

## **THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Ludivine GENRE**

Le 27 Juin 2014

# **PREDICTION DE LA SURVENUE DES METASTASES CEREBRALES DANS LE CANCER DU SEIN : VALIDATION EXTERNE D'UN NOMOGRAMME ET MODELISATION A RISQUES COMPETITIFS**

Directeur de thèse : Dr Florence DALENC

## **JURY**

Président : Professeur Pierre LEGUEVAQUE

Assesseur : Professeur Henri ROCHÉ

Assesseur : Professeur Jean-Christophe SOL

Assesseur : Docteur Florence DALENC

Suppléant : Docteur Françoise IZAR

Membre invité : Docteur Eva JOUVE





**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAVALD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MCSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie générale
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie
M. RASCOLO	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch.	Hépatogastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-Entérologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SOL J.Ch.	Neurochirurgie
<b>P.U.</b>	
M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale  
Dr. POUTRAIN J.Ch  
Dr. MESTHÉ P.  
Professeur Associé de Médecine du Travail  
Dr. NIEZBORALA M.

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT J. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E)	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SAMII E K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale  
Dr VIDAL M.  
Professeur Associé en O.R.L.  
WOISARD V.

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET A.M	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTROYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
M. TREINER E.	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N.	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASQ D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie

**M.C.U.**

M. BISMUTH S.	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.  
Dr BISMUTH M.  
Dr BOYER P.  
Dr ANE S.

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>PARTIE I : METASTASES CEREBRALES DES CANCERS DU SEIN : REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>10</b>
<b>1. EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>10</b>
1-1 <i>Incidence des métastases cérébrales .....</i>	<i>10</i>
1-2 <i>Délai médian de survenue.....</i>	<i>11</i>
1-3 <i>Nombre de métastase cérébrale .....</i>	<i>11</i>
<b>2. PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>	<b>12</b>
2-1 <i>Les facteurs propres aux cellules tumorales .....</i>	<i>12</i>
2-2 <i>Les facteurs propres à l'environnement cérébral.....</i>	<i>13</i>
2-3 <i>Astrocytes .....</i>	<i>13</i>
<b>3. FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE DES METASTASES CEREBRALES CHEZ LES PATIENTES AYANT UN CANCER DU SEIN. ....</b>	<b>15</b>
3-1 <i>Facteurs prédictifs de survenue des métastases cérébrales .....</i>	<i>15</i>
3-2 <i>Nomogramme : modèle mathématique de prédiction.....</i>	<i>16</i>
3-3 <i>Nomogramme de Graesslin et al.....</i>	<i>18</i>
<b>4. CIRCONSTANCES ET OUTILS DIAGNOSTIQUES .....</b>	<b>21</b>
4-1 <i>Circonstances diagnostiques .....</i>	<i>21</i>
4-2 <i>Outils diagnostiques .....</i>	<i>21</i>
<b>5. FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN AVEC METASTASES CEREBRALES .....</b>	<b>23</b>
5-1 <i>Principaux scores pronostiques des métastases cérébrales.....</i>	<i>23</i>
5-2 <i>Principaux scores pronostiques des métastases cérébrales en fonction du type de cancer primitif .....</i>	<i>27</i>
<b>6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN AVEC METASTASES CEREBRALES.....</b>	<b>34</b>
6-1 <i>Traitements symptomatiques .....</i>	<i>34</i>
6-2 <i>Traitements spécifiques .....</i>	<i>34</i>
6-3 <i>Traitements systémiques .....</i>	<i>38</i>
<b>7. STRATEGIE THERAPEUTIQUE .....</b>	<b>48</b>
7-1 <i>KPS inférieur à 70 .....</i>	<i>48</i>
7-2 <i>KPS supérieur ou égal à 70 .....</i>	<i>48</i>
<b>8. EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT .....</b>	<b>52</b>

**PARTIE II : PREDICTION DE LA SURVENUE DES METASTASES CEREBRALES  
DANS LE CANCER DU SEIN : VALIDATION EXTERNE D'UN NOMOGRAMME ET  
MODELISATION A RISQUES COMPETITIFS ..... 53**

<b>1. PATIENTES ET METHODES.....</b>	<b>53</b>
1-1 <i>Sélection de la population étudiée.....</i>	53
1-2 <i>Méthode de recueil de données.....</i>	53
1-3 <i>Objectif principal et objectifs secondaires.....</i>	54
1-4 <i>Variables analysées.....</i>	54
1-5 <i>Analyses statistiques.....</i>	58
<b>2. RESULTATS.....</b>	<b>60</b>
2-1 <i>Caractéristiques de la population avec MC.....</i>	61
2-2 <i>Facteurs prédictifs de survenue des MC.....</i>	68
2-3 <i>Facteurs de risque associés au temps jusqu'à l'apparition d'une MC.....</i>	72
2-4 <i>Modalités de prise en charge thérapeutique.....</i>	78
2-5 <i>Survie globale.....</i>	81
<b>3. DISCUSSION.....</b>	<b>88</b>
3-1 <i>Validation externe du nomogramme et facteurs de risques associés au     temps jusqu'à l'apparition d'une MC.....</i>	88
3-2 <i>Utilité Clinique du Nomogramme.....</i>	92
3-3 <i>Facteurs pronostiques de survie et survie globale.....</i>	97
3-4 <i>Réflexion dans la prise en charge thérapeutique de nos patientes et     optimisation.....</i>	98
3-5 <i>Limites de l'étude.....</i>	99
<b>4. CONCLUSION.....</b>	<b>100</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>101</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>102</b>
<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>103</b>
<b>ABSTRACT SOUMIS POUR LE SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 2014.....</b>	<b>104</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>105</b>

## Introduction

En France, une femme sur huit est atteinte d'un cancer du sein (CS) au cours de sa vie. A l'étape du diagnostic de CS localisé, le risque de développer des métastases cérébrales (MC) est autour de 5% (1). Au stade métastatique, cette incidence augmente de 9 à 16% selon les études (2) dont 1,3% inaugurant la maladie métastatique (3).

Malgré les avancées thérapeutiques, la survenue de MC dans l'évolution d'un CS métastatique reste de pronostic sombre. Grâce à l'introduction de nouvelles thérapeutiques systémiques ces dix dernières années, la survie des patientes au stade métastatique s'est allongée (4). Le contexte d'apparition des MC oscille entre, d'une part, des patientes ayant un long parcours métastatique, avec de nombreuses lignes de traitement systémique, l'apparition de MC ne faisant que signer l'évolution terminale de la maladie et, d'autre part, des patientes présentant une maladie extracérébrale contrôlée, et/ou n'ayant pas épuisé l'arsenal thérapeutique. Dans le premier cas, un traitement agressif de la maladie cérébrale est inutile, le but du traitement restant palliatif. Dans le second cas, il sera nécessaire de considérer de nouvelles approches thérapeutiques ayant pour ambition le contrôle cérébral le plus efficace, pouvant conditionner la survie (5 –10). La survenue de MC altère la qualité de vie des patientes (déclin cognitif, déficit neurologique...) et près de la moitié d'entre-elles vont décéder de cause neurologique. Le contrôle de l'atteinte neurologique du CS est un enjeu majeur en termes de qualité de vie et de survie globale.

Depuis la fin des années 1990, de nombreux auteurs ont cherché à identifier les facteurs pronostiques de survie des patients présentant une évolution métastatique cérébrale, dans le but de guider le choix thérapeutique à ce stade de la maladie. Les classifications pronostiques établies l'ont été essentiellement sur une population de patients atteintes de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) (52 à 77 % de la population incluse) (11). Plus récemment, prenant conscience que l'évolution de la maladie et la réponse au traitement étaient conditionnées par l'origine du primitif, plusieurs auteurs ont recherché les facteurs pronostiques de survie après survenue de MC dans le contexte spécifique du CS, certains ayant établi une classification pronostique adaptée.

Alors que de nombreuses études portent sur les index pronostiques de survie des patientes atteintes de CS avec MC, peu d'auteurs se sont intéressés au caractère prédictif de survenue des MC (12). Toutefois, le jeune âge (moins de 50 ans), le grade histologique élevé, les tumeurs n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (RH) et/ou surexprimant HER2 (Human Epidermal Growth Factor

Receptor-2), l'étendue de la maladie extra-cérébrale et le délai entre le primodiagnostic de CS et la survenue de MC sont les principaux facteurs de risque identifiés dans la littérature(2)(13).

En 2010, Graesslin et al (14) ont construit un nomogramme, en combinant l'ensemble des variables cliniques et anatomopathologiques considérés comme des facteurs de risques, en utilisant un modèle multivarié, afin de prédire la probabilité de survenue de MC chez les patientes atteintes d'un CS métastatique.

L'objectif principal de notre étude rétrospective et monocentrique a été d'analyser l'ensemble des données cliniques des patientes atteintes d'un CS de stade IV(métastatique) prises en charge à l'Institut Claudius Regaud (ICR) entre janvier 2005 et décembre 2012, afin de réaliser la validation externe du nomogramme de Graesslin et al, et de sélectionner une population à risque de MC pour lesquelles une surveillance radiologique et une prise en charge thérapeutique préventive pourraient être discutées.

Les autres objectifs ont été :

- de décrire notre population de patientes avec des MC,
- d'analyser les facteurs de risques de survenue des MC,
- d'établir un état des lieux de la prise en charge thérapeutique dans notre Institut
- d'analyser les facteurs pronostiques de survie des patientes MC+
- d'analyser la SG de l'ensemble des patientes avec MC, selon le profil IHC de la tumeur primitive et selon que les patientes aient bénéficiées ou non d'un traitement focal de leur MC

## Partie I : Métastases cérébrales des cancers du sein : Revue de la Littérature

### 1. Epidémiologie

---

#### 1-1 Incidence des métastases cérébrales

À l'étape du diagnostic de CS non métastatique, le risque de développer des MC est autour de 5% (1). Au stade métastatique, cette incidence varie de 9 à 16 % (2-4), dont 1,3% inaugurant la maladie métastatique (2). Cette incidence peut atteindre 40 voire 50% chez les femmes ayant un CS HER2+ (2,15,16). Les données autopsiques objectivent une prévalence nettement plus élevée, autour de 30%, chez les femmes ayant un CS métastatique laissant supposer une sous-estimation de celle-ci dans les séries publiées (17).

Le CS est la seconde cause de MC (18). L'incidence a augmenté ces dernières années et plusieurs hypothèses sont évoquées :

- la modification de l'histoire naturelle de la maladie : les patientes atteintes d'une maladie métastatique vivent plus longtemps et de nouveaux sites métastatiques peuvent survenir
- le cerveau peut représenter un site préférentiel de métastases car les traitements systémiques ne peuvent franchir la barrière hémato-méningée (BHE) ;
- le diagnostic peut être amélioré par les progrès de l'imagerie et par une meilleure attention aux symptômes neurologiques.

L'incidence des MC aux différents stades initiaux du CS est évaluée comme suit :

- 2.5% des patientes au stade localisé
- 7.6% des patientes au stade localement évolué
- 13.4% des patientes avec un stade IV (19)

L'incidence des MC dans les différents sous-types immunohistochimiques (IHC) de CS à un stade métastatique est évaluée comme suit (20-22) :

- 25 à 46 % pour les patientes ayant une tumeur triple négative (triple négatif breast cancer, TNBC) (HER2 négatif (HER2-), récepteurs aux œstrogènes négatifs (RE-) et récepteurs à la progestérone négatifs (RP-))
- 25 à 49 % pour les patientes ayant une tumeur HER2 positive et RH négatifs (HER2+, RE-, RP-)
- 10,8 % pour les patientes ayant une tumeur HER2+ et RH + (RE et/ou RP+)
- 7,6 % pour les patientes ayant une tumeur RH+ et HER2 -

## 1-2 Délai médian de survenue

Après le diagnostic de CS, les délais médians de survenue des MC sont de :

- 27,5 mois pour les cohortes triples négatives
- 35,8 mois pour les cohortes HER2 + et RH -
- 47,4 mois pour les cohortes HER2- RH+
- 54,4 mois pour les cohortes HER2+ RH+

## 1-3 Nombre de métastase cérébrale

Les MC uniques concernent 20 à 30% des patientes. De même 20 à 30 % des patientes ne présentent que 2 à 3 MC. Ces deux groupes définissent les oligométastases cérébrales. Un tiers ou plus des femmes ont 4 ou plus MC et définissent le groupe des polymétastases cérébrales (1).

## 2. Physiopathologie

---

L'amorce du phénomène métastatique à partir du foyer primitif fait l'objet d'actives recherches et plusieurs revues ont été publiées sur ce sujet (23). Le tropisme cérébral proprement dit, nécessite l'adhésion des cellules tumorales circulantes (CTC) au niveau de l'endothélium cérébral, l'invasion du parenchyme cérébral puis la croissance *in situ*. Ces étapes sont intriquées et font intervenir de multiples acteurs. La théorie du *seed and soil*, proposée par Paget, distingue les facteurs propres aux CTC (*the seed*) et ceux propres au parenchyme cérébral (*the soil*) (24).

### 2-1 Les facteurs propres aux cellules tumorales (Figure 1)

Le grand nombre de gènes différents exprimés entre les sous-types moléculaires de CS confirme que leur biologie est différente (23). Quelques auteurs se sont intéressés au potentiel métastatique et ont comparés l'expression des gènes entre la tumeur primitive et les métastases. Récemment grâce aux essais SAFIR 01 et MOSCATO, une analyse moléculaire de métastases chez des patientes ayant un CS métastatiques a été réalisées en CGH-array. Ce profil a été comparé à celui de la tumeur mammaire primitive chez 93 d'entre-elles. Cette étude a permis de mettre en évidence que la signature génomique de la métastase est très différente de la tumeur primitive et qu'elle s'enrichit de gènes impliqués, en particulier, dans les mécanismes de chimiorésistance (*ESR1*, *TSC1*) et de migration cellulaire (*FRAS1*, *SCAPER*) (25).

Dans des études cliniques, plusieurs facteurs de risque d'apparition de MC ont été identifiés dans le CS, dont la surexpression de HER2 (26)(27), le statut négatif vis à vis du RE (28), le phénotype triple négatif (29), ou la présence d'une mutation du gène *BRCA1* (Breast Cancer 1) (30).

La comparaison de l'expression des gènes entre des MC réséquées et la tumeur primitive de CS a mis en évidence une surexpression de phosphatases, de glycosylphosphatidylinositol et de gènes codant pour les protéines de la matrice extracellulaire incluant les protéines d'adhésion. La COX2, l'EGFR, le ligand HB-EGF et la ST6GALNAC5 (alpha2,6-sialyltransférase) ont été identifiés comme des médiateurs du développement des MC (31)(32). En effet, le passage des CTC au travers de la BHE est favorisé par l'expression de COX2 (33)(34), de l'angiopoïétine 4, de LTBP1 ou par une diminution des E-cadhérines (35). ST6GALNAC5, dont l'expression est habituellement restreinte au niveau cérébral (31), participe également au passage des CTC au travers de la BHE.

Dans une autre étude, 37 protéines différentes ont été isolées entre la tumeur primitive et la MC. Parmi eux la GRP94, la FN14 et l'inhibine ont été identifiées dont la combinaison est fortement retrouvée dans les MC (ROC AUC 0.85, 95%CI [0.73-0.96] pour la combinaison des trois protéines) (33). Ces marqueurs améliorent la

prédiction de survenue de MC comparé au statut HER2 seul (ROC AUC 0.76, 95% CI [0.60-0.93]).

L'invasion tumorale intracérébrale est facilitée par les métalloprotéases (dont la MMP2) (36), *la disintegrin and metalloproteinase 9* (ADAM 9) (37), la cathepsine D, la fascin-1, et l'héparanase, alors que la croissance locale est favorisée par des facteurs de prolifération comme HER2 (27), Notch (29), Wnt (38), KCNMA1 (39), *polo-like kinase 1* (40), ou une diminution du *Pigment Epithelium Derived Factor* (PEDF) (41). La néoangiogenèse, indispensable au développement des MC, est dépendante du Vascular Epithelial Growth Factor (VEGF) (42), dont la sécrétion serait augmentée par l'expression par les CTC de l'intégrine alphaV-béta3 (43).

## 2-2 Les facteurs propres à l'environnement cérébral

### 2-2-1 Facteurs mécaniques

À l'état physiologique, 15% du flux sanguin irrigue le cerveau. Les lieux privilégiés de dissémination métastatique sont les zones cérébrales très irriguées : les hémisphères cérébraux, en particulier au niveau de la jonction substance grise-substance blanche (80%), puis le cervelet (15%) et le tronc cérébral (3%). Un tel phénomène, purement mécanique, n'explique cependant pas le tropisme cérébral variable des différents cancers.

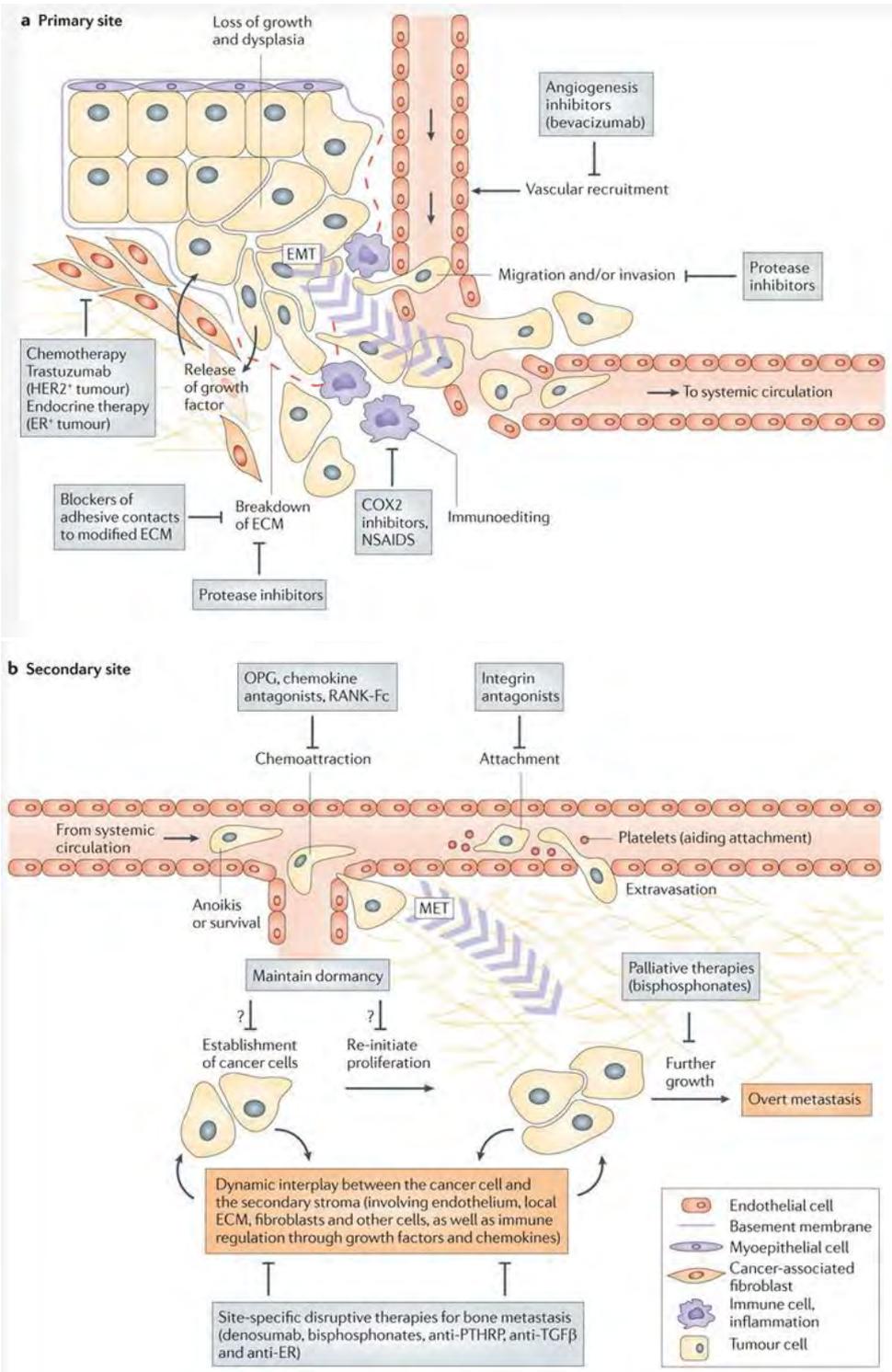
### 2-2-2 Barrière hématoencéphalique (BHE)

La BHE est un endothélium vasculaire spécifique du système nerveux central (SNC) qui protège le cerveau de son exposition à des substances endogènes ou exogènes. Outre les interactions spécifiques entre la BHE et les CTC, la BHE peut jouer un rôle de « sanctuaire thérapeutique » pour les cellules tumorales se développant à l'abri d'une BHE intacte. En effet, la plupart des molécules utilisées actuellement en oncologie passent difficilement la BHE, soit du fait de leur taille, soit du fait de transporteurs (comme la glycoprotéine P (P-gp) ou les Multidrug Resistance Protéine (MRP)) qui les rejettent hors du SNC. L'importance de ce phénomène est illustrée par la prévalence croissante des MC et des méningites tumorales (44).

## 2-3 Astrocytes

Les astrocytes sont indispensables à la survie des cellules neuronales en leur apportant des métabolites indispensables et en les protégeant des substances cytotoxiques. Curieusement, des contacts étroits sont également observés entre les astrocytes et les cellules tumorales, soulevant la question de l'effet promoteur du micro-environnement tumoral dans le phénomène métastatique. Le contact astrocyte-cellules cancéreuses induit en effet, l'expression de gènes de survie par les cellules tumorales (*bcl2*, *GSTA5*, *TWIST1*) et les rend chimiorésistantes (45). De plus, plusieurs cytokines comme l'IL6, l'IL1- $\beta$ , le TGF- $\beta$ , le TNF- $\alpha$  ou l'IGF, sécrétées par les astrocytes, pourraient jouer un rôle paracrine comme l'ont suggéré des modèles animaux (46)(47).

**Figure 1** Processus métastatiques et cibles thérapeutiques (48)



### **3. Facteurs prédictifs de survenue des métastases cérébrales chez les patientes ayant un cancer du sein.**

---

#### 3-1 Facteurs prédictifs de survenue des métastases cérébrales

Plusieurs facteurs de risque de développer des MC liés aux patientes ou aux caractéristiques tumorales ont été isolés :

- le diagnostic de CS avant l'âge de 40 ans (28)(49)
- le statut négatif des RE et le phénotype triple négatif (RE-, RP-, et HER2-) (50)
- la surexpression/amplification de HER2 (15,21,51,52)
- la présence de métastases extracérébrales (pulmonaires, hépatiques ou ganglionnaires)
- le taux pré-thérapeutique élevé de lactodéshydrogénase (LDH) (53)

Dans une étude incluant 3726 patientes ayant un CS, après un suivi médian de 15 ans, les patientes ayant un CS HER2+ sont le plus à risque de MC : 14,7% comparé à 2.2 %, 4.7 %, 10.9% respectivement pour les RH+ HER2-, les RH+ HER2+ et les TNBC (21). Duchnowska et al. ont étudié la corrélation entre la quantité d'expression de la protéine HER2 et le risque de survenue de MC chez 142 patientes traitées par Trastuzumab. Leurs résultats montrent qu'il y existe une forte corrélation entre l'expression de la protéine HER2 et le risque de survenue de MC (54).

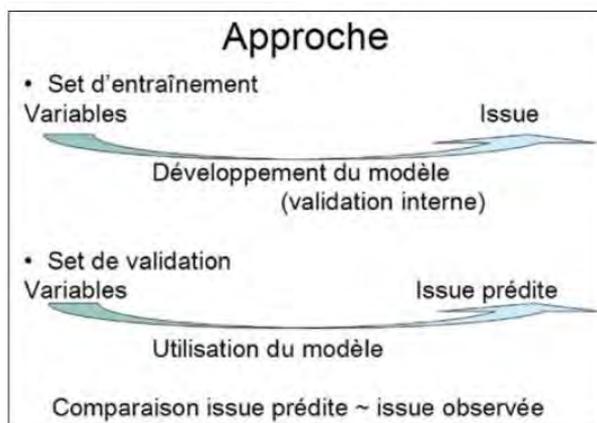
Heitz et al (55) ont réalisé une étude sur les facteurs de risques de MC dans le CS métastatique entre 1998 et 2008 en utilisant une analyse de régression multivariée, selon le modèle des risques proportionnels proposé par Fine et Gray (56). Cette analyse de Fine et Gray est une modélisation à risques compétitifs de deux événements « concurrents ». L'objectif de l'analyse était de déterminer l'incidence cumulée de la survenue de MC et du décès avant le diagnostic de MC, afin de trouver les facteurs de risque associés au temps jusqu'à l'apparition de MC (en considérant que les patientes sont à risque de décéder soit de leur maladie métastatique le plus souvent, soit d'une autre cause). 626 patientes traitées pour CS métastatiques ont été incluses dans cette étude rétrospective dont 115 patientes ont présentées une MC. L'analyse finale concerne 66 patientes (49 ont été exclues pour diverses raisons, dont la présence de MC d'emblée au diagnostic du stade IV). Les facteurs de risque associés au temps jusqu'à l'apparition de MC retrouvés sont l'âge jeune ( $\leq 50$  ans) et le statut HER2 de la tumeur primitive. La médiane de survie après le premier événement métastatique des patientes MC+ est diminuée par rapport aux

patientes MC- (respectivement 2 ans (95% CI [1.7–2.7]) et 2.8 ans (95% CI [2.5–3.4]).

