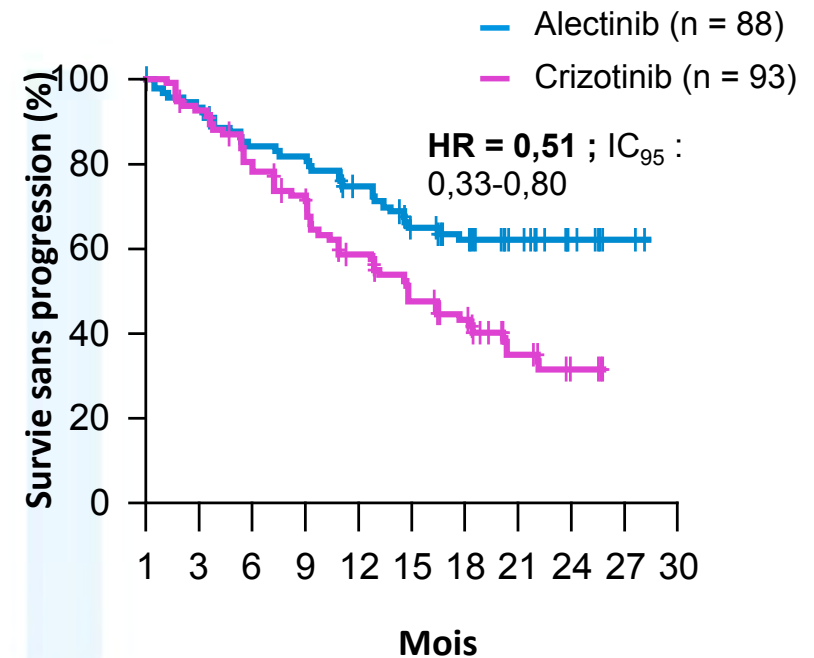
ALEX

phase III alectinib versus crizotinib: Activité cérébrale

Patients **avec** métastases
du SNC en début de
traitement

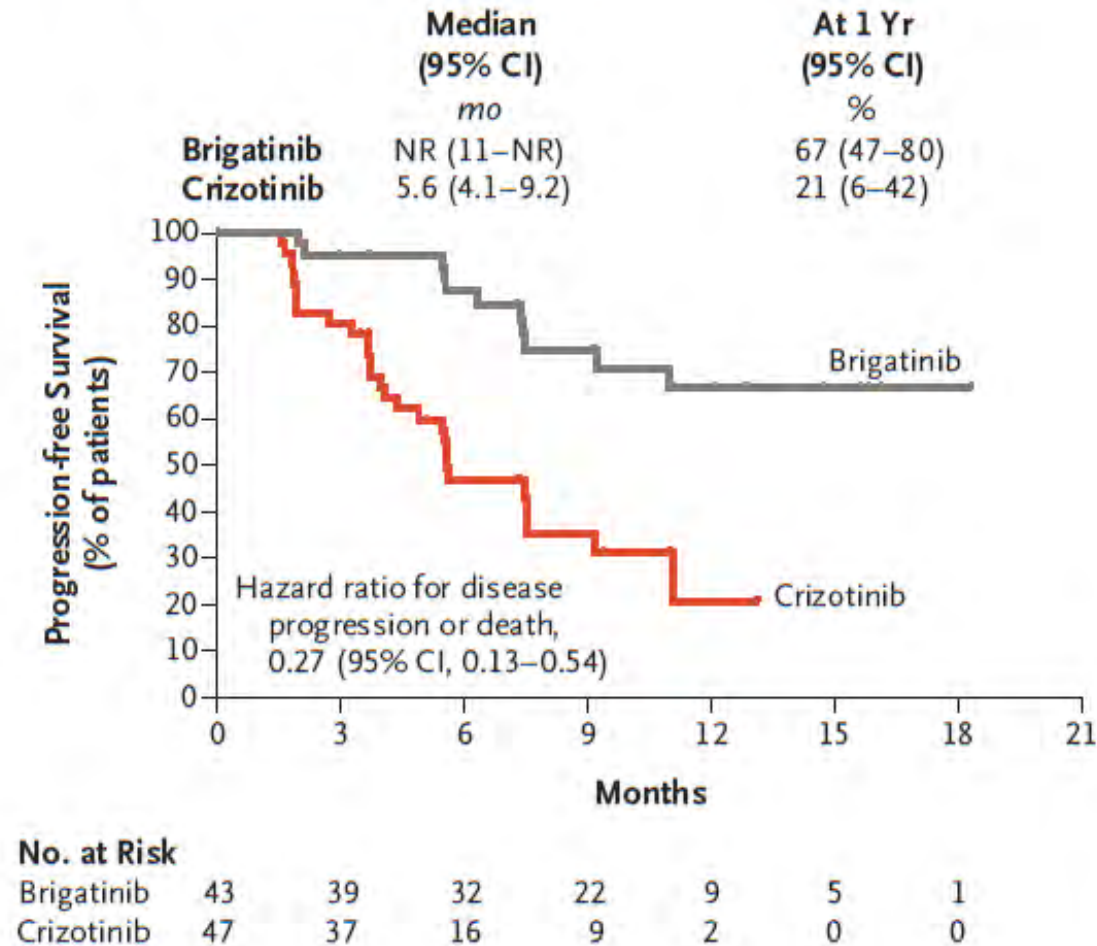


Patients **sans** métastase
du SNC en début de
traitement



Essai ALTA: Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

