



Université de Poitiers Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2022

THESE **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 25 novembre 2016)**

présentée et soutenue publiquement
le 15 avril 2022 à POITIERS
par **Madame HIBON Mélanie**
Née le 01/08/1992

**Analyse rétrospective monocentrique d'une cohorte de patientes
traitées pour un cancer du sein avec métastases cérébrales.**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Nicolas ISAMBERT

Membres : Madame le Professeur Lucie KARAYAN-TAPON
Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sheik EMAMBUX



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2022

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 15 avril 2022 à POITIERS
par Madame HIBON Mélanie
Née le 01/08/1992

**Analyse rétrospective monocentrique d'une cohorte de patientes
traitées pour un cancer du sein avec métastases cérébrales.**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Nicolas ISAMBERT

Membres : Madame le Professeur Lucie KARAYAN-TAPON
Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sheik EMAMBUX



Le Doyen,

Année universitaire 2021 - 2022

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
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- 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 viscérale et digestive (retraite au 01/01/2022)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jlad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOUARD Philippe, neurochirurgie

- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- 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, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémie, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie (en mission 1an a/c du 12/07/2021)
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- 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 3 ans a/c du 01/07/2020)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- 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

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignant d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

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
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- 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)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (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)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- 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
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- 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

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
1. Epidémiologie et facteurs de risque	12
2. Données anatomopathologiques	13
3. Prise en charge thérapeutique	14
3.a. Stade localisé	14
3.b. Stade métastatique	15
4. Métastases cérébrales	18
4.a. Prise en charge des métastases cérébrales intra-parenchymateuses	18
4.b. Méningite carcinomateuse	20
4.c. Survie et métastases cérébrales	21
OBJECTIFS	23
MATERIELS ET METHODES	24
1. Etude et population	24
2. Recueil des données	25
3. Statistiques	26
RESULTATS	28
1. Population étudiée	28
2. Caractéristiques de la population et description des modalités de prise en charge des MC	29
3. Analyse de la survie sans progression cérébrale	34
4. Analyse de la survie globale	35
5. Cas particulier des patientes opérées au niveau cérébral	37
DISCUSSION	41
ANNEXES	50
REFERENCES	54
SERMENT	62
RESUME	63

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC	<i>Advanced Breast Cancer</i>
ANOCEF	Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française
BRCA	<i>Breast Cancer</i>
Breast-GPA	<i>The breast graded pronostic assessment</i>
CDK	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
CHU	Centre hospitalier universitaire
CT	Chimiothérapie
ESME	Epidémio-Stratégie Médico-Economique, <i>Epidemiological Strategy and Medical Economics</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2.</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HT	Hormonothérapie
IC	Intervalle de confiance
IET	Irradiation de l'encéphale en totalité
IHC	Immunohistochimie
iPARP	Inhibiteur d'une poly(ADP-ribose) polymérase
IRM	Imagerie par résonance magnétique
KPS	Indice de Karnofsky
LM	leptoméningite carcinomateuse
MC	Métastases cérébrales
NST	Type non spécifique, <i>no special type</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
pCR	Réponse pathologique complète
PD1	<i>Programmed cell Death protein 1</i>
PS	<i>Performance status</i>
RH	Récepteurs hormonaux
RO	Récepteurs à l'oestrogène
RP	Récepteurs à la progestérone
RT	Radiothérapie
SBR	Scarff-Bloom et Richardson
SG	Survie globale
SSP(C)	Survie sans progression (cérébrale)
TN	Triple négatif(-ive)
TNM	Tumeur – Ganglion(s) (<i>Nodes</i>) – Métastase(s)

INTRODUCTION

1. Epidémiologie et facteurs de risque

Le cancer du sein est devenu le cancer le plus diagnostiqué au monde, représentant ainsi 11,7 % de tous les nouveaux cas de cancer en 2020, devant le cancer broncho-pulmonaire. C'est la cinquième cause de décès par cancer au niveau mondial (1,2).

En France, c'est aussi le premier cancer diagnostiqué avec un taux d'incidence ayant presque doublé entre 1990 et 2018, estimé à 58 500 nouveaux cas en 2018. Il représente la première cause de décès par cancer chez la femme (14 % des décès par cancer en 2018). Cependant, on observe une réduction de la mortalité de 1,5 % par an entre 2005 et 2012 et une amélioration de la survie nette standardisée à 5 ans estimée à 87 % des femmes diagnostiquées entre 2010 et 2015 (3). L'amélioration de la survie s'explique notamment par l'optimisation des stratégies thérapeutiques et le développement de nouvelles thérapies innovantes à tout stade de la maladie. De plus, le déploiement d'un dépistage adapté au risque individuel a ainsi permis de diagnostiquer 60 % de ces cancers à un stade précoce (3,4).

Plusieurs facteurs de risque de cancer du sein ont été identifiés :

- le sexe (99 % des cas chez la femme),
- l'âge (80 % des cancers du sein se développent après 50 ans),
- le mode de vie (consommation d'alcool, tabagisme, activité physique faible, obésité), un diabète de type II,
- certaines prédispositions génétiques, des antécédents familiaux ou personnels de cancers (ovaire, pancréas, prostate, etc.),
- les antécédents personnels de lésions mammaire (lésions non-prolifératives ou prolifératives sans atypie, lésions de haut risque, carcinomes *in situ* et invasifs), une densité mammaire importante,
- un antécédent de radiothérapie du thorax,
- et une exposition prolongée aux œstrogènes (nombre total de cycles menstruels élevé, grossesses tardives ou absence de grossesse, absence d'allaitement ou de durée courte, traitements hormonaux substitutifs à la ménopause administrés de manière continue pendant plus de 5 ans) (5,6).

On estime qu'environ 5 à 10 % des cancers du sein sont héréditaires. Les mutations germinales les plus fréquentes impliquent les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, avec un impact théranostique puisque ces mutations confèrent une sensibilité accrue aux inhibiteurs de poly (ADP-ribose) polymérase (iPARP). D'autres mutations peuvent concerner *PALB2*, *RAD51*, *TP53*, et plus rarement d'autres gènes comme *ATM*, *CHEK2*, *CDH1*, *PTEN*, *STK11* (5).

2. Données anatomopathologiques

Le cancer du sein est une maladie très hétérogène sur le plan histo-moléculaire. Selon la classification OMS 2019, les types histologiques les plus courants sont le carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (NST) (70-75 %), le carcinome lobulaire infiltrant (10-14 %) et plus rarement le carcinome mixte (2 %). De façon moins fréquente, 17 autres types histologiques spécifiques sont aussi décrits (mucineux, papillaires, tubuleux, etc.) (7).

On distingue plusieurs sous-types histo-moléculaires, avec des pronostics très différents et répondant à des stratégies thérapeutiques distinctes :

- Les tumeurs avec présence des **récepteurs hormonaux (RH positifs)** : en immunohistochimie (IHC), récepteurs à l'œstrogène (RO) et/ou à la progestérone (RP) avec $\geq 10\%$ de cellules marquées quelle que soit l'intensité. On différencie deux profils :

- Le profil luminal A dans 60-70 % des cancers du sein, de bon pronostic, caractérisé par : une forte expression des RH et une bonne sensibilité à l'hormonothérapie (HT), une absence du récepteur HER2 (*Human epidermal growth factor receptor 2*), un Ki67 bas ($< 15-20\%$), un grade de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) bas, des mutations somatiques des gènes *PI3KCA* (49 %), *GATA3* (14 %) et *MAP3K1* (14 %).
- Le profil luminal B dans 10-20 % des cancers du sein : avec une expression plus faible des RH, pouvant posséder le récepteur HER2, avec un Ki67 élevé ($> 15-20\%$), de haut grade histologique, mutation *TP53* plus fréquente par rapport au profil luminal A (29 %), mutation *PIK3CA* (32 %), et des mutations *ESR1* induites par le traitement par anti-aromatases dans 30-40 % des cas.

- Les tumeurs avec **présence du récepteur HER2 (HER2 positif)** dans 13-15 % des cas. Le statut HER2 est considéré comme positif si en IHC, on détecte la présence d'un marquage membranaire complet fort de $> 10\%$ des cellules (surexpression forte, score 3+) ou si en cas de score 2+ la technique d'hybridation *in situ* a permis de mettre en évidence une amplification. Le pronostic de ces tumeurs a été nettement amélioré par les thérapies ciblées

anti-HER2. Elles sont RH+ dans 20 % des cas et présentent des mutations : de *TP53* fréquentes (75 %), de *PIK3CA* (42 %) et des pertes de *PTEN* (19 %).

- Les tumeurs **triple négatives (TN)** (10-15 %).

On peut citer notamment le sous-type *basal-like* de pronostic plus réservé (hormis pour le carcinome adénoïde kystique ou sécrétoire juvénile). Les tumeurs sont peu différenciées, souvent de grade III, exprimant les cytokératines CK5, CK17, souvent l'*EGFR* et c-Kit. Des mutations de *TP53* sont retrouvées dans 80 % des cas. Environ 15-20% des tumeurs TN ont une mutation germinale de *BRCA1* ou *BRCA2* ; le sous-type *basal-like* étant plus particulièrement associé aux mutations de *BRCA1* (5,8,9).

3. Prise en charge thérapeutique

3.a. Stade localisé

Dès le stade localisé, la prise en compte de différentes données est nécessaire à l'élaboration d'un plan personnalisé de traitement : les caractéristiques cliniques (notamment la masse tumorale), l'envahissement ganglionnaire, la biologie tumorale (les statuts RH et HER2 qui sont des biomarqueurs théranostiques indispensables, le grade SBR, le marquage Ki67 pour les tumeurs lumorales, le profil moléculaire, etc.), l'âge, le statut ménopausique, l'état général et la préférence du patient (4). La classification TNM (8^{ème} édition) est utilisée en France pour définir ce stade avec l'apport du bilan d'extension. Le traitement des carcinomes infiltrants localisés est le plus souvent multimodal.

Une chimiothérapie (CT) néo-adjuvante plutôt qu'adjuvante est désormais privilégiée pour les sous-types sensibles à la CT comme les tumeurs TN et HER2+ à partir du stade T2 et/ou N+. La CT est composée d'une séquence d'anthracyclines associés à un alkylant le cyclophosphamide (schéma « dose dense » pour les tumeurs TN), puis de plusieurs cycles de taxanes (associées à une thérapie ciblée anti-HER2 par trastuzumab dans les tumeurs HER2+) (10). Cette stratégie permet l'augmentation des chances de conservation mammaire comme l'ont notamment montré Golshan et *al.* à partir des données de l'étude « BrighTNess » chez les patientes triple-négatives. En effet, dans cette étude, 53,2 % des patientes initialement considérées comme non candidates à la conservation, ont pu avoir une chirurgie conservatrice après CT néo-adjuvante (11). De plus, la réponse histologique mesurée par l'index RCB (*Residual Cancer Burden*) est un facteur pronostique indépendant dans tous les sous-types de

tumeurs (12). Pour finir, des gains potentiels en survie sans rechute et survie globale ont été observés après l'administration d'un traitement complémentaire en cas de non pCR (réponse pathologique complète) pour les cancers TN et HER2+ (13,14). Par ailleurs, les données récentes de l'étude « BrighTNess » dans les cancers du sein TN, ont montré une augmentation de la pCR par l'ajout de carboplatine à la séquence de paclitaxel hebdomadaire, ainsi qu'un bénéfice en survie sans événement à 4 ans de 79,3 % vs 68,5 % (15,16).

Les traitements loco-régionaux font appel à la chirurgie majoritairement conservatrice, à la technique du ganglion sentinelle permettant l'épargne d'un curage ganglionnaire morbide pour les tumeurs N0 clinique, et à la radiothérapie (RT). Cette dernière est recommandée en post-opératoire après une chirurgie conservatrice, avec pour objectif la diminution du risque de rechute loco-régionale (4).

La décision d'une CT adjuvante notamment pour les tumeurs de profil luminal B, est prise en fonction du risque individuel de rechute, avec l'apport, si nécessaire, d'un test génomique en cas de risque intermédiaire. Les tumeurs RH+ doivent recevoir une HT adjuvante adaptée au statut ménopausique et les tumeurs HER2+ une thérapie ciblée anti-HER2 adjuvante (4,10).

Plus récemment, une amélioration de la survie sans maladie a été montrée après la prise d'un iPARP, l'olaparib, en adjuvant pendant 1 an chez les patientes HER2-, à haut risque de récurrence, et mutées *BRCA1/2* au niveau germlinal (17).

3.b. Stade métastatique

Ces différentes stratégies thérapeutiques au stade localisé ont permis de diminuer le risque de rechute loco-régionale et à distance. Pour autant, environ 20 % des patientes vont récidiver et développer une maladie métastatique ; tandis que 5 % des patientes ont des métastases synchrones (5).

Les données de la littérature ont montré que les cancers luminaux pouvaient récidiver au-delà de 10 ans (18), et que ceux-ci ont comme sites métastatiques principaux l'os et les ganglions ; tandis que les cancers TN récidivent préférentiellement dans les 3 premières années, avec des métastases viscérales (poumon) et cérébrales. (19). De façon générale, les sites métastatiques principaux du cancer du sein sont l'os (67 %), les ganglions (30-50 %), le foie (40,8 %), les poumons (36,8 %) et le cerveau (12,6 %) (5).

Il est recommandé de pratiquer une nouvelle biopsie lors d'une récurrence au stade localement avancé ou métastatique, du fait des changements possibles dans le phénotypage tumoral comparativement au primitif mammaire. Récemment, une étude française de Grinda et *al.* a montré un changement dans le statut RH dans 14,2 % des cas (en majorité une perte d'expression 72,5 %) et du statut HER2 dans 7,8 % des cas (perte de l'amplification dans 45,2 %) ; la perte de la positivité des RH étant de plus associée à une survie globale (SG) diminuée (20). La 5^{ème} conférence de consensus ABC5 (*Advanced Breast Cancer*) recommande en cas de discordance immunohistochimique entre primitif et métastase, de ne pas tenir compte de la chronologie du prélèvement et d'utiliser les thérapies ciblées quand les récepteurs (RH ou HER2) ont été positifs (avis d'expert en l'absence de données objectives disponibles) (21).

La maladie métastatique est considérée comme incurable avec les thérapeutiques actuellement disponibles. Les objectifs du traitement sont la prolongation de la survie et le contrôle des symptômes avec le minimum de toxicité, en assurant la meilleure qualité de vie possible.

Les traitements loco-régionaux comme la chirurgie et la RT gardent une place importante notamment dans les tumeurs oligométastatiques, ou pour la prise en charge de symptômes particuliers à visée symptomatique ou palliative.