### 3-2 Nomogramme : modèle mathématique de prédiction

Afin d'améliorer la performance des systèmes pronostiques usuels, des modèles plus complexes, nommés nomogramme, combinant plusieurs variables cliniques indépendantes ont été élaborés. Un nomogramme fournit des prédictions individualisées en fonction des caractéristiques d'un seul patient. Néanmoins, les prévisions sont tirées de centaines voire de milliers de patients qui se sont présentés avec le même état. Ces prévisions personnalisées représentent l'un des avantages du nomogramme, par rapport à des groupes de risque des populations de patients qui partagent des caractéristiques de la maladie similaires. Ces groupes de risques fournissent des prévisions moyennes, qui peuvent ou non s'appliquer au patient intéressé à connaître son risque individuel. En outre, un nomogramme fournit une estimation du risque sur une échelle de 0-100%, ce qui est sensiblement plus facile à comprendre que par exemple une augmentation de x fois plus de risques, étant le format standard de la quantification du risque dans d'autres modèles de prévision (**Figure 2**).

**Figure 2** Approche supervisée pour créer et valider un prédicteur (57)



### 3-2-1 Validation externe

Un modèle doit être validé au mieux sur une population indépendante dit validation externe. Cette dernière confère au modèle testé des critères de reproductibilité et d'exportabilité. Les deux paramètres principaux de validation d'un modèle sont la discrimination et la calibration.

### 3-2-2 Discrimination

La discrimination est basée sur l'analyse de l'index de concordance (C index) qui est une estimation de la probabilité de concordance entre les probabilités prédites et les fréquences observées. Un paramètre équivalent est l'analyse de l'aire sous la courbe ROC (receiver operating characteristic curve) (AUC). Une courbe ROC est une représentation graphique du taux de faux positif (FP) (1-spécificité) en fonction de la sensibilité pour chaque valeur du modèle. Le calcul de l'AUC permet de mettre en évidence le pouvoir discriminant d'un test à séparer les sujets malades des non malades. Un C Index a 1, indique une concordance parfaite. Lorsque sa valeur est de 0,5 la concordance est équivalente à la chance. Enfin, si la valeur de C Index est de 0, cela indique une parfaite discordance. La discrimination d'un test est jugée bonne pour une AUC supérieure à 0,7.

### 3-2-3 Calibration

La calibration d'un modèle a pour but de comparer les probabilités prédites par le modèle et les fréquences réellement observées (c'est-à-dire, ici l'accord entre la fréquence des MC effectivement observée et le calcul de probabilités de survenue des MC). Elle est étudiée par une représentation graphique, la courbe de calibration, obtenue par régression linéaire. Chaque droite ainsi obtenue est définie par les deux paramètres estimés par le modèle de régression :  $\alpha$  (intercept) et  $\beta$  (pente). Un modèle est correctement calibré lorsque les deux droites sont superposables, c'est à dire non statistiquement différentes ( $\alpha = 0$  et  $\beta = 1$ ). Ainsi, le test statistique consiste à tester le likelihood ratio de l'hypothèse nulle  $\alpha = 0$  et  $\beta = 1$ . Ce test est un  $\chi^2$  à 2 degrés de liberté.

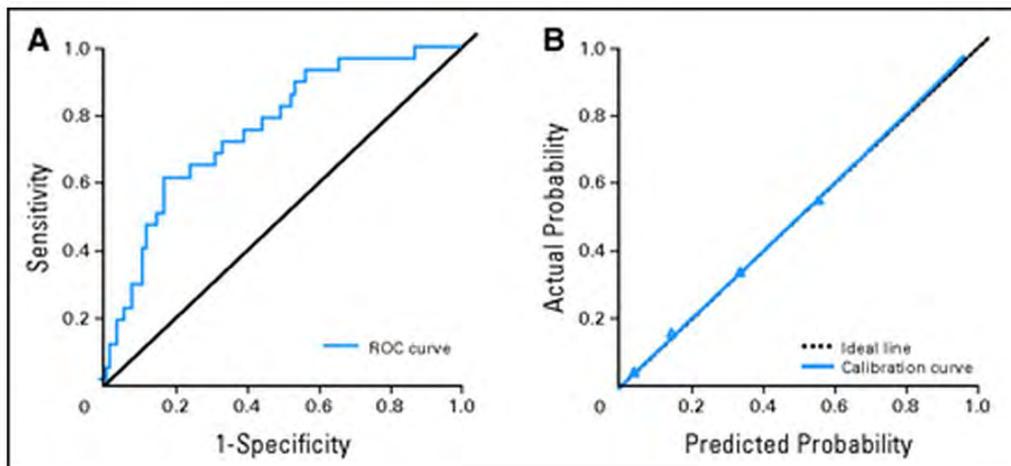
### 3-2-4 Utilité et efficacité clinique

D'autres critères très importants sont à prendre en considération tels que le concept d'utilité et d'efficacité clinique. Le but d'un prédicteur est d'être utile et efficace en pratique courante. En effet, un modèle discriminant parfaitement calibré et validé peut avoir une utilité clinique limitée pour la pratique. Cette notion d'utilité clinique d'un modèle est difficile à appréhender et à modéliser et va dépendre en grande partie de la question à laquelle il doit répondre.

### 3-3 Nomogramme de Graesslin et al

En 2010, Graesslin et al.(14) ont formulé l'hypothèse que la survenue des MC pourrait être prévenue si un nomogramme clinique pouvait être développé. Ils ont réalisé une étude rétrospective, portant sur des patientes atteintes d'un CS métastatique, entre janvier 2000 et février 2007 à partir des bases de données informatiques du M.D Anderson Cancer Center. 2136 patientes ont été incluses permettant de construire un nomogramme prédictif de MC dans le CS (training set). Une seconde cohorte de 128 patientes, du Cross Cancer Institute (Edmonton, Alberta, Canada), ayant un CS métastatique a été incluse afin de réaliser une validation externe du nomogramme (validation set). Une analyse de régression logistique multivariée de caractéristiques pronostiques auparavant choisies a été faite. Concernant le training set, sur 2136 patientes avec CS, 362 ont développé une MC. L'âge, le grade, les statuts RH- et HER2-, le nombre de sites métastatiques et le délai sans récurrence ont été significativement et indépendamment associés au risque de développer une MC. Le nomogramme a une aire sous la courbe AUC de 0.68 (95 % CI, [0.66 - 0.69]). L'ensemble de la validation externe a montré une bonne discrimination avec un AUC de 0.74 (95 % CI, [0.70 - 0.79]). Il en est de même pour la calibration, sans différence significative entre les prédictions et les probabilités observées (**Figure 3**).

**Figure 3** Validation externe du nomogramme de Graesslin et al



(A) Discrimination. (AUC) =0.74 (95% CI, 0.70 to 0.79). (B) Calibration. Calibration  $P = 1$ . E, différence entre les probabilités prédites et calibrées et la calibration et l'AUC :  $E_{\text{maximum}} = 1.4\%$

Le nomogramme de Graesslin a été développé à partir d'une validation interne (training set) puis à partir d'une population indépendante nommée validation externe.

Les critères d'exclusion du nomogramme étaient :

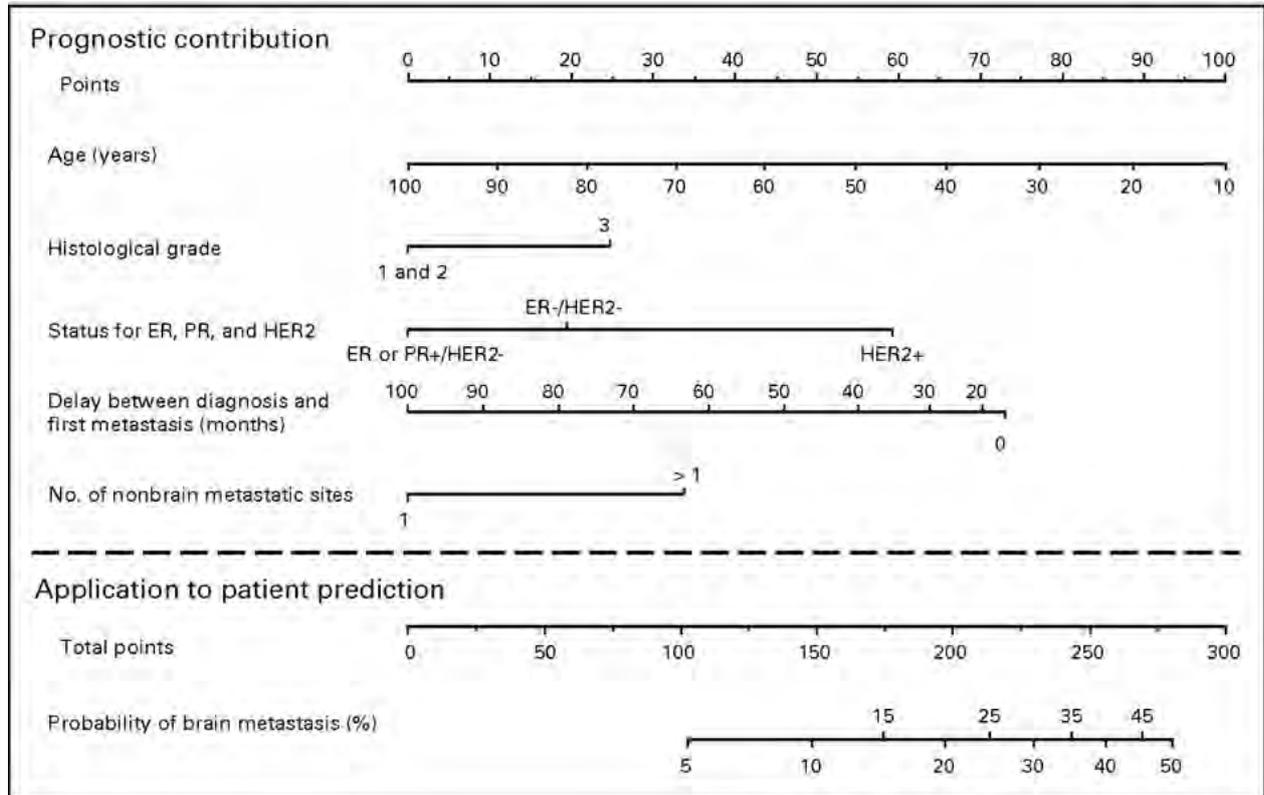
- MC d'emblée (synchrone du diagnostic de CS ou du stade métastatique)
- MC dans le mois suivant le diagnostic de CS

5 paramètres ont été retenus pour le nomogramme (significativement et indépendamment associés au risque de développer une MC) :

- L'âge (en années)
- Le grade histologique ( I-II versus III)
- Les statuts RH et HER2 : RE ou RP+/HER2-, RH-/HER2- et HER2+
- Le délai sans récurrence (en mois)
- Le nombre de site de métastases extracérébrales

A chaque paramètre est attribué un barème de point. La somme de ces points détermine un score allant de 0 à 300. Le résultat est exprimé en pourcentage de risque d'avoir une MC de 5 à 50% (**Figure 4**).

**Figure 4** Nomogramme prédictif de la probabilité de survenue de MC dans le CS (14)



Les caractéristiques de la patiente sont indiquées par un point sur chacun des axes horizontaux du nomogramme représentant chacune des variables prédictives. Chaque point sur ces axes correspond à un nombre de points (ayant une valeur pronostique) sur l'échelle horizontale supérieure. Les points correspondant à chacune des variables sont additionnés et la probabilité de survenue de MC est estimée sur l'échelle inférieure.

Exemple clinique :

Femme de 45 ans (60 points), tumeur primitive de grade III (25 points), RH-/HER2- (20 points), rechute 3 ans soit 36 mois après le primo-traitement (60 points), métastatique pulmonaire et foie (35 points): Total= 200 points soit un risque de métastase cérébrale estimé supérieur à 20%.

Graesslin et al. ont développé un outil prédictif de survenue de MC dans le CS métastatique qui pourrait être intéressant pour la sélection de patientes à risque afin de leur proposer une prise en charge thérapeutique adaptée et éventuellement préventive au travers d'études cliniques prospectives.

## 4. Circonstances et outils diagnostiques

---

### 4-1 Circonstances diagnostiques

La découverte de MC peut être liée à l'apparition d'une symptomatologie neurologique (crise comitiale, déficit neurologique focal, confusion, troubles du comportement, céphalées inhabituelles) ou de manière fortuite devant la réalisation d'une imagerie cérébrale dans le bilan d'extension systématique de CS métastatiques d'emblée ou lors d'un bilan systématique pour inclusion dans un essai thérapeutique prospectif par exemple (58).

La réalisation d'une IRM cérébrale systématique, dans le cadre du bilan initial, chez des patientes asymptomatiques atteintes de tumeurs surexprimant HER2 n'est pas justifiée (59). Par contre, étant donné qu'une haute proportion de patientes ayant un CS HER2+ développera des MC symptomatiques, la question d'une IRM systématique chez ces patientes au moment de la récurrence métastatique est soulevée par de nombreuses équipes. Sachant que la prise en charge thérapeutique dépend d'une détermination précise de la mesure de maladie et que les MC asymptomatiques sont présentes dans 20-30 % des cas (60), le dépistage des MC pourrait être justifié (9)(61). Pour cette raison, Gil-Gil et al indiquent qu'en cas de récurrence métastatique chez les patientes atteintes d'un CS HER2+, l'IRM cérébrale doit faire partie du bilan d'extension initial. Pour autant, à l'heure actuelle, aucune recommandation ne l'indique en systématique (62) (62).

### 4-2 Outils diagnostiques

#### 4-2-1 Scanner cérébral

Ses avantages sont principalement sa disponibilité, sa rapidité d'exécution et sa simplicité d'utilisation en routine en dehors des précautions relatives à l'usage de produit de contraste iodé : allergie et insuffisance rénale.

Le scanner offre une étude satisfaisante du parenchyme, une bonne visualisation de l'os et de la base du crâne.

Cependant, sa sensibilité reste bien inférieure à celle de l'IRM pour les lésions intra-axiales de petite taille, les lésions méningées ou ventriculaires, sa spécificité inférieure à l'IRM dans le diagnostic différentiel et son appréciation souvent insuffisante de la fosse postérieure.

#### 4-2-2 IRM encéphalique

L'IRM permet la réalisation de multiples séquences faisant varier la pondération, le plan de coupe, et l'épaisseur ; l'acquisition volumique 3D est utilisée en bilan préopératoire d'une lésion unique et dans les bilans évolutifs sous traitement

médical. Par rapport au scanner cérébral, l'IRM présente comme principaux avantages :

- une meilleure sensibilité dans la détection des métastases intraparenchymateuses de petite taille, des lésions méningées ou ventriculaires (63).
- une meilleure spécificité diagnostique ; devant un processus intracrânien, grâce à l'utilisation de séquences additionnelles (diffusion, perfusion, spectroIRM) associées aux séquences conventionnelles, l'IRM permet une valeur prédictive positive (VPP) de « tumeur » quasiment de 100 % et une VPP de caractérisation tumorale de 97 % (64).

Les inconvénients de l'IRM sont dominés par les contre-indications en rapport avec l'utilisation d'un champ magnétique intense (*pace makers*, matériel métallique mobilisable notamment certains anciens clips intracrâniens, corps étrangers intra oculaires), l'agitation ou la confusion du patient, ainsi qu'une accessibilité moindre qu'au scanner.

L'insuffisance rénale sévère doit faire sérieusement discuter l'injection de gadolinium en raison des risques de fibrose systémique néphrogénique (65)(66).

#### 4-2-3 Médecine nucléaire

La place de la scintigraphie et de la tomographie par émission de positon (TEP) est très limitée dans la recherche de localisations cérébrales, car la TEP <sup>18</sup>FDG entraîne une consommation de glucose du cerveau sain gênant la visualisation d'éventuelles MC hypermétaboliques.

La place de la scintigraphie au MIBI ou de la TEP aux acides aminés dans le diagnostic différentiel entre progression et radionécrose au cours du suivi des patients est en cours d'évaluation (67).

## 5. Facteurs pronostiques de survie des patientes atteintes d'un cancer du sein avec métastases cérébrales

---

La probabilité de survie à 1 an des femmes ayant un CS avec MC est de 20 % (tous phénotypes confondus). La médiane de survie des patientes atteintes d'un CS avec MC est courte variant de 3 à 6 mois (68).

Plusieurs études ont été menées ces dernières années afin de mettre en évidence les principaux facteurs pronostiques de survie après survenue de MC, toutes tumeurs solides confondues (69–77). Les résultats ont permis d'établir des scores pronostiques qui identifient des sous-groupes de patients de pronostic différent. Ces scores pourraient améliorer la stratification des patients, l'interprétation des données rétrospectives et permettre une meilleure réflexion thérapeutique (thérapie plus individualisée).

La classification Recursive Partitioning Analysis (RPA) du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), score le plus ancien, reste actuellement le plus utilisé comme facteur pronostique des patients présentant des MC. Cette classification est basée sur des critères cliniques simples que sont le Karnovsky Performance Status (KPS), l'âge et le contrôle ou non de la maladie extracérébrale. Cependant, ce score est critiqué du fait d'un manque de discrimination. De plus jusqu'à récemment, la majorité des scores pronostiques ne prenaient pas en compte la tumeur primitive et n'intégraient pas de paramètres biologiques spécifiques de certains types de cancer, tel que le statut des récepteurs hormonaux ou de HER2 pour les CS.

### 5-1 Principaux scores pronostiques des métastases cérébrales

Les principaux scores publiés à ce jour (8,69,70,72–75) ont été établis rétrospectivement à partir de bases de données de patients présentant des MC de primitifs variés, et seul le plus récent a tenté d'isoler les différents facteurs pronostiques en fonction du type de cancer primitif (78) (**Tableau 1**).

Le score pronostique actuellement le plus largement utilisé est la classification **RPA** du RTOG décrit par Gaspar et al. en 1997 (69). Ce score fut obtenu à partir de données cliniques de 1200 patients, inclus dans trois essais prospectifs du RTOG, évaluant différents schémas d'IET (Irradiation Encéphalique *in Toto*) ou l'impact d'un radiosensibilisant concomitant. Ce score a permis l'identification de trois classes pronostiques définies en fonction de l'âge, du KPS et de l'évolutivité tumorale extracérébrale. La médiane de survie des patients de classe I (< 65 ans, KPS > 70, absence de métastase extracérébrale et contrôle de la tumeur primitive) était de 7.1 mois contre 2.3 mois pour les patients de classe III, définie par un KPS < à 70. Les autres patients (classe II) présentaient quant à eux une médiane de survie de 4.2 mois.

Le RTOG a par la suite proposé un nouveau score, en incluant dans la base de données les patients traités dans le cadre de l'essai RTOG 9508 évaluant l'impact d'un boost radiochirurgical après IET, pour les patients présentant 1 à 3 MC. Ce nouveau score appelé Graded Prognostic Assessment (**GPA**), établi sur les données de 1960 patients, avec des MC de primitifs variés a permis l'identification de quatre sous-groupes de pronostics différents, établis sur la base de quatre paramètres pronostiques (âge, KPS, nombre de MC et présence ou non de métastases extracérébrales) (74). Chaque paramètre se voyait attribué un facteur de 0, 0.5 ou 1, les patients de meilleur pronostic étant ceux dont le score GPA était de 4. Ce score, décrit comme moins subjectif et plus quantitatif que la classification RPA, a par la suite été validé sur d'autres séries indépendantes de patients (7,79,80).

Les scores Score Index for Radiosurgery (**SIR**) et Basic Score for Brain Metastases (**BSBM**) (72)(75) ont été établis à partir de bases de données de patients d'effectifs plus faible et traités par radiochirurgie (RS) puis validés par la suite chez des patients traités par d'autres approches thérapeutiques comme l'IET (81–83).

Le **score de Rotterdam** décrit par Lagerwaard et al., établi à partir de trois facteurs pronostiques (performance status, importance de l'extension extracérébrale et réponse à une corticothérapie d'induction) n'a quant à lui pas été validé sur une série indépendante, probablement en rapport avec les difficultés à obtenir l'information concernant la réponse aux stéroïdes dans les différentes bases de données.

Le score pronostique décrit par **Rades et al.** a été élaboré à partir des données de 1085 patients. Il définissait quatre classes pronostiques en fonction de l'âge, du KPS, de la présence ou non de métastase extracérébrale au moment du diagnostic de MC et de l'intervalle libre entre le diagnostic du primitif et celui des MC (73).

Les médianes de survie en fonction des classes pronostiques des principaux scores pronostiques sont présentées dans le **tableau 2**.

**Tableau 1 : Principaux scores pronostiques pour les patientes présentant des MC (indépendamment du type de cancer primitif) (76)**

Score (références) Année	Nombre patients (Primitifs)	Facteurs pronostiques	Classe I (médiane survie : mois)	Classe II	Classe III	Classe IV
RPA, 1997 [3]	1 200 pts (Tous types)	Âge (< 65 vs ≥ 65) KPS (< 70 vs ≥ 70) Métastases extracérébrales (oui vs non) Primitif contrôlé (oui vs non)	Tous les critères de bon pronostique (7,1)	Autres patients (4,2)	KPS < 70 (2,3)	NA
Rotterdam, 1999 [8]	1 292 pts (Tous types)	ECOG (0-1 vs 2-3) Métastases extracérébrales (activité limitée vs extensives*) Efficacité des stéroïdes (bonne vs modérée vs faible)	Tous les critères de bon pronostique (6,3)	Autres patients (3,4)	ECOG 2-3 avec activité extracérébrale limitée ou extensive et réponse faible au stéroïdes (1,3)	NA
SIR, 2000 [13]	65 pts (Tous types)	Âge (≤ 50 : 2 points/51-59 : 1 point/≥ 60 : 0 point) KPS (80-100 : 2 points/60-70 : 1 point/≤ 50 : 0 point) Évolutivité extracérébrale (rémission complète ou MC isolée : 2 points/réponse partielle ou stable : 1 point/maladie extracérébrale progressive : 0 point) Nombre de MC (1 : 2 points/2 : 1 point/≥ 3 : 0 point) Volume de la plus volumineuse MC (< 5 cc : 2 points/5-13 cc : 1 point/> 13 cc : 0 point)	8-10 points (31,4)	4-7 points (7)	1-3 points (2,9)	NA
BSBM, 2004 [10]	110 pts (Tous types)	KPS (80-100 : 1 point/≤ 70 : 0 point) Métastases extracérébrales : (oui : 0 point/non : 1 point) Primitif contrôlé (oui : 1 point/non : 0 point)	3 points (55 % de SG à 32 mois)	2 points (13,1)	1 point (3,3)	0 point (1,9)
GPA, 2008 [12]	1 960 pts (Tous types)	Âge (< 50 : 1 point/50-59 : 0,5 points/> 60 : 0 point) KPS (90-100 : 1 point/70-80 : 0,5 points/< 70 : 0 point) Métastases extracérébrales : (oui : 0 point/non : 1 point) Nombre de MC (1 : 1 point/2-3 : 0,5 points/> 3 : 0 point)	3,5-4 points (11)	3 points (6,9)	1,5-2,5 points (3,8)	point (2,6)
Rades, 2008 [11]	1 085 pts (Tous types)	KPS (< 70 = 1 point/≥ 70 : 5 points) Age (≤ 60 : 4 points/> 60 : 3 points) Métastases extracérébrales : (oui : 2 points/non : 5 points) Intervalle libre avant BM : (≤ 8 mois : 4 points/> 8 mois : 3 points)	17-18 (SG à 6 mois : 76 %)	14-16 (SG à 6 mois : 43 %)	11-13 (SG à 6 mois : 15 %)	9-10 (SG à 6 mois : 6 %)

\* : activité limitée = progression du primitif sans métastases extracérébrales ou métastases extracérébrales avec primitif absent ou contrôlé ; activité extensive = métastases extracérébrales et primitif en progression  
NA : non applicable ; KPS : Karnofsky Prognostic Score ; MC : métastase cérébrale ; SG : survie globale ; pts : patients.