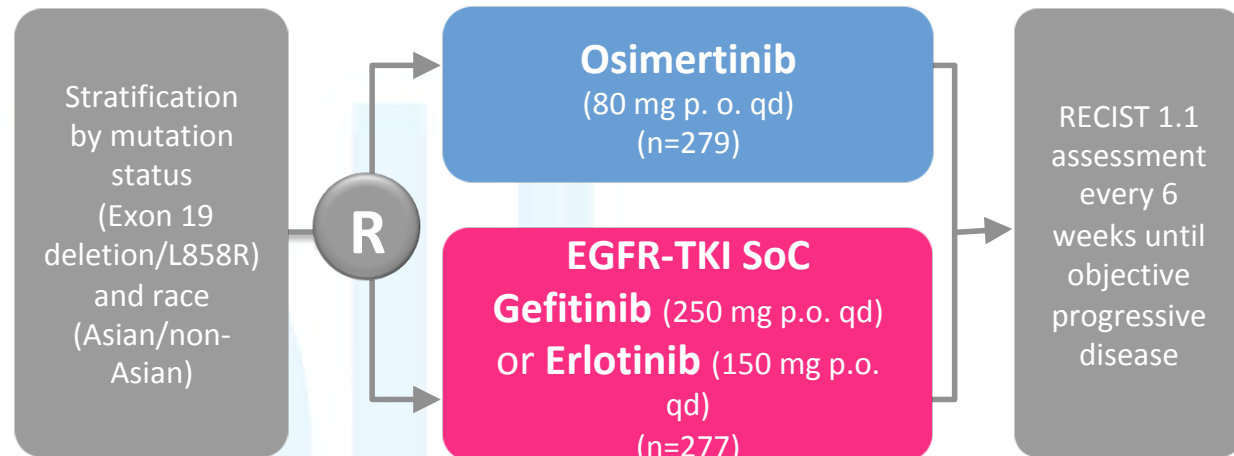
D Survival without Intracranial Disease Progression among Patients with Brain Metastases at Baseline



FLAURA : phase 3 osimertinib VS TKI 1^{ère} génération, 1^{ère} ligne

PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NSCLC Key inclusion criteria