Les critères majeurs à prendre en compte pour le choix du traitement systémique sont : l'intervalle libre entre la fin du traitement adjuvant et la rechute, la biologie tumorale (au minimum le statut RH et HER2), l'agressivité de la maladie (avec la notion de « crise viscérale » définie comme une maladie menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, et le nombre de métastases), le statut ménopausique, l'âge, les traitements antérieurs, le *Performance status* (PS) et le choix du patient.

Les tumeurs HER2 + nécessitent une thérapie ciblée anti-HER2 tout au long de la maladie. Si l'intervalle libre est de plus de 12 mois avec un traitement adjuvant par trastuzumab, la 1^{ère} ligne sera une association trastuzumab, pertuzumab et taxanes (22). Une HT est associée si statut RH+. En 2^{ème} ligne, les résultats de l'étude DESTINY-Breast03 présentés à l'ESMO 2021 (*European Society for Medical Oncology*) et publiés en mars 2022, devraient permettre au trastuzumab deruxtecan (T-DXd) de supplanter le trastuzumab emtansine (T-DM1), avec une SSP (survie sans progression) médiane non atteinte dans le groupe T-DXd (23,24). En 3^{ème} ligne, l'association tucatinib, trastuzumab et capécitabine serait notamment à privilégier en cas de métastases cérébrales (MC) en progression après RT (10,25).

Les tumeurs RH+ HER2- doivent recevoir en première ligne de traitement une association entre HT (par inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant) et inhibiteur de CDK4/6 (*cyclin-dependent kinase*). Le choix de l'HT dépend de l'hormonosensibilité (intervalle libre entre l'HT adjuvante et la rechute). Les dernières données de survie de l'étude Monaleesa-2 publiée en mars 2022, avec le ribociclib (anti-CDK4/6) associé au letrozole chez les patientes ménopausées, montrent une médiane de SG à 63,9 mois (26).

En cas de crise viscérale (dysfonction sévère d'organes), une CT de 1^{ère} ligne est plutôt recommandée. En dehors de cette exception, les CT sont à utiliser après épuisement de l'hormonosensibilité. Les mono-CT sont alors préconisées comme les anthracyclines, les taxanes, la capécitabine.

Pour les tumeurs TN, l'étude Keynote 355 publiée en 2020 a comparé en 1^{ère} ligne l'association d'une immunothérapie anti-PD1 (*programmed death-1*) le pembrolizumab, avec une CT « classique » au choix de l'investigateur, et a retrouvé pour le groupe CPS (score combiné positif) ≥ 10 , une SSP médiane à 9,7 mois vs 5,6 mois, et une SG médiane à 23,0 mois vs 16,1 mois dans le groupe placebo/chimiothérapie (27). Un autre traitement est venu récemment rejoindre les thérapeutiques existantes, en 3^{ème} ligne, le sacituzumab govitecan qui est un anticorps anti Trop-2 couplé avec un inhibiteur de la topoisomérase I le SN38 (SG médiane à 12,1 mois vs 6,7 mois dans le groupe contrôle avec CT au choix) (28).

Dans les tumeurs avec mutation germinale de BRCA, des iPARP (olaparib et talazoparib) sont indiqués en 1^{ère} ligne chez les TN et après les lignes d'HT pour les tumeurs lumineuses (5). Les deux études princeps de ces molécules ont retrouvé une amélioration de la SSP par rapport à la CT standard (SSP à 7 mois pour l'olaparib et 8,6 mois pour le talazoparib) (29,30). Ainsi, actuellement, les seules altérations génétiques à rechercher en routine dans le cancer du sein métastatique sont les mutations inactivatrices des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans les tumeurs HER2- (prévalence 4 %) (10).

4. Métastases cérébrales

4.a. Prise en charge des métastases cérébrales intra-parenchymateuses

Les métastases cérébrales (MC) sont les tumeurs intra-cérébrales les plus fréquentes (10 fois plus fréquentes que les tumeurs cérébrales primitives). Elles compliquent l'évolution d'environ 9-10 % de tous les cancers diagnostiqués, et de 25 % des cancers métastatiques. L'incidence des MC est sous-évaluée car elles peuvent rester asymptomatiques (31,32).

Selon l'histologie, l'incidence des MC diffère. Une cohorte descriptive monocentrique autrichienne regroupant les données de 2419 MC de 1990 à 2011 a identifié comme cancers les plus pourvoyeurs en MC : les cancers broncho-pulmonaires (représentant 43,2 % des MC diagnostiquées), le mélanome (16,4 %), les cancers du sein (15,7 %), les cancer colo-rectaux (9,3 %) et les cancers du rein (9,1 %). Le délai médian d'apparition des MC était de 24 mois ; le délai le plus long étant observé pour les cancers du sein (44 mois). La MC était unique dans 48,7 % des cas, tout type de cancer confondu (33).

Dans la littérature, on estime qu'environ 15-30 % des patients atteints d'un cancer du sein avancé vont développer des MC (34,35).

L'incidence des MC augmente du fait de leur détection plus précoce facilitée par l'amélioration des techniques d'imagerie, et du fait de l'amélioration de la SG des patients grâce aux nouvelles thérapies (34). Plusieurs facteurs de risque de MC dans le cancer du sein ont été identifiés : femmes jeunes, haut grade nucléaire, maladie localement avancée ou métastatique au diagnostic, tumeur de sous-type TN ou HER2+ (36). Une imagerie cérébrale, par résonance magnétique (IRM) préférentiellement, est préconisée en cas de symptômes évocateurs de MC, mais est débattue chez les patients asymptomatiques particulièrement en cas de cancer TN avancé, ou HER2+ métastatique : non recommandée dans la conférence de consensus ABC 5 de 2019, potentiellement justifiable dans ces sous-types selon l'EANO-ESMO 2021 (10,21,32,37).

Le score Breast-GPA modifié (*the breast graded prognostic assessment*) validé dans plusieurs études, permet d'évaluer le pronostic des patients et d'orienter la prise en charge. Il tient compte de l'âge (> 60 ans vs ≤ 60 ans), du nombre de métastases cérébrales (> 1 vs 1), de l'indice de karnofsky ou KPS (≤ 60, 70-80, 90-100), du sous-type histologique (*basal-like*,

luminal A, Her2/ou luminal B), et de la présence ou non d'une maladie extra-cérébrale. Selon ce score, les patients ont une SG médiane classée en 4 catégories : 6 mois, 12,9 mois, 23,5 mois et 36,3 mois (38,39).

L'apparition de MC constitue un tournant évolutif majeur chez les patients atteints d'un cancer du sein et nécessite une prise en charge pluridisciplinaire (32,40).

Les recommandations concernant les traitements locaux des MC intra-parenchymateuses sont détaillées dans le référentiel 2018 de l'ANOCEF (Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française) (41). Parmi les traitements locaux possibles, la chirurgie et la RT stéréotaxique sont les deux traitements fondamentaux des patients oligo-métastatiques au niveau cérébral, notamment chez les patients dont l'espérance de vie est estimée à > 3 mois.

- La neurochirurgie doit être systématiquement discutée en cas de MC unique mais aussi préférentiellement pour les lésions de plus de 3 cm, symptomatique ou avec effet de masse, chez les patients en bon état général ($KPS \geq 70$), avec une maladie extra-cérébrale limitée ou absente, ou si une confirmation anatomopathologique est nécessaire. Une IRM post-opératoire est recommandée dans les 48 heures afin d'évaluer la qualité de l'exérèse. Une RT stéréotaxique du lit opératoire est ensuite préconisée pour l'amélioration du contrôle local mais n'améliore pas la SG. La chirurgie présente aussi un intérêt dans la détection d'une éventuelle discordance immunohistochimique entre le primitif et la MC, ce qui pourrait avoir un impact dans les décisions thérapeutiques.

- La RT en condition stéréotaxique est envisagée jusqu'à 5 lésions (voire 10 si le volume total est $< 15-30 \text{ cm}^3$ selon les référentiels), en région profonde ou à proximité de zone fonctionnelle, chez des patients en bon état général ($KPS \geq 70$), avec une maladie extra-cérébrale limitée ou absente.

- L'irradiation de l'encéphale en totalité (IET) est indiquée pour les patients en mauvais état général ($KPS < 70$), en cas de lésions rapidement évolutives en nombre (notamment au-delà de 10 MC) et en taille, ou si les lésions ne sont pas accessibles à une chirurgie ou RT stéréotaxique. L'IET est responsable d'une toxicité neurocognitive qui doit inciter à la réaliser le plus tardivement possible. Elle garde cependant un intérêt dans certains cas pour le contrôle local et le traitement symptomatique. Elle n'est pas recommandée en cas de tumeur TN avec espérance de vie estimée < 3 mois, mais reste une option particulièrement en cas de symptômes focaux. Du fait d'une survie prolongée et du risque de neurotoxicité tardive, une

RT stéréotaxique doit être particulièrement privilégiée par rapport à l'IET dans les tumeurs HER2+.

- Des soins de support seuls se discutent pour les patients avec espérance de vie estimée < 3 mois, particulièrement pour les tumeurs TN.

Dans la majorité des cas, un traitement systémique adapté à l'histologie de la tumeur est associé et suit les recommandations de l'ABC5, en prenant en considération les difficultés de diffusion de certaines molécules à travers la barrière-hémato-encéphalique (BHE) (21).

- Parmi les CT classiques ayant montré une efficacité sur l'atteinte cérébrale, la plupart avec des taux de réponse > 30 %, on peut citer la capécitabine, le cyclophosphamide, les anthracyclines, les sels de platine, le méthotrexate, les vinca-alcaloïdes et la gemcitabine, tandis que les taxanes ont une efficacité diminuée (42).

- Les tumeurs HER2+ avec métastases cérébrales font l'objet de recommandations spécifiques (21,43). En cas de maladie extra-cérébrale stable, le traitement systémique ne doit pas être modifié. Si l'atteinte cérébrale est le seul site métastatique, l'ajout d'une chimiothérapie à un traitement local n'est pas recommandé. De nombreuses thérapies ciblées anti-HER2 ont été explorées dans ce contexte. Le trastuzumab a montré un bénéfice clinique dans les tumeurs HER2+, nouvellement métastatiques au niveau cérébral, bien que l'on ne sache pas si cet effet est dû à une action cérébrale directe ou à un meilleur contrôle de la maladie extra-cérébrale. L'utilisation du pertuzumab a aussi été approuvée dans le contexte d'une atteinte cérébrale (22,44). Le lapatinib (inhibiteur tyrosine kinase de HER1 et HER2) a une efficacité médiocre en monothérapie, mais intéressante associée à la capécitabine (taux de réponse de 38 % chez les patients ayant eu de la RT cérébrale et 66 % en l'absence de traitement par RT). D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase (comme le tucatinib) ont récemment été explorés avec des données intéressantes concernant l'atteinte cérébrale (44).

4.b. Méningite carcinomateuse

La prise en charge des leptoméningites carcinomateuses (LM) suit les recommandations de l'ANOCEF 2014 et de l'EANO-ESMO 2017 (42,45).

Le diagnostic repose sur la détection de cellules tumorales dans un prélèvement de liquide céphalo-rachidien (LCR). En l'absence de cellules tumorales dans le LCR, le diagnostic peut être posé en présence de signes cliniques évocateurs avec anomalies

caractéristiques sur l'imagerie cérébrale ou médullaire. Les carcinomes lobulaires et les sous-types TN ont un risque relatif plus élevé de développer une atteinte leptoméningée. (45,46) Les facteurs pronostics associés à une meilleure SG pour l'atteinte méningée dans des analyses multivariées sont : l'âge jeune au diagnostic, un bon état général, les caractéristiques histologiques (bas grade, statut RH+ ou HER2+), peu de lignes systémiques reçues, métastases méningées comme 1^{er} site métastatique, la réponse au traitement et l'absence d'hydrocéphalie ou de maladie macroscopique ou d'encéphalopathie (42).

Un traitement systémique doit être réalisé chaque fois que l'état général du patient le permet. Concernant les anticancéreux utilisés par voie intra-thécale (méthotrexate, cytarabine liposomale, thiotépa), il n'y a pas de standard validé, et ils n'ont qu'une pénétration limitée à quelques millimètres au sein des méninges. Leur intérêt dans les tumeurs solides n'a pas été clairement démontré par des études randomisées. La RT n'est pas un standard validé mais peut être réalisée à visée symptomatique notamment au niveau de cibles macroscopiques. L'IET n'a pas montré de bénéfice en survie dans les LM. Dans de nombreux cas, une prise en charge palliative exclusive est la meilleure option et notamment en cas d'altération importante de l'état général et en cas d'évolutivité rapide des signes neurologiques.

Dans le cas des MC intra-parenchymateuses tout comme dans les LM, les soins de support sont essentiels. L'administration de corticoïdes n'est pas systématique, elle est indiquée en cas de MC symptomatiques avec œdème péri tumoral. Un traitement préventif des crises convulsives n'est pas recommandé (41).

4.c. Survie et métastases cérébrales

Les facteurs influençant la survie des patients atteints de MC sont toujours débattus. En France, le réseau Unicancer regroupant 18 centres de lutte contre le cancer, a lancé le programme ESME (*Epidemiological Strategy and Medical Economics*) sur le cancer du sein métastatique. Ce programme a collecté les données de vie réelle de 35 % des personnes traitées pour un cancer du sein métastatique en France, de 2008 à 2014. La médiane de SG des patients présentant une atteinte du système nerveux central est de 7,9 mois et la survie sans progression cérébrale (SSPC) est de 5,5 mois (47). Dans ce recueil, il n'était pas possible de différencier les MC intra-parenchymateuses des LM.

Plusieurs facteurs pronostiques défavorables sur la SSPC ont été retrouvés dans cette étude : un âge > 70 ans (vs < 50 ans), la présence d'une tumeur TN, la présence d'une tumeur surexprimant l'HER-2 mais non hormonosensible (HER2+/RH-) et la présence d'au moins 3 sites métastatiques (47). Les tumeurs RH- (vs RH+), HER2- (vs HER2+) ou TN (vs RH+/HER2-) sont également associées à une SG plus péjorative (36).

Les données de la littérature concernant spécifiquement les patients avec atteinte leptoméningée montrent une survie plus sombre, de l'ordre de moins de 5 mois, et de quelques semaines en l'absence de traitement spécifique (42,45).

OBJECTIFS

L'incidence des métastases cérébrales est en augmentation dans le cancer du sein. Bien que de nombreux progrès dans les stratégies thérapeutiques aient été observés ces dernières années, l'apparition de MC reste un évènement grevant le pronostic vital et fonctionnel des patients.