**Tableau 2** Médiane de survie en fonction des classes pronostiques des principaux scores (76)

<b>RPA</b>	<b>SIR</b>	<b>BSBM</b>	<b>GPA</b>
RPA 1 : 7,7 mois	SIR 3 : 8,8 mois	Classe 0 : 7,0 mois	GPA 0-1 : 2,6 mois
RPA 2 : 4,5 mois	SIR 2 : 6,0 mois	Classe 1 : 5,1 mois	GPA 1,5-2,5 : 3,8 mois
RPA 3 : 2,3 mois	SIR 1 : 2,1 mois	Classe 2 : 3,4 mois	GPA 3 : 6,9 mois
		Classe 3 : 2,2 mois	GPA 3,5-4 : 11 mois
$p < 0,0001$	$p = 0,029$	$p = 0,0003$	$p < 0,0001$

RPA : Recursive partitioning analysis ; SIR : Score Index for Radiosurgery ; BSBM : Basic Score for Brain Metastases

## 5-2 Principaux scores pronostiques des métastases cérébrales en fonction du type de cancer primitif

Les principaux scores pronostiques n'intègrent pas de paramètres biologiques ni thérapeutiques spécifiques de certains types de cancer, tel que les récepteurs hormonaux ou un traitement par trastuzumab en cas de surexpression/amplification de HER2 dans les MC de CS. Ils ne permettent souvent pas une intégration du caractère « de bon pronostic » de certains sous-groupes de patientes. Certains scores spécifiques, notamment pour les MC de CS, ont donc été développés afin d'appréhender au mieux cette hétérogénéité.

Sept classifications pronostiques ont été proposées dans le cas spécifique des métastases cérébrales de CS (**Tableaux 3a, b et 4**) (5,78,84). L'intérêt de ces classifications est de différencier, les patientes de pronostic favorable, pour lesquelles le contrôle de la maladie cérébrale est un réel enjeu, ou de pronostic défavorable, pour lesquelles seul un traitement symptomatique est préférable.

A partir de plus de 4000 patients, Sperduto et al. ont réanalysé le score GPA. Sans changer les différentes classes pronostiques, les facteurs pronostiques permettant d'atteindre ce score ont été adaptés en fonction du type de cancer primitif : sein, mélanome, cancer bronchique à petites cellules (CBPC), CBNPC, cancer du rein, cancer digestif. Une actualisation récente de cette base de données, multi-institutionnelle et rétrospective (n=3940 patients, 1985 à 2007) a permis de mettre en évidence les différents facteurs pronostiques spécifiques de chaque type de primitif, dans le but de définir des **diagnosis specific GPA scores** (73). Dans cette étude, les facteurs pronostiques étaient différents en fonction du type de cancer primitif : le KPS, l'âge, la présence de métastases extracérébrales et le nombre de MC pour les cancers broncho-pulmonaires ; le KPS et l'âge pour les mélanomes et les cancers du rein ; le phénotype IHC, le KPS et l'âge pour les CS. Pour les cancers digestifs, seul le KPS était un facteur pronostique. Ces différents scores pronostiques spécifiques du cancer primitif permettaient d'isoler différents sous-groupes de patients de pronostics différents. Les médianes de survie après diagnostic de MC variaient, quant à elle en fonction de l'histologie du cancer spécifique, avec des médianes de 7 mois pour les patients présentant des MC de CBNPC (Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules), 4.9 mois pour ceux ayant des MC de CBPC, 6.7 mois pour les mélanomes, 9.6 mois pour les cancers du rein, 13.8 mois pour les CS et 5.3 mois pour les MC de cancers digestifs (8).

Sperduto et al. ont également proposé un score spécifique (**Breast-GPA**) pour les MC de CS, intégrant le statut des RH et de HER2, à partir de bases de données rétrospectives de 400 patientes. Les facteurs pronostiques indépendants étaient le KPS, le statut HER2, la présence de RH et l'interaction entre HER2 et le statut des RH. Les médianes de survie étaient de 3.4, 7.7, 15.1 et 25.3 mois pour les scores GPA de 0 à 1, de 1.5 à 2, 2.5 à 3 et de 3.5 à 4 respectivement (p< 0.0001) ( **Tableau**

5). La présence de RH améliorait la médiane de survie, passant de 6.4 à 9.7 mois parmi les patientes HER2 -, et de 17.9 à 20.7 mois chez les patientes HER 2 +.

**Antoni et al.** ont démontré sur une série de 382 patients que les facteurs pronostiques indépendants variaient selon la tumeur primitive. Cependant, le GPA conservait toute sa puissance pronostique dans cette série. Ces auteurs proposaient de prendre en compte le caractère triple négatif dans le score GPA spécifiques aux patientes atteintes d'un CS (84).

**Le Scodan et al.** (76) ont publié un score pronostique à partir de 130 patientes présentant des MC de CS traitées par IET, en intégrant les différents sous-types IHC et les traitements spécifiques comme le trastuzumab. Les différents facteurs pronostiques isolés par la méthode du RPA était le KPS, l'âge, le traitement par trastuzumab en cas de CS surexprimant HER2, un phénotype triple négatif, le grade SBR, le taux de LDH sanguin et le nombre de lymphocytes au diagnostic de MC. Ces paramètres permettaient d'isoler trois groupes pronostiques de patientes :

- Les patientes de meilleur pronostic, présentant un CS surexprimant HER2 et traité par trastuzumab, avec une médiane de survie de 19.5 mois
- Les patientes de plus mauvais pronostic, non traitées par trastuzumab et présentant soit une lymphopénie (<700/ $\mu$ L) au moment du diagnostic, soit un KPS <70 et un âge >50 ans, soit un KPS >70 et un phénotype triple négatif, avec une médiane de survie de 3.5 mois ;
- Les autres patientes avaient une médiane de survie de 12.5 mois.

En résumé, il apparaît i) que le performance status, évalué par le KPS, est le facteur pronostique le plus fréquemment retrouvé, ii) que les facteurs pronostiques comme les médianes de survie diffèrent en fonction de l'origine du cancer primitif et iii) que les différents phénotypes tumoraux apparaissent comme pronostiques pour les CS.

Ces classifications pronostiques spécifiques au CS ont fait l'objet d'une validation sur une série indépendante par deux équipes. Les résultats soulignent la nécessité d'ajustements de ces index pronostiques (85)(86). Notons que les facteurs pronostiques isolés dans ces analyses multifactorielles concernent essentiellement le statut de la maladie extra-cérébrale (reflété par le KPS, l'intervalle libre et la lymphopénie). Le meilleur pronostic des MC exprimant HER2 est souvent attribué à un meilleur contrôle de la maladie extra-cérébrale par les traitements anti-HER2 aujourd'hui disponibles (87). La moitié des patientes atteintes de MC surexprimant HER2 décèdent du fait des complications de leurs MC (88), ce qui souligne la nécessité d'envisager un traitement optimal de la maladie cérébrale si les autres facteurs et en particulier le KPS sont favorables.

Les médianes de survie varient de 3 à 25 mois à partir du diagnostic de MC :

- 7,3 mois pour les cohortes triples négatives
- 17,9 mois pour les cohortes HER2 +et RH-
- 10 mois pour les cohortes HER2- RH+
- 22,9 mois pour les cohortes HER2+ et RH+ (89).

Enfin, aucun score pronostique ne permet actuellement de conclure qu'un sous-groupe de patientes considérées comme de mauvais pronostique ne bénéficierait pas d'un traitement spécifique et notamment d'une IET.

**Tableau 3a** Classifications pronostiques des MC dans le CS (11)

Étude	Nombre de patients	Facteur pronostique	Traitement (%)	Classification (médiane de survie)			
				I	II	III	IV
Claude et al. [15]	120	Indice de Karnofsky <sup>a</sup> Lymphopénie <sup>b</sup>	Radiothérapie panencéphalique (87) Chirurgie + radiothérapie panencéphalique (5) Chirurgie + chimioradiothérapie concomitante (1) Chimioradiothérapie concomitante (7)	0-1 facteur de mauvais pronostic (7 ms)	2 facteurs de mauvais pronostic (2 ms)		
Park et al. [16]	125	Indice de Karnofsky <sup>a</sup> HER2 amplifié Traitement systémique = 0	Radiothérapie panencéphalique/S/radiochirurgie stéréotaxique (37) Traitements locaux combinés (10) Traitement local + traitement systémique (35) Traitements locaux combinés + traitement systémique (19)	0 facteur de mauvais pronostic (49,4 ms)	1 facteur de mauvais pronostic (10,6 ms)	2 facteurs de mauvais pronostic (4,4 ms)	3 facteurs de mauvais pronostic (2,2 ms)
Nieder et al. [17]	83	Indice de Karnofsky < 70 (2 points) Métastases extracérébrales (1 point) Nombre de métastases cérébrales (> 1) (1 point) ID < 38 mo (1 point)	Radiothérapie panencéphalique (83) Chirurgie + radiothérapie panencéphalique (10) Radiochirurgie stéréotaxique + radiothérapie panencéphalique (7)	Score = 1 (16 ms)	Score = 2 (5,5 ms)	Score = 3 (3,6 ms)	Score = 4-5 (2,7 ms)
Sperduto et al. [3]	400	Indice de Karnofsky <sup>d</sup> Sous-type <sup>e</sup> Âge <sup>f</sup>	Radiothérapie panencéphalique (NR) Radiothérapie panencéphalique + radiochirurgie stéréotaxique (NR) Chirurgie + radiothérapie panencéphalique (NR) Chirurgie + radiochirurgie stéréotaxique + Radiothérapie panencéphalique (NR) Radiochirurgie stéréotaxique (NR) Chirurgie + radiochirurgie stéréotaxique (NR)	Score = 3,5-4 (25,3 ms)	Score = 2,5-3 (15,1 ms)	Score = 1,5-2 (7,7 ms)	Score = 0,5-1 (3,4 ms)

**Tableau 3b** Classifications pronostiques des MC dans le CS (11)

Étude	Nombre de patients	Facteur pronostique	Traitement (%)	Classification (médiane de survie)			
				I	II	III	IV
Niwińska et Murawska   16	441	Indice de Karnofsky	Radiothérapie panencéphalique (81) Chirurgie + radiothérapie panencéphalique (17) Pas d'irradiation (2) + traitement systémique (70)	Indice de Karnofsky = 100 1-2 métastases cérébrales Métastases extracérébrales contrôlées (29 ms)	Les autres (9 ms)	Indice de Karnofsky ≤ 50 (2,4 ms)	—
Le Scodan et al.   19	130	HER2 + /T+ Lymphopénie Indice de Karnofsky Âge Tumeurs triple négatives	Radiothérapie panencéphalique (100)	HER2 + /T+ (19,53 ms)	Les autres (12,49 ms)	T et : - Lymphopénie ou - Indice de Karnofsky <70 et âge >50ans ou - Indice de Karnofsky ≥70 et tumeurs triple négatives (3,52 ms)	—
Antoni et al.   21	93	Âge <sup>d</sup> Indice de Karnofsky <sup>e</sup> Sous-type basal <sup>f</sup> Nombre de métastases extracérébrales ≥ 2 <sup>g</sup> Nombre métastases cérébrales > 3 <sup>h</sup> Contrôle de la maladie primitive <sup>i</sup>	Radiothérapie panencéphalique (85) Chirurgie + radiothérapie pan-encéphalique (15)	Score = 4,5-5 (26,3 ms)	Score = 3-3,5 (9,5 ms)	T et : - Lymphopénie ou - Indice de Karnofsky <70 et ≥50ans ou - Indice de Karnofsky ≥70 et tumeurs triple négatives (3,52 ms) Score = 0-2,5 (4,1 ms)	—

HER2 : human epidermal growth factor receptor 2 ; ID : intervalle entre le diagnostic du cancer du sein et celui de métastases cérébrales.

<sup>d</sup> Indice de Karnofsky < 70.

<sup>e</sup> Lymphopénie = taux de lymphocytes ≤ 0,7 × 10<sup>9</sup>.

<sup>f</sup> Indice de Karnofsky ≤ 70.

<sup>g</sup> Indice de Karnofsky ≤ 50 (0 point), 60 (0,5 point), 70-80 (1 point), 90-100 (1,5 points) ; sous-type : basal (0 point), luminal A (1 point), HER2 (1,5 points), luminal B (2 points) ; âge : ≥ 60 ans (0 point), < 60 ans (0,5 point).

<sup>h</sup> Indice de Karnofsky < 70 (0 point), 70-80 (0,5 point), 90-100 (1 point).

<sup>i</sup> Oui (0 point), non (1 point).

<sup>j</sup> Oui (0 point), non (1 point).

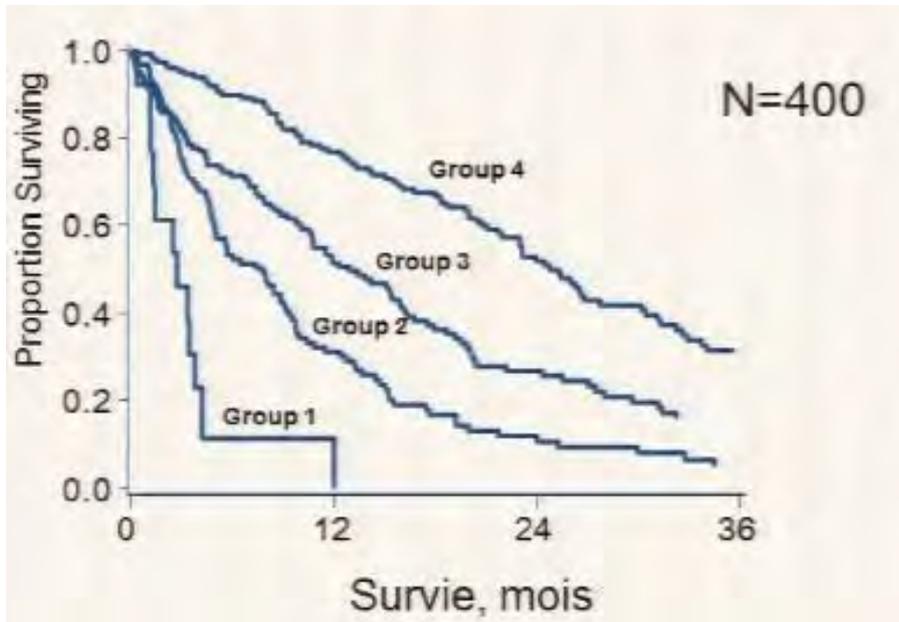
<sup>k</sup> Oui (0 point), non (1 point).

<sup>l</sup> Non (0 point), oui (0,5 point).

**Tableau 4** Classifications pronostiques des MC dans le CS (8)

<b>A: Clinical parameters used for 5 prognostic indexes (RPA, GPA, BS-BM, Breast RPA, and Breast GPA).</b>					
<b>RPA</b>					
Class 1	Age <65 y, KPS ≥ 70, controlled primary tumor, no extracranial metastases				
Class 2	All patients not in Class I or III				
Class 3	KPS < 70				
<b>GPA</b>					
	0	0,5	1		
Age	> 60	50-59	<50		
KPS	<70	70-80	90-100		
Number of BM	> 3	2-3	1		
Extracranial metastases	Yes	-	No		
<b>BS-BM</b>					
	0		1		
KPS	50-70		80-100		
Control of primary tumor	No		Yes		
Extracranial metastases	Yes		No		
<b>Breast RPA</b>					
Class 1	1-2 brain metastases and extracranial disease absent or controlled and KPS 100				
Class 2	All patients not in Class I or III				
Class 3	Multiple brain metastases and KPS ≤ 60				
<b>Breast GPA</b>					
	0	0,5	1	1,5	2
Age	≥ 60	<60			
KPS	≤ 50	60	70-80	90-100	
Genetic subtype	Basal		Luminal A	HER2	Luminal B
<b>B: Clinico-biological parameters used for the P1PS and Le Scodan's prognostic indexes.</b>					
<b>P1PS</b>					
	0		1		
Sites of metastases	0-2		>2		
Serum LDH	<ULN		≥ULN		
Albumin, g/L	≥35		<35		
<b>Le Scodan Score</b>					
Class I	HER2+ tumors treated with trastuzumab				
Class II	All patients not in Class I or III				
Class III	Tumors not treated with trastuzumab and: lymphopenia at BM diagnosis or KPS < 70 and ≥ 50 years old at BM diagnosis or KPS ≥ 70 and triple negative tumors				
<i>RPA, Recursive Partitioning Analysis, GPA, Graded Partitioning Analysis, BS-BM, Basic Score for Brain Metastases, BM, Brain Metastases, P1PS, phase 1 prognostic score, KPS, Karnofsky Performance Status, BM, Brain Metastases, LDH, Lactate Dehydrogenase, ULN, Upper Limit of Normal.</i>					

**Tableau 5** Survie globale des patientes MC+ atteintes de CS fonction du score pronostique Breast-GPA (78)



Factor	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
KPS	≤ 50	60	70-80	90-100	-
Tumor Subtype	Basal		Luminal A	HER2+ and ER-	HER2+ and ER+
Age	≥ 60	< 60	-	-	-

## **6. Prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein avec métastases cérébrales**

---

Le traitement des MC de CS est multi-disciplinaire. Il fait appel à la neuro-chirurgie, aux rayonnements ionisants délivrés de manière conventionnelle ou en condition stéréotaxique ainsi qu'aux traitements systémiques anti-tumoraux (cytotoxiques et/ou thérapies ciblées), seuls ou en association. Le choix thérapeutique est idéalement discuté en réunion de concertation multidisciplinaire dédiée à la neuro-oncologie et tient compte de l'objectif du traitement.

### 6-1 Traitements symptomatiques

#### 6-1-1 Traitement de l'HTIC

L'œdème cérébral des MC est un œdème vasogénique secondaire à une augmentation de la perméabilité vasculaire médiée notamment par le VEGF et les leucotriènes. Dans les cellules tumorales et dans le stroma, la production de VEGF est accrue. En dehors de la radiothérapie, le traitement médical essentiel reste la corticothérapie. Il convient de s'efforcer à diminuer les doses afin de limiter les complications (pneumocystose, myopathie, syndrome de privation) (19).

#### 6-1-2 Prévention des crises comitiales

L'utilisation des médicaments antiépileptiques doit être réservée aux patientes symptomatiques. Son indication préventive à un intérêt après résection chirurgicale. La prévention primaire par antiépileptique chez les patientes avec des tumeurs cérébrales primitives et métastatiques doit être abandonnée (90)(91). Si un traitement antiépileptique est indiqué, les antiépileptiques non inducteurs sont recommandés afin de minimiser les interactions médicamenteuses (Levetiracétam Kepra®, lamotrigine Lamictal®, valproate Dépakine®) (19).

### 6-2 Traitements spécifiques

La chirurgie et la radiothérapie en condition stéréotaxique (RS) sont les 2 piliers du traitement des patientes oligométastatiques sur le plan cérébral. La place de l'IET doit être systématiquement discutée, car elle reste une référence pour le contrôle local et le traitement symptomatique, même si elle est aujourd'hui remise en question devant l'absence de gain en survie et le risque de détérioration cognitive (92)(93).

## 6-2-1 Traitements focaux

### 6-2-1-1 Chirurgie

Toute lésion accessible chirurgicalement dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisante, permettant une exérèse radicale avec une marge de sécurité peut relever d'une indication chirurgicale (94). Pour des lésions dont la situation nécessiterait de sacrifier, lors de l'accès chirurgical, une connectivité essentielle au fonctionnement cérébral, la chirurgie doit être récusée, afin de conserver la qualité de vie de la patiente. Il n'existe pas pour le moment d'outil permettant de standardiser la notion d'opérabilité fonctionnelle d'une MC et actuellement, seul un neuro-chirurgien spécialisé dans les lésions intra-parenchymateuses (donc ayant une bonne connaissance de l'anatomie fonctionnelle cérébrale) peut être à même de récuser la chirurgie. Dans toutes les autres situations, les deux options – chirurgie et RS – seront à discuter au cas par cas.

#### *Situation curative*

L'objectif est de traiter radicalement l'ensemble des localisations du patient (primitif, MC et autres localisations secondaires), quelques soient leur nombre. Dans l'optique de pouvoir prendre une marge satisfaisante, la chirurgie en condition éveillée peut être discutée pour des lésions en zone éloquente (95).

Dans les rares situations, où il existe une lésion unique au niveau du SNC sans métastase extra cérébrale, la chirurgie permet d'avoir une preuve histologique qui dans ce contexte s'impose.

#### *Situation palliative*

L'objectif est ici de maintenir la qualité de vie du patient et de lui donner la possibilité de recevoir d'autres lignes de traitement. L'indication opératoire pourra porter soit sur une lésion dont l'effet de masse entraîne un déficit, que l'on espère pouvoir améliorer par la chirurgie, soit sur une lésion menaçante pour le pronostic vital, soit pour une localisation de volume ou de structure faisant craindre une action limitée des autres traitements disponibles et utilisés seuls. Une dérivation ventriculopéritonéale ou ventriculocysternostomie en cas d'hydrocéphalie doit être discutée.

#### *Technique opératoire*

L'utilisation d'outils de repérages tridimensionnels (neuronavigation, échographie...) est recommandée. Il faut insister sur la nécessité, dans la mesure du possible, de pratiquer une exérèse en bloc (en particulier, pour les lésions de moins

de 10 cc, soit moins de 2,7 cm de diamètre), sans utilisation du cavitron, afin de limiter les risques de récidives locales et lepto-méningées (96)(97).

### *Évaluation postopératoire*

Il est recommandé d'évaluer la qualité de l'exérèse chirurgicale par des biopsies (>6) sur les berges de l'exérèse et la réalisation d'une IRM dans les 48 h postopératoires (afin de s'assurer du caractère macroscopiquement complet de l'exérèse), ou à défaut ou en cas d'inaccessibilité à l'IRM dans ce délai de 48 heures, un scanner cérébral sans et avec injection.

### 6-2-1-2 Radiothérapie en condition stéréotaxique

Il s'agit d'une technique d'irradiation de haute précision (précision minimale : 1 mm) permettant de délivrer de fortes doses par fraction, au sein du tissu tumoral, avec un important gradient de dose, afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique. La concentration de la dose est permise par l'utilisation de multiples faisceaux de photons. La précision extrême de cette technique suppose un système de contention optimal du patient et l'utilisation d'une imagerie embarquée à chaque séance afin de vérifier le bon repositionnement du patient.

La précision du positionnement et la haute reproductibilité d'une séance à l'autre permettent de diminuer les marges habituellement prises pour assurer la bonne couverture du volume-cible. Les limites de la RS sont : la taille de la MC > 3 cm, le nombre de MC de 1 à 3 maximum, le KPS >70, l'évolutivité extracérébrale.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être délivrée :

- en 1 fraction unique, définissant ainsi la radiothérapie monofractionnée en condition stéréotaxique (RMCS) appelée « radiochirurgie »
- en plusieurs fractions (2 à 10), définissant ainsi la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (RHCS).

Le terme radiothérapie stéréotaxique monofractionnée ou radiochirurgie n'est pas réservé à un type de matériel. La radiothérapie peut être délivrée en condition stéréotaxique par :

- photons X sur un accélérateur linéaire équipé (Novalis<sup>®</sup>, Varian...)
- photons X sur un accélérateur dédié et robotisé (Cyberknife<sup>®</sup>)
- photons gamma par sources fixes (Gammaknife<sup>®</sup>).

L'utilité de la chirurgie des MC toutes tumeurs solides confondues en terme de survie globale (SG) a été démontrée dans des essais randomisés en 1990 (98) puis en 1993 (99). Patchell et al ont réalisé une étude prospective sur 48 patients ayant une MC unique (3 patientes atteintes de CS), avec 2 bras : l'un associant chirurgie et

IET et l'autre biopsie chirurgicale et IET. La récurrence locale était moins fréquente dans le groupe chirurgical que dans le groupe IET seule (20 contre 52 %; p 0.02). La médiane de SG était significativement plus longue dans le groupe chirurgical que dans le groupe IET seule (40 contre 15 semaines; p 0.01). Au début des années 2000, l'engouement pour la RS va faire nettement diminuer les indications chirurgicales. Il n'existe cependant aucune étude solide randomisée comparant la chirurgie à la RS (100) (**Tableau 6**).

**Tableau 6** Essais contrôlés randomisés évaluant l'impact sur la SG des traitements chirurgicaux (chirurgie et RS) des MC dans le CS (101)

Essais	Type d'essai	Bras	Survie Globale	Récidive locale ou Progression
Patchell et al 1990	Contrôlé randomisé	Chirurgie + IET	40 semaines	43%
		IET 23	15 semaines	8%
Vecht et al 1993	Contrôlé randomisé	Chirurgie + IET	43 semaines	NR
		IET	26 semaines	
Patchell et al 1998	Contrôlé randomisé	Chirurgie	43 semaines	46%
		Chirurgie + IET	48 semaines	10%
Muacecic et al 2008	Contrôlé randomisé	RS	10.3 mois	
		Chirurgie + IET	9.5 mois	
Kocher et al 2011	Phase III	Chirurgie + IET	10.9	27% à 2 ans
		RS+IET		19% à 2 ans
		Chirurgie	10.7	59% à 2 ans
		RS		31% à 2 ans
Roos et al	Contrôlé randomisé	RS+IET Chirurgie+IET	6.2 mois 2.8 mois	

RS : Radiochirurgie en condition stéréotaxique, IET : Irradiation encéphalique *in toto*.