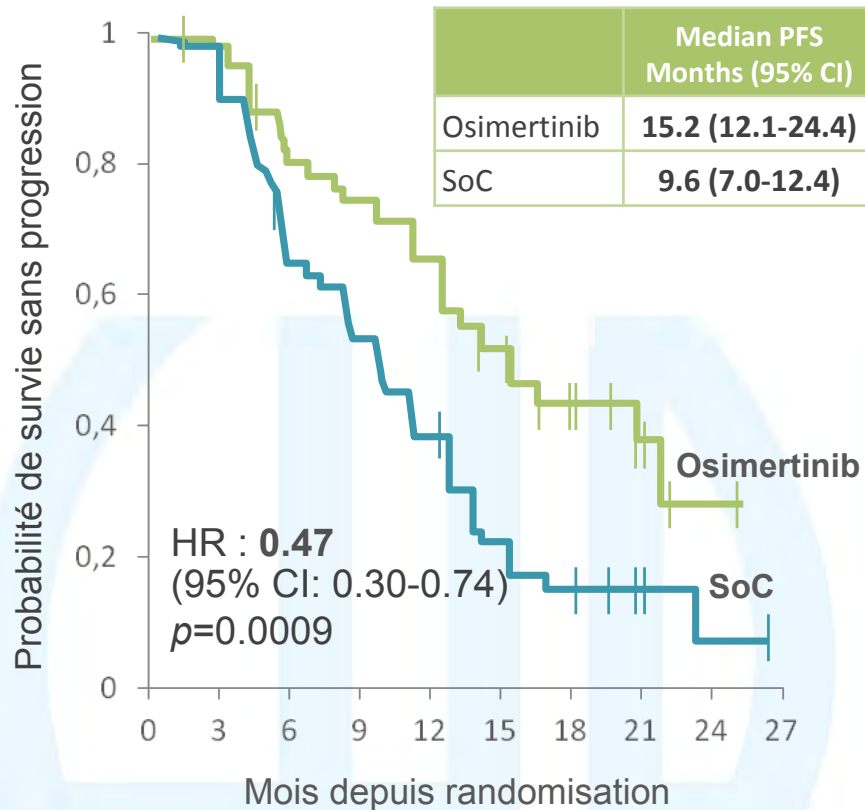
- ≥ 18 years
- WHO performance status 0/1
- Exon 19 deletion/L858R (enrolment by local or central EGFR testing)
- No prior systemic anti-cancer/EGFR-TKI therapy
- Stable CNS metastases allowed



Crossover was allowed for patients in the SoC arm, who could receive open-label osimertinib upon central confirmation of progression and T790M positivity

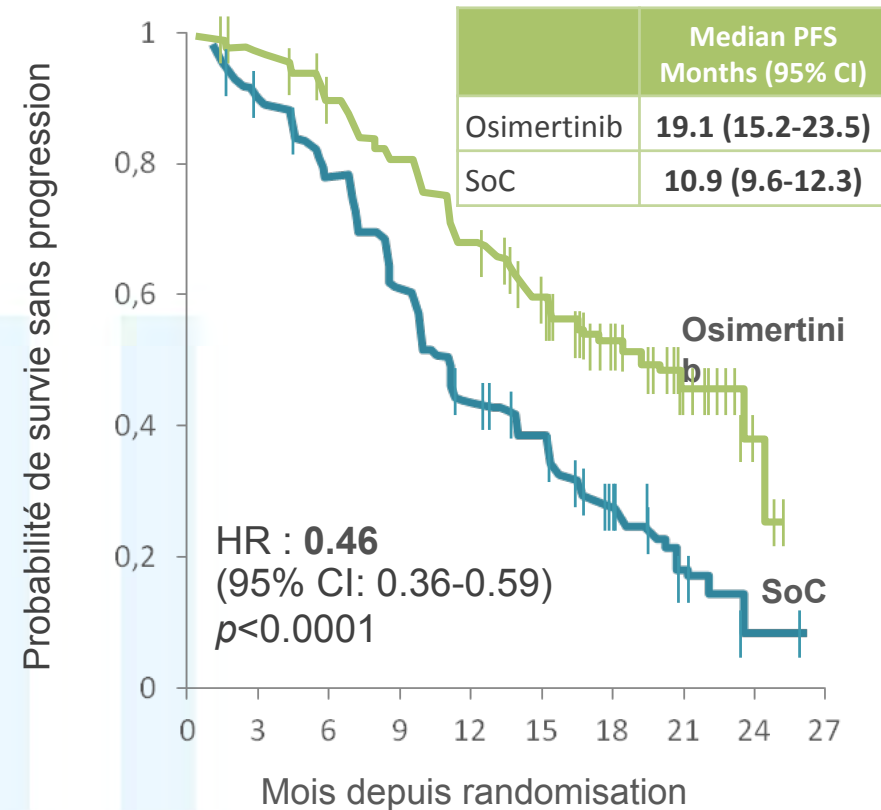
FLAURA : phase 3 osimertinib VS TKI 1^{ère} génération, 1^{ère} ligne

With CNS metastases (n=116)