Dans notre étude rétrospective et monocentrique, nous avons cherché à déterminer les facteurs pronostiques corrélés à la survie sans progression cérébrale (SSPC) des patients suivis au CHU de Poitiers pour un cancer du sein avec atteinte cérébrale secondaire (MC intra-parenchymateuses et LM). Par cette étude descriptive, nous cherchons à actualiser les connaissances sur la survie de ces patientes et à mieux prédire leur pronostic afin de leur proposer la stratégie thérapeutique la plus adaptée à leur situation carcinologique.

Nos objectifs principaux étaient :

- la description des modalités de prise en charge des MC de cancer du sein au CHU de Poitiers
- l'analyse des facteurs pronostiques associés à la SSPC.

Nos objectifs secondaires étaient :

- les analyses de SG et SSPC dans notre population, ainsi que l'analyse des facteurs pronostiques associés à la SG ;
- la description des caractéristiques spécifiques de la population des patientes opérées pour MC.

MATERIELS ET METHODES

1. Etude et population

Dans cette étude monocentrique et descriptive, nous avons décidé d'inclure de manière rétrospective, une cohorte de patients suivis pour un cancer du sein au CHU de Poitiers, pour lesquels un diagnostic d'atteinte cérébrale secondaire a été posé entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2019.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient âgé ≥ 18 ans
- Preuve histologique d'un cancer du sein (sur le primitif ou sur une localisation secondaire)
 - Avoir présenté une atteinte métastatique cérébrale au cours de la période de suivi, quantifiable sous forme de métastases intra-parenchymateuses ou de méningite carcinomateuse. Le diagnostic devait avoir été posé par une imagerie (IRM, scanner) et / ou par une preuve histologique (biopsie / exérèse) et/ou cytologique (ponction lombaire).
- Suivi partiel ou total au cours de la maladie métastatique cérébrale au CHU de Poitiers. Les patients pouvaient avoir été pris en charge dans un autre centre sans limite de localisation au cours de leur histoire oncologique.

Les critères d'exclusion étaient :

- Antécédent ou présence concomitante d'une autre tumeur solide ou d'une hémopathie maligne ; sauf si un prélèvement histologique cérébral avait pu orienter vers une atteinte cérébrale secondaire à un primitif mammaire. Les antécédents de lésions néoplasiques du sein ne faisaient pas partie des critères d'exclusion (carcinome in situ et infiltrant).
 - Primitif mammaire douteux.
 - Atteinte secondaire cérébrale en dehors de la période d'inclusion (1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2019).

2. Recueil des données

Deux méthodes ont été croisées afin de colliger les données des patientes dans l'intervalle de temps choisi : une recherche par mots clés dans la base locale « e-Hop » du CHU de Poitiers et une recherche via la codification CIM-10 (classification internationale des maladies, 10^{ème} édition) du département d'information médicale (DIM).

Au diagnostic du cancer du sein, nous avons recueilli les informations cliniques (date du diagnostic à partir du premier compte rendu histologique, âge, statut ménopausique, antécédents néoplasiques), biologiques (marqueurs tumoraux ACE et CA15-3), anatomo-pathologiques de la tumeur primitive mammaire (histologie, grade, présence d'embolies vasculaires tumorales, Ki67, stade TNM, taux de positivité des RO et des RP, statut HER2). Les données sur les traitements loco-régionaux réalisés sur la tumeur mammaire ont été collectées (type de chirurgie, RT locale sans détailler le champ d'irradiation), ainsi que les thérapeutiques systémiques au stade localisé (CT, HT, thérapies ciblées) et leur durée.

Au stade métastatique, avant l'atteinte cérébrale secondaire le cas échéant, les données de prise en charge thérapeutique ont été recueillies (type de traitement systémique, durée, et nombre de lignes de traitements reçues).

Au diagnostic de l'atteinte cérébrale secondaire, nous avons rassemblé les informations cliniques (âge, autres sites métastatiques, atteinte cérébrale synchrone ou métachrone, symptomatologie neurologique, état général, contrôle de la maladie extra-cérébrale), radiologiques (examens complémentaires au diagnostic, nombre de MC, taille de la plus grande lésion mesurable), biologiques (marqueurs), thérapeutiques (corticothérapie à plus 0,5 mg/kg pendant plus de 5 jours, et traitements anti-épileptiques dans les 3 mois du diagnostic de cette atteinte, CT / HT / thérapie ciblée au diagnostic).

Sans se limiter à la période du diagnostic de l'atteinte cérébrale, nous avons complété l'historique de parcours avec des informations sur : les traitements locaux réalisés pour l'atteinte cérébrale (chirurgie, RT cérébrale), la présence d'une LM au cours du suivi, la réalisation de tests génétiques, le suivi par une équipe de soins palliatifs, le nombre de lignes de traitement systémique reçues aux dernières nouvelles et la cause du décès.

La rechute neurologique était définie comme une progression cérébrale objectivée sur un examen radiologique, cytologique (PL) ou par des critères cliniques objectifs.

Dans le cas d'une chirurgie cérébrale, ont été notifiés : le nombre de lésions opérées, le caractère complet ou non de l'exérèse, les caractéristiques IHC de la métastase, la réalisation d'une RT dans les 3 mois suivant la chirurgie et le traitement systémique reçu au diagnostic de l'atteinte cérébrale.

3. Statistiques

La survie sans progression cérébrale était définie comme l'intervalle (en mois) entre la date du diagnostic de l'atteinte cérébrale secondaire et la date de la première progression cérébrale ou le décès quelle qu'en soit la cause.

La survie globale était définie comme l'intervalle (en mois) entre le diagnostic de l'atteinte cérébrale secondaire et le décès du patient, quelle qu'en soit la cause. Les patients encore vivants à la fin du suivi étaient censurés. La date de fin de suivi était le 31 décembre 2019.

Pour l'analyse statistique, un seul événement a été considéré. Ainsi, les patients n'ont été inclus dans la base de données qu'une fois, à partir du diagnostic de l'atteinte cérébrale secondaire.

Les variables quantitatives ont été exprimées comme médiane et écart interquartile, ou comme moyenne et écart-type quand nécessaire. Les variables qualitatives ont été présentées comme valeurs absolues et pourcentages. 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 le test t de Student ou le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

L'analyse de la survie sans progression cérébrale et de la survie globale a été modélisée avec la méthode de Kaplan-Meier et le modèle de Cox. Les variables avec une *p-value* < 0,125 dans l'analyse univariée ont été retenues pour l'analyse multivariée. Le résultat est rendu avec le hazard ratio (HR) et son intervalle de confiance de 95% (IC 95%), le seuil de significativité était de 5 % pour l'analyse multivariée. L'hypothèse des risques proportionnels a été testée à l'aide des méthodes graphiques et du test des résidus de Schoenfeld.

L'analyse statistique a été faite en utilisant R version 4.1.1 (R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>) ; ainsi que Medistica. *pvalue.io*, a *Graphic User Interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications*. 2021. (URL <https://www.pvalue.io/fr>).

RESULTATS

1. Population étudiée

Sur les 403 dossiers de patients extraits des bases de données, 142 (35,2 %) ont été exclus : notamment 62 (43,7 %) car le primitif n'était pas mammaire, 43 (30,3 %) du fait de l'absence de métastases cérébrales et 12 (8,5 %) étant donné l'antécédent ou la présence concomitante d'une autre tumeur. Les 3 hommes présents dans le recueil initial ont été exclus : 2 car le primitif n'était pas d'origine mammaire et 1 ne correspondait pas à la période d'inclusion. Finalement, 261 patientes ont été incluses dans l'étude. (Figure 1).

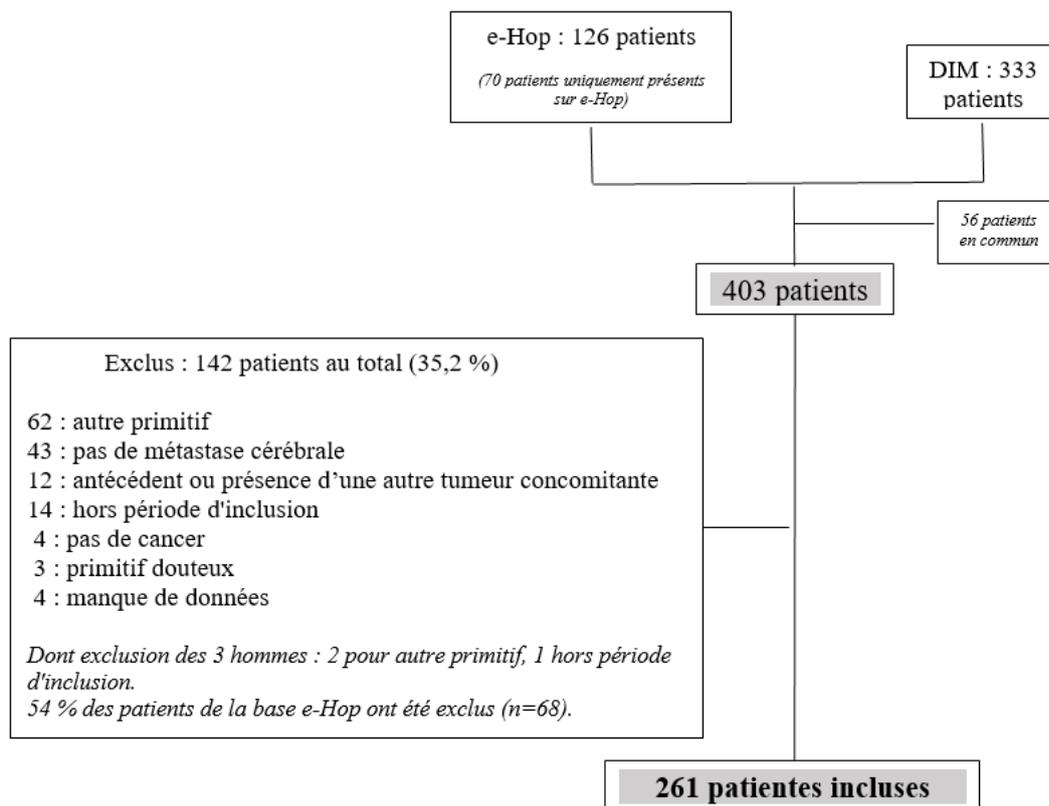


Figure 1. Flowchart diagram : inclusion des patientes

2. Caractéristiques de la population et description des modalités de prise en charge des MC

2.a. Tumeur primitive mammaire

L'âge médian au diagnostic du cancer du sein était de 51,5 ans. Cent-trente-deux patientes (50,6 %) étaient ménopausées. Un antécédent de cancer du sein infiltrant était retrouvé pour 19 (7,3 %) patientes. Au moment du diagnostic initial de leur cancer du sein, 85 (32,6 %) patientes étaient de stade IV et 29 (11,1 %) étaient métastatiques cérébrales synchrones. Seulement 3 (1,1 %) patientes métastatiques au diagnostic ne l'étaient qu'au niveau cérébral (Table 1).

Le type histologique le plus représenté pour le primitif mammaire était le carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (81,6 %), suivi du carcinome lobulaire infiltrant (9,6 %), du carcinome mixte (4,2 %), du carcinome mucineux (1,1 %) et des autres histologies plus rares (1,1 %). On retrouvait une majorité de grade SBR II (40,2 %), ainsi qu'un nombre important de grade III (38,3 %). Les tumeurs mammaires étaient pour 42,5 % RH+/HER2- (n = 111), 16,1 % RH-/HER2+ (n = 42), 11,9 % RH+/Her2+ (n = 31) et pour 22,6 % TN (n = 59). Pour 14 tumeurs (5,4 %) l'IHC était incomplète (Table 1).

Les traitements de la tumeur primitive mammaire sont détaillés dans la Table 1. La durée médiane du traitement systémique complet si reçu était de 17 mois. La durée médiane de l'hormonothérapie était de 51 mois (4,3 ans).

2.b. Traitement au stade métastatique, avant l'apparition de l'atteinte secondaire cérébrale

Le nombre moyen de lignes de traitement systémique au stade métastatique avant l'apparition de l'atteinte secondaire cérébrale était de 3,1. Les traitements sont détaillés dans la Table 1.

2.c. Caractéristiques et traitements de l'atteinte cérébrale secondaire

L'âge médian des patientes au diagnostic de l'atteinte cérébrale était de 59,2 ans, avec 51,3 % des patientes qui avaient entre 50 et 70 ans et 30,3 % < 50 ans. Le délai médian entre le diagnostic du primitif et la survenue de l'atteinte cérébrale secondaire était de 43,8

mois (3,7 ans). Le délai le plus court était observé pour les tumeurs TN et les tumeurs HER2+ (entre 26,0 et 27,4 mois de médiane) et le délai le plus long pour les tumeurs RH+/HER2- (72,3 mois). Dans la majorité des cas (57,6 %), plus de 3 métastases cérébrales étaient présentes. Une atteinte lepto-méningée a été retrouvée au cours du suivi chez 112 (42,9 %) patientes, sans lésion cérébrale intra-axiale pour 52 patientes (46,4 % des LM). La maladie extra-cérébrale au diagnostic n'était pas contrôlée chez 177 (67,8 %) patientes. L'évolution cérébrale secondaire a été diagnostiquée à la suite de symptômes neurologiques dans 74,7 % des cas et sur un examen systématique dans 23 % des cas. Le PS de l'OMS score au diagnostic était de 0-1 pour 59 % des patientes et ≥ 2 dans 37,2 % des cas. (Table 1)

Au cours du suivi, 77,0 % des patientes ont reçu une RT cérébrale : par IET pour la majorité des patientes (76,1 %), stéréotaxique pour 13,9 %, ou les deux (stéréotaxie puis IET ou l'inverse, sans limite de temps entre les techniques) pour 10,0 % des patientes traitées par RT.

Au diagnostic de l'atteinte cérébrale secondaire, un traitement systémique par CT et/ou HT a été entrepris pour 59,0 % des patientes, et seulement 2 patientes ont été traitées par l'association HT et inhibiteurs CDK4/6 (0,8 %). Un traitement par une thérapie ciblée anti-HER2 a été administré chez 60 (23,0 %) patientes. Une corticothérapie a été instaurée dans les 3 mois du diagnostic chez 92,3 % des patientes. Des soins de support exclusifs ont été réalisés pour 40 (15,3 %) patientes.