## 6-2-2 L'irradiation cérébrale *in toto*

L'impact positif de l'IET sur la SG et sur l'amélioration fonctionnelle dans la prise en charge des MC a été clairement établi (92,102–104). Malgré l'absence de démonstration de la supériorité des schémas modifiés, 3 schémas sont retenus selon le RTOG :

- 37,5 Gy en 15 fractions sur 3 semaines (schéma optimisé pour le risque de complications tardives)
- 30 Gy en 10 fractions sur 2 semaines (schéma classique)
- 20 Gy en 5 fractions sur 1 semaine (schéma type RT palliative).

L'écueil de l'IET reste le problème de la toxicité neurocognitive à long terme. La toxicité neurocognitive radio-induite entre en compétition avec le déclin neurocognitif potentiel d'une récurrence cérébrale, survenant souvent plus précocement que celui induit par l'IET. Des stratégies de radiothérapie délivrée avec modulation d'intensité cérébrale, dans le but de limiter sa toxicité (notamment avec protection hippocampique), ou l'utilisation de neuroprotecteurs comme la mémantine sont en cours. L'essai de phase II, du RTOG 0933, évaluant l'épargne hippocampique a montré une diminution en termes de dégradation cognitive chez les patients qui avaient eu une irradiation avec protection des hippocampes (105). En France, un PHRC évaluant l'épargne hippocampique lors de la réalisation d'une IET pour des patientes porteuses d'une métastase unique opérée d'un CS est initié (PHRC1147, PHiTON).

## 6-3 Traitements systémiques

Longtemps réputés inefficaces du fait de l'obstacle représenté par la BHE, les traitements systémiques ont connu un regain d'intérêt avec l'apparition dans l'arsenal thérapeutique du CS, de molécules lipophiles de faibles poids moléculaires, dont le lapatinib, pour les patientes atteintes de tumeur surexprimant/amplifiant HER2. Bien que des taux de réponse similaires aient été obtenus dans l'encéphale et, en dehors, avec certaines molécules de chimiothérapie et de thérapies ciblées, des études *in vivo* ont montré une grande hétérogénéité de distribution des molécules quelles qu'elles soient, avec seulement 10% des MC imprégnées à une dose thérapeutique au sein d'un même individu (106).

Un traitement systémique au moment de la survenue des MC améliore le pronostic, y compris dans le cas de MC solitaire (107). Un traitement systémique seul est envisageable pour des MC multiples asymptomatiques (avec contrôle cérébral tous les trois mois ou à l'apparition de symptômes), surtout s'il existe une maladie progressive en dehors de l'encéphale (**Tableau 7**).

### 6-3-1 Tumeur primitive RH+ HER2-

Aucun consensus n'existe quant à la stratégie de traitement idéal pour les MC de CS RH+ et HER2-, mais le traitement systémique semble augmenter la SG. Dans une étude rétrospective de plus de 135 patientes avec des MC de CS RH+ et HER2-, 88.8% d'entre-elles ont reçu une thérapie locale (IET, chirurgie ou RS), 56.7 % une chimiothérapie (essentiellement des taxanes) et 30.6 % une hormonothérapie (essentiellement des anti-aromatase). Les traitements systémiques (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) prolongent la SG (14.3 contre 7.1 mois,  $p = 0.03$ ) (107). Ces données ont été récemment confirmées dans une étude prospective, incluant 420 patientes avec des MC de CS RH+ et HER2- dans laquelle la SG des patientes traitées par chimiothérapie et/ou hormonothérapie après IET était augmenté de 9 mois (108).

L'évaluation des RH est un facteur prédictif important pour la réponse des MC à l'hormonothérapie. Les MC du CS montrent fréquemment des modifications d'expression des RH comparés à la tumeur primitive. La perte de la positivité des RH des MC est plus fréquente que son gain (54). Le tamoxifène et l'acétate de megestrol sont actifs contre les MC (109). Le tamoxifène et ses métabolites sont à hautes concentrations dans le SNC jusqu'à 46 fois plus dans le tissu cérébral que dans le sérum (110). Bien qu'il n'y ait aucune donnée quant à la concentration d'inhibiteurs des aromatasés dans le tissu cérébral, des réponses avec le letrozole et l'anastrozole ont été rapportées (111).

### 6-3-2 Tumeur primitive triple négative

Le traitement systémique des tumeurs triples négatives est limité à la chimiothérapie. Jusqu'ici, il n'y a pas d'essai incluant spécifiquement des patientes avec des MC de CS triple négatif. Il semble essentiel de développer ce type d'étude avec une chimiothérapie seule ou en association avec des nouvelles thérapies ciblées comme des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs de tyrosine kinases d'EGFR, de VEGFR, de PI3K. Le taux de réponse des MC à la chimiothérapie, chez les patientes qui n'ont pas été lourdement prétraitées, est généralement semblable à ceux des tumeurs primitives. La BHE limite le passage des grandes molécules hydrophiles au site des MC. De plus, la glycoprotéine P, pompe à efflux, est fortement exprimée par l'endothélium cérébral et entraîne l'efflux des anthracyclines, des taxanes et des alcaloïdes. Les données de pharmacocinétique concernant la pénétrance des médicaments dans la BHE tendent à sous-estimer la concentration de médicament livré à la tumeur (112).

Les données cliniques soutenant l'efficacité de certaines chimiothérapies pour les MC sont limitées principalement à plusieurs essais de phase II, effectués souvent dans des populations de patientes déjà lourdement prétraitées et non spécifiques

des tumeurs du sein triples négatives. Pour la plupart des agents actuellement utilisés, aucune donnée de phase III n'est encore disponible.

L'association de Cisplatine et d'Etoposide a montré une activité dans deux études de phase II (113) tandis que l'association du Carboplatine et de la Lomustine a montré un taux de réponse de 34%. Oberhoff et al (114) ont rapporté un taux de réponse de 37% chez 24 femmes traitées avec du Topotecan (1.5 mg/m<sup>2</sup> quotidiennement pendant 5 jours toutes les 3 semaines) alors que Lorusso et al (115) n'ont constaté aucune réponse avec le même schéma. Le Temozolomide qui pénètre au travers de la BHE n'a malheureusement aucune activité dans le traitement des MC du CS comme agent seul (116) ou en association avec la vinorelbine (117). Un taux de réponse modeste a été rapporté pour le Temozolomide en association avec le Cisplatine ou la Capecitabine dans une étude de phase II, reflétant l'activité du Cisplatine et/ou de la Capecitabine (116)(118).

Quelques essais suggèrent une activité de la capecitabine sur les MC du CS (119). Des études plus importantes sont en cours afin d'établir son rôle potentiel comme un agent seul ou en association avec d'autres modalités de traitement.

Le Méthotrexate est actif dans le CS et a une bonne pénétration de la BHE à de hautes doses (120). Cependant, sa toxicité à type de leucoencéphalopathie, particulièrement après IET limite son utilisation.

Le Gefitinib n'a pas démontré d'efficacité dans les MC du CS (étude de phase II multicentrique) (121).

Des données récentes suggèrent que le Bevacizumab (anti-VEGF) est efficace sur les MC du CS (122). Longtemps exclus des études cliniques en raison d'un potentiel risque d'hémorragie cérébrale, ce traitement semble actuellement possible pour les patientes avec MC sans majorer le risque d'hémorragie cérébrale (123). Quelques cas de réponses prolongées au Bévazicimab avaient initialement été rapportés (122). Un essai de phase II a été présenté à l'ASCO 2013, confirmant l'intérêt de l'association bévacizumab + carboplatine dans les MC de CS (124). Un essai contrôlé randomisé de phase I (REBECA I) a combiné l'association de l'IET (initiée à J15 pour 30 Gy/10fr/2 semaines) +/- Bevacizimab (15 mg/kg x 3 at J1, J15, J29) afin d'explorer une éventuelle synergie sur les MC (toutes tumeurs solides confondues). Les résultats préliminaires, présentés à l'ASCO 2014, sont intéressants en termes d'efficacité et invite à conduire une phase II randomisée.

Le Sunitinib et le Sorafenib, inhibiteurs tyrosine kinase, non spécifiques du récepteur VEGF, peuvent probablement pénétrer dans la BHE. Le Sorafenib réduit significativement l'incidence de MC (125) et des essais sont actuellement en cours de développement afin d'analyser son efficacité thérapeutique sur les MC.

**Tableau 7** Essais de phase II évaluant les traitements systémiques des MC du CS

<b>Essais</b>	<b>Chimiothérapie</b>	<b>Perméabilité BHE</b>	<b>N</b>	<b>OR%</b>
Rosner et al 1986	Endoxan+5FU+/- MTX	oui	87	53%
Boogerd et al 1992	CMF CAF	limitée limitée	22	59%
Franciosi et al	CDDP+ VP16	Limitée oui	56	38%
Trudeau et al 2006	Temozolomide	oui	18	0%
Rivera et al 2006	Temozolomide+ capecitabine	oui limitée	24	18%
Ekenel et al 2007	capecitabine	limitée	7	>50%

*5FU* 5-fluorouracile, *CMF* cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile, *CA* cyclophosphamide et doxorubicine, *CAF* cyclophosphamide, doxorubicine, et 5-fluorouracile, *CDDP* cisplatine, *SG* survie globale, *VP-16* étoposide, *RO* réponse objective

## 6-3-3 Tumeur primitive HER2+

### 6-3-3-1 Apport du Trastuzumab et du Lapatinib

D'après plusieurs études rétrospectives, le Trastuzumab (HERCEPTIN®) est associé de manière significative à une augmentation de la SG et à une augmentation du délai d'apparition des MC chez les patientes avec des tumeurs HER2+ (15)(6)(126) (**Tableau 8**).

Il a été mis en évidence qu'un tiers des patientes porteuses d'un CS métastatique recevant du Trastuzumab développeront au moins une MC (15)(54) (sachant que 50% de ces MC sont diagnostiquées chez des patientes dont la maladie extracérébrale est contrôlée). Une des explications possibles de l'incidence accrue de MC dans cette population peut être que le Trastuzumab est une grande molécule ne pouvant traverser la BHE. Néanmoins, le Trastuzumab pourrait pénétrer la BHE notamment si elle est altérée par la radiothérapie ou par la tumeur elle-même (127). L'association du Trastuzumab à un traitement local a montré une augmentation de la SG (15)(108)(6)(126).

Le Lapatinib (TYVERB®), molécule de petit poids moléculaire administrée par voie orale et inhibant de façon réversible les domaines tyrosines-kinases de HER1 et HER2, a montré une activité prometteuse contre les MC dans plusieurs études cliniques (126)(128)(129). Du fait de son petit poids moléculaire, une bonne pénétration intracérébrale était attendue mais les mécanismes inhérents au passage de la BHE sont complexes, impliquant en particulier les protéines de transport de la famille ABC comportant les protéines P-gp, MRP et BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) (130). Une étude clinique de phase III, randomisée et multicentrique, comparant l'association Lapatinib + Capecitabine à la Capécitabine seule, a révélée la moindre fréquence d'apparition des MC dans le bras bithérapie. La survenue de MC était en effet, de 6% dans le bras Capecitabine seule contre 2 % dans le bras Lapatinib + Capecitabine ( $p = 0.045$ ) (131). Toutefois, selon l'étude CEREBEL, étude de phase III comparant un traitement à base de Trastuzumab + Capécitabine versus Lapatinib + Capécitabine chez des patientes indemnes de MC à l'inclusion, il n'y a aucune différence entre les 2 bras de traitements sur l'incidence de survenue des MC (60).

Métro et al. ont montré que l'association séquentielle de Trastuzumab et de Lapatinib-Capecitabine augmentait la SG comparée aux patientes traitées par Trastuzumab seul (27.9 contre 16.7 mois;  $p = 0.01$ ) avec 31.8 % de réponses (132). Selon une approche similaire, dans une autre étude rétrospective et monocentrique de plus de 80 patientes, Bartsch et al. (126) ont rapporté que l'utilisation de Trastuzumab et de Lapatinib, séquentiellement ou simultanément, avec ou sans

chimiothérapie, était associée à une réduction de 72% du risque de décès comparée au Trastuzumab seul ( $p = 0.012$ ).

Deux essais de phase II ont étudié l'efficacité du Lapatinib en monothérapie chez des patientes présentant des MC, précédemment traitées par Trastuzumab et IET. Ces deux essais ont rapporté une réduction volumétrique des MC (128)(133) (respectivement 162 patientes dont 34 patientes MC+, OR 21% ;95% CI: [9-39] et 241 patientes, 21% des patientes ont une réponse volumétrique > 20%).

Une autre étude de phase II randomisée a comparé l'association Lapatinib-Capécitabine *versus* Lapatinib-Topotecan. L'étude a été fermée pour cause de toxicité inacceptable dans le bras Topotecan, mais a rapporté un taux de réponse de 38% dans le bras Lapatinib-Capécitabine (134).

L'étude française LANDSCAPE évaluait l'association Lapatinib-Capécitabine chez 48 patientes MC+ atteintes d'un CS avant toute IET. Les résultats ont montré d'une part une réponse volumétrique chez 66% des patientes et d'autre part que cette association permettait de différer l'IET de plus de 8 mois (129).

L'essai de Blackwell et al. (135) évaluant l'association Lapatinib-Trastuzumab par rapport au Lapatinib seul met en évidence que, chez des patientes ayant reçu préalablement plusieurs lignes de chimiothérapie pour leur maladie métastatique, le Lapatinib seul est actif mais l'association Lapatinib-Trastuzumab améliore significativement i) la survie sans progression par rapport au Lapatinib seul (HR : 0,73 ; IC95 : 0,57-0,93 ;  $p = 0,008$ ) et ii) la SG par rapport à la monothérapie (14 mois versus 9,5 mois ;  $p = 0,026$ ). L'analyse en sous-groupe a mis en évidence que le bénéfice du double blocage porte sur le sous-groupe HER2+ RH- et non pas sur le groupe HER2+ RH+. L'impact sur les MC n'a pas été rapporté.

Le Trastuzumab ou le Lapatinib administrés simultanément avec l'IET à visée radiosensibilisante ont été étudiés et ont rapporté un taux de réponse d'environ 70% (136)(137).

L'analyse à venir des études multicentriques, randomisées, internationales évaluant l'intérêt d'un double blocage anti-HER2 (chimiothérapie séquentielle + Trastuzumab +/- Lapatinib) en néoadjuvant (NEOALTTO) et en adjuvant (ALTTO) sont en attente. Nous verrons si le double blocage réduit ou retarde significativement le risque d'apparition de métastases, en particulier cérébrale.

En conclusion, plusieurs études rétrospectives ont retrouvé un bénéfice en survie lorsqu'un traitement anti-HER2 était instauré ou poursuivi au moment du diagnostic de MC (8 à 25 mois contre 2 à 9 mois sans thérapeutique ciblée) (138). L'association Lapatinib-Capécitabine est considéré par de nombreuses équipes,

comme le traitement médical optimal, en termes d'efficacité des patientes présentant un CS HER2+ avec MC.

**Tableau 8** : Efficacité des anti-HER2 sur les MC dans le CS (19)

	<b>N</b>	<b>Essai</b>	<b>Traitement</b>	<b>RO (%)</b>	<b>SG (m)</b>	<b>p</b>
Park (6)	29	Retrospective	With TTZ	NR	13.6	<0.001
	39		Without		5.5	
Brufsky(15)	258	Observational, prospective	With TTZ	NR	17.5	<0.001
	119		Without		3.8	
Bartsch (126)	15	Retrospective	TTZ + LPT	NR	Not reached	<0.001
	28		TTZ		13	
	9		CT		9	
	28		No systemic treat		3	
Metro (132)	22	Retrospective	TTZ + LPT + CPT	31.8	27.9	0.01
	23		TTZ	NR	16.7	
Sutherland (133)	34	Phase IV	LPT	21	9	
Lin (134)	240	Phase II	LPT	6	6.4	
	50	Post IET	LPT + CPT	20	NR	
Bachelot (139)	44	Phase II	LPT + CPT	67	17	
		Pre IET				
Lin(134)	22	Phase II Randomisée	LPT + CPT	38	NR	
		Post IET	LPT + TT	0		

TTZ: trastuzumab, CT: chimiothérapie, RO: réponse objective, LPT: lapatinib, CPT: capecitabine, NR: non reporté, TT: topotecan, IET: irradiation encéphalique *in toto*.

### 6-3-3-2 Autres thérapies ciblées

L'impact sur les MC n'est pas encore connu pour l'ensemble des autres thérapies ciblées présentées ci-dessous (**Figure 5**).

#### *Le Pertuzumab*

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur un épitope différent de celui du trastuzumab, empêchant l'hétérodimérisation des récepteurs HER (HER1/HER2 ou HER2/HER3 ou HER2/HER4). L'essai de phase III, CLEOPATRA comparant Docétaxel-Trastuzumab-Pertuzumab à Docétaxel-Trastuzumab-placebo en première ligne métastatique a montré une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale des patientes atteintes de CS (140). En ce qui concerne l'effet du Pertuzumab sur les MC, l'incidence des MC était semblable entre les 2 bras (placebo 12.6 % *versus* pertuzumab 13.7 %). Par contre, les résultats suggèrent que l'association pertuzumab, Trastuzumab et Docetaxel retarde l'apparition des MC comparée à l'association placebo, Trastuzumab et Docetaxel (le temps médian au développement des MC comme premier site de progression de la maladie était de 11.9 mois dans le bras placebo *versus* 15.0 mois dans le bras Pertuzumab, HR=0.58, 95 % CI [0.39-0.85], p=0.0049) (141). L'analyse à venir des études multicentriques, randomisées, internationales évaluant l'intérêt d'un double blocage anti-HER2 (chimiothérapie séquentielle + Trastuzumab +/- Pertuzumab) en néoadjuvant (NEOSPHERE) et en adjuvant (AFHINITY) sont en attente. Là aussi, il sera intéressant de voir l'effet du double blocage sur l'évènement MC.

#### *L'anticorps monoclonal conjugué Trastuzumab-DM1*

L'une des stratégies pour contourner la résistance au Trastuzumab est d'augmenter l'activité de l'anticorps. Le Trastuzumab-MCC-DM1(T-DM1), anticorps monoclonal conjugué, associe cette molécule à un agent cytotoxique, la maytansine (inhibiteur puissant de l'assemblage des microtubules), qui est libérée dans le cytoplasme et permet ainsi une approche cytotoxique plus ciblée, avec moins d'effets secondaires. L'étude de phase III EMILIA comparant T-DM1 *versus* l'association Lapatinib + Capécitabine en deuxième ligne métastatique a montré une augmentation de la survie sans récurrence de 9.6 mois *versus* 6.4 mois, une augmentation de la survie globale de 6 mois (142) et une amélioration de la survie des patientes avec MC dans le bras T-DM1. L'étude TH3RESA comparant T-DM1 *versus* traitement au choix des praticiens en nième lignes métastatiques a montré une augmentation de la survie sans récurrence de 3 mois (HR=0.528 [95% CI, [0.422,0.661], p<0.0001) avec 10% de patientes MC+ incluses (143). L'étude de phase III MARIANNE en première ligne est en cours d'analyse. Cependant, l'effet du T-DM1 sur les MC de CS HER2+ reste parfaitement inconnu à ce jour.

### *Ertumaxomab*

La résistance au trastuzumab peut également être contournée en développant des anticorps ayant un double mécanisme d'action. L'ertumaxomab est un anticorps monoclonal, bispécifique fixant à la fois HER2 et CD3. Des études de phase II sont en cours.

### *Les inhibiteurs de mTOR*

La perte d'activité de PTEN (Phosphatase and TENsin homolog) a été associée à la résistance au Trastuzumab. Les kinases mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) régulent PTEN et sont des médiateurs importants de la signalisation PI3K-AKT. La rapamycine a été le premier inhibiteur de mTOR, mais d'autres analogues (temsirolimus, évérolimus et ridaforolimus) ont été développés pour augmenter sa stabilité et sa solubilité. En monothérapie, son activité est faible. En revanche, en association avec la chimiothérapie (Paclitaxel ou Vinorelbine) et le Trastuzumab, des réponses ont été observées. Des études de phase III sont en cours d'analyse (étude BOLERO 01).

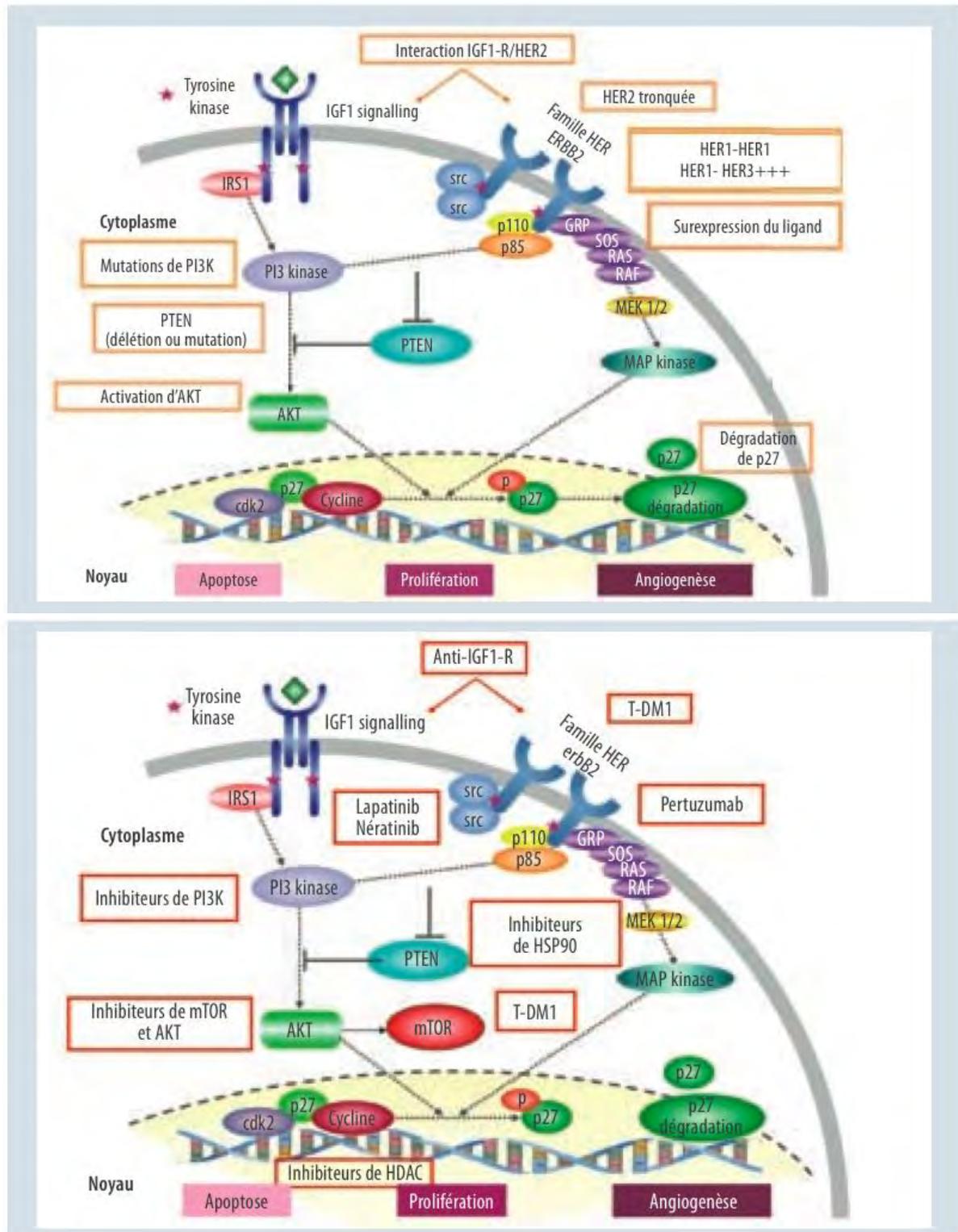
L'étude BOLERO-3, randomisée, en double-aveugle, évaluant l'évérolimus (*versus* placebo) en association au trastuzumab et à la vinorelbine chez des patientes prétraitées ayant un CS localement avancé ou métastatique HER2+ augmente de façon significative mais très modestement (1,2 mois) la survie sans progression. Cette association, qui semble plus efficace dans le sous-groupe des patientes ayant une tumeur n'exprimant pas les récepteurs hormonaux, devra trouver sa place, probablement après le T-DM1, le pertuzumab et le lapatinib.

L'impact des inhibiteurs de m-TOR (de 1<sup>o</sup> génération comme l'évérolimus ou de 2<sup>o</sup> génération) demande à être étudié.