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Osimertinib	53	51	40	37	32	22	9	4	1	0
SoC	63	57	40	33	24	13	6	2	1	0

Without CNS metastases (n=440)

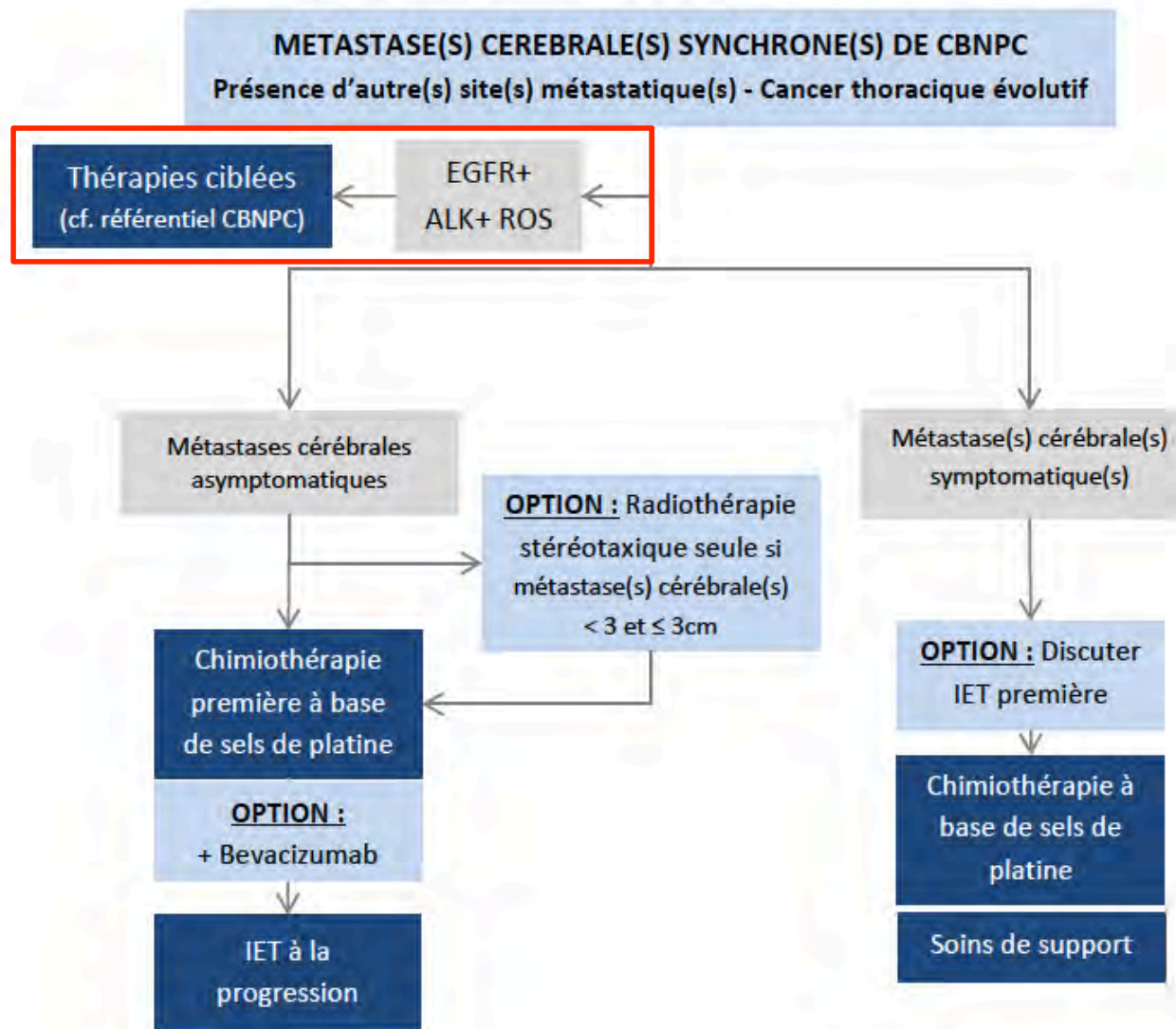


No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Osimertinib	226	211	193	173	146	117	62	22	3	0
SoC	214	182	157	119	83	65	31	8	1	0

CNS progression events occurred in 17 (6%) vs 42 (15%) patients receiving osimertinib vs SoC (all patients)