La médiane de la rechute cérébrale si présente était de 7 mois. Le nombre médian de lignes de traitements systémiques reçus à la date des dernières nouvelles était de 3 lignes. La majorité (56,7%) des femmes ont été suivies à un moment de leur parcours par une équipe de soins palliatifs (sans limite de temps). A la date des dernières nouvelles, 217 patientes étaient décédées (83,1 %), les causes des décès sont détaillées dans la Table 1.

Table 1. Caractéristiques de la population.

	n = 261 (%)
Age au diagnostic du cancer du sein, médiane [II]	51,5 ans [44,0 ; 60,2]
Age minimum – âge maximum	min : 22,8 ans max : 88,2 ans
Genre	
Femme	261 (100)
Homme	0
Statut ménopausique au diagnostic du cancer du sein	
Ménopausée	132 (50,6)
Non ménopausée	124 (47,5)
Inconnu	5 (1,9)

Antécédents/comorbidités néoplasiques	29 (11,1)
Carcinome mammaire infiltrant	19 (7,3)
Carcinome mammaire in situ	8 (3,1)
Autres tumeurs chez les patientes opérées au niveau cérébral *	2 (0,8)
Atteinte cérébrale synchrones :	29 (11,1)
<i>Atteinte cérébrale synchrones avec LM associée ou isolée</i>	<i>10 (3,8)</i>
<i>Atteinte cérébrale comme seul site métastatique au diagnostic (sans exclure les métastases ganglionnaires)</i>	<i>3 (1,1)</i>
Lieux de prise en charge	
Uniquement au CHU de Poitiers	227 (87,0)
CHU de Poitiers et autre centre en région Nouvelle-Aquitaine	19 (7,3)
CHU de Poitiers et autre région/pays	15 (5,7)
TUMEUR PRIMITIVE DU SEIN : CARACTERISTIQUES ET TRAITEMENT	
Histologie tumeur du sein	
Carcinome infiltrant de type non spécifique	213 (81,6)
Carcinome lobulaire infiltrant	25 (9,6)
Carcinome mixte	11 (4,2)
Carcinome mucineux	3 (1,1)
Autre histologie **	3 (1,1)
Donnée manquante	6 (2,3)
Grade SBR	
I	19 (7,3)
II	105 (40,2)
III	100 (38,3)
Inconnu	37 (14,2)
Présence d'embolies tumorales	
Oui	52 (19,2)
Non	51 (19,5)
Inconnue	158 (60,5)
Stade TNM	
I	39 (14,9)
IIA	37 (14,2)
IIB	27 (10,3)
IIIA	39 (14,9)
IIIB	8 (3,1)
IIIC	16 (6,1)
IV	85 (32,6)
Inconnu	10 (3,8)
Classification immunohistochimique	
<i>Basal-like / TN</i>	<i>58 +1 (22,6) ***</i>
RH+ et HER2-	111 (42,5)
RH+ et HER2+	31 (11,9)
RH- et HER2+	41 +1 (16,1) ***
IHC incomplète	14 (5,4)
Inconnue	5 (1,9)
Chirurgie mammaire	
Chirurgie mammaire (MP ou MT) avec geste ganglionnaire (GS +/- curage)	195 (74,7)
Aucune	59 (22,6)
Traitement chirurgical refusé	4 (1,5)
Donnée manquante	3 (1,1)
RT locale	
Oui	185 (70,9)
Non	71 (27,2)
Refusée	3 (1,1)
Donnée manquante	2 (0,8)
CT adjuvante/néoadjuvante	
CT adjuvante	96 (36,8)
CT néo-adjuvante	48 (18,4)
CT péri-opératoire	5 (1,9)
CT lors d'une récurrence locale	2 (0,8)
Pas de traitement	106 (40,6)
Refusée	3 (1,1)
Inconnue	1 (0,4)
HT / thérapie ciblée anti-HER2 adjuvante	
HT seule	77 (30,1)
Traitement anti-HER2 seul	22 (8,4)

HT et traitement anti-HER2	12 (4,6)
Pas de traitement	146 (55,9)
Refusée	4 (1,5)
Durée du traitement systémique total, si reçu, médiane en mois	17
Durée de l'hormonothérapie reçue, médiane en mois	51
TRAITEMENTS SYSTEMIQUES AU STADE METASTATIQUE (AVANT LES MC)	
Nombre de lignes reçues, moyenne (+/- ET)	3,1 (+/- 2,4)
Type de traitements reçus au cours des différentes lignes	
Métastasectomie +/- avec traitement systémique	18 (6,9)
Uniquement de l'HT	11 (4,2)
Uniquement de la CT	41 (15,7)
HT et thérapie anti-HER2	3 (1,1)
CT et thérapie anti-HER2 simple	29 (11,1)
CT et double thérapie anti-HER2 (pertuzumab trastuzumab)	13 (4,9)
CT, HT et anti-HER2 simple ou double	10 (3,8)
CT et HT	60 (23)
HT et inhibiteur CDK4/6 (+/- des lignes de CT)	5 (1,9)
Inconnu	1 (0,4)
Aucun traitement systémique	87 (33,3)
Traitements systémiques au stade adjuvant (en excluant une HT seule) ou métastatique	218 (84,0)
Temps de traitement, médiane en mois	13,5
ATTEINTE CEREBRALE SECONDAIRE : CARACTERISTIQUES ET TRAITEMENTS	
Age au diagnostic de l'atteinte cérébrale en années, médiane [II]	59,2 ans [48,30 ; 66,79]
Age minimum - âge maximum	Min : 30,0 ans Max : 89,8 ans
Classes d'âge au diagnostic de l'atteinte cérébrale	
<50 ans	79 (30,3)
50 – 70 ans	134 (51,3)
> 70 ans	48 (18,4)
Délai de survenue de l'atteinte cérébrale, médiane [II]	
Toute histologie / IHC confondues	43,8 mois [19,2 ; 96,8] Min : 0 Max : 413 mois
<i>Basal-like / TN</i>	27,4 mois [13,0 ; 49,4]
RH+ et HER2-	72,3 mois [32,6 ; 115]
RH+ et HER2+	28,0 [9,70 ; 102]
RH- et HER2+	26,0 [10,5 ; 51,6]
Autres atteintes métastatiques au diagnostic de l'atteinte cérébrale	
Aucune (atteinte cérébrale isolée)	22 (8,4)
Métastases osseuses	179 (68,6)
Métastases pleuro-pulmonaires	139 (53,3)
Métastases ganglionnaires	134 (51,3)
Métastases hépatiques	131 (50,2)
Métastases péritonéales	31 (11,9)
Métastases cutanées	20 (7,7)
Données manquantes	3 (1,1)
Nombre de sites métastatiques (en comptant l'atteinte cérébrale) :	
<3	58 (22,2)
≥ 3	200 (76,6)
Inconnu	3 (1,1)
Nombre de métastases cérébrales si quantifiables	
1	48 (22,9)
2-3	41 (19,5)
> 3	121 (57,6)
Lepto-méningite carcinomateuse au cours du suivi	112 (42,9)
<i>Dont associée à des lésions intra-axiales</i>	60 (53,6)
<i>Dont LM seule</i>	52 (46,4)
Non retrouvée	149 (57,1)
Taille de la plus grande lésion si mesurable : médiane en mm [II]	17,0 [9,5 ; 30,0]
Contrôle de la maladie extra-cérébrale au diagnostic	
Oui	79 (30,2)
Non	177 (67,8)
Inconnu	5 (1,9)
Examens complémentaires au diagnostic	
Scanner (sans IRM)	94 (36,0)
IRM	158 (60,5)
Ponction lombaire +/- associée à un examen radiologique	16 (6,1)

Non précisé	3 (1,1)
Marqueurs au diagnostic de l'atteinte cérébrale	
Normaux	24 (9,2)
En progression	155 (59,4)
Stagnants ou en diminution	13 (5,0)
Donnée manquante	69 (26,4)
Symptomatologie de l'atteinte cérébrale au diagnostic	
Diagnostic sur imagerie systématique	60 (23,0)
Symptômes	195 (74,7)
<i>Céphalées / HTIC</i>	65 (33,3)
<i>Déficit sensitivo-moteur</i>	53 (27,2)
<i>Vertiges / syndrome cérébelleux</i>	34 (17,4)
<i>Confusion / troubles cognitifs</i>	20 (10,3)
<i>Epilepsie</i>	8 (4,1)
<i>Autres</i>	15 (7,7)
Donnée manquante	6 (2,3)
PS au diagnostic	
0	46 (17,6)
1	108 (41,4)
2	58 (22,2)
3	32 (12,3)
4	7 (2,7)
Inconnu	10 (3,8)
Corticothérapie dans les 3 mois du diagnostic	241 (92,3)
Traitement anti-épileptique dans les 3 mois du diagnostic	42 (16,1)
RT cérébrale au cours du suivi	201 (77,0)
<i>Par IET</i>	153 (76,1)
<i>Par Stéréotaxique</i>	28 (13,9)
<i>Par IET et stéréotaxie</i>	20 (10,0)
Donnée manquante	2 (0,8)
CT / HT au diagnostic de l'atteinte cérébrale secondaire	154 (59,0)
HT seule	34 (13,0)
Inhibiteurs CDK4/6 et HT	2 (0,8)
Taxanes +/- platines /anthracyclines	71 (27,2)
Autres CT	40 (15,3)
Pas de CT / HT	106 (40,6)
Donnée manquante	1 (0,4)
Utilisation d'un thérapie ciblée anti-HER2 au diagnostic	
Thérapie ciblée anti-HER2	60 (23,0)
<i>Simple</i>	40 (66,7)
<i>Double</i>	20 (33,3)
Aucune	201 (77,0)
Aucun traitement systémique reçu au diagnostic	88 (33,7)
Soins de support exclusifs (ni RT cérébrale, ni traitement systémique, ni chirurgie)	40 (15,3)
Délai de la rechute cérébrale si présente, médiane en mois	7,0
Nombre de lignes de traitement systémique reçues aux dernières nouvelles, médiane	3,0
Suivi par une équipe de soins palliatifs	148 (56,7)
Donnée manquante	14 (5,4)
Patientes décédées à la date de fin	217 (83,1)
Cause du décès	
<i>Attribuable à l'atteinte cérébrale</i>	74 (34,1)
<i>Cause cardio-pulmonaire</i>	27 (12,4)
<i>Infection</i>	8 (3,7)
<i>Sédation terminale</i>	6 (2,8)
<i>Autre</i>	27 (12,4)
<i>Inconnue</i>	75 (34,6)
<p>* 1 oncocytome, 1 carcinome papillaire thyroïdien **CCI avec contingent sarcomateux ; carcinome médullaire ; carcinome épidermoïde infiltrant *** 1 lésion mammaire avec 2 composantes différentes CHU, centre hospitalier universitaire ; CT, chimiothérapie ; ET, écart-type ; GS, ganglion sentinelle ; HER2, <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> ; HT, hormonothérapie ; HTIC, hypertension intracrânienne ; IET, irradiation encéphalique totale ; II, intervalle interquartile ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; LM, leptoméningite carcinomateuse ; min, minimum ; max, maximum ; MP, mastectomie partielle ; MT, mastectomie totale ; PS, <i>performance status</i> ; RH, récepteurs hormonaux ; RT, radiothérapie ; TN : tumeur triple-négative.</p>	

3. Analyse de la survie sans progression cérébrale

Le suivi médian à partir du diagnostic de l'atteinte cérébrale secondaire était de 50,7 mois (IC 95% 45,4 – NA). La SSPC médiane était de 5,95 mois (IC 95 % 4,84 – 7,04) et, le taux de SSPC à 1 an était de 31,9 %. Deux-cent-trente-et-une patientes ont eu une progression cérébrale (88,5 %). (Figure 2).

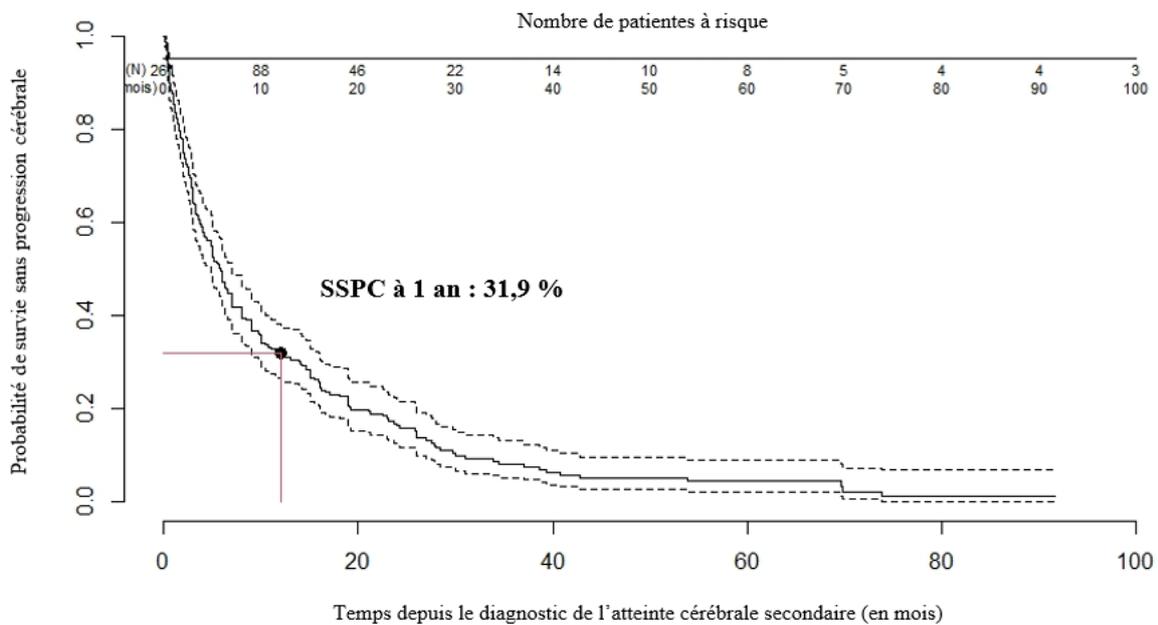


Figure 2 : Survie sans progression cérébrale (SSPC) des 261 patientes de la cohorte.

En analyse multivariée (Table 3), les facteurs pronostiques péjoratifs associés à la SSPC comprenaient les tumeurs primitives de type TN (HR = 2,70 ; IC 95 % 1,77 – 4,11 ; $p < 0,0001$), un traitement systémique préalable à l'atteinte cérébrale au stade adjuvant ou métastatique (HR = 1,19 ; IC 95 % 1,11 – 1,27 ; $p < 0,0001$), un âge > 70 ans au diagnostic des MC (HR = 1,81 ; IC 95 % 1,17 – 2,81 ; $p < 0,01$), un nombre de MC > 3 (HR = 1,76 ; IC 95 % 1,15 – 2,69 ; $p < 0,01$) et un nombre de sites métastatiques ≥ 3 (HR = 1,51 ; IC 95 % 1,03 – 2,21 ; $p = 0,04$).