### *Les Inhibiteurs de PI3 kinase*

L'activation de la voie de la PI3 kinase (par perte d'expression de PTEN et/ou mutation de *PI3KCA*) est fréquente (20 à 30 %) dans les cancers du sein HER2+ et pourrait expliquer certains cas de résistance au Trastuzumab. De nombreux inhibiteurs de PI3K sont actuellement en développement précoce. Le BKM 120 est un inhibiteur de PI3K en cours de développement, testé en association avec l'hormonothérapie et avec la chimiothérapie, est capable de traverser la BHE, ce qui pourrait lui conférer une place importante dans les tumeurs HER2+, fortement pénalisées par le risque de métastases cérébrales. L'étude de phase II associant BKM 120-Trastuzumab a concerné 53 patientes progressant rapidement sous Trastuzumab administré pour un cancer du sein métastatique ou localement avancé. Avec une durée moyenne d'administration de 9 semaines, on observe 10 % de réponse objective et 42 % de stabilité (bénéfice clinique : 52 %). Par ailleurs, chez 3 patientes qui présentaient des lésions cérébrales, on observe la stabilisation de ces métastases. Une extension de l'étude est prévue dans cette population. D'autres études cliniques sont en cours évaluant l'effet du BKM120 sur les MC de CS.

**Figure 5.** Mécanismes de résistances au Trastuzumab et nouveaux ciblages thérapeutiques anti-HER2 (144)



## 7. Stratégie thérapeutique

---

L'un des paramètres clé à prendre en compte dans la réflexion thérapeutique est le KPS (**Figure 6**).

### 7-1 KPS inférieur à 70

Notons, qu'il n'a pas été mis en évidence à ce jour, de sous-groupe de patientes de très mauvais pronostic ne requérant que des soins de support, même si ce point reste discuté.

Lorsque le KPS est faible et non expliqué par les symptômes neurologiques, les traitements agressifs n'ont pas leur place, sauf si une MC engage directement le pronostic vital et est accessible à une chirurgie. Dans le cas contraire, toutes les autres options thérapeutiques paraissent valides : IET, RS si les MC sont de faible volume et peu nombreuses, traitement systémique.

L'IET a montré son efficacité en termes de palliation des symptômes et de réponse objective qui vont de 30 à 82 % selon les études (145), la réponse étant étroitement corrélée au volume des MC (146). Elle se solde par des effets secondaires à court terme de type majoration transitoire des symptômes d'HTIC mais peut favoriser une alopecie qui n'est que partiellement réversible.

La RS a l'avantage d'être réalisée en une seule séance. Elle a l'avantage de concentrer la dose sur un volume limité permettant d'augmenter la dose délivrée par fraction tout en diminuant le nombre de séance. La RS permet un taux de réponse objective élevé. Elle a peu d'effets secondaires et peut être réitérée en cas d'apparition de nouvelles MC. Toutefois, elle n'est envisageable que dans le cas de MC inférieure à 3 cm et peu nombreuses (le nombre maximal n'est pas clairement défini, mais communément inférieur ou égal à quatre), et expose à un risque de récurrence en dehors des sites initiaux deux fois supérieurs à l'IET (147).

La réponse aux traitements systémiques est variable et il n'y a pas de niveau de preuve suffisant pour recommander ce traitement, mais, dans la mesure où le CS est une tumeur chimiosensible, si les métastases sont multiples, de faible volume et asymptomatiques, ce traitement représente une alternative (147).

### 7-2 KPS supérieur ou égal à 70

#### *Patientes porteuses de métastases multiples et KPS supérieur ou égal à 70*

*A priori*, l'existence de métastases multiples exclue le recours à la RS. En dehors du recours à une chirurgie pour une localisation menaçante, les seuls traitements envisageables en cas de métastases multiples sont représentés par l'IET et/ou les traitements systémiques.

Concernant l'IET, aucune modification du fractionnement ou de la dose n'a montré de bénéfice en survie (148–150). Une des seules molécules de chimiothérapie investiguée en association avec l'IET, dans le cadre d'un essai

randomisé incluant des patientes dont le primitif était mammaire est le Témzolomide (TMZ), permettant au mieux une amélioration du contrôle local et du temps jusqu'à progression cérébrale, au prix d'une augmentation de la toxicité et sans modification de la survie. Les résultats d'un essai de phase II, randomisé, français sont en faveur d'une efficacité comparable entre les deux groupes en termes de réponses à six semaines après la fin de la radiothérapie avec une tolérance acceptable dans les deux bras (151). Dans la mesure où cette substance n'a pas d'activité reconnue dans les CS, ces résultats ne sont pas surprenants (toutefois, le TMZ était utilisé à visée radiopotentialisatrice). Un essai contrôlé randomisé de phase II (REBECA 2) est en cours, associant le Bevacuzimab et l'IET afin d'explorer une éventuelle synergie du Bevacuzimab et de l'IET.

Au total, devant la présence de métastases multiples avec un bon KPS, on différenciera les patientes ayant reçu de nombreuses lignes de chimiothérapie et/ou pour qui la maladie extra-cérébrale n'est pas contrôlée et/ou fortement symptomatiques de leurs MC, des patientes avec possible recours à un traitement systémique.

Dans le premier cas, le traitement aura pour objectif la palliation des symptômes et il n'y aura guère d'autre alternative que l'IET dans la mesure où les traitements systémiques ont échoué. Pour les patientes ayant une maladie extra-cérébrale contrôlée (ou « contrôlable »), le choix thérapeutique sera orienté par les symptômes neurologiques. Les patientes symptomatiques recevront une IET avec un contrôle de la réponse à distance et éventuellement un complément d'irradiation par RS. Dans tous les cas, elles recevront un traitement systémique (6)(76).

Pour les patientes ne présentant pas de symptômes, un traitement systémique seul avec IET différée pourra être discuté, mais les données de la littérature pour ce choix sont encore préliminaires (139), et une inclusion dans un essai prospectif est préférable.

#### *Patientes porteuses d'une à quatre métastases cérébrales et KPS supérieur ou égal à 70*

Les résultats préliminaires sont en faveur d'une amélioration de la survie chez les patientes porteuses de CS après diagnostic de MC lorsque l'on utilise des traitements combinés (152). De plus, contrairement aux patientes présentant des MC secondaires à un autre type de tumeur solide, près de la moitié des patientes porteuses de MC de CS vont décéder de cause neurologique (6)(52). L'adjonction d'un traitement local (chirurgie ou RS) à l'IET dans le cas des patientes porteuses d'un à quatre MC a constamment montré une amélioration du contrôle local (98,99,153), avec une amélioration de la survie pour les patientes porteuses de MC unique (98,99,153). L'IET exclusive n'a donc plus sa place dans cette situation.

Les études randomisées ayant comparé un traitement local exclusif à un traitement local associé à une IET ont également montré une amélioration du

contrôle cérébral et une diminution du taux de décès d'origine neurologique, sans modification de la survie (104) . Toutefois, une majorité des patientes incluses dans ces études présentaient une maladie extra-cérébrale non contrôlée, pouvant expliquer ce résultat décevant.

On distinguera donc deux situations :

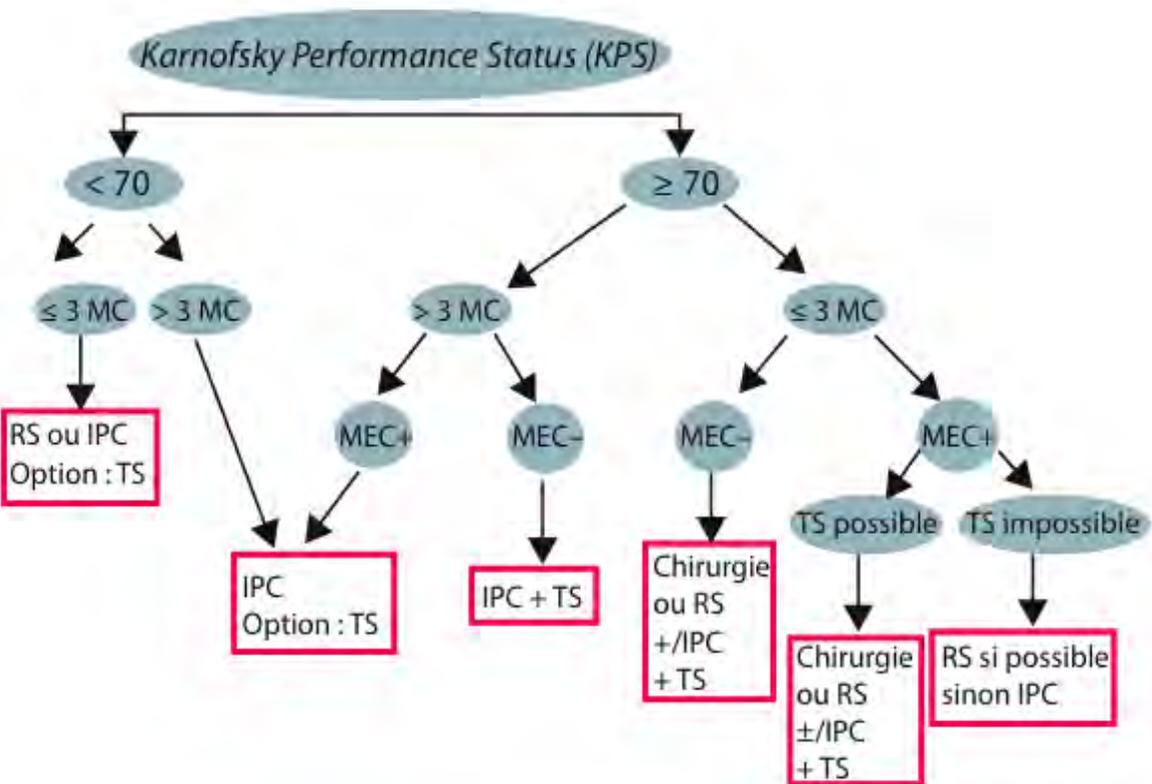
- d'une part, les patientes présentant une maladie extra-cérébrale active
- d'autre part, les patientes ayant une maladie extra-cérébrale contrôlée

Le choix entre un traitement chirurgical et une RS sera guidé par le nombre de métastases, leur situation anatomique, leur taille, la présence d'œdème, le type de symptômes et une éventuelle nécessité de confirmation histologique. Une association des deux représente parfois un bon compromis.

Lorsque la maladie extracérébrale n'est pas contrôlée et que les traitements systémiques sont arrivés à épuisement, l'objectif du traitement de la maladie cérébrale est la palliation des symptômes, et les traitements locaux, en particulier la RS (éventuellement renouvelée en cas de récurrence), seront le traitement de choix. Si les traitements locaux ne sont pas envisageables, une IET sera envisagée. L'obtention d'un contrôle maximal de la maladie cérébrale par la combinaison d'un traitement local et d'une IET n'est pas l'objectif premier. Dans le cas où l'arsenal des thérapeutiques systémiques n'est pas épuisé, une chimiothérapie (associée à une thérapeutique ciblée pour les patientes surexprimant HER2) est requise (6)(76). En dehors d'un essai clinique, le contrôle local par la RS et à un moindre degré par l'IET, plaide pour la réalisation d'un traitement local à ce stade paucimétastatique et est en défaveur d'une chimiothérapie exclusive.

Lorsque la maladie extra-cérébrale est contrôlée, le traitement de la maladie cérébrale doit être optimal. Seuls les traitements locaux (chirurgie, RS et IET) ont été évalués dans des essais contrôlés de phase III (92,98,99,104,152,153) . Pour les raisons de contrôle local énoncées ci-dessus, on recommandera dans ce cas une chirurgie ou une RS, suivie(s) d'une IET et d'un traitement systémique (6)(76). Différer l'IET à la récurrence est une option (92), mais les arguments bibliographiques sont insuffisants pour ce sous-groupe de patientes, d'autant que trois essais rétrospectifs s'adressant uniquement à des patients ayant une maladie extra-cérébrale contrôlée ont montré un avantage en survie à la combinaison thérapeutique (154)(155). Notons qu'une alternative thérapeutique, testée actuellement dans deux essais de phase III, consiste à proposer une chirurgie suivie d'une RS du lit opératoire pour les patients présentant une métastase unique opérée.

**Figure 6** Algorithme pour le traitement initial des MC (19)



Métastases extracérébrales (MEC). Métastase cérébrale (MC). Traitement systémique (TS). Radiothérapie stéréotaxique (RS). Irradiation pan-cérébrale (IPC)= irradiation encéphalique *in toto* (IET)

## 8. Evaluation de la réponse au traitement

---

En 2009, le RECIST Working Group a proposé des critères de réponse au traitement suivants (mesure du plus grand diamètre de la tumeur, sur une coupe axiale, choix de deux cibles par organe pour un total de cinq cibles par patient, de diamètre maximum supérieur à 10mm) :

- la réponse complète (RC) est définie comme la disparition de toutes les cibles pendant au moins quatre semaines ;
- la réponse partielle (RP) est définie comme la régression du « volume tumoral » de plus de 30 % (*versus* 50 % selon WHO) pendant au moins quatre semaines sans nouvelle lésion ni progression des autres cibles : cela correspond à une régression du volume tumoral calculé de 65 %,
- la progression (PD) est définie comme la progression du « volume tumoral » de plus de 20 % (*versus* 25 % selon WHO) ou l'apparition de nouvelle lésion ; cette dernière définition correspond à une progression du volume tumoral calculé de 73 %
- la stabilité (SD) est définie comme l'absence de progression ou de régression partielle selon les critères précédents.

## **Partie II : Prédiction de la survenue des métastases cérébrales dans le cancer du sein : validation externe d'un nomogramme et modélisation à risques compétitifs**

### **1. Patientes et méthodes**

---

#### 1-1 Sélection de la population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective, incluant toutes les patientes atteintes d'un CS métastatique, prises en charge à l'Institut Claudius Regaud (ICR) et ayant présenté une évolutivité parenchymateuse cérébrale au cours de leur maladie entre janvier 2005 et décembre 2012.

##### 1-1-1 Critères d'inclusion

- cancer du sein métastatique
- lésion intra-parenchymateuse cérébrale visualisée au TDM et/ou à l'IRM

##### 1-1-2 Critères d'exclusion

- atteintes méningées comme premier évènement d'évolution métastatique au niveau du système nerveux central (SNC)
- autre néoplasie synchrone

#### 1-2 Méthode de recueil de données

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux informatisés des patientes de l'ICR. Pour sélectionner les patientes atteintes d'un CS ayant présenté au minimum une MC au cours de leur maladie, toutes les patientes prises en charge pour un CS métastatique ont été prises en compte entre la période janvier 2005 et décembre 2012. Afin de recenser ces patientes de la façon la plus exhaustive possible, les mots clés suivants ont été communiqués au Département des Informations Médicales :

- plan de chimiothérapie où une métastase est notée,
- plan de radiothérapie où une métastase est notée,
- PMSI où une métastase est codée (hors ganglion axillaire),
- dossiers inscrits en RCP des cancers du sein métastatique.

### 1-3 Objectif principal et objectifs secondaires

#### 1-3-1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de réaliser la validation externe du nomogramme de Graesslin et al (14), afin de sélectionner une population à risque de MC pour lesquelles une stratégie de diagnostic avant apparition de symptômes neurologique pourrait être discutée et/ou une stratégie thérapeutique de prévention pourrait être évaluée.

#### 1-3-2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient l'évaluation :

- des facteurs prédictifs/de risques de survenue de MC
- des circonstances diagnostiques des MC
- des facteurs pronostiques de survie des patientes MC+
- de l'état des lieux de la prise en charge thérapeutique des patientes MC +
- de la médiane de SG de l'ensemble des patientes ayant présentées des MC, selon les sous types IHC de la tumeur initiale et selon les modalités de traitement des MC (traitements focaux versus pas de traitements focaux)

### 1-4 Variables analysées

#### 1-4-1 Variables analysées pour la validation du nomogramme de Graesslin et al

##### 1-4-1-1 Age

L'âge au diagnostic du CS (quel que soit le stade initial) et l'âge au diagnostic de la première métastase (pour les patientes qui n'étaient pas d'emblée de stade IV) ont été étudiés en années.

##### 1-4-1-2 Statut des récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux (pour les estrogènes et progestérone) ont été déterminés par immunohistochimie et ont été considérés comme positifs si au moins 10% des cellules étaient positives. Il n'y a pas eu de relecture centralisée de cette variable.

##### 1-4-1-3 Statut HER2

Le statut HER2 de la tumeur primitive a été déterminé par immunohistochimie ou par ISH (*in situ* hybridization). Il n'y a pas eu de relecture centralisée de cette variable.

Nous avons séparé les tumeurs en trois groupes selon leur phénotype immunohistochimique : (1) RE-positif ( $\geq$  à 10% en IHC) et/ou PR-positif ( $\geq$  à 10% en IHC) et HER2 négatif, (2) HER2 surexprimé ou amplifié, sans considérer le statut des récepteurs hormonaux, (3) RE-négatif, PR-négatif et HER2-négatif dénommé phénotype triple négatif (TNBC).

#### 1-4-1-4 Grade histologique SBR

Le grade histologique de la tumeur primitive a été défini selon le système de Scarff, Bloom et Richardson.

#### 1-4-1-5 Délai sans récurrence

Il est défini comme le délai en mois entre le diagnostic de CS et le premier événement métastatique.

#### 1-4-1-6 Nombre de site métastatique extra-cérébral

L'information concernant le nombre de site métastatique extracérébral a été classée en unique ou multiple.

#### 1-4-2 Variables analysées pour l'étude des caractéristiques des patientes MC+

Les critères diagnostiques retenus pour définir une patiente comme étant métastatique au niveau cérébrale étaient la présence d'au moins une lésion intra-parenchymateuse au TDM et/ou à l'IRM. Pour chacune de ces patientes, les données suivantes ont été recueillies :

- Le statut OMS au diagnostic de la ou des MC
- Le nombre, la localisation et la taille des MC
- Les modalités et circonstances diagnostiques des MC
- La présence ou non d'une méningite carcinomateuse synchrone ou métachrone des MC
- Le contrôle ou non des métastases extra-cérébrales au moment du diagnostic
- Les taux de LDH (norme du laboratoire 190-390 UI/l), d'albuminémie (norme du laboratoire 38-48 g/L) et de lymphocytes (norme du laboratoire 1500-4000/ $\mu$ L) lors du diagnostic
- La date des dernières nouvelles, du décès ou de la perte de vue

Le score utilisé pour l'évaluation de l'état général était le score OMS (score usuel dans les observations cliniques). Pour l'analyse des résultats, la corrélation entre le score OMS et le KPS a été réalisée selon le **tableau 9** (2) (score utilisé dans les index pronostiques).

#### 1-4-3 Variables analysées pour l'étude de la prise en charge

Les prises en charge thérapeutiques antérieures au diagnostic de MC (phase précoce et/ou métastatique) ont été effectuées soit en totalité à l'ICR soit en partie, après une prise en charge antérieure hors ICR. Certaines patientes n'étaient prises en charge à l'ICR que lors du parcours de soins de la phase métastatique (consultation pour inclusion dans un essai clinique prospectif ou demande d'un second avis).

L'information concernant le nombre de patientes consultant pour un second avis ou pour inclusion dans un essai thérapeutique a été recueillie.

##### 1-4-3-1 Prise en charge initiale

Les différentes étapes de la prise en charge thérapeutique lors de la phase précoce ont été décidées en réunion de concertation pluridisciplinaire et selon les recommandations régionales (ONCOMIP), basées sur les recommandations internationales.

##### 1-4-3-2 Patientes métastatiques

Jusqu'à 3 lignes de chimiothérapie ont été recueillies pour le traitement des patientes métastatiques.

##### 1-4-3-3 Patientes MC+

Jusqu'à 3 lignes de traitement ont été recueillies pour le traitement des patientes métastatiques cérébrales, incluant les traitements systémiques et les traitements focaux (chirurgie et RS).

L'évaluation de la réponse cérébrale aux différents traitements ainsi que celle de la maladie extra-cérébrale ont été réalisées selon la clinique et/ou par imagerie tous les 3 à 6 mois, respectivement par une IRM cérébrale et par un scanner thoraco-abdomino-pelvien le plus souvent. L'appréciation de la réponse cérébrale s'est basée sur les critères RECIST.

**Tableau 9** Corrélation entre le score OMS (Performans status) et l'indice de Karnofsky (KPS)

OMS		KPS	
<b>0</b>	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction	<b>100</b>	normal, pas de signe de maladie
<b>1</b>	Activité physique diminuée mais malade ambulatoire et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.	<b>90</b>	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
		<b>80</b>	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
<b>2</b>	Malade ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.	<b>70</b>	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
		<b>60</b>	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
<b>3</b>	Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.	<b>50</b>	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
<b>4</b>	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence	<b>40</b>	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
		<b>30</b>	sévèrement handicapé, dépendant
		<b>20</b>	très malade, soutien actif, absence totale d'autonomie
		<b>10</b>	moribond, processus fatal progressant rapidement

## 1-5 Analyses statistiques

### 1-5-1 Descriptifs

Les variables qualitatives sont présentées pour la population globale ou par groupe : nombre de données manquantes, nombre et pourcentage pour chaque modalité de la variable. Les données quantitatives sont présentées pour la population globale ou par groupe de la façon suivante : nombre de données manquantes, minimum, maximum et médiane. La comparaison entre les bras est faite par le test du  $\chi^2$  ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Mann Whitney.

### 1-5-2 Validation du nomogramme de Graesslin : prédiction de l'apparition des métastases cérébrales

Dans un premier temps, des analyses univariées ont été réalisées afin d'étudier la corrélation entre différents paramètres et l'apparition de métastase cérébrale. La comparaison entre les groupes a été faite par le test du  $\chi^2$  ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Mann Whitney.

Dans un second temps, les propriétés du nomogramme de Graesslin ont été étudiées sur la population de patientes sans métastase cérébrale au diagnostic du stade IV ou dans le mois suivant ce diagnostic. La capacité discriminante a été évaluée par l'aire sous la courbe ROC (AUC). La courbe ROC représentant graphiquement la sensibilité en fonction de (1 - spécificité) pour différents seuils de test évalué est représentée graphiquement. Les courbes de calibration qui évaluent la qualité du lien existant entre le risque prévu par le modèle et la réalité des résultats ont également été réalisées.

### 1-5-3 Modélisation à Risques Compétitifs pour étude des facteurs de risques d'apparition des MC

Le temps jusqu'à l'apparition d'une métastase cérébrale ou du décès avant le diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) a été étudié, inspiré par l'article de Heitz (53). La date d'origine prise en compte pour les délais est la date de diagnostic du stade IV. Les incidences cumulées associées à chaque type de 1<sup>er</sup> évènement (métastase(s) cérébrale(s) ou décès avant le diagnostic de métastase(s) cérébrale(s)) ont été estimées à l'aide d'une méthodologie à risque compétitifs (2,49,155). Cette méthodologie permet de s'affranchir de l'hypothèse d'indépendance entre les différentes causes de décès. Les analyses univariées ont été réalisées à l'aide du Test de Gray (56). Des analyses multivariées ont été réalisées à l'aide du modèle de Fine & Gray. Le modèle à risques compétitifs de Fine & Gray (56) permet d'évaluer l'influence des différentes variables pour chaque type d'évènements sans effectuer l'hypothèse d'indépendance entre eux. Les « subHazard ratio » ont été estimés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

#### 1-5-4 Analyse de survie

La survie globale (SG) est définie par le décès toutes causes confondues. Elle correspond au délai entre la date de diagnostic des métastases (c'est-à-dire du stade IV) et le décès, ou la date de dernières nouvelles (données censurées).

La SG post-métastase cérébrale correspond au délai entre le diagnostic des métastase cérébrales et le décès ou la date de dernières nouvelles (données censurées).

Les taux de survie ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier et sont présentée pour la population globale puis par sous-groupe avec les intervalles de confiance à 95%. Des analyses univariées ont été menées en utilisant le test du Logrank. Les variables significatives en analyse univariée (ie.  $P < 0.05$ ) ont été prises en compte dans l'analyse multivariée effectuée à l'aide du modèle de Cox. Les hazard ratio (HR) avec leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés.

## 2. Résultats

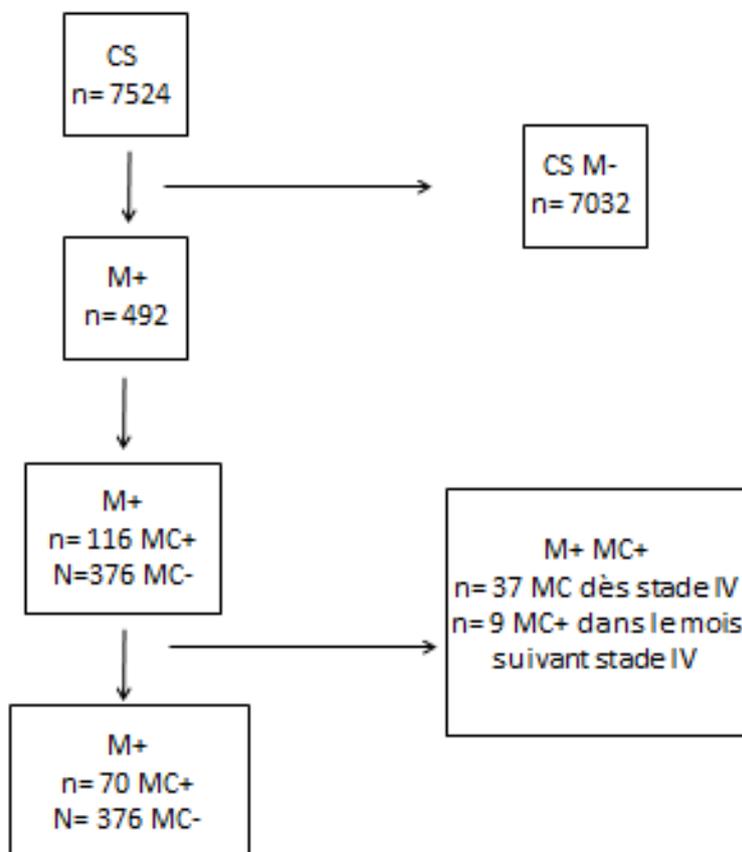
Entre Janvier 2005 et Décembre 2012, 492 patientes ont été prises en charge à l'ICR pour un CS au stade métastatique, parmi les 7524 patientes qui ont consulté pour un CS tous stades confondus. 130 étaient d'emblée métastatiques. 116 patientes ont développé au moins une MC (**Figure 7**).