Ramalingam S. et al. - ESMO® 2017 - Abs. LBA2_PR

Stratégie thérapeutique: CBNPC polymétastatique



PLAN

- Ampleur du problème
- Imagerie des métastases cérébrales
- Place de la chirurgie
- Place de la radiothérapie
- **Peut on différer les traitements locaux: place des traitements systémiques?**
 - Chimiothérapie et anti-angiogéniques
 - Anti EGFR et anti ALK
 - **Anti PD1-PDL1**

Données de la littérature

□ Essais « pivots »

1^{ère} ligne

▪ Peu de pts inclus porteurs de MC

▪ Pts porteurs de MC symptomatiques et/ou non pré-traités :

➤ systématiquement exclus

Author	Trial	Histology	PDL-1 selection	CNS exclusions	ICI arm	Comparator arm	OS (ICI vs comparator) months ^a	PFS (ICI vs comparator) months ^a
<i>Pivotal trials in the first-line treatment of NSCLC</i>								
Reck et al. [12]	KEYNOTE-024	All NSCLC	PD-L1 ≥ 50%	Untreated or active CNS metastasis	Pembrolizumab 200 mg (N = 154; n = 18)	Platinum doublet (N = 151; n = 10)	30 vs 14.2	10.3 vs 6.0
Govindan et al. [20]	NCT01285609	Squamous	All comers	All CNS metastasis	Ipilimumab + chemotherapy (N = 388)	Chemotherapy (N = 361)	13.4 vs 12.4	5.6 vs 5.6
Carbone et al. [13]	CheckMate 026	All NSCLC	PD-L1 ≥ 1% PD-L1 ≥ 5% for primary endpoint	Untreated or active CNS metastasis	Nivolumab 3 mg/kg (N = 271; n = 33)	Platinum doublet (N = 270; n = 36)	14.4 vs 13.2	4.2 vs 5.9
Borghaei et al. [14]	KEYNOTE-021	Non-squamous	All comers	Untreated or active CNS metastasis	Pembrolizumab 200 mg + chemotherapy (N = 60; n = 9)	Platinum doublet (N = 63; n = 6)	NR vs 20.9	19.0 vs 8.9
Hellmann et al. [22]	CheckMate 227	All NSCLC	All comers	Untreated or active CNS metastasis	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg (N = 139)	Platinum doublet (N = 160)	NA	4.9 vs 5.5
Gandhi et al. [21]	KEYNOTE-189	Non-squamous	All comers	Active CNS metastasis	Pembrolizumab 200 mg + pemetrexed + platinum (N = 410; n = 73)	Pemetrexed + platinum (N = 206; n = 35)	NR vs 11.3	8.8 vs 4.9

Données de la littérature

□ Essais « pivots »

2^e ligne

▪ Peu de pts inclus porteurs de MC

▪ Pts porteurs de MC symptomatiques et/ou non pré-traités :

➤ systématiquement exclus

Author	Trial	Histology	PDL-1 selection	CNS exclusions	ICI arm	Comparator arm	OS (ICI vs comparator) months ^a	PFS (ICI vs comparator) months ^a
<i>Pivotal trials in the second-line treatment of NSCLC</i>								
Borghaei et al. [15]	CheckMate 057	Non-squamous	All comers	Untreated or active CNS metastasis	Nivolumab 3 mg/kg (N = 292; n = 34)	Docetaxel (N = 290; n = 34)	12.2 vs 9.4	2.3 vs 4.2
	Subgroup analysis				Nivolumab 3 mg/kg (n = 34)	Docetaxel (n = 34)	7.6 vs 7.3	NA
Brahmer et al. [16]	CheckMate 017	Squamous	All comers	Untreated or active CNS metastasis	Nivolumab 3 mg/kg (N = 135; n = 9)	Docetaxel (N = 137; n = 8)	9.2 vs 6.0	3.5 vs 2.8
	Subgroup analysis				Nivolumab 3 mg/kg (n = 9)	Docetaxel (n = 8)	4.9 vs 3.8	
Rittmeyer et al. [17]	OAK	All NSCLC	All comers	Untreated or active CNS metastasis	Atezolizumab 1200 mg (N = 425; n = 38)	Docetaxel (N = 425; n = 47)	13.8 vs 9.6	2.8 vs 4.0
Herbst et al. [18]	KEYNOTE-010	All NSCLC	PD-L1 ≥ 1%	Untreated or active CNS metastasis	Pembrolizumab 2 mg/kg (N = 345; n = 56)	Docetaxel (N = 343; n = 48)	10.4 vs 8.5	5.0 vs 4.1
					Pembrolizumab 10 mg/kg (N = 346; n = 48)		12.7 vs 8.5	5.2 vs 4.1