Les facteurs associés à une SSPC plus longue étaient : le contrôle de la maladie extra-cérébrale (HR = 0,45 ; IC 95 % 0,31 – 0,67 ; $p < 0,0001$) et un état général conservé PS 0-1 (vs PS ≥ 2 ; HR = 0,59 ; IC 95 % 0,42 – 0,82 ; $p < 0,01$).

La présence d'une LM et une atteinte cérébrale symptomatique au diagnostic n'étaient pas des facteurs significatifs en analyse multivariée.

Table 2 : Facteurs pronostiques associés à la SSPC, analyses multivariées.

Facteurs	HR (IC 95%)	p value
Classification immunohistochimique du primitif		
RH+ et HER2- <i>Basal-like</i> / TN	1,00 (=ref) 2,70 (1,77 – 4,11)	< 0,0001
RH+ et HER2+	1,04 (0,61 – 1,79)	0,88
RH- et HER2+	1,42 (0,87 – 2,35)	0,16
IHC incomplète	1,53 (0,82 – 2,85)	0,18
Administration d'un traitement systémique avant le diagnostic des MC	1,19 (1,11-1,27)	< 0,0001
Présence d'une LM au cours du suivi	1,31 (0,92-1,86)	0,13
Age au diagnostic des MC		
< 50 ans	1,00 (=ref)	
50 – 70 ans	0,97 (0,69 – 1,37)	0,86
> 70 ans	1,81 (1,17 – 2,81)	< 0,01
Nombre de MC au diagnostic de l'atteinte secondaire		
1	1,00 (=ref)	
2-3	1,43 (0,87 – 2,34)	0,16
> 3	1,76 (1,15 -2,69)	< 0,01
Maladie extra-cérébrale contrôlée au diagnostic de l'atteinte cérébrale	0,45 (0,31 – 0,67)	< 0,0001
Nombre de sites métastatiques au diagnostic de l'atteinte cérébrale		
< 3	1,00 (=ref)	
≥ 3	1,51 (1,03 – 2,21)	0,04
Atteinte cérébrale symptomatique au diagnostic (versus sur imagerie systématique)	1,45 (0,99 – 2,13)	0,054
Etat général au diagnostic : PS		
≥ 2	1,00 (=ref)	
0-1	0,59 (0,42 – 0,82)	< 0,01
HER2, <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> ; IHC, immunohistochimie ; LM, leptoméningite carcinomateuse ; MC, métastases cérébrales ; PS, <i>performance status</i> ; ref, référence ; RH, récepteurs hormonaux ; SSPC : survie sans progression cérébrale ; TN, tumeurs triple négatives.		

4. Analyse de la survie globale

A la date des dernières nouvelles le 31 décembre 2019, 83,1 % (n = 217) des patientes étaient décédées, 3,1 % (n = 8) perdues de vue. La SG médiane était de 7,99 mois (IC 95 % 5,66 – 10,6). (Figure 3). Le taux de SG à 1 an était de 40%.

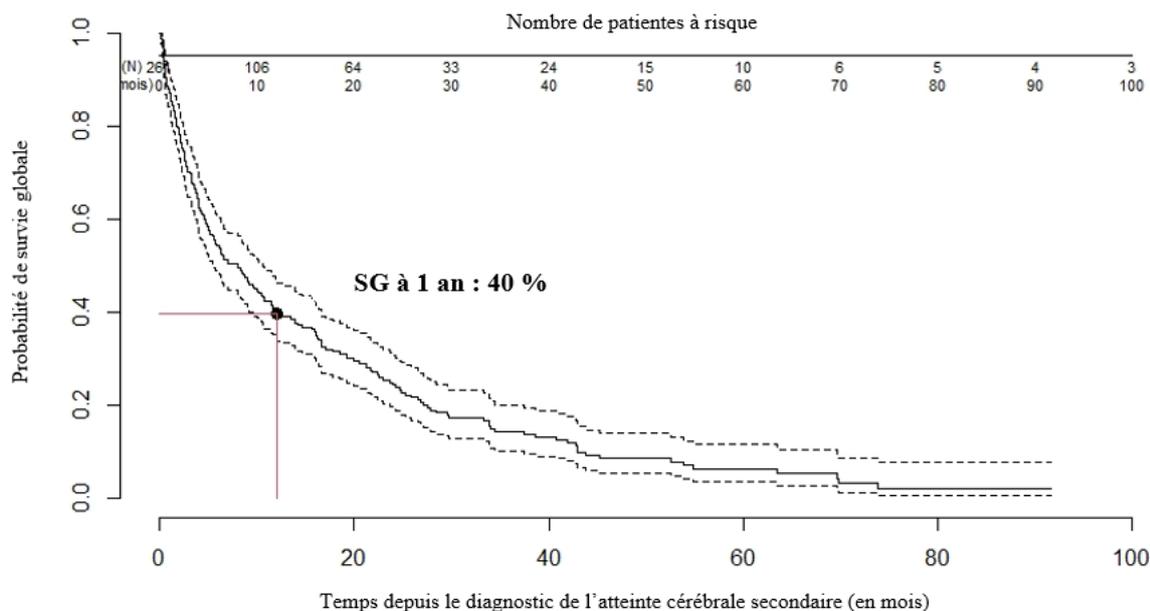


Figure 3 : Survie globale (SG) des 261 patientes de la cohorte.

En analyse multivariée (Table 4), les tumeurs primitives de type TN (HR = 1,97 ; IC 95 % 1,34– 2,90 ; $p < 0,001$), un traitement systémique préalable à l'atteinte cérébrale au stade adjuvant ou métastatique (HR = 1,98 ; IC 95 % 1,30 – 3,03 ; $p < 0,01$), et une atteinte cérébrale symptomatique au diagnostic (HR = 1,57 ; IC 95 % 1,07 – 2,29 ; $p < 0,02$) étaient des facteurs pronostics péjoratifs sur la SG.

Les facteurs associés à une SSPC plus longue étaient : le contrôle de la maladie extra-cérébrale (HR = 0,49 ; IC 95 % 0,34 – 0,70 ; $p < 0,001$), et un état général conservé PS 0-1 (vs PS ≥ 2 ; HR = 0,47 ; IC 95 % 0,34 – 0,64 ; $p < 0,0001$).

L'âge au diagnostic des MC, le nombre de sites métastatiques et le nombre de MC n'étaient pas des facteurs pronostiques significatifs pour la SG en analyse univariée. La présence d'une LM n'était pas un facteur significatif en analyse multivariée. (Table 4).

Table 3 : Facteurs pronostiques associés à la SG, analyses multivariées.

	HR (IC 95 %)	p value
Classification immunohistochimique du primitif		
RH+ et HER2- <i>Basal-like</i> / TN	1,00 (=ref) 1,97 (1,34 – 2,90)	<0,001
RH+ et HER2+	0,70 (0,40 – 1,21)	0,20
RH- et HER2+	0,89 (0,55 – 1,44)	0,64
IHC incomplète	1,30 (0,72 – 2,41)	0,40
Administration d'un traitement systémique avant le diagnostic des MC	1,98 (1,30-3,03)	< 0,01
Présence d'une LM au cours du suivi	1,33 (0,97 – 1,84)	0,08

Maladie extra-cérébrale contrôlée au diagnostic de l'atteinte cérébrale	0,49 (0,34 – 0,70)	< 0,001
Atteinte cérébrale symptomatique au diagnostic (versus sur imagerie systématique)	1,57 (1,07 – 2,29)	0,02
Etat général au diagnostic : PS		
≥ 2	1,00 (=ref)	
0-1	0,47 (0,34 – 0,64)	< 0,0001
HER2, <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> ; IHC, immunohistochimie ; LM, leptoméningite carcinomateuse ; MC, métastases cérébrales ; PS, <i>performance status</i> ; ref, référence ; RH, récepteurs hormonaux ; SSPC : survie sans progression cérébrale ; TN, tumeurs triple négatives.		

5. Cas particulier des patientes opérées au niveau cérébral

Une chirurgie cérébrale a été effectuée chez 27 (10,3 %) patientes. Au diagnostic de l'atteinte cérébrale, l'âge médian était de 51,4 ans, 15 % des patientes (n = 4) avaient plus de 70 ans. Les patientes étaient majoritairement non ménopausées (70,4 %). Neuf patientes (33,3 %), étaient de stade IV d'emblée au diagnostic du cancer du sein. Le statut HER2 était positif sur le primitif chez 40,7 % des patientes (n = 11) et la tumeur était TN pour 18,5 % des cas (n= 5). Les traitements reçus avant l'atteinte métastatique cérébrale sont décrits dans la [Table 4](#).

Le délai moyen de survenue de l'atteinte cérébrale secondaire était de 61,4 mois (5,1 ans). Dans la majorité des cas (55,6 %), la MC était unique (n = 15). Pour 33,3 % l'atteinte cérébrale était isolée sans autre site métastatique. Une atteinte lepto-méningée a été retrouvée au cours du suivi chez 7 (25,9 %) patientes. La maladie extra-cérébrale au diagnostic était contrôlée chez la majorité des patientes (66,7 %, n = 18).

A l'analyse IHC des MC, 44,4 % (n = 12) étaient HER2+ et 22,2 % (n = 6) TN. En comparaison avec la tumeur mammaire primitive, l'IHC de la lésion cérébrale était : identique pour 63 % (n = 17) des cas, avec des récepteurs hormonaux inverses pour 22,2 % (n = 6), HER2 inverse pour 7,4 % (n = 2) des cas, et concordante avec une radionécrose dans 1 cas. Les caractéristiques des lésions cérébrales opérées sont résumées dans la [Table 4](#). Les discordances RH / HER2 sont présentées dans la [Figure 4](#).

Les traitements par RT, CT et HT reçus au diagnostic de l'atteinte cérébrale secondaire sont détaillés dans la [Table 4](#). A la date de fin de suivi, 8 (29,6 %) patientes sur les 27 opérées étaient vivantes sans rechute cérébrale.

Table 4 : Caractéristiques des 27 patientes opérées au niveau cérébral

Age au diagnostic du cancer du sein , médiane [II]	47,0 ans [43,0 ; 55,0]
Age au diagnostic de l'atteinte cérébrale , médiane [II]	51,4 ans [47,5 ; 60,2]
Age minimum – âge maximum	min = 35,9 ans, max = 77,5 ans
Statut ménopausique au diagnostic du cancer du sein	
Ménopausée	8 (29,6)
Non ménopausée	19 (70,4)
Histologie de la tumeur du sein	
Carcinome infiltrant de type non spécifique	26 (96,3)
Inconnu	1 (3,7)
Stade TNM au diagnostic du cancer du sein	
I	2 (7,4)
II	9 (33,3)
III	6 (22,2)
IV	9 (33,3)
Inconnu	1 (3,7)
Classification immunohistochimique	
<i>Basal-like</i> / triple négatif	5 (18,5)
RH+ et HER2-	8 (29,6)
RH+ et HER2+	6 (22,2)
RH- et HER2+	5 (18,5)
IHC incomplète	2 (7,4)
Inconnue	1 (3,7)
Traitement systémique avant le diagnostic des MC (CT/thérapie ciblée au stade adjuvant et/ou CT/thérapie ciblée/HT au stade métastatique)	25 (93 %)
Délai de survenue de l'atteinte cérébrale , médiane en mois [II]	29,0 [18,9 ; 90,0]
Nombre de métastases cérébrales si quantifiables	
1	15 (55,6)
2-3	8 (29,6)
> 3	3 (11,1)
Inconnu	1 (3,7)
Taille de la plus grande lésion cérébrale , médiane en mm	39,0
Nombre de sites métastatiques au diagnostic de l'atteinte cérébrale	
SNC : seul site métastatique	9 (33,3)
1 autre site	4 (14,8)
2 autres sites	14 (51,9)
Contrôle de la maladie extra-cérébrale au diagnostic	
Oui	18 (66,7)
Non	9 (33,3)
PS au diagnostic	
0	7 (25,9)
1	14 (51,9)
2	5 (18,5)
Inconnu	1 (3,7)
Lepto-méningite carcinomateuse au cours du suivi	7 (25,9)
Métastases cérébrales symptomatiques au diagnostic	25 (92,6)
Chirurgie cérébrale	27 (10,3)
1 lésion	24 (88,9)
2 lésions ou plus	3 (11,1)
Exérèse complète	21 (77,8)
Donnée manquante	1 (3,7)
IHC / comparaison avec la tumeur initiale	
Mêmes caractéristiques	17 (63)
RH inverses	6 (22,2)
HER2 inverse	2 (7,4)
Radionécrose	1 (3,7)
Inconnue	1 (3,7)
Histologie différente	0
Classification histologique lésion cérébrale	
<i>Basal like</i> /Triple négatif	6 (22,2)
RH+ et HER2-	8 (29,6)
RH+ et HER2+	5 (18,5)
RH- et HER2+	7 (25,9)
Sans objet (radionécrose)	1 (3,7)

Radiothérapie dans les 3 mois après la chirurgie	24 (88,9)
<i>Par IET</i>	7 (29,2)
<i>Par Stéréotaxie</i>	14 (58,3)
<i>Par IET et stéréotaxie</i>	3 (12,5)
Antécédent de RT cérébrale (avant la chirurgie)	2 (7,4)
Inconnu	1 (3,7)
Hormonothérapie/chimiothérapie au diagnostic	21 (77,8)
HT	11 (50)
Inhibiteur CDK4/6 avec HT	1 (4,8)
Taxanes +/-platinés	5 (21,4)
Xeloda	2 (9,5)
Emtansine	2 (9,5)
Autre	1 (4,8)
Traitement anti-HER2 au diagnostic	11 (40,7)
<i>Simple</i>	9 (81,8)
<i>Double</i>	2 (7,4)
Patientes vivantes, sans rechute cérébrale à la date de fin	8 (29,6)

CT, chimiothérapie ; HER2, *Human epidermal growth factor receptor 2* ; IHC, immunohistochimie ; II, intervalle interquartile HT, hormonothérapie ; IET, irradiation encéphalique totale ; min, minimum ; max, maximum ; MC, métastase cérébrale ; PS, *performance status* ; RH, récepteurs hormonaux ; RT, radiothérapie ; SNC, système nerveux central.