Plus d'un tiers des patientes avec MC (n=41) ont été prises en charge à l'ICR uniquement lors du parcours de soins de la phase métastatique (consultation pour inclusion dans un essai clinique prospectif ou demande d'un second avis).

La description de la population (caractéristiques cliniques et anatomopathologiques) ainsi que les calculs de survie globale ont été réalisés sur l'ensemble de la série des patientes MC+ soit n= 116.

La validation externe du nomogramme de Graesslin et l'analyse des facteurs de risque associés au temps jusqu'à l'apparition d'une MC (modélisation à risque compétitif), ont été réalisés sur seulement 70 patientes avec MC, après exclusion de 46 patientes ayant soit d'emblée au stade IV des MC (n=37) soit des MC dans le mois suivant le diagnostic de stade IV (n=9), suivant les critères d'exclusion de Graesslin et al.

**Figure 7** Flow chart de la population



CS : cancer du sein, M+: métastatique, MC : métastase cérébrale

## 2-1 Caractéristiques de la population avec MC

### 2-1-1 Caractéristiques cliniques

L'âge médian au moment du diagnostic du CS chez les patientes MC+ est de 48 ans [23-77] et à l'apparition de la première métastase est de 51 ans [23-78].

Au diagnostic de la MC, la proportion de patientes de statut OMS 0 et 1 est respectivement de 26% (n= 19) et 49.3% (n= 36). La correspondance avec l'indice de Karnofsky (KPS) retrouve plus de trois quart des patientes ayant un KPS  $\geq$ 70.

Plus de la moitié des patientes sont « oligométastatiques » cérébrales au moment du diagnostic c'est-à-dire ayant moins de 3 MC.

Près de deux tiers des MC sont localisées à la fois en sus et sous tentorielles (n=64). Près de 85% des MC sont hémisphériques (n=95).

### 2-1-2 Caractéristiques anatomopathologiques

Le type histologique des tumeurs mammaires primitives des patientes qui ont présentées des MC est quasi- exclusivement canalaire (n=107, 95%, p=0.01).

Sur l'ensemble de la population, près de 62% des tumeurs primitives sont de grade III SBR (n=253) et trois quart des patientes MC+ présentent une tumeur de grade III (n= 76, p=0.008).

40% des patientes MC+ ont une tumeur mammaire HER2+ contre 16.6% des patientes MC- (p<0.001). La proportion de TNBC chez les patientes MC+ est de 35% contre 28% chez les patientes MC- (p<0.001). La moitié des patientes MC - ont un statut RH+ contre seulement un quart des patients MC+ (p<0.001).

Des biopsies ont été réalisées sur les métastases extra-cérébrales dans environ un tiers des cas (n=155). Les profils IHC retrouvés sont similaires à ceux des tumeurs primitives pour les statuts RH et HER2.

L'ensemble de ces résultats sont exposés dans le **tableau 10**.

**Tableau 10** Comparatif des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de la tumeur primitive des patientes métastatiques MC+ et MC-

	<b>TOTAL n=492</b>	<b>MC- n=376</b>	<b>MC+ n=116</b>	<b>p</b>
<b>MC</b>		76,40%	23,60%	
<b>Age au diagnostic de CS</b>	51	51	48	<b>0.003</b>
<b>Age au diagnostic 1ere meta</b>	55	56	51	<b>&lt;0,001</b>
<b>Histologie</b>				<b>0.02</b>
lobulaire	45 (9,5%)	42 (11,5%)	3 (2,7%)	
canalaire	414 (86,8%)	307 (84,3%)	107 (94,7%)	
mixte	6 (1,3%)	5 (1,4%)	1 (0,9%)	
autres	12 (2,5%)	10 (2,7%)	2 (1,8%)	
manquant	15	12	3	
<b>TNM</b>				
T0-T1	67 (20,8%)	56 (23,9%)	11 (12,8%)	0.12
T2	93 (29,0%)	68 (28,9%)	25 (29,1%)	
T3	51 (15,9%)	33 (14,1%)	18 (20,9%)	
T4	103(32,1%)	73 (31,1%)	30 (34,9%)	
manquant	178	145	33	
M0	333 (70,9%)	252 (71,0%)	81 (70,4%)	0.014
M1	130 (27,7)	100 (28,2%)	30 (26,1%)	
manquant	29	24	5	
<b>Grade SBR</b>				<b>0.008</b>
I	19 (4,6%)	16 (5,2%)	3 (2,9%)	
II	138 (33,7%)	115 (37,3%)	23 (22,5%)	
III	253 (61,7%)	117 (57,5%)	76 (74,5%)	
manquant	83	68	15	
<b>Groupes IHC</b>				<b>&lt; 0.0001</b>
ER+ et/ou PR+ et HER2-	201 (47,5%)	174 (55,6%)	27 (24,5%)	
HER2 +	96 (22,7%)	52 (166%)	44 (40,0%)	
ER- et PR- et HER2 -	126 (29,8%)	87 (27,8%)	39 (35,5%)	
<b>Nombre de site métastatique extracérébrale</b>				
>1	256 (53,0%)	186 (50,4%)	70 (61,4%)	<b>0.04</b>

### 2-1-3 Données biologiques

Plus de 50% des données biologiques sont manquantes (n=43). 83.6 % des patientes porteuses de MC sont lymphopéniques (n=61) dont 20% avec un nombre de lymphocytes < 700/ $\mu$ L et hypoalbuminémiques (n=56) au moment du diagnostic de MC (**Tableau 11**).

**Tableau 11** Caractéristiques biologiques au diagnostic de métastase cérébrale

		<b>Normes</b>
<b>LDH</b>		190-390 UI/L
<390	N = 47 (72,3%)	
$\geq$ 390	N= 18 (27.7%)	
manquant	53	
<b>Albuminémie</b>		40.5-47.9 g/L
<40.5	56 (83.6%)	
$\geq$ 40.5	11 (16.4%)	
manquant	49	
<b>Lymphocytes</b>		1500- 4000/ $\mu$ L
<700	14 (19.2%)	
700-1500	47 (64.4%)	
$\geq$ 1500	12 (16.4%)	
manquant	43	

### 2-1-4 Circonstances et outils diagnostiques

Les patientes MC+ sont symptomatiques dans près de 85% des cas (n= 88) au diagnostic : 23.8% de céphalées (n= 25) et 60,4% de déficit neurologique (n= 63). La découverte est fortuite dans 1 cas sur 5 soit au cours d'un bilan d'extension de récurrence d'une patiente à risque (HER2 ou TNBC), soit dans le cadre de l'inclusion dans un essai thérapeutique prospectif. (**Tableau 12**)

Une méningite carcinomateuse (diagnostic posé par IRM et/ou par ponction lombaire positive) synchrone au diagnostic de MC est retrouvée chez 14.4% (n= 16) des patientes et métachrone dans 20.8% (n=15). (**Tableau 12**)

**Tableau 12** Caractéristiques cliniques, circonstances et outils diagnostiques des patientes MC+ (n=116)

<b>OMS</b>	
0	19 ( 26.0%)
1	36 (49.3%)
2	10 ( 13.7%)
3	8 ( 11.0%)
manquant	43
<b>Circonstances diagnostiques</b>	
fortuite sur TDM/IRM	22 ( 20.6%)
Céphalées	25 ( 23.8%)
Déficit neurologique	63 ( 60.4%)
manquant	10
<b>Présence d'une méningite carcinomateuse</b>	
synchrone	16 ( 14.4%)
manquant	5
<b>Nombre de métastase à l'imagerie</b>	
1	29 ( 25.9%)
2-3	29 (25,9%)
≥ 3	54 ( 48.2%)
manquant	5
<b>Site des métastases cérébrales</b>	
sus tentorielle	31 ( 27.7%)
sous tentorielle	17 ( 15.2%)
les 2	64 ( 57.1%)
manquant	5
<b>Taille du plus grand diamètre (mm)</b>	
mediane	20.5 (1-53)
manquant	35
<b>Métastases extracérébrales contrôlées au moment du diagnostic</b>	
oui	32 ( 29.1%)
non	78 ( 70.1%)
manquant	7

## 2-1-5 Comparaison des caractéristiques cliniques et biologique des patientes avec MC+ d'emblée versus MC+ secondaires (**Tableau 13a,b**)

Parmi les patientes MC+, 39.7% (n=46) ont une MC d'emblée (synchrone ou comme premier événement métastatique). 90.7% (n=39) de ces patientes sont symptomatiques au moment du diagnostic contre 79.8% (n=50) chez les patientes qui présentent une MC secondaire (au cours de l'évolution de leur maladie métastatique).

Les patientes avec des MC d'emblée ont dans 50 % des cas une maladie métastatique contrôlée au niveau des sites extra-cérébraux alors que celles qui présentent une MC secondaire ont dans plus de 84% une évolutivité extra-cérébrale ( $p < 0.001$ ).

Seules 3 patientes ont eu une tumeur primitive de type lobulaire. Ces 3 patientes ont présenté une MC d'emblée comme premier événement métastatique ( $p = 0.02$ ).

Les patientes MC+ d'emblée récidivent plus rapidement après le primo-diagnostic que les patientes avec des MC secondaires (52%, n= 24/46 dans les 24 mois contre 30%, n=21/70  $p = 0.06$ ).

Le grade et les profils immuno-histochimiques de la tumeur primitive des patientes avec des MC d'emblée versus MC secondaires sont similaires.

**Tableau 13a** Comparatif des caractéristiques des patientes MC + d'emblée (synchrone du diagnostic de CS et premier événement métastatique) *versus* patientes MC+ secondaires

	TOTAL N=116	Pas de MC d'emblée	MC d'emblée	p
		70(60,3%)	46 (39,7%)	
<b>Age (années)</b>	48 [23-77]	49 [23-73]	46 [29-77]	0.32
<b>Age au diagnostic 1ere métastase</b>	51 (23-78)	53 (23-74)	49,5 (31-78)	0.39
< 50 ans	52 (44,8%)	29 (41,4%)	23 (50,0%)	0.36
≥50 ans	64 (55,2%)	41 (58,6%)	23 (50,0%)	
<b>Histologie</b>				<b>0.02</b>
lobulaire	3 (2,7%)	0	3 (6,5%)	
canalaire	107 (94,7%)	65 (97,0%)	42 (91,3%)	
autres	3(1,9%)	2 (3,0%)	1 (2,2%)	
manquant	3	3	0	
<b>TNM</b>				
T0-1-2	36 (42,9%)	20 (41,7%)	16 (44,4%)	0.73
T3-4 (abc)	27 (32,1%)	17 (35,4%)	10 (27,8%)	
T4 d	21 (25,0%)	11 (22,9%)	10 (27,8%)	
manquant	32	22	10	
M0	85 (73,3%)	46 (65,7%)	39 (84,8%)	<b>0.02</b>
M1	31 (26,7%)	24 (34,3%)	7 (15,2%)	
<b>Grade SBR</b>				0.83
I	3 (2,9%)	2 (3,3%)	1 (2,4%)	
II	23 (22,5%)	15 (25,0%)	8 (19,0%)	
III	76 (74,5%)	43 (71,7%)	33 (78,6%)	
manquant	14	10	4	
<b>Groupes IHC</b>				0.70
ER+ et/ou PR+ et HER2-	27 (24,5%)	18 (27,3%)	9 (20,5%)	
HER2 +	44 (40,0%)	25 (37,9%)	19 (43,2%)	
ER- et PR- et HER2 -	39 (35,5%)	23 (34,8%)	16 (36,4%)	
manquant	6			
<b>Taille MC mm</b>				0.08
median	20,5 (1-53)	19 (1-53)	26 (1-50)	
manquant	34	19	15	
<b>Nombre de site métastatique extra-cérébral</b>				0.62
1	44 (38,6%)	25 (36,8%)	19 (41,3%)	
>1	70 (61,4%)	43 (63,2%)	27 (58,7%)	
manquant	2	2	0	

**Tableau 13b** Comparatif des caractéristiques des patientes MC + d'emblée (synchrone du diagnostic de CS et premier événement métastatique) versus patientes MC+ secondaires

	TOTAL N=116	Pas de MC d'emblée	MC d'emblée	p
		70(60,3%)	46 (39,7%)	
<b>Métastases</b>				0,06
D'emblée	31(26,7%)	24 (34,3%)	7 (15,2%)	
0-24 mois	45 (38,8%)	21 (30,0%)	24 (52,2%)	
24-60 mois	23 (19,8%)	14 (20,0%)	9 (19,6%)	
> 60 mois	17 (14,7%)	11 (15,7%)	6 (13,0)	
<b>OMS</b>				0,44
0-1	55 (75,3%)	31 (68,9%)	24 (85,7%)	
2	10 (13,7%)	8 (17,8%)	2 (7,1%)	
3	8 (11,0%)	6 (13,3%)	2 (7,1%)	
manquant	43	25	18	
<b>Circonstances diagnostiques</b>				
céphalées	25 (23,8%)	18 (29,0%)	7 (16,3%)	0,13
déficit neurologiques	64 (60,4%)	32 (50,8%)	32 (74,4%)	<b>0,01</b>
fortuite	22 (20,6%)	17 (26,6%)	5 (11,6%)	0,06
<b>Second avis</b>	41 (35,3%)	29 (41,4%)	12 (26,1%)	0,09
<b>Métastases extra-cérébrales contrôlées au diagnostic</b>				<b>&lt;0,001</b>
oui	32 (29.1%)	10 (15.2%)	22 (50,0%)	
non	78 (70,9%)	56 (84,8%)	22 (50,0%)	
manquant	6	4	2	
<b>Albuminémie</b>				0,17
<40,5	56 (83,6%)	35 (89,7%)	21 (75,0%)	
≥ 40,5	11 (16,4%)	4 (10,3%)	7(25,0%)	
manquant	49	31	18	
<b>Lymphocytes</b>				1
<700	14 (19,2%)	9 (20,5%)	5 (17,2%)	
700-1500	47 (64,4%)	28 (63,6%)	19 (65,5%)	
≥1500	12 (16,4%)	7 (15,9%)	5 (17,2%)	
manquant	43	26	17	

## 2-2 Facteurs prédictifs de survenue des MC

L'analyse univariée a porté sur toutes les variables quantitatives et qualitatives analysées pour la validation du nomogramme, l'étude des caractéristiques des patientes avec MC, l'étude de la prise en charge thérapeutique initiale et au stade métastatique des patientes MC- et MC+.

### 2-2-1 Analyse univariée sur l'ensemble de la population MC+ (n=116) (**Tableau 15**)

En analyse univariée, les facteurs prédictifs de survenue de MC sont :

- L'âge jeune au diagnostic du CS ( $p=0.003$ ) et au diagnostic de la métastase ( $p<0.001$ )
- Le type histologique canalaire de la tumeur primitive ( $p=0.01$ )
- Le groupe IHC : HER2+ versus TNBC et RH+ HER2- ( $p<0.0001$ )
- Le grade III ( $p=0.008$ )
- Le nombre de site métastatique extra-cérébral élevé ( $p=0.03$ )
- L'intervalle court entre le primo-diagnostic et la première métastase ( $p=0.0008$ )

### 2-2-2 Analyse univariée sur la population validant le nomogramme (n=70) (**Tableau 14**)

En analyse univariée sur la population validant le nomogramme (n=70), les facteurs prédictifs de survenue de MC sont les mêmes que pour la population globale (n=116), excepté pour l'intervalle entre le diagnostic de CS et la première métastase ( $p=0.08$ ) :

- L'âge jeune au diagnostic du CS ( $p=0.01$ )
- Le type histologique canalaire de la tumeur primitive ( $p=0.02$ )
- Le statut RH- ( $p<0.0001$ )
- La surexpression /l'amplification de HER2 ( $p<0.0001$ )
- Le groupe IHC HER2+ versus TNBC et RH+ HER2- ( $p<0.0001$ )
- Le grade III ( $p=0.04$ )
- Le nombre de site métastatique extra-cérébral élevé ( $p=0.05$ )

**Tableau 14** Facteurs de risques de survenue des MC, en analyse univariée pour la population prise en compte pour la validation du nomogramme (n=70)

	TOTAL n=446	MC- n=376 (84.3%)	MC+ n=70 (15.7%)	p
<b>Age au diagnostic de CS (années)</b>	55 [23-87]	56 [27-87]	53 [23-74]	<b>0.01</b>
<b>Age au diagnostic de métastase</b>	55 (23-87)	56 (27-87)	53 (23-74)	<b>0.01</b>
<b>Histologie</b>				<b>0,002</b>
lobulaire	42 (9,7%)	42 (11,5%)	0	
canalaire	372 (86,3%)	307 (84,3%)	65 (94,7%)	
autres	17 (3.9%)	15 (4.1%)	2 (3%)	
manquant	15	12	3	
<b>TNM</b>				
T0-T1	61 (21,9%)	56 (24.3%)	5 (10.4%)	0,09
T2	83 (29,9%)	68 (29,6%)	15 (31.3%)	
T3	45 (16,2%)	33 (14,3%)	12 (25.0%)	
T4	89(32,0%)	73 (31,7%)	16 (33.3%)	
manquant	168	146	22	
M0	320 (71.7%)	274 (72.9%)	46 (65.7%)	0,22
M1	126 (28.3%)	102 (27.1%)	24 (34.3%)	
manquant	29	24	5	
<b>Grade SBR</b>				<b>0.04</b>
I-II	148 (40.2%)	131 (42.5%)	17 (28.3%)	
III	220 (59.8%)	177 (57.5%)	43 (71.7%)	
manquant	83	68	15	
<b>Groupes IHC</b>				<b>&lt; 0.0001</b>
ER+ et/ou PR+ et HER2-	192 (50.7%)	174 (55,6%)	18 (27.3%)	
HER2 +	77 (20.3%)	52 (16.6%)	25 (37.9%)	
ER- et PR- et HER2 -	110 (29.0%)	87 (27.8%)	23 (34.8%)	
manquant	67	63	4	
<b>Site métastatique extracérébrale</b>				<b>0,05</b>
>1	229 (52.4%)	186 (50,4%)	43 (63.2%)	
<b>Délai entre le primodiagnostic et l'apparition des MC</b>				<b>0,08</b>
D'emblée	126 (28.3%)	102 (27.1%)	24 (34.3%)	
0-24 mois	99 (22.2%)	78 (20.7%)	21 (30.0%)	
24-60 mois	128 (28.7%)	114 (30.3%)	14 (20.0%)	
> 60 mois	93 (20.9%)	82 (21.8%)	11 (15.7%)	
<b>Ganglion</b>				0.28
pN-	91 (35.3%)	78 (35.8%)	13 (32.5%)	
pN+	167 (63.7%)	140 (62.2%)	27 (67.5%)	

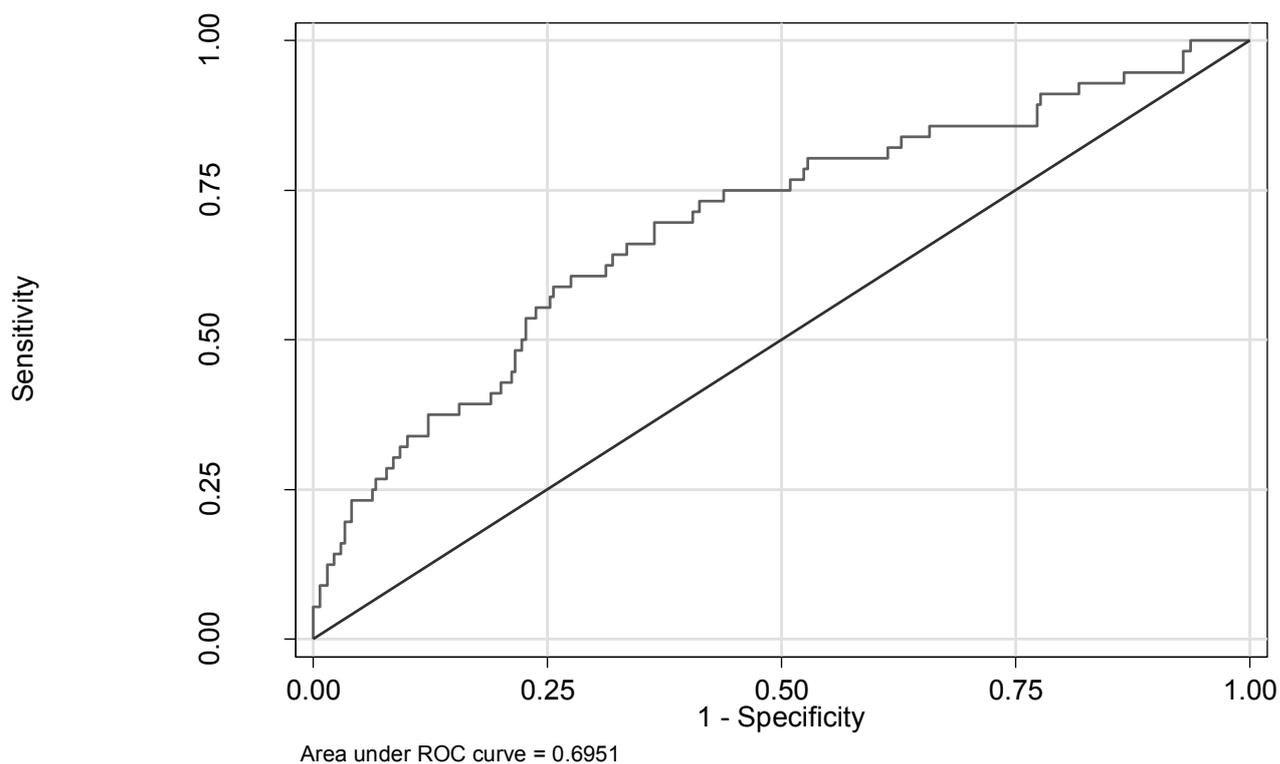
### 2-2-3 Validation externe du nomogramme de Graesslin et al

70 patientes MC+ et 376 patientes MC- ont été incluses pour la validation du nomogramme soit une incidence de MC de 15.7%. On rappelle que sur les 116 patientes, 46 ont été exclues de la validation externe du nomogramme soit parce qu'elles présentaient une MC d'emblée (n=37) soit parce qu'elles présentaient une MC dans le mois suivant le diagnostic de CS (n=9).

#### 2-2-3-1 Discrimination

Dans l'ensemble de la validation, la discrimination est satisfaisante, avec un AUC de 0.695 [95 % CI, 0.61 à 0.77] (**Figure 8**).