Données de la littérature

□ Études rétrospectives

Author	Histology	Type brain metastasis excluded	ICI evaluated (N, n)	Treatment regimen evaluated*	Intracerebral RR (%)	Intracerebral control rate (%)	PFS (days)	OS (days)	Neurotoxicity outcomes (n)
Kanai et al. [67]	All NSCLC	NR	Nivolumab (N = 32, n = 10)	Without RT	NR	NR	NR	NR	8
Cortinovis et al. [66]	Squamous	Symptomatic and uncontrolled	Nivolumab (N = 372; n = 38)	Without RT	18.4	47.4	165	195	NR
Watanabe et al. [65]	All NSCLC	Symptomatic and uncontrolled	Nivolumab (N = 48, n = 19)	With RT (n = 15; RT before ICI n = 5)	0	25.0	56	Not reached	NR
				Without RT (n = 4)	0.0	25.0	32	Not reached	NR
Dudnik et al. [64]	All NSCLC	NR	Nivolumab (N = 260, n = 55)	Without RT	NR	NR	NR	210	2
Crino et al. [62]	Non-squamous	Symptomatic and uncontrolled	Nivolumab (N = 1588; n = 409)	Without RT	16.6	40.1	NR	243	NR
Gauvain et al. [68]	All NSCLC	NR	Nivolumab (n = 43; 30 assessable for brain response)	Without RT	9.0	51.0	84	225	5
Molinier et al. [63]	All NSCLC	NR	Nivolumab (N = 902; n = 197)	Without RT	NR	NR	55	216	7
Henon et al. [70]	All NSCLC	NR	ICI (N = 259; n = 58)	With or without RT	18.0	NR	NR	if no prior RT 240 if prior RT 300	NR
			7 patients with meningeal carcinomatosis	With or without RT	27.0	60.0	NR	60	NR
Ashinuma et al. [69]	All NSCLC	NR	ICI (n = 18: nivolumab n = 16; pembrolizumab n = 2)	With or without RT	6.3	70.0	NR	NR	2
Lukas et al. [60]	All NSCLC	Symptomatic and uncontrolled	Atezolizumab (efficacy: N = 850; n = 38; safety: N = 1452; n = 79)	Without RT	NR	NR	NR	600	14

IMMUNOBrainZH* : Multicenter, Non-interventional, Retrospective Cohort Study



Methods

Key eligibility criteria :

- Age ≥ 18 yrs
- Advanced NSCLC
- Brain Metastase(s) (BMs) before nivolumab initiation
- Failure of at least one line of chemotherapy
- PD-L1 expression unknown

Nivolumab

- 3 mg/kg q2w
- Started between 01/09/2015 and 30/09/2016

Treat until progression or unacceptable toxicity

Primary endpoint : Intracerebral Response Rate (RECIST v1.1)