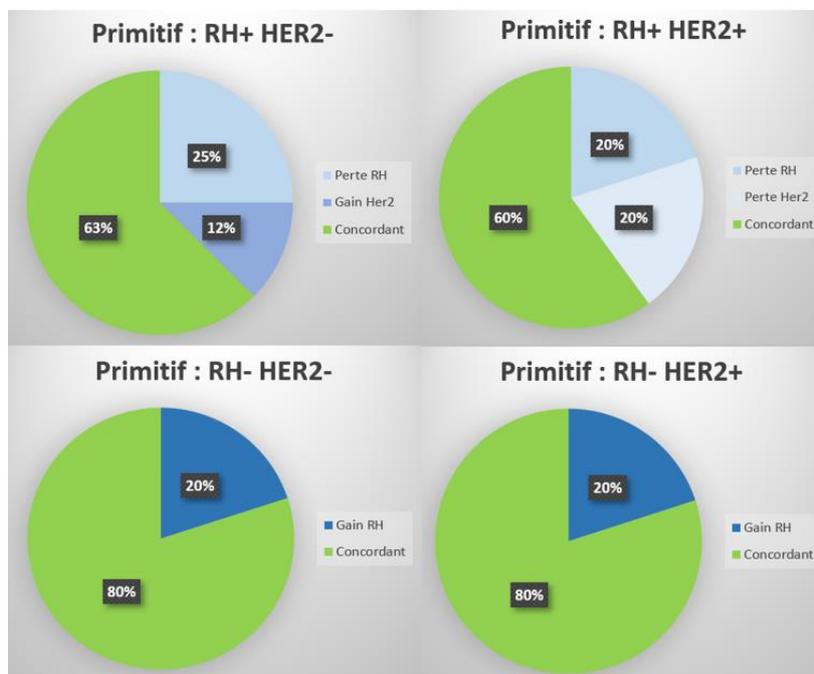


Figure 4 : Modification des statuts RH et HER2 entre la tumeur primitive et la métastase cérébrale

Chez les 27 patientes opérées, la SSPC médiane était de 19,0 mois (IC 95 % 9,00 ; -) et le taux de SSPC à 1 an était de 61,5 %. (Figure 5). La SG médiane était quant à elle de 29,5 mois (IC 95 % 13,0 ; -). (Figure 6).

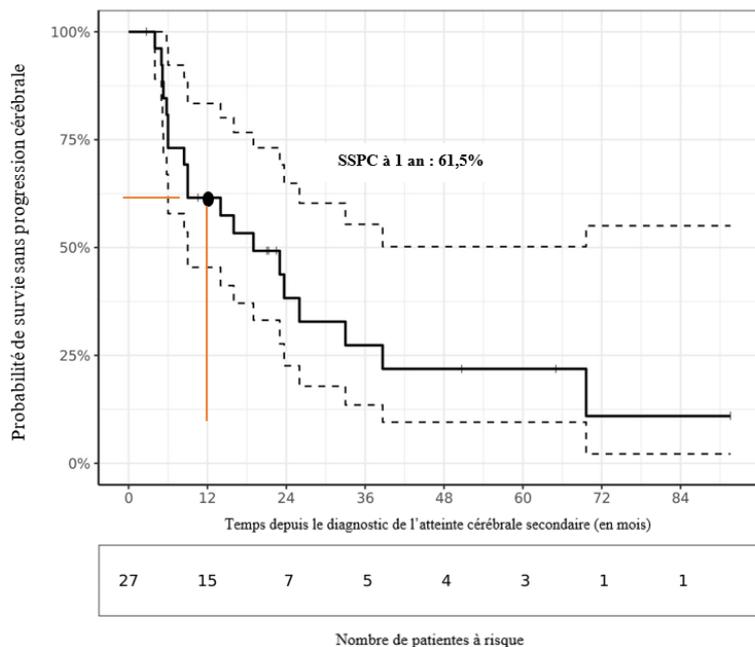


Figure 5 : Survie sans progression cérébrale (SSPC) chez les 27 patientes opérées au niveau cérébral

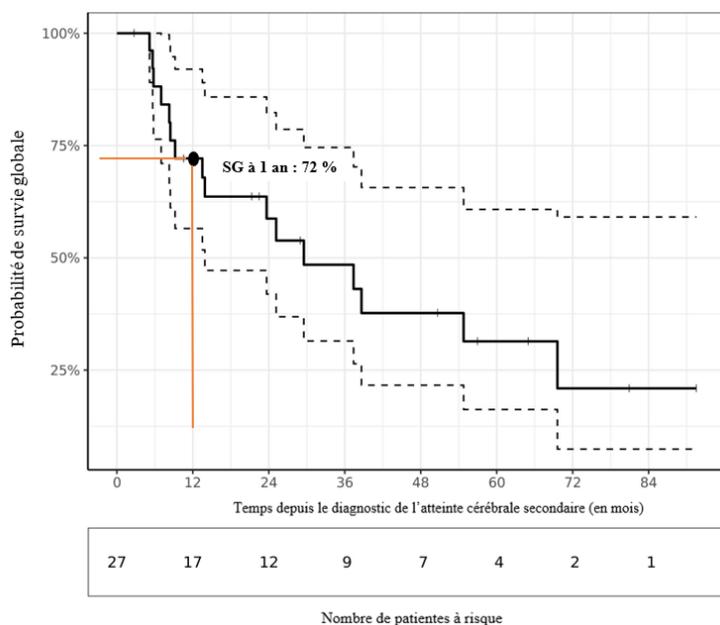


Figure 6 : Survie globale (SG) chez les 27 patientes opérées au niveau cérébral

DISCUSSION

Cette étude est l'une des plus complètes à notre connaissance dans la description des caractéristiques et de la prise en charge des atteintes cérébrales secondaires à un cancer du sein (MC intra-parenchymateuses et LM), en condition de « vie réelle » au CHU de Poitiers entre 2009 et 2019.

A plus petite échelle, notre cohorte a des caractéristiques cliniques et histologiques similaires avec la cohorte ESME, qui a permis le recueil des données de 4118 patientes avec atteinte cérébrale secondaire (sur un peu plus de 16 000 suivies pour un cancer du sein métastatique) entre 2008 et 2014 dans 18 centres de lutte contre le cancer en France (36,47). Les femmes de notre cohorte étaient plutôt jeunes, avec des tumeurs primitives mammaires principalement de grade intermédiaire ou haut, de stade IV dans presque un tiers des cas et avaient pour 84 % d'entre elles déjà été prétraitées au stade adjuvant ou métastatique avant l'atteinte cérébrale. Par ailleurs, la distribution des sous-types IHC des tumeurs primitives était cohérente avec les résultats de plusieurs études : prédominance des tumeurs RH+ / HER2- (42,5 %), sous-type le plus représenté dans le cancer du sein en général, suivies des tumeurs HER2+ (28 %) et TN (22,6 %) en proportions plus importantes que dans les tumeurs de tout stade. Ces éléments cliniques et histologiques sont corrélés avec les données de la littérature sur les facteurs de risque de métastases cérébrales dans le cancer du sein (3,36). Les patientes de notre étude avaient majoritairement une maladie cérébrale avancée (> 3 MC au diagnostic dans plus de la moitié des cas, présence d'une LM au cours du suivi chez 43 % des patientes) ainsi qu'une maladie extra-cérébrale en progression au diagnostic. Elles étaient souvent polymétastatiques, avec comme 1^{er} autre site atteint, l'os.

Dans notre étude, la SSPC médiane (5,95 mois) et la SG médiane (7,99 mois) étaient comparables avec celles de la cohorte ESME (respectivement de 5,5 mois et de 7,9 mois) (47). De façon similaire, une étude rétrospective multicentrique allemande de 1721 patients avec atteinte cérébrale diagnostiquée entre 2000 et 2016, a retrouvé une SG médiane de 7,4 mois (48). Ces deux études incluaient aussi des LM, mais la méthode de recueil de la cohorte ESME ne permettait pas la distinction entre les LM et les MC intra-parenchymateuses. Aux Etats-Unis, le large registre SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) du *National Cancer Institute*, comprenant les données de plus de 230 000 patients diagnostiqués pour un

cancer du sein, a identifié une SG de 10 mois, mais dans une population avec des MC synchrones (968 patients), pendant une courte période de 2010 à 2013 (49).

Les données de la littérature concernant les facteurs pronostics associés à la rechute cérébrale sont peu nombreuses. La principale étude s'y étant intéressée est celle de Pasquier et *al.* à partir des données de la cohorte ESME (47). Les facteurs pronostiques péjoratifs associés à la SSPC retrouvés dans notre étude étaient : l'âge > 70 ans au diagnostic de l'atteinte cérébrale (à interpréter avec précaution du fait du faible effectif de ce sous-groupe), l'IHC de la tumeur primitive (survie médiane la plus courte pour les tumeurs TN estimée à 4,11 mois), un traitement systémique préalable, un nombre de MC > 3, un nombre de sites métastatiques ≥ 3 . Les facteurs associés à une SSPC plus longues étaient : une maladie extra-cérébrale contrôlée et un état général conservé au diagnostic (SSPC médiane PS 0-1 = 7,00 mois versus SSPC médiane PS ≥ 2 = 2,63 mois, $p < 0,0001$). Ces résultats concordent avec ceux de Pasquier et *al.*, hormis pour l'atteinte cérébrale symptomatique au diagnostic, facteur pronostic péjoratif dans leur étude mais non significatif dans notre cohorte ($p = 0,054$), ainsi que pour certains facteurs comme l'état général, le nombre de MC et la présence de LM qui n'ont pas été intégrés dans l'analyse de la cohorte ESME. Par ailleurs, avec une faible significativité ($p = 0,0043$; HR = 1,08 ; IC 95% 1,00 – 1,17) et de façon étonnante, l'étude de Pasquier et *al.* a retrouvé comme facteur pronostic péjoratif sur la SSPC, une prise en charge entre 2011-2014 (vs 2008-2010) (47). Notre recueil n'a pas permis cette analyse. L'étude rétrospective allemande de Witzel et *al.* avait aussi observé, sur la SG cette fois, une diminution de la survie entre deux périodes de prise en charge (2000-2009 SG = 7,6 mois, vs 2010-2015 SG = 5,8 mois ; $p < 0,0001$). L'hypothèse avancée dans cette étude est que le meilleur contrôle de la maladie extra-cérébrale avec les progrès des thérapeutiques récentes a conduit à une augmentation de la survie, de sorte que le développement de MC est un signe de maladie encore plus avancée (20).

Les facteurs pronostics associés à la SG des patients avec MC de cancers du sein ont été plus étudiés dans la littérature, les plus référencés étant : le sous-type IHC du primitif (survie la plus courte pour les tumeurs TN et survie la plus longue pour les tumeurs HER2+), l'âge élevé au diagnostic des MC, la présence de symptômes neurologiques, le nombre élevé de sites métastatiques, le nombre élevé de MC, plusieurs lignes de traitement préalable, l'état général altéré. Certains traitements de premières lignes (chirurgie, RT stéréotaxique) sont associés à une SG plus longue (36,47–50). Dans notre étude, les tumeurs HER2+ n'était pas un facteur pronostic significatif, probablement par manque de puissance statistique du fait

de la séparation du groupe HER2+ en fonction du statut RH et de nos faibles effectifs. Notre méthode de recueil ne nous permettait pas non plus d'inclure dans l'analyse multivariée les traitements locaux / systémiques initiaux. Certains des facteurs pronostiques identifiés (âge, nombre de MC, état général par l'indice KPS, sous-type histologique, présence d'une maladie extra-cérébrale) sont intégrés au score *Breast-GPA* modifié validé dans plusieurs études pour évaluer le pronostic des patients et orienter la prise en charge (38,39). Concernant la présence d'une LM qui ne ressortait pas comme facteur pronostique péjoratif sur la SG et la SSPC dans notre étude, son analyse est complexe, surtout de façon rétrospective du fait de son diagnostic difficile rendant sa sous-estimation probable.

Le diagnostic de la maladie métastatique cérébrale a été fait majoritairement devant des symptômes évocateurs chez nos patientes, en cohérence avec les recommandations de ces dernières années dans le cancer du sein. Contrairement au cancer broncho-pulmonaire par exemple, il n'y a pas d'indication dans le cancer du sein à réaliser une imagerie cérébrale systématique au diagnostic de la maladie métastatique ou durant le suivi chez les patients asymptomatiques. On note cependant que dans ces recommandations, la place est laissée à un éventuel dépistage pour les tumeurs HER2+ et TN métastatiques, si la détection de MC modifie le choix du traitement systémique (32). Cagney et *al.*, dans une étude rétrospective publiée en 2018, se sont intéressés aux caractéristiques et survie de patients avec des MC diagnostiquées entre 2000 et 2015, de primitifs mammaires (24% avaient eu un dépistage systématique), ou de cancers bronchiques non à petites cellules (largement dépistés de façon systématique). Comparativement au cancer bronchique, les MC du cancer du sein étaient plus souvent symptomatiques (75,9 % vs 60,5 %, $p < 0,001$), l'atteinte cérébrale était plus avancée au diagnostic (taille et nombre des MC plus importants, LM plus fréquente), avec un recours plus important à une IET à la prise en charge initiale (59,9 % vs 42,9 %). Pour autant, après traitement spécifique de l'atteinte cérébrale, aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes concernant le taux de récurrence cérébrale et la survie après traitement de cette récurrence (avec cependant un taux de décès de cause neurologique plus fréquent dans le groupe cancer du sein) (51). Toutefois, cette étude n'avait pas réalisé de comparaison directe entre les patients symptomatiques ou asymptomatiques au diagnostic, mais des données rétrospectives d'autres études ont suggéré l'intérêt d'une détection précoce des MC dans le cancer du sein (notamment pour l'accès à des traitements locaux ne pouvant plus être réalisés à des stades avancés comme la stéréotaxie ou la neurochirurgie) (50). Des données prospectives sur les bénéfices d'une telle stratégie de dépistage sont néanmoins nécessaires, et

plusieurs essais cliniques sont en cours, comme les études randomisées NCT04030507, NCT03881605, ou non randomisées NCT03617341 dans les tumeurs HER2+ ou TN métastatiques.