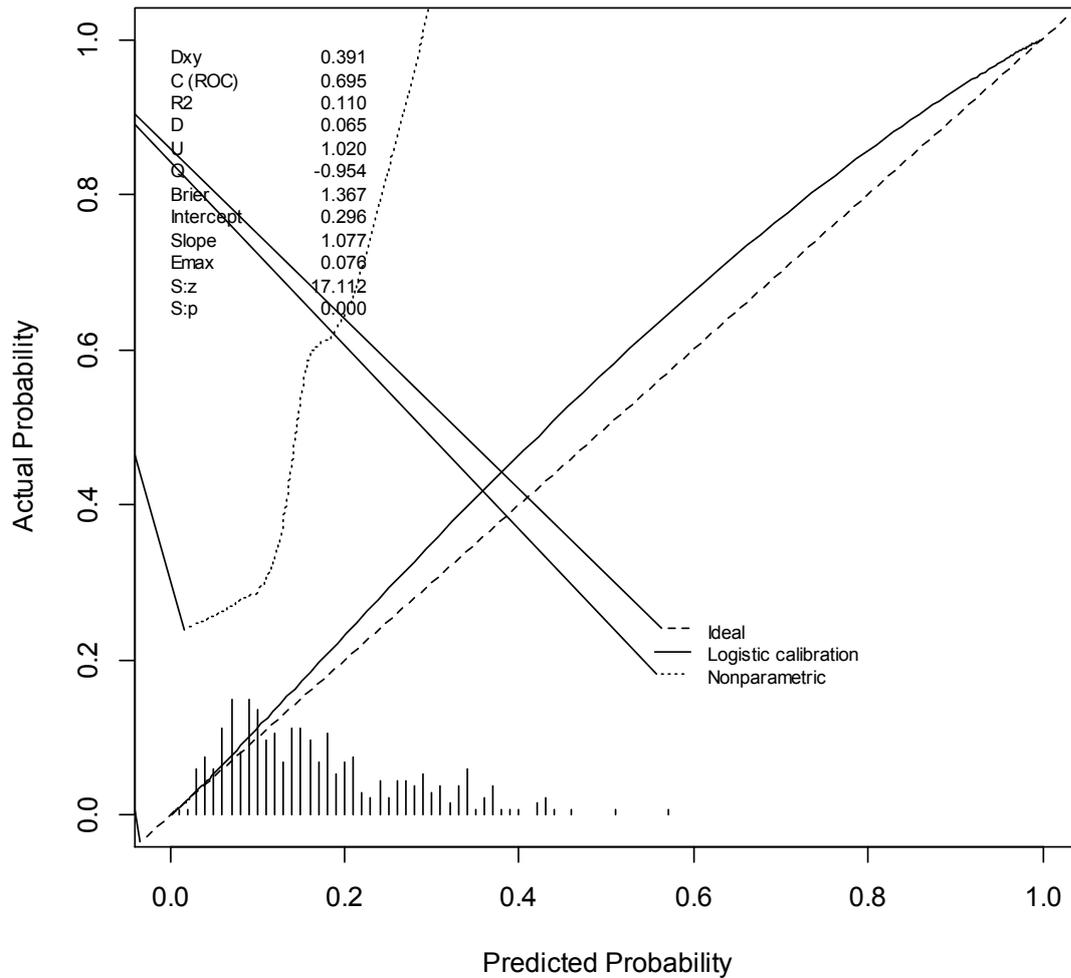
**Figure 8** Courbe ROC du modèle prédictif de MC chez les patientes atteintes de CS métastatique



### 2-2-3-2 Calibration

La différence maximale dans les probabilités prévues et calibrées de MC ultérieure est définie par l'erreur maximale,  $E_{max}=0.076$  et  $E_{avg}=0.37$  (**Figure9**).

**Figure 9** Courbe de calibration du modèle de prédiction du risque de MC chez les patientes atteintes de CS métastatique



Exemple : pour une prédiction de MC estimée à 25%, E<sub>max</sub> donne une idée de l'intervalle de confiance lors de la prédiction individuelle : prédiction de 25%, +/- 7.6%.

## 2-3 Facteurs de risque associés au temps jusqu'à l'apparition d'une MC

Le délai médian d'apparition des MC chez les patientes atteintes de CS métastatique est de 17 mois [2-107.6] dans notre série.

La modélisation à risques compétitifs des événements « MC » et « décès avant diagnostic de MC » permet de déterminer les facteurs de risque associés au temps jusqu'à l'apparition de MC en considérant que les patientes sont exposées à une autre cause de décès.

Dans notre série, la probabilité estimée de diagnostiquer des MC est de 5.48% à 1 an, 8.65% à 2 ans, 12.95% à 3 ans, 15.4 % à 4 ans et 18.15 % à 5 ans. Alors que, la probabilité de décéder sans que le diagnostic de MC ait été fait est de 16.08% à 1 an, 23.89% à 2 ans, 43.97 à 3 ans, 51.96% à 4 ans, 56.40% à 5 ans (Figure 10 a, A).

6 des paramètres étudiés sont associés aux risques d'apparition de MC en analyse univariée (**Tableau 15 et Figure 10 a, b, c**) :

- Le grade III de la tumeur primitive ( $p=0.017$ ),
- le statut RH - ( $p < 0.001$ )
- Le statut HER2+ ( $p < 0.001$ )
- Le type histologique canalaire ( $p < 0.009$ )
- Le nombre de site de métastases extra-cérébrales ( $p=0.02$ )
- L'intervalle entre le primo-diagnostic et la première métastase court soit  $\leq 24$  mois ( $p=0.01$ )

Les patientes sans MC (médiane calculée à partir du diagnostic du stade IV), en analyse univariée, décèdent d'autant plus vite (avant de faire ou avant la découverte de la MC) qu'elles ont (**Tableau 15**) :

- un âge  $> 50$  ans au diagnostic initiale comme lors du constat du stade IV ( $p < 0.001$ )
- un âge  $> 50$  ans au diagnostic du stade IV ( $p=0.019$ )
- une tumeur primitive de phénotype triple négatif (RH-,  $p < 0.001$  et HER2-,  $p < 0.001$ )

**Tableau 15** Analyse univariée des facteurs de risque d'apparition de MC et des facteurs de décès avant l'apparition de MC

	Décès avec MC		p	Décès avant l'apparition MC		p
<b>Age au diagnostic de CS</b>			0,25			<b>&lt;0,001</b>
< 50 ans	36/198	13,20%		87	32,10%	
≥50 ans	34/248	12,70%		138	53,5% <sup>2</sup>	
<b>Age au diagnostic de méta</b>			0,14			<b>0,02</b>
< 50 ans	29/149	15,30%		67	33,30%	
≥50 ans	41/297	11,70%		158	49,40%	
<b>Histologie</b>			<b>0,009</b>			0,66
lobulaire	0/42	0		25	50,20%	
canalaire	65/372	13,90%		185	43,60%	
autres	2/17	13,90%		7	44,80%	
<b>TNM</b>			0,31			0,08
T0-1-2	20/144	12,80%		66	42,20%	
T3-4 (abc)	17/81	18%		40	44,80%	
T4 d	11/53	21,90%		32	63,80%	
M0	46/320	12,60%	0,37	165	45,80%	0,09
M1	24/126	13,80%		60	39,20%	
<b>Grade SBR</b>			<b>0,01</b>			0,44
I-II	17/148	8,30%		76	43,70%	
III	43/220	17,20%		109	48,30%	
<b>RH</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
négatif	44/171	25,70%		92	53,50%	
positif	26/259	5,80%		123	38,30%	
<b>HER2</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
non	41/302	11,60%		159	50,10%	
oui	25/77	29,20%		28	27,70%	
<b>Groupes IHC</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
ER+ et/ou PR+ et HER2-	18/192	5,50%		93	42,50%	
HER2 +	25/77	29,20%		28	27,70%	
ER- et PR- et HER2 -	23/110	23,50%		66	64,60%	
<b>Nombre de site métastatique extracérébrale</b>			<b>0,02</b>			0,38
1	25/208	7,90%		108	41,20%	
>1	43/229	17,20%		114	46,50%	
<b>Métastases</b>			<b>0,01</b>			0,97
≤ 24 mois	45/225	17,20%		113	45,10%	
> 24 mois	25/221	8,80%		112	42,70%	

3 paramètres restent significativement associés au risque de MC en analyse multivariée (**Tableau 16 et Figure 10a, b, c**) :

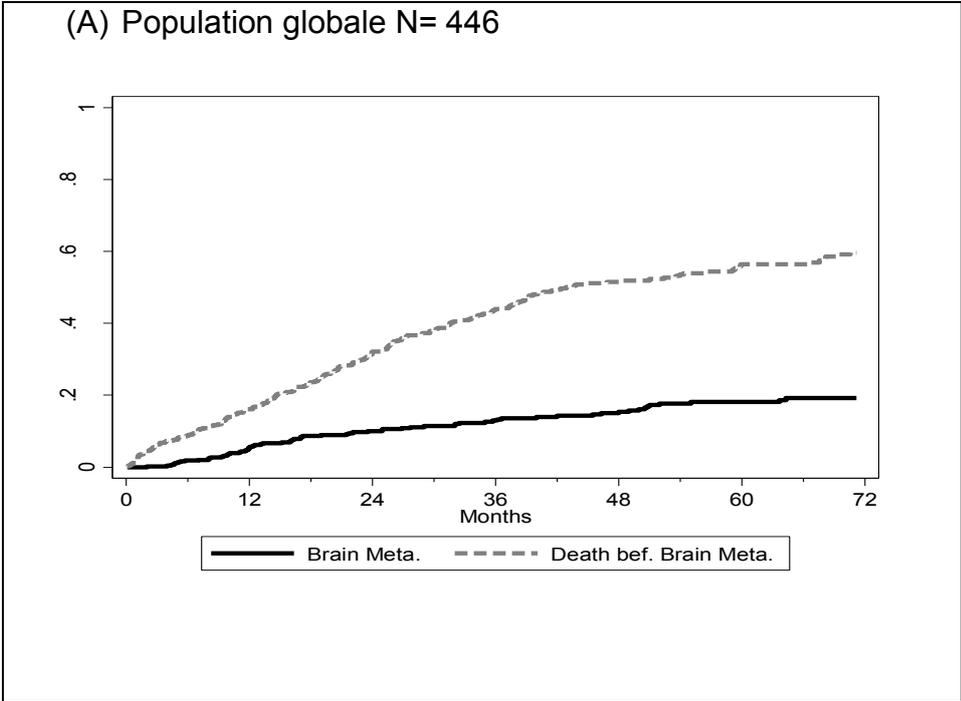
- La surexpression de HER2 ( $p < 0.001$ ) [IC95%, 1.18-5.80]
- Le statut triple négatif ( $p=0.027$ ) [IC95%, 1.09-4.00]
- Le nombre de site métastatique extra-cérébral ( $p=0.037$ ) [IC95%, 1.03-3.03]

Seuls l'âge du diagnostic de CS  $> 50$  ans ( $p=0.015$ ) [IC95%, 0.47; 0.92] et le phénotype triple négatif ( $p<0.001$ ) [IC95%, 1.39; 2.98] restent significatifs pour le risque de décès avant diagnostic de MC en analyse multivariée (**Tableau 16**).

**Tableau 16** Analyse multivariée des facteurs de risque d'apparition de MC et des facteurs de décès avant l'apparition de MC

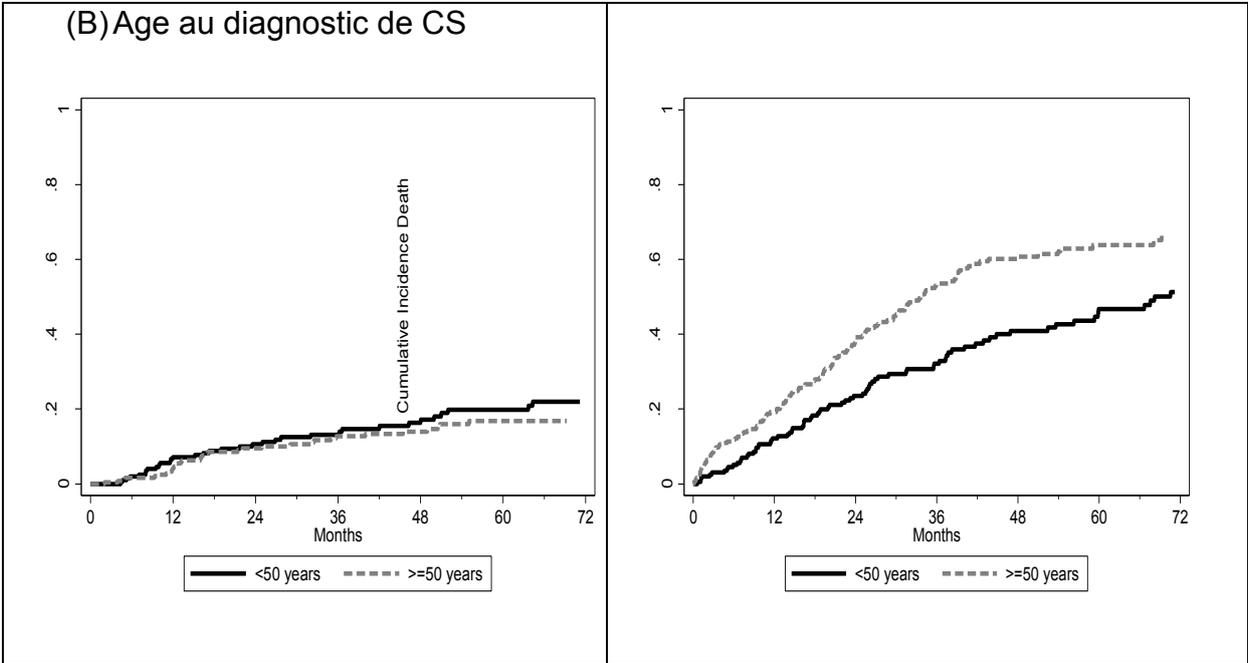
	Décès avec MC	IC 95%	p	Décès avant l'apparition MC	IC 95%	p
<b>Age au diagnostic de CS</b>						
< 50 ans	1,48	(0,87;5,25)	0,14	0,66	(0,47;0,92)	<b>0,01</b>
≥50 ans	1,00			1		
<b>Grade SBR</b>						
I-II	1,00			1		
III	1,76	(0,96;3,23)	0,06	0,96	(0,68;1,35)	0,81
<b>Groupes IHC</b>						
ER+ et/ou PR+ et HER2-	1,00			1		
HER2 +	3,41	(1,91;6,45)	<b>&lt;0,001</b>	0,76	(0,49;1,17)	0,22
ER- et PR- et HER2 -	2,08	(1,09;4,00)	<b>0,03</b>	2,04	(1,39;2,98)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Nombre de site métastatique extracérébrale</b>						
1	1,00			1		
>1	1,77	(1,03;3,03)	<b>0,04</b>	1,14	(0,83;1,87)	0,41
<b>Métastases</b>						
≤ 24 mois	1,66	(0,93;2,96)	0,08	1,18	(0,86;1,62)	0,3
> 24 mois	1,00			1		

**Figure 10a** Modélisation à risques compétitifs : Incidence cumulée estimée pour les deux événements : métastase cérébrale (MC) et décès sans MC. (A) Résultats sur la population globale N= 446; (B) Résultats selon l'âge au diagnostic de cancer du sein



**MC**

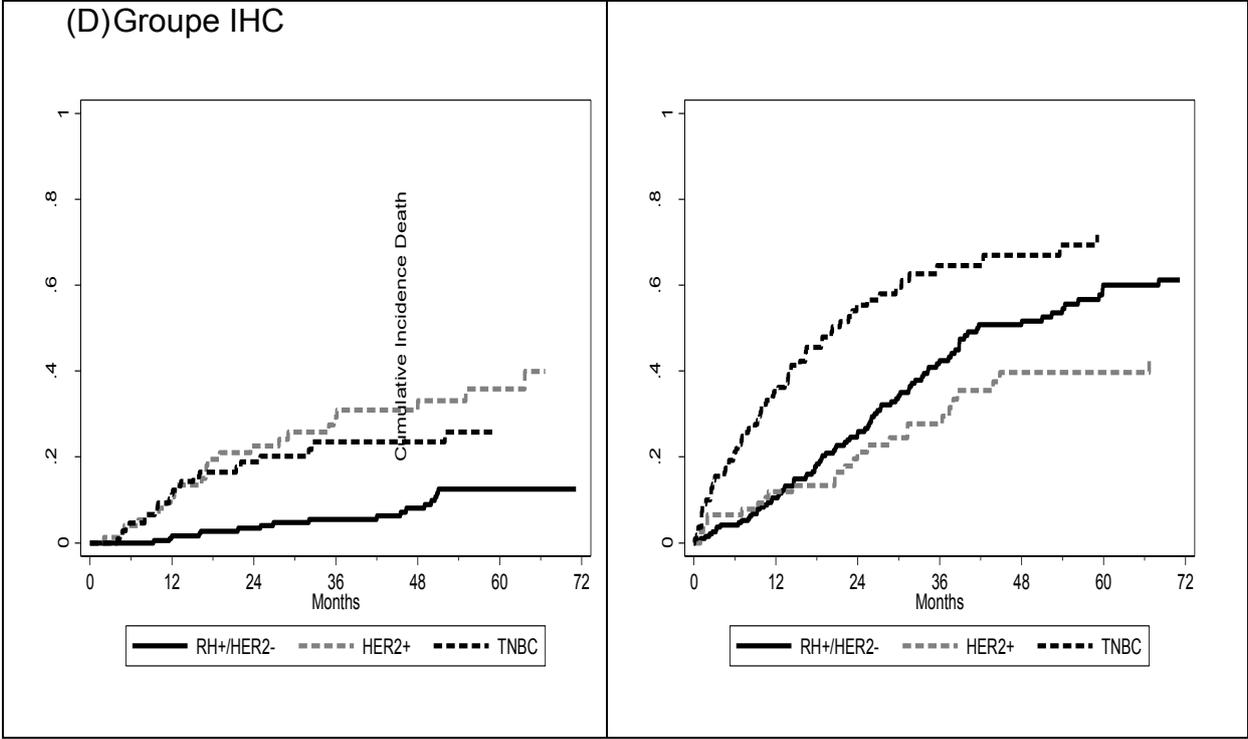
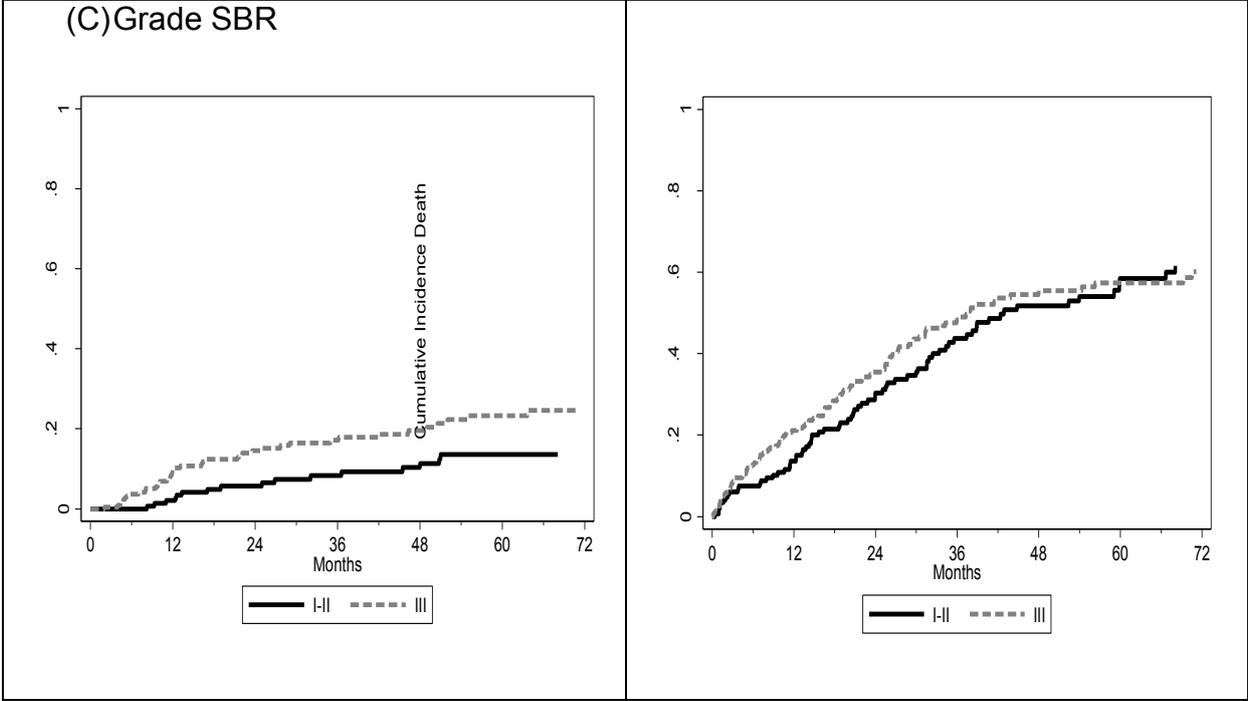
**DECES sans MC**



**Figure 10b** Modélisation à risques compétitifs : Incidence cumulée estimée pour les deux événements : métastase cérébrale (MC) et décès sans MC. (C) Résultats selon le grade histologique SBR I-II versus III ; (D) Résultats selon le groupes IHC RH+/HER2-, HER2+, TNBC

**MC**

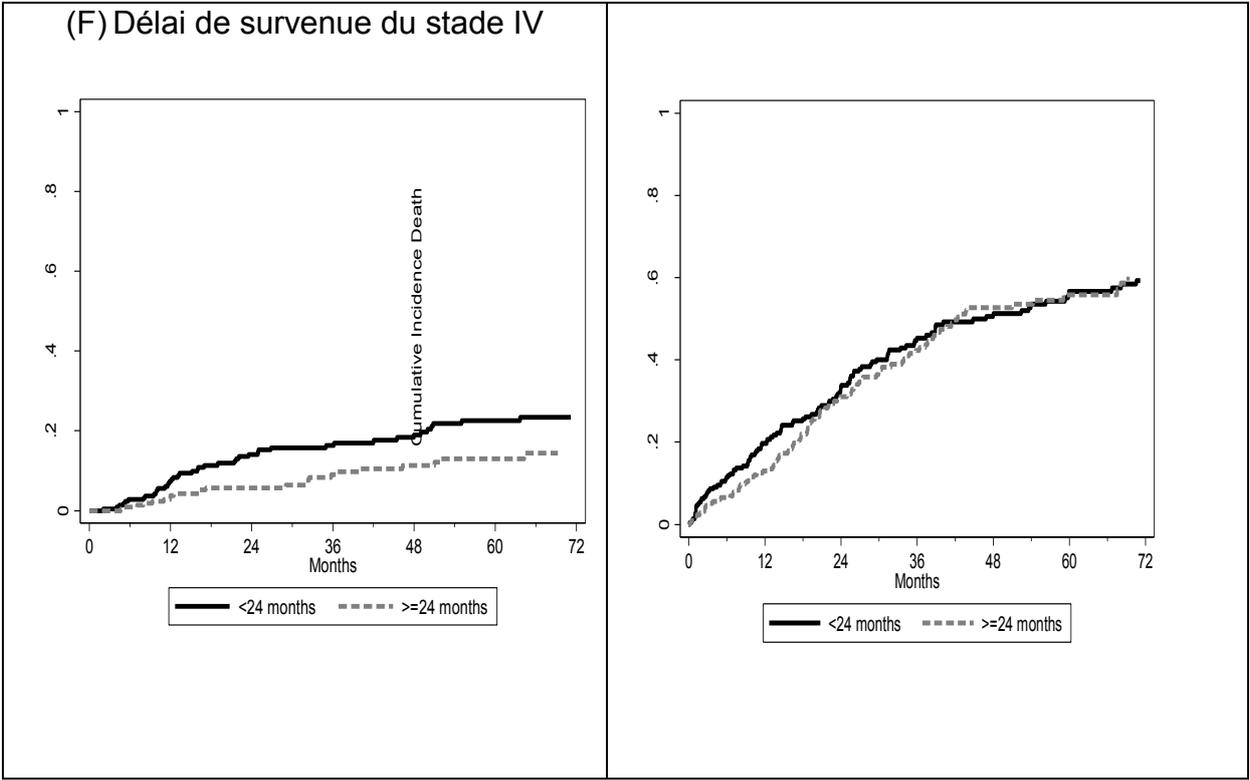
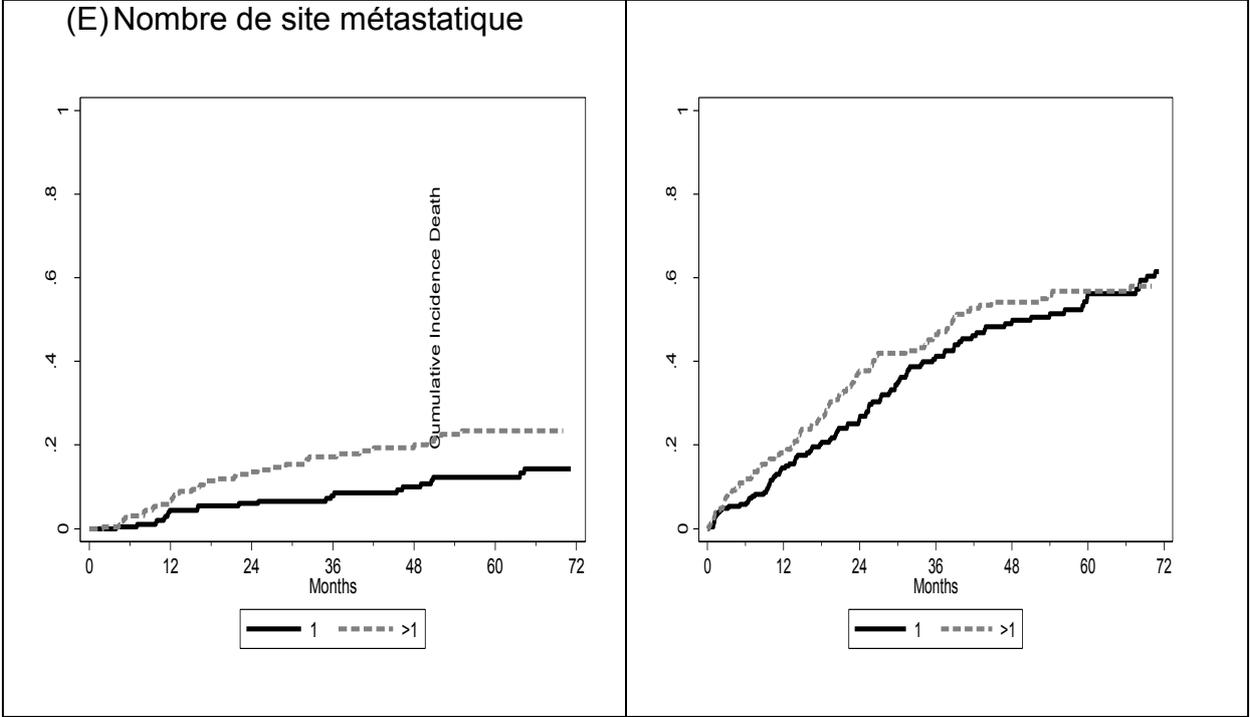
**DECES sans MC**



**Figure 10c** Modélisation à risques compétitifs : Incidence cumulée estimée pour les deux événements : métastase cérébrale (MC) et décès sans MC. (E) résultats selon le nombre de site métastatique extra-cérébral 1 / >1; (F) Résultats selon le délai de survenue du stade IV par rapport au primo-diagnostic (< ou ≥ à 24 mois)

**MC**

**DECES sans MC**



## 2-4 Modalités de prise en charge thérapeutique

### 2-4-1 Prise en charge thérapeutique de la tumeur initiale (**Tableau 17**)

Un cinquième de la population a reçu une chimiothérapie néoadjuvante dont un tiers chez les patientes MC+ contre un cinquième chez les patientes MC- ( $p=0.002$ ). En adjuvant, 52.3% des patientes MC- ( $n=193$ ) ont reçu de l'hormonothérapie *versus* 31.6% pour les patientes MC+ ( $p=0.0001$ ).

Toutes les patientes dont la tumeur primitive étaient HER2+ ont reçu en néoadjuvant et/ou en en adjuvant du Trastuzumab.

**Tableau 17** Comparatif de la prise en charge thérapeutique initiale de la tumeur primitive du CS ( $n=492$ ) selon que les patientes aient présentées ou pas des MC

	TOTAL n=492	MC- n=376	MC+ n=116	p
<b>Chimiothérapie</b>				
néoadjuvante	104 (21,2%)	68 (18,1%)	36 (31,3%)	0,002
adjuvante	295 (60,2%)	229 (61,2%)	66 (56,9%)	0,40
<b>Trastuzumab</b>	HER2+ n=96			
Trastuzumab néoadjuvant	21 (24,0%)	11 (23,1%)	10 (25,0%)	0,82
Trastuzumab adjuvant	75 ( 79%)	40 (78%)	35 (79,5%)	1
<b>Hormonothérapie</b>				
adjuvante	229 (47,4%)	193 (52,3%)	36 (31,6%)	0,0001
<b>Chirurgie ganglionnaire</b>				0.79
non	115 (23,7%)	88 (23,8%)	27 (23,5%)	0,77
ganglion sentinelle	13 (2,7%)	9 (2,4%)	4 (3,5%)	
curage axillaire	357 (73,6%)	273 (73,8%)	84 (73,0%)	
manquant	7	6	1	
<b>Chirurgie tumorale</b>				0.98
non	113 ( 23.4%)	87 ( 23.6%)	26 ( 23.0%)	
conservatrice	180 ( 37.3%)	137 ( 37.1%)	43 ( 38.1%)	
radicale	189 ( 39.2%)	145 ( 39.3%)	44 ( 38.9%)	
manquant	7	6	1	
<b>Radiothérapie</b>	372 (76,9%)	280 (75,9%)	92 (80,0%)	0,36

## 2-4-2 Prise en charge thérapeutique des patientes MC+ (Tableau 18)

8% des patientes MC+ ont eu une prise en charge palliative d'emblée.

Plus de 90% des patientes ont reçu une première de ligne de traitement. Une seconde ligne de traitement systémique a été réalisée chez deux tiers des patientes et seulement un tiers a reçu une troisième ligne.

En ce qui concerne les traitements focaux en première ligne, 16.2% des patientes (n= 17) ont eu une chirurgie et 5 patientes sur 116 ont été traitées par RS. Lorsqu'une chirurgie ou une RS ont été réalisées, elles ont été systématiquement associées à un traitement complémentaire par IET immédiate ou différée.

Pour les traitements systémiques, deux tiers des patientes en ont reçu en première intention du traitement des MC et ils constituaient le traitement de deuxième ligne dans 90% des cas.

**Tableau 18** Prise en charge thérapeutique des patientes MC+

	<b>1ère ligne de traitement</b>	<b>2ème ligne de traitement</b>	<b>3ème ligne de traitement</b>
	<b>N=105 (92,1%)</b>	<b>N=61 (57,5%)</b>	<b>N=38 ( 36.9%)</b>
<b>Chirurgie</b>	17 (16.3%)	2 (3,3%)	1 ( 2.6%)
<b>IET</b>	72 (68,6%)	9 (15,0%)	5 ( 13.2%)
<b>RS</b>	2 (2,0%)	2 (3,3%)	1 (2.6%)
<b>Chimiothérapie</b>	66 (63,5%)	55 (90,2%)	33 (86,8%)

2-4-3 Prise en charge thérapeutique des patientes MC+ d'emblée *versus* MC+ secondaire (**Tableau 19**)

Les patientes MC+ traitées par chirurgie sont celles qui avaient une MC d'emblée (synchrone ou premier événement métastatique) (n=15/17) (p<0.0001).

**Tableau 19** Prise en charge thérapeutique des patientes MC d'emblée *versus* secondaire : première ligne de traitement

	TOTAL N=116	Pas de MC d'emblée	MC d'emblée	p
<b>1ere ligne</b>				1
non	9 (7,9%)	5 (7,4%)	4 (8,7%)	
oui	105 (92,1%)	63 (92,6%)	42 (91,3%)	
manquant	2	2	0	
<b>RS</b>	2 (2,0%)	1 (1,7%)	1 (2,4%)	
<b>Chirurgie</b>	17 (16,2%)	2 (3,2%)	15 (35,7%)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>IET</b>	72 (68,6%)	41 (65,1%)	3 (73,8%)	0,34
<b>Chimiothérapie</b>	66 (63,5%)	42 (67,7%)	24 (57,1%)	0,27

## 2-5 Survie globale

L'analyse des données de survie a porté sur l'ensemble de la série des patientes MC+ (n= 116).

### 2-5-1 Médiane de survie globale des patientes MC-

La médiane de survie de l'ensemble de la population est de 31.6 mois (95% CI= [27.3 ; 37.05]). La médiane de survie des patientes ayant un CS métastatique sans MC (médiane calculée à partir du diagnostic du stade métastatique) ou décès (pour celles décédées avant ou sans que l'on ait posé le diagnostic de MC) est de 30.4 mois (95%CI= [26.0 ; 34.8]). Après un suivi médian de 56.3 mois (95% CI= [51.1 ; 62.1]), 65% des patientes sont décédées (n=285/446).

### 2-5-2 Survie globale des patientes MC+

La médiane de SG post diagnostic de MC est de 8.6 mois (95%CI= [5.6 ; 12.1]). Après un suivi médian de 49.3 mois (95%CI= [27.3 ; 73.2]), près de 80 % des patientes MC+ sont décédées (92 sur 116 patientes). Près de 65% des décès sont liés à l'évolutivité des MC (évolutivité uniquement cérébrale n=52 et évolutivité cérébrale et extra-cérébrale n=23).

#### 2-5-2-1 Facteurs pronostiques de survie globale des patientes MC+

En analyse univariée, les facteurs pronostiques de survie sont (**Tableau 20**) :

- l'âge jeune (< 50 ans) au diagnostic du stade IV (p=0.01)
- l'amplification/la surexpression de HER2 (p=0.001)
- le statut HER2+ versus les statuts RH+ HER2- et TNBC (p=0.009)
- le statut OMS 0-1 (KPS>70) versus OMS >1 (p<0.001)
- la présence de MC au diagnostic du stade métastatique (p<0.001)
- le contrôle des métastases extra-cérébrales lors du diagnostic de MC (p=0.001)
- une albuminémie normale lors du diagnostic de MC (p=0.04)

**Tableau 20** Analyse univariée des facteurs pronostiques de survie des patientes MC+

	N	Médiane survie en mois	IC 95%	p
<b>HER2+</b>				<b>0,001</b>
oui	56 / 66	5.2	[ 3.4; 7.7]	
non	31 / 44	16.1	[ 8.6; 22.6]	
<b>Groupe IHC</b>				<b>0.0009</b>
ER+ ou PR+ & HER2-	19 / 27	7.5	[ 3.9; 12.0]	
HER+	31 / 44	16.1	[ 8.6; 22.6]	
ER-/PR- & HER2-	37 / 39	4.1	[ 2.0; 7.0]	
<b>Age au diagnostic MC</b>				<b>0,01</b>
<50	38 / 52	10.9	[ 7.4; 20.1]	
≥50	54 / 64	5.4	[ 3.4; 12.0]	
<b>OMS diag. Méta Cérébrale</b>				<b>&lt; 0.0001</b>
0-1	41 / 55	10.9	[ 6.4; 15.5]	
>1	16 / 18	2.0	[ 1.1; 4.1]	
<b>Métastase Cérébrale d'emblée</b>				<b>&lt; 0.0001</b>
Non	60 / 70	5.2	[ 3.2; 7.8]	
Oui	32 / 46	17.1	[12.5; 24.8]	
<b>Méta extra-cérébrales contrôlées ou pas au diagnostic</b>				<b>0,001</b>
non	67/78	5.8	[ 3.4; 8.6]	
oui	20/32	20.1	[11.5; 39.7]	
<b>Albumine</b>				<b>0,04</b>
<40.5	48 / 56	5.5	[ 3.4; 7.8]	
≥40.5	8/11	12.1	[ 4.5; 39.7]	

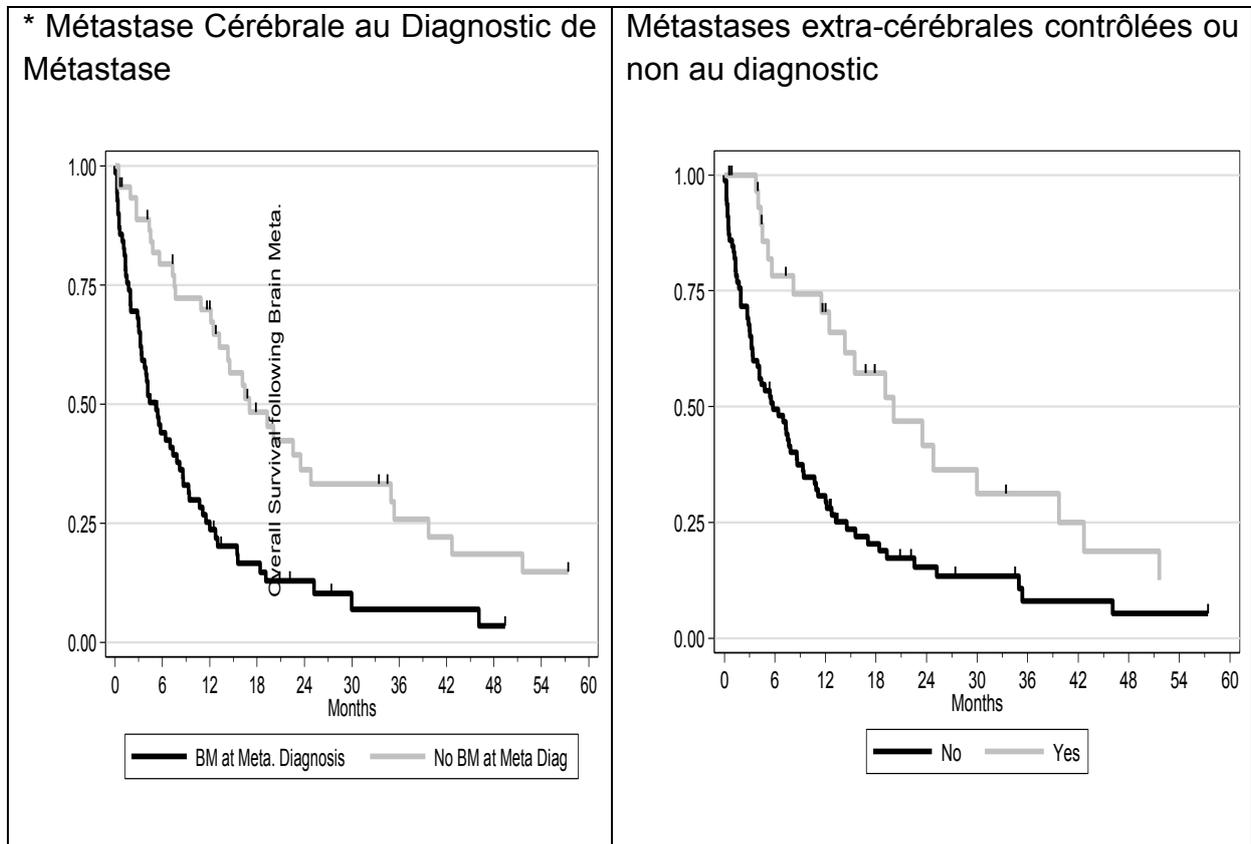
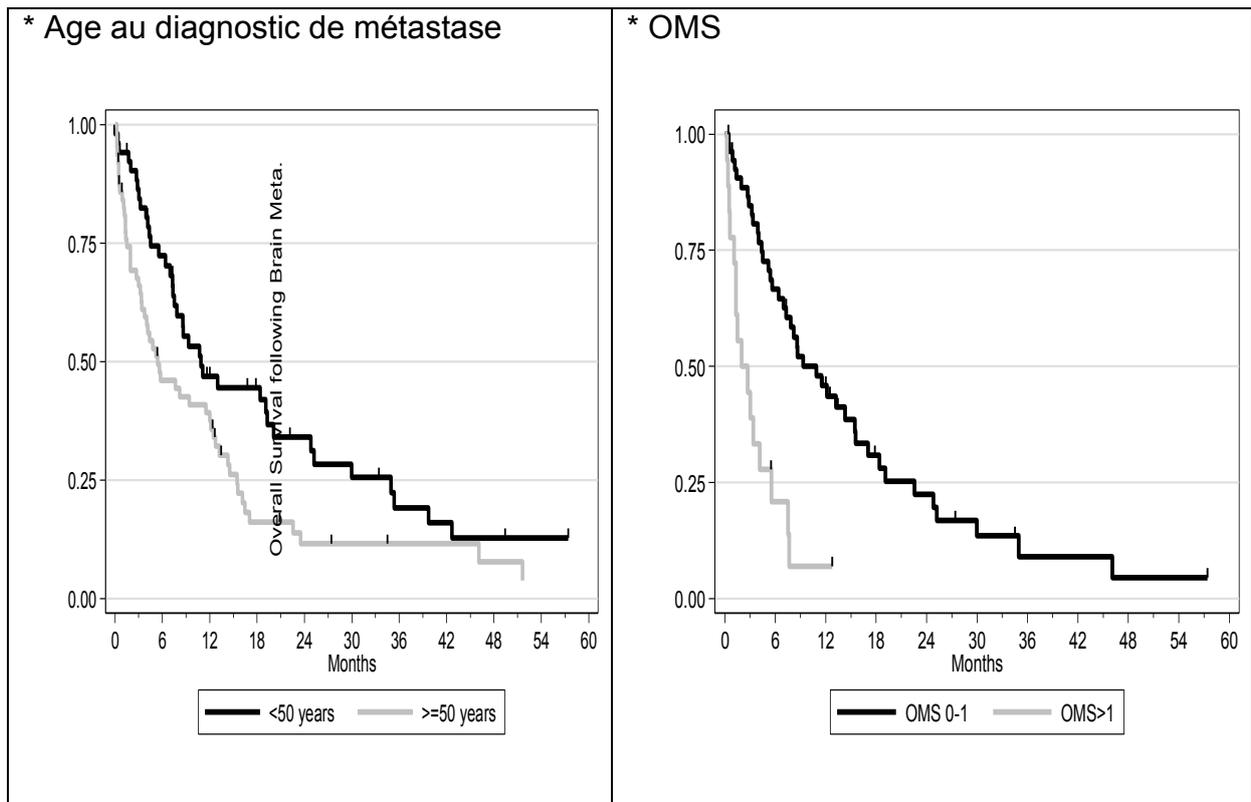
Dans l'analyse de régression logistique multivariée, seuls 3 facteurs pronostiques restent significatifs (**Tableau 21 et Figure 11a, b**):

- La surexpression/l'amplification de HER2 (HR 2.62 ; IC95% [1.18-5.80]) (p=0.02)
- Le statut OMS 0-1 (KPS>70) *versus* OMS >1 [HR 3.11 IC95% [1.25-7.73]) (p=0.01)
- Les statuts HER2 + et RH+ *versus* TNBC (IC95% [30-40.50]) (p<0.001)

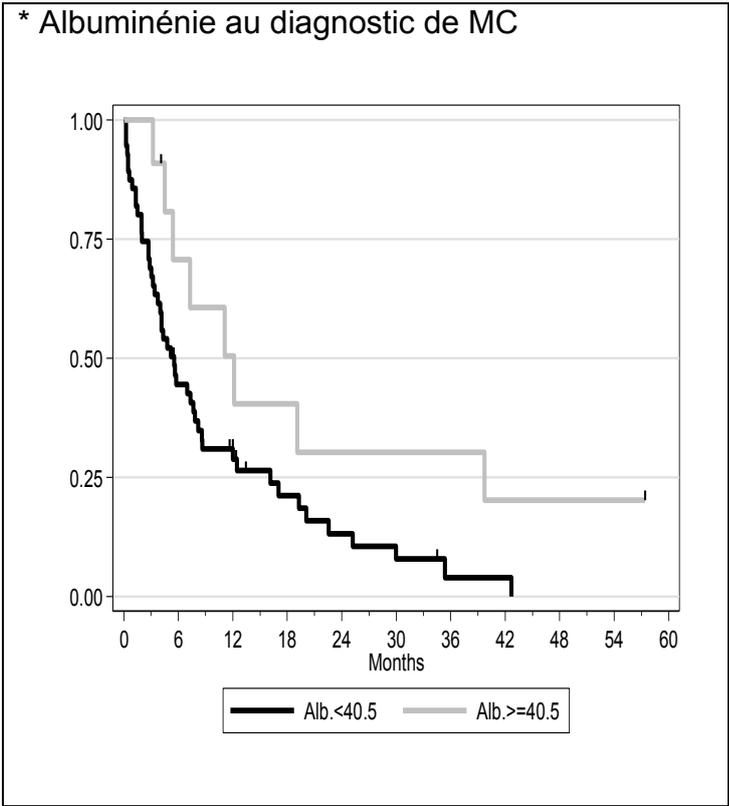
**Tableau 21** Analyse multivariée des facteurs pronostiques de survie des patientes MC+

	HR	IC 95%	p
<b>HER2+</b>			<b>0,02</b>
oui	1	[1.18; 5.80]	
non	2.62		
<b>Age au diagnostic MC</b>		[0.62; 3.01]	0,44
<50	1		
≥50	1,37		
<b>OMS diag. Méta Cérébrale</b>		[1.25; 7.73]	<b>0,01</b>
0-1	1		
>1	3,11		
<b>Métastase Cérébrale au Diag Méta</b>		[0.73; 3.39]	0,25
Non	1,57		
Oui	1		
<b>Méta extra-cérébrales contrôlées ou pas au diagnostic</b>		[0.55; 3.56]	0,49
non	1,39		
oui	1		
<b>Albumine</b>		[0.80; 6.22]	0,12
<40.5	2,23		
≥40.5	1		

**Figure 11a** Facteurs pronostiques de survie des patientes MC+



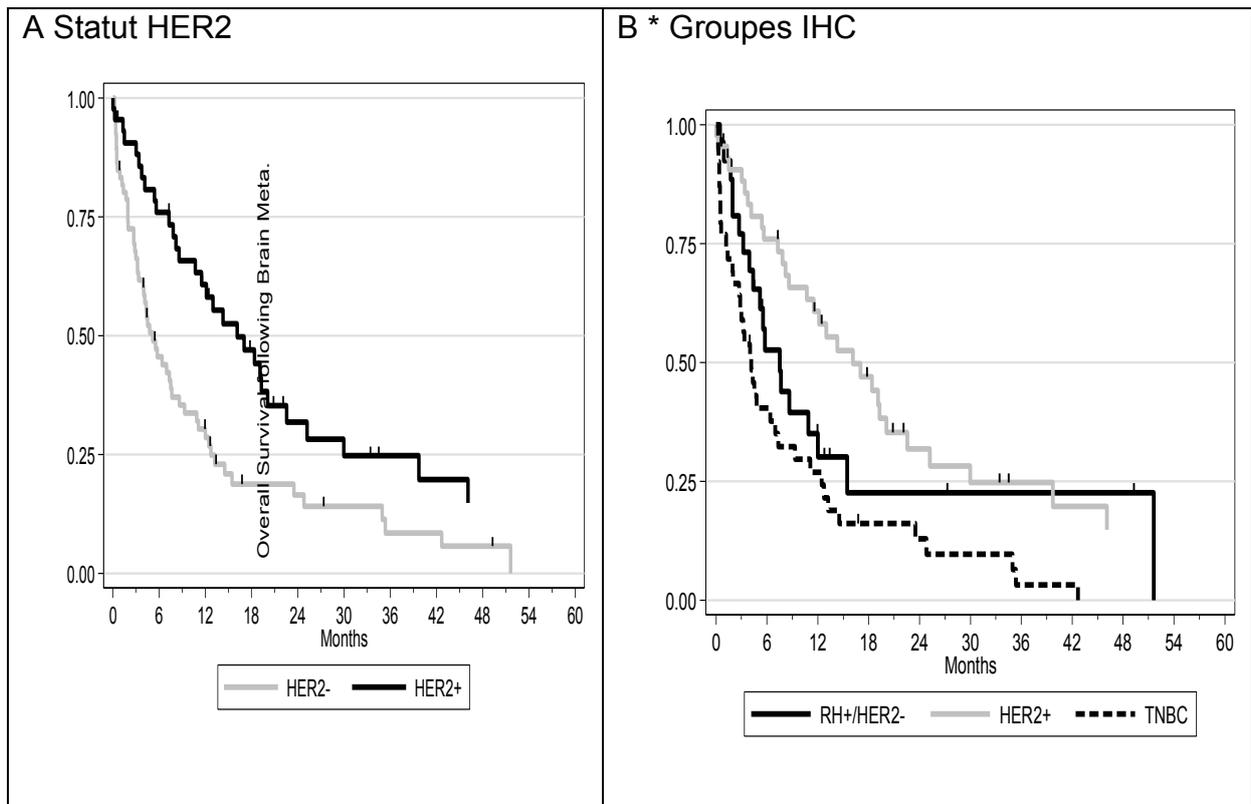
**Figure 11b** Facteurs pronostiques de survie des patientes MC+



## 2-5-2-2 Survie globale en fonction des groupes IHC

Le statut HER2+ est associé à une médiane de survie de 16.1 mois versus 7.5 et 4.1 mois respectivement pour les statuts RH+, HER2- et TNBC ( $p=0.009$ ) (**Figure 12**).

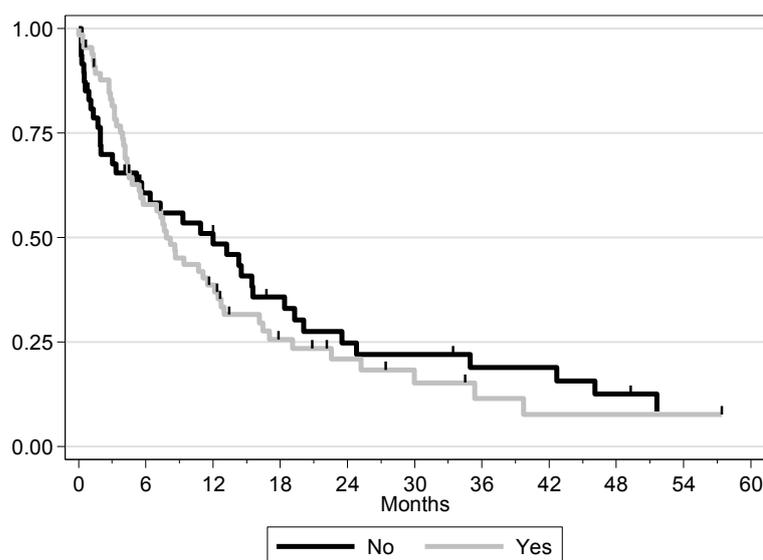
**Figure 12** Survie globale des patientes après diagnostic de MC selon le profil IHC de la tumeur primitive A : selon statut HER2 B : selon statut TN, HER2+, RH+ et HER2-



### 2-5-2-3 Survie globale en fonction des traitements focaux