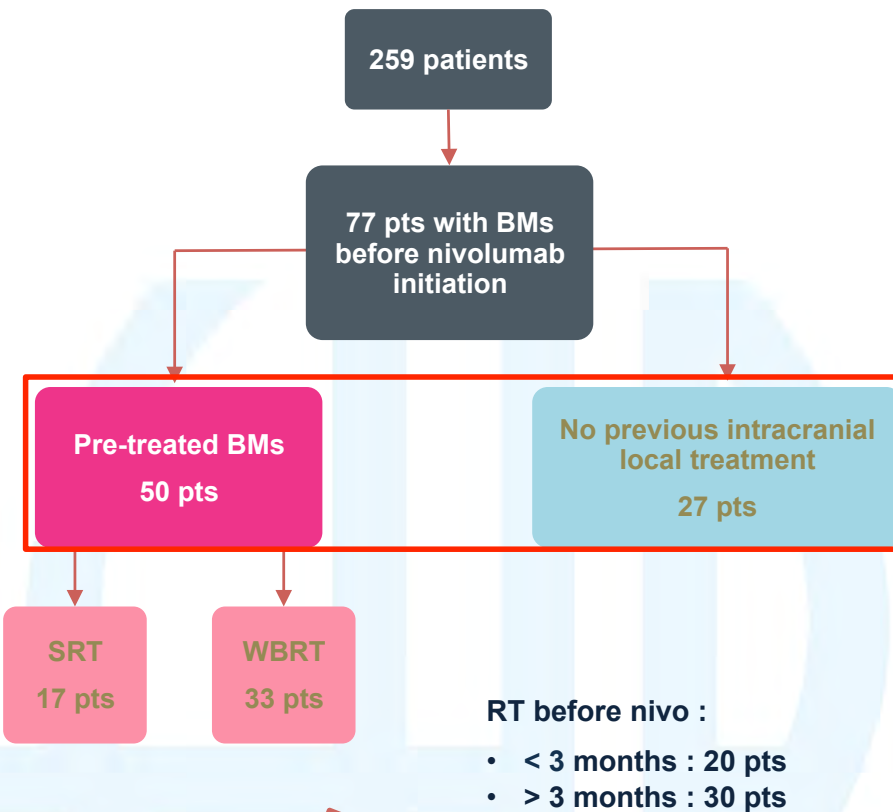
Secondary endpoints : Overall Response Rate (ORR), Extracerebral Response Rate, Overall Survival (OS), Intracerebral Progression-Free-Survival (iPFS)

*BZH= Brittany region, France

IMMUNOBrainZH* : Multicenter, Non-interventional, Retrospective Cohort Study



Results (1/3)



RT : Radiotherapy
 SRT : Stereotactic Radiotherapy
 WBRT : Whole Brain Radiation Therapy

Characteristic		N = 77
Median age, y (range)		57 (29-78)
Sex	F	21 (27.3%)
	M	56 (72.7%)
Smoking history		70 (90.9%)
BM's before nivolumab initiation	At first diagnosis of cancer	53 (68.8%)
	During the course of disease	24 (31.2%)
Adenocarcinoma		56 (72.7%)
Oncogenic addiction		
	KRAS	23 (29.9%)
	EGFR	4 (5.2%)
	ALK	0
Median of prior lines		1 [1-6]

IMMUNOBrainZH* : Multicenter, Non-interventional, Retrospective Cohort Study



Results (2/3) :

Response

	Radiotherapy before nivolumab	
	< 3 months N=20	> 3 months N=30
Complete Response	1	0
Partial Response	5	2
Stable Disease	5	12
Progressive Disease	4	8
Not evaluable	5	8
Intracerebral RR	30.0%	6.7%

Response according to prior local treatment

	No prior local treatment* N=27	SRT N=17	WBRT N=33
Complete Response	3	1	0
Partial Response	5	3	4
Stable Disease	6	6	11
Progressive Disease	9	4	8
Not evaluable	4	3	10
Intracerebral RR	29.6%	23.5%	12.1%
Intracerebral control	51.9%	58.8%	45.5%

□ Median time between prior radiotherapy and nivolumab initiation was 4 months [1-;27]

□ *2 pts received radiotherapy at nivo initiation (2 PR : 1 with SRT, 1 with WBRT)

Conclusions

- ✓ Les métastases cérébrales constituent un challenge clinique et thérapeutique fréquent en oncologie thoracique
- ✓ Leur incidence est en augmentation avec l'amélioration de l'espérance de vie de nos patients
- ✓ L'IET tend à disparaître au profit d'une irradiation stéréotaxique d'un nombre plus important de lésions
- ✓ Contrairement à de vieilles idées reçues, beaucoup de traitements systémiques passent la BHE et le taux de réponse cérébrale est parfois équivalent au taux de réponse extra cérébral.
- ✓ La perspective de réponses durables doit inciter à préserver les fonctions cognitives
- ✓ L'efficacité intracérébrale des immunothérapies semble équivalente à l'efficacité extra cérébrales mais les incertitudes demeurent (impact des corticoïdes?)



Merci à Pierre Le Noac'h, Renaud Descourt,
Gilles Robinet et Margaux Geier pour leur aide