Notre étude a permis une description précise d'une petite cohorte de patientes opérées de leur atteinte cérébrale. Du fait du faible effectif (n = 27), l'analyse des données doit être faite avec précaution. On peut observer que les caractéristiques de cette population étaient globalement cohérentes avec les recommandations d'indication de neurochirurgie : MC souvent unique et de taille > 3 cm, symptomatique, chez des patientes en bon état général, avec une maladie extra-cérébrale contrôlée ou peu étendue (41). Une radiothérapie dans les 3 mois après la chirurgie a été réalisée pour 88,9 % de la cohorte, par stéréotaxie dans plus de la moitié des cas. La chirurgie présente aussi un intérêt dans la détection de discordance immunohistochimique entre le primitif et la MC, ce que nous pouvons observer à petite échelle dans cette cohorte avec environ 1/3 de discordance entre le primitif et la MC. Une étude publiée en 2017, à partir des données d'ESME (environ 1400 échantillons), a retrouvé dans les six mois du diagnostic de la maladie métastatique (tout site) un taux de discordance global de 27 %, 14,2 % pour le statut RH (principalement une perte d'expression) et 7,8 % pour le statut HER2 (55 % de gain). Les modifications les plus importantes survenaient chez les tumeurs primitives RH+ / HER2+ (53 % de changement). Dans le système nerveux central, ils ont observé 11,1 % de modifications des RE et 12,5% de modifications de l'HER2 (20). Une autre étude allemande rétrospective monocentrique, de 78 patients opérés de MC d'un cancer du sein entre 2007 et 2019, a observé un taux de discordance de 50 % (dont 11,5 % pour HER2), significativement plus important en cas de survenue précoce des MC. La SG médiane de cette cohorte était similaire à celle de notre étude, de 30 mois après le diagnostic des MC (52). Ces résultats vont dans le sens d'une nouvelle biopsie systématique au stade métastatique, d'un site facilement accessible et de préférence non osseux, afin d'étayer le diagnostic, d'évaluer le pronostic, de guider la thérapeutique et d'étudier les biomarqueurs émergents. En cas de rechute cérébrale isolée, une prise en charge neurochirurgicale doit ainsi se discuter.

Notre vaste recueil de données nous a permis d'étudier en détail les traitements reçus par les patientes. La comparaison avec les études traitant du sujet est complexe du fait de méthodes de recueil différentes ; dans la cohorte ESME par exemple, l'information n'était recueillie que dans les 3 premiers mois suivant le diagnostic des MC, contrairement à notre étude où nous n'avons pas mis de limite de temps.

Concernant la RT cérébrale, au cours de leur parcours oncologique, 66 % des patientes de notre étude ont eu une IET, 18 % une RT stéréotaxique. On peut expliquer ce taux important d'IET par l'ancienneté des prises en charge de notre recueil débuté en 2009 et par l'importance des rechutes cérébrales (88,5 % de la cohorte) qui ont pu être traitées par IET à la rechute (donnée non prise en compte dans certaines cohortes). D'autres études ont retrouvé un taux important d'IET malgré la modification des standards vers la RT stéréotaxique. Dans Pasquier et *al.*, 45,2 % des patients ont eu une IET dans les 3 mois du diagnostic des MC, et ils ont mis en évidence une diminution de l'utilisation de l'IET de 2008 à 2014, contrairement à la chirurgie (47,48,50). La proportion de patientes opérées pour une lésion cérébrale secondaire dans notre population est aussi plus importante que celle de la cohorte ESME qui ne s'est intéressée qu'au 3 premiers mois du diagnostic (10.3 % vs 2.3 %) (47). Dans une revue de la littérature de 2016, Rostami et *al.* ont retrouvé un traitement 52 % d'IET, 20 % de RT stéréotaxique et 14 % de neurochirurgie (34).

Concernant les traitements systémiques au diagnostic des MC, 23 % de nos patientes ont reçu une thérapie ciblée anti-HER2, par trastuzumab pertuzumab pour seulement 1/3 d'entre elles, ce qui semble faible puisque cette association avec la chimiothérapie par taxanes est le traitement de référence en 1^{ère} ligne dans les tumeurs HER2 métastatiques, depuis l'essai CLEOPATRA dont les données de SG ont été publiées dès 2013 (22,53). Les stratégies oncologiques ont changé dans cette population de patients métastatiques cérébrales, avec l'avènement de traitements ayant montré une activité sur l'atteinte cérébrale, particulièrement dans les tumeurs HER2+. Ainsi une analyse *post hoc* de l'essai CLEOPATRA a montré que l'ajout de pertuzumab au trastuzumab plus docetaxel retardait le délai d'apparition des MC comme 1^{er} site métastatique (54). L'anticorps conjugué trastuzumab emtansine (T-DM1) a aussi démontré un bénéfice spécifique dans cette population dans une analyse exploratoire complémentaire de l'étude KAMILLA (55). Plus récemment, en 3^{ème} ligne de traitement métastatique, le tucatinib (inhibiteur de tyrosine kinase anti-HER2) associé au trastuzumab et à la capecitabine a montré à partir des données de l'essai HER2CLIMB dans une population de presque 300 patients avec des MC stables (LM exclues), une réduction du risque de progression intracrânienne ou de décès de 68%, une réduction du risque de décès de 42 % et une amélioration de la SG (25). Concernant le trastuzumab deruxtecan (T-DXd), actuellement utilisé après échec de 2 lignes de traitement chez les HER2+, il a fait l'objet d'une analyse de sous-groupe pour les 24 patients avec MC traités, asymptomatiques et non actives de l'essai DESTINY-Breast01, qui a montré une activité clinique dans cette population, avec un taux de

réponse objective, une PFS médiane (18,1 mois dans le groupe avec MC vs 16,4 mois) et une durée médiane de réponse comparables à ceux de la population totale (56). Ce traitement devrait supplanter le TDM-1 en 2^{ème} ligne chez les HER2+ avec l'essai DESTINY-Breast03 dont les résultats ont été publiés en mars 2022. Cet essai excluant aussi les MC symptomatiques ou non traitées, des données supplémentaires dans cette population sont nécessaires (essai NCT04752059 de phase II en cours) (24).

Dans les tumeurs RH + / HER2 -, le traitement de référence depuis 2016 en 1^{ère} ligne des tumeurs métastatiques est une association d'HT et d'un inhibiteur de CDK4/6 (hors crise viscérale) (10,37,57). Dans notre cohorte, seulement 7 patientes ont eu recours à cette association au cours de leur histoire oncologique. Bien qu'il existe des données pré-cliniques encourageantes sur l'efficacité cérébrale des inhibiteurs de CDK4/6, des données cliniques sont nécessaires (essai NCT04923542 en cours : abemaciclib et RT stéréotaxique) (58).

Dans les tumeurs TN, l'association chimio-immunothérapie en 1^{ère} ligne avec l'étude Keynote 355 publiée en 2020 apporte un nouveau progrès thérapeutique dans cette population aux traitements limités. L'effet dans la population avec MC reste à étudier, d'autant plus avec la large utilisation de la corticothérapie chez ces patients (92 % de notre cohorte dans les 3 mois du diagnostic des MC). Les données de la littérature semblent en effet indiquer un effet délétère d'une corticothérapie surtout lorsqu'elle est administrée avant ou à l'initiation de l'immunothérapie. Des données prospectives sont aussi nécessaires (27,59).

Chez les patients avec mutation germinale de BRCA et HER2-, l'étude EMBRACA avec le talazoparib (iPARP), a pu démontrer un maintien du bénéfice en SSP dans le sous-groupe de 63 patients avec MC (30).

La proportion de patientes ayant reçu des soins de support seuls dans notre étude est concordante avec les données d'ESME (environ 15 %), ce taux est proche de la proportion de patientes PS \geq 3 au diagnostic des MC dans notre cohorte, qui selon les recommandations, bénéficient le moins d'un traitement systémique ou par RT cérébrale du fait de leur pronostic sombre (41,47). Un peu plus de la moitié de nos patientes ont été suivies par une équipe de soins palliatifs au cours de leur suivi, ce qui semble peu. Dans la cohorte ESME, environ un quart des patients métastatiques ont été accompagnés par une équipe de soins palliatifs et principalement le mois avant leur décès (60).

Notre étude présente plusieurs limites. Le caractère monocentrique en est une, bien que certaines patientes aient été prises en charge dans différents centres. Le recueil a pu ne

pas être exhaustif malgré le croisement de deux méthodes, et notre échantillon est de taille modérée, devant conduire à des conclusions prudentes. Cependant, notre étude a l'intérêt de représenter une population de patientes non ciblée par la cohorte française ESME puisque le recueil n'avait eu lieu que dans des centres de lutte contre le cancer, et d'être l'une des plus détaillée dans la description des caractéristiques et de la prise en charge des MC. Notre méthode de recueil ne nous a pas permis de définir une chronologie des événements thérapeutiques, et ainsi d'intégrer les traitements dans les facteurs pronostiques de survie. Le recueil rétrospectif est aussi une limite importante. Plusieurs critères n'ont pas pu être évalués, du fait d'un trop grand nombre d'informations manquantes, notamment certaines données anatomopathologiques de la tumeur primitive (le Ki67, les pourcentages précis RE / RP) ne permettant pas de séparer les tumeurs RH + en luminal A / luminal B, ainsi que des données de biologie moléculaire.

Le développement de la biologie moléculaire est pourtant en plein essor. On peut citer par exemple la description récente d'autres sous-types histo-moléculaires dans le cancer du sein : le sous-type *normal-like* (tumeur TN avec expression de gènes retrouvés dans le tissu mammaire normal et le tissu adipeux), le sous-type *Claudin-low* (tumeurs TN agressives, avec une moindre expression des gènes liés à la prolifération et des caractéristiques mésenchymateuses, enrichie en cellules souches cancéreuses), le sous-type moléculaire apocrine (expression des récepteurs aux androgènes, moindre sensibilité à la chimiothérapie, profil transcriptomique proche des tumeurs HER2+), qui auront peut-être un impact futur dans la prise en charge. On peut aussi évoquer l'introduction récente de la notion de tumeurs « HER2-Low » qui pourraient bénéficier des thérapies ciblées anti-HER2 (5,8,9,61,62). On peut aussi évoquer les données apportées par les méthodes de séquençage haut débit (NGS), comme dans une étude publiée en 2021 avec l'analyse rétrospective des altérations génomiques de plus de 700 MC de cancers du sein et qui a retrouvé comparativement au primitif, un enrichissement en altération des gènes d'intérêt *TP53*, *ERBB2*, *RAD21*, *NF1*, *BRCA1* et *ESR1* ($p < 0,05$) pouvant avoir une implication dans la compréhension du développement des MC, dans le pronostic ou la thérapeutique (63).

Conclusion

Notre étude permet la description détaillée et récente d'une cohorte rétrospective et monocentrique de patientes avec atteinte cérébrale d'un cancer du sein. L'analyse des facteurs pronostiques corrélés à la survie sans progression cérébrale de ces patientes est peu décrite

dans la littérature et pourrait permettre d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique à la situation carcinologique. Les données d'essais prospectifs en cours seront essentielles afin d'évaluer l'intérêt d'un dépistage précoce des MC, avant l'apparition des symptômes, surtout dans les populations à haut risque comme les tumeurs HER2 et TN. La survie globale de ces patientes reste sombre, très corrélée avec la rechute cérébrale, et ce malgré les progrès de ces dernières années que ce soit dans les traitements locaux ou systémiques. Il est nécessaire d'intégrer plus largement ces patientes dans les essais thérapeutiques.

ANNEXES

Annexe 1 : Stade pTNM 2018 (AJCC)

TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : carcinome in situ

Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ

Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : tumeur ≤ 2 cm

T1mic : ≤ 1 mm

T1a : 1 mm < T ≤ 5 mm

T1b : 5 mm < T ≤ 1 cm

T1c : 1 cm < T ≤ 2 cm

T2 : 2 cm < T ≤ 5 cm

T3 : T > 5 cm

T4 : quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

T4a : extension à la paroi thoracique (côtes, muscles intercostaux) en excluant les muscles pectoraux

T4b : œdème (y compris peau d'orange) et/ou ulcération de la peau du sein, et/ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

T4c : T4a + T4b

T4d : cancer inflammatoire : œdème/érythème atteignant au moins 1/3 du sein

GANGLIONS REGIONAUX (N)

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)

N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
 N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

METASTASES (M)

Mx : Renseignements insuffisants pour statuer sur la présence ou non de métastases à distance

M0 : Absence de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

ypTNM pour l'évaluation du pTNM réalisé après traitement néoadjuvant
 pN(sn) pour les ganglions sentinelles

Annexe 2 : Stades cliniques/pathologiques AJCC 2017 v8 (American Joint Committee on Cancer)

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	Métastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0	N1	
	T1 T2	N1 N0	
IIB	T2	N1	
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3 T3	N1 N2	
IIIB	T4	N0	
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

Annexe 3 : Performance status de l’OMS ou l'échelle de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
5	Décès

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. World Health Organization. Cancer today [En ligne]. 2020 [cité le 22 nov 2022]. Disponible: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
3. Institut National Du Cancer. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [En ligne]. Mars 2021 [cité le 8 nov 2021]. Disponible: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* août 2019;30(8):1194-220.
5. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primer.* 23 sept 2019;5(1):66.
6. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet.* 8 mai 2021;397(10286):1750-69.
7. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology.* 2020;77(2):181-5.
8. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 17 août 2000;406(6797):747-52.
9. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 4 oct 2012;490(7418):61-70.
10. Référentiel francilien de Pathologie Mammaire. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles 2021-2022 [En ligne]. 2022 [cité le 8 févr 2022]. Disponible: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-senorif-2021-2022.pdf>
11. Golshan M, Loibl S, Wong SM, Huober JB, O'Shaughnessy J, Rugo HS, et al. Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results From the BrighTNess Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 18 mars 2020;155(3):e195410.
12. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol.* janv 2022;23(1):149-60.

13. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 1 juin 2017;376(22):2147-59.
14. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 14 févr 2019;380(7):617-28.
15. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1 avr 2018;19(4):497-509.
16. Loibl S, et al. Event-free survival (EFS), overall survival (OS), and safety of adding veliparib (V) plus carboplatin (Cb) or carboplatin alone to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (TNBC) after ≥ 4 years of follow-up: BrighTNess, a randomized Phase 3 trial. *Ann Oncol.* 2021;32 (suppl_5): S407-S446. 10.1016/annonc/annonc687
17. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 24 juin 2021;384(25):2394-405.
18. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 9 nov 2017;377(19):1836-46.
19. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol.* août 2012;23 Suppl 6:vi7-12.
20. Grinda T, Joyon N, Lusque A, Lefèvre S, Arnould L, Penault-Llorca F, et al. Phenotypic discordance between primary and metastatic breast cancer in the large-scale real-life multicenter French ESME cohort. *NPJ Breast Cancer.* 16 avr 2021;7(1):41.
21. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* déc 2020;31(12):1623-49.
22. Swain SM, Miles D, Kim S-B, Im Y-H, Im S-A, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 1 avr 2020;21(4):519-30.
23. Cortes J, et al. Presidential symposium 1. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol.* 2021;32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741
24. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 24 mars 2022;386(12):1143-54.

25. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol*. 10 août 2020;38(23):2610-9.
26. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 10 mars 2022;386(10):942-50.
27. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet Oncol*. 5 déc 2020;396(10265):1817-28.
28. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 22 avr 2021;384(16):1529-41.
29. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 10 août 2017;377(6):523-33.
30. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 23 août 2018;379(8):753-63.
31. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. *Handb Clin Neurol*. 2018;149:27-42.
32. Rhun EL, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 1 nov 2021;32(11):1332-47.
33. Berghoff AS, Schur S, Füreder LM, Gatterbauer B, Dieckmann K, Widhalm G, et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open*. 16 mars 2016;1(2):e000024.
34. Rostami R, Mittal S, Rostami P, Tavassoli F, Jabbari B. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *J Neurooncol*. 1 mai 2016;127(3):407-14.
35. Lin NU, Gaspar LE, Soffiatti R. Breast Cancer in the Central Nervous System: Multidisciplinary Considerations and Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2017;37:45-56.
36. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, Jacot W, Brain E, Debled M, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer*. déc 2019;121(12):991-1000.

37. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. déc 2021;32(12):1475-95.
38. Subbiah IM, Lei X, Weinberg JS, Sulman EP, Chavez-MacGregor M, Tripathy D, et al. Validation and Development of a Modified Breast Graded Prognostic Assessment As a Tool for Survival in Patients With Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 10 juill 2015;33(20):2239-45.
39. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, et al. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol*. 10 nov 2020;38(32):3773-84.
40. Mills MN, Figura NB, Arrington JA, Yu H-HM, Etame AB, Vogelbaum MA, et al. Management of brain metastases in breast cancer: a review of current practices and emerging treatments. *Breast Cancer Res Treat*. 1 avr 2020;180(2):279-300.
41. ANOCEF - Association des Neuro-Oncologue d'Expression Française. Métastases cérébrales de l'adulte [En ligne]. 2018 [cité le 30 juill 2021]. Disponible: <https://www.anocef.org/>
42. ANOCEF - Association des Neuro-Oncologue d'Expression Française. Atteintes leptoméningées métastatiques des cancers solides de l'adulte (sauf tumeurs gliales) [En ligne]. 17 mai 2014 [cité le 13 oct 2021]. Disponible: <https://www.anocef.org/>
43. Stavrou E, Winer EP, Lin NU. How we treat HER2-positive brain metastases. *ESMO Open*. oct 2021;6(5):100256.
44. Wang Y, Ye F, Liang Y, Yang Q. Breast cancer brain metastasis: insight into molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Br J Cancer*. oct 2021;125(8):1056-67.
45. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van den Bent M, de Azambuja E, Henriksson R, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 1 juill 2017;28:iv84-99.
46. Abouharb S, Ensor J, Loghin ME, Katz R, Moulder SL, Esteva FJ, et al. Leptomeningeal disease and breast cancer: the importance of tumor subtype. *Breast Cancer Res Treat*. 1 août 2014;146(3):477-86.
47. Pasquier D, Darlix A, Louvel G, Fraisse J, Jacot W, Brain E, et al. Treatment and outcomes in patients with central nervous system metastases from breast cancer in the real-life ESME MBC cohort. *Eur J Cancer*. janv 2020;125:22-30.
48. Witzel I, Laakmann E, Weide R, Neunhöffer T, Park-Simon T-J, Schmidt M, et al. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *Eur J Cancer*. oct 2018;102:1-9.
49. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Warren LE, Bellon JR, Punglia RS, et al. Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer. *JAMA Oncol*. août 2017;3(8):1069-77.

50. Gao YK, Kuksis M, Id Said B, Chehade R, Kiss A, Tran W, et al. Treatment Patterns and Outcomes of Women with Symptomatic and Asymptomatic Breast Cancer Brain Metastases: A Single-Center Retrospective Study. *The Oncologist*. nov 2021;26(11):e1951-61.
51. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Brown PD, Alexander BM, Lin NU, et al. Implications of Screening for Brain Metastases in Patients With Breast Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 1 juill 2018;4(7):1001-3.
52. Michel A, Oppong MD, Rauschenbach L, Pierscianek D, Dinger TF, Schmidt T, et al. HER2 Receptor Conversion Is a strong Survival Predictor in Patients with Breast Cancer Brain Metastases. *World Neurosurg*. août 2021;152:e332-43.
53. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. mai 2013;14(6):461-71.
54. Swain SM, Baselga J, Miles D, Im Y-H, Quah C, Lee LF, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol*. 1 juin 2014;25(6):1116-21.
55. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, Wuerstlein R, Anton A, Brain E, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. *Ann Oncol*. oct 2020;31(10):1350-8.
56. Jerusalem GHM, Park YH, Yamashita T, Hurvitz SA, Modi S, Andre F, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases: A subgroup analysis of the DESTINY-Breast01 trial. *J Clin Oncol*. 20 mai 2021;39(15_suppl):526-526.
57. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 17 nov 2016;375(20):1925-36.
58. Nguyen LV, Searle K, Jerzak KJ. Central nervous system-specific efficacy of CDK4/6 inhibitors in randomized controlled trials for metastatic breast cancer. *Oncotarget*. 29 oct 2019;10(59):6317-22.
59. El Hazzaz R, Kfoury M, Lavaud P, Marabelle A, Champiat S, Mellas N, et al. Impact of the use of systemic corticosteroid therapy on the effectiveness of immune checkpoint inhibitors. *Bull Cancer*. juin 2021;108(6):635-42.
60. Frasca M, Sabathe C, Delaloge S, Galvin A, Patsouris A, Levy C, et al. Palliative care delivery according to age in 12,000 women with metastatic breast cancer: Analysis in the multicentre ESME-MBC cohort 2008-2016. *Eur J Cancer*. sept 2020;137:240-9.
61. Pommier RM, Sanlaville A, Tonon L, Kielbassa J, Thomas E, Ferrari A, et al. Comprehensive characterization of claudin-low breast tumors reflects the impact of the cell-of-origin on cancer evolution. *Nat Commun*. déc 2020;11(1):3431.

62. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 10 juin 2020;38(17):1951-62.
63. Huang RSP, Haberberger J, McGregor K, Mata DA, Decker B, Hiemenz MC, et al. Clinicopathologic and Genomic Landscape of Breast Carcinoma Brain Metastases. *The Oncologist*. oct 2021;26(10):835-44.
64. Komorowski AS, Warner E, MacKay HJ, Sahgal A, Pritchard KI, Jerzak KJ. Incidence of Brain Metastases in Nonmetastatic and Metastatic Breast Cancer: Is There a Role for Screening? *Clin Breast Cancer*. 1 févr 2020;20(1):e54-64.

RESUME

Introduction : L'incidence des métastases cérébrales (MC) dans le cancer du sein est en augmentation, avec environ 15-30 % des patients de stade avancé qui en développent. Leur apparition reste un évènement grevant le pronostic fonctionnel et vital des patients, avec une survie globale (SG) après le diagnostic d'environ 7 mois, encore plus sévère en cas de leptoméningite carcinomateuse (LM). Les facteurs influençant la survie des patients atteints de MC sont toujours débattus, notamment ceux associés à la survie sans progression cérébrale (SSPC).

Objectifs : Les objectifs principaux de notre étude étaient : la description des modalités de prise en charge des MC de cancer du sein et l'analyse des facteurs pronostiques associés à la SSPC. Nos objectifs secondaires étaient : les analyses de SG et SSPC dans notre population, ainsi que l'analyse des facteurs pronostiques associés à la SG et la description de la population spécifique de patientes opérées pour MC.

Méthodes : Dans cette étude monocentrique et rétrospective, nous avons inclus une cohorte de patientes suivies pour un cancer du sein au CHU de Poitiers, avec un diagnostic d'atteinte cérébrale secondaire (MC intra-axiales et LM) posé entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2019. Les analyses de survie ont été modélisées avec la méthode de Kaplan-Meier et le modèle de Cox.

Résultats : Parmi les 261 patientes de l'étude, une chirurgie cérébrale a été effectuée chez 27 (10,3 %) patientes, 77,0 % des patientes ont reçu une RT cérébrale : (*in toto* pour 76,1 %). Des symptômes neurologiques étaient présents au diagnostic dans 74,7 % des cas. Une LM a été retrouvée au cours du suivi dans 42,9 % des cas. Le suivi médian à partir du diagnostic de l'atteinte cérébrale secondaire était de 50,7 mois (IC 95% 45,4 – NA). Les médianes de SSPC et de SG étaient respectivement de 5,95 mois (IC 95 % 4,84 – 7,04) et de 7,99 mois (IC 95 % 5,66 – 10,6). En analyse multivariée, les facteurs pronostiques péjoratifs associés à la SSPC comprenaient les tumeurs primitives triple-négatives (HR = 2,70 ; IC 95 % 1,77 – 4,11 ; $p < 0,0001$), un traitement systémique préalable aux MC (HR = 1,19 ; IC 95 % 1,11 – 1,27 ; $p < 0,0001$), un âge > 70 ans au diagnostic des MC (HR = 1,81 ; IC 95 % 1,17 – 2,81 ; $p < 0,01$), un nombre de MC > 3 (HR = 1,76 ; IC 95 % 1,15 – 2,69 ; $p < 0,01$) et un nombre de sites métastatiques ≥ 3 (HR = 1,51 ; IC 95 % 1,03 – 2,21 ; $p = 0,04$). Les facteurs associés à une SSPC plus longue étaient : le contrôle de la maladie extra-cérébrale (HR = 0,45 ; IC 95 % 0,31 – 0,67 ; $p < 0,0001$) et un état général conservé PS 0-1 (HR = 0,59 ; IC 95 % 0,42 – 0,82 ; $p < 0,01$).

Conclusion : Notre étude permet la description détaillée et récente des caractéristiques et de la prise en charge en « vie réelle » d'une cohorte de patientes avec atteinte cérébrale d'un cancer du sein. L'analyse des facteurs pronostiques corrélés à SSPC est peu décrite dans la littérature et pourrait permettre d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique à la situation carcinologique. Les données d'essais prospectifs en cours seront essentielles afin d'évaluer l'intérêt d'un dépistage précoce des MC asymptomatiques. La SG de ces patients reste sombre, très corrélée avec la rechute cérébrale. Il est ainsi nécessaire de les intégrer plus largement dans les essais thérapeutiques.

Mots clés : cancer du sein métastatique, métastases cérébrales, leptoméningite carcinomateuse, facteurs pronostiques, survie sans progression cérébrale.



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 !



RESUME

Introduction : L'incidence des métastases cérébrales (MC) dans le cancer du sein est en augmentation, avec environ 15-30 % des patients de stade avancé qui en développent. Leur apparition reste un évènement grevant le pronostic fonctionnel et vital des patients, avec une survie globale (SG) après le diagnostic d'environ 7 mois, encore plus sévère en cas de leptoméningite carcinomateuse (LM). Les facteurs influençant la survie des patients atteints de MC sont toujours débattus, notamment ceux associés à la survie sans progression cérébrale (SSPC).

Objectifs : Les objectifs principaux de notre étude étaient : la description des modalités de prise en charge des MC de cancer du sein et l'analyse des facteurs pronostiques associés à la SSPC. Nos objectifs secondaires étaient : les analyses de SG et SSPC dans notre population, ainsi que l'analyse des facteurs pronostiques associés à la SG et la description de la population spécifique de patientes opérées pour MC.

Méthodes : Dans cette étude monocentrique et rétrospective, nous avons inclus une cohorte de patientes suivies pour un cancer du sein au CHU de Poitiers, avec un diagnostic d'atteinte cérébrale secondaire (MC intra-axiales et LM) posé entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2019. Les analyses de survie ont été modélisées avec la méthode de Kaplan-Meier et le modèle de Cox.

Résultats : Parmi les 261 patientes de l'étude, une chirurgie cérébrale a été effectuée chez 27 (10,3 %) patientes, 77,0 % des patientes ont reçu une RT cérébrale : (*in toto* pour 76,1 %). Des symptômes neurologiques étaient présents au diagnostic dans 74,7 % des cas. Une LM a été retrouvée au cours du suivi dans 42,9 % des cas. Le suivi médian à partir du diagnostic de l'atteinte cérébrale secondaire était de 50,7 mois (IC 95% 45,4 – NA). Les médianes de SSPC et de SG étaient respectivement de 5,95 mois (IC 95 % 4,84 – 7,04) et de 7,99 mois (IC 95 % 5,66 – 10,6). En analyse multivariée, les facteurs pronostiques péjoratifs associés à la SSPC comprenaient les tumeurs primitives triple-négatives (HR = 2,70 ; IC 95 % 1,77 – 4,11 ; p < 0,0001), un traitement systémique préalable aux MC (HR = 1,19 ; IC 95 % 1,11 – 1,27 ; p < 0,0001), un âge > 70 ans au diagnostic des MC (HR = 1,81 ; IC 95 % 1,17 – 2,81 ; p < 0,01), un nombre de MC > 3 (HR = 1,76 ; IC 95 % 1,15 – 2,69 ; p < 0,01) et un nombre de sites métastatiques ≥ 3 (HR = 1,51 ; IC 95 % 1,03 – 2,21 ; p = 0,04). Les facteurs associés à une SSPC plus longue étaient : le contrôle de la maladie extra-cérébrale (HR = 0,45 ; IC 95 % 0,31 – 0,67 ; p < 0,0001) et un état général conservé PS 0-1 (HR = 0,59 ; IC 95 % 0,42 – 0,82 ; p < 0,01).

Conclusion : Notre étude permet la description détaillée et récente des caractéristiques et de la prise en charge en « vie réelle » d'une cohorte de patientes avec atteinte cérébrale d'un cancer du sein. L'analyse des facteurs pronostiques corrélés à SSPC est peu décrite dans la littérature et pourrait permettre d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique à la situation carcinologique. Les données d'essais prospectifs en cours seront essentielles afin d'évaluer l'intérêt d'un dépistage précoce des MC asymptomatiques. La SG de ces patients reste sombre, très corrélée avec la rechute cérébrale. Il est ainsi nécessaire de les intégrer plus largement dans les essais thérapeutiques.

Mots clés : cancer du sein métastatique, métastases cérébrales, leptoméningite carcinomateuse, facteurs pronostiques, survie sans progression cérébrale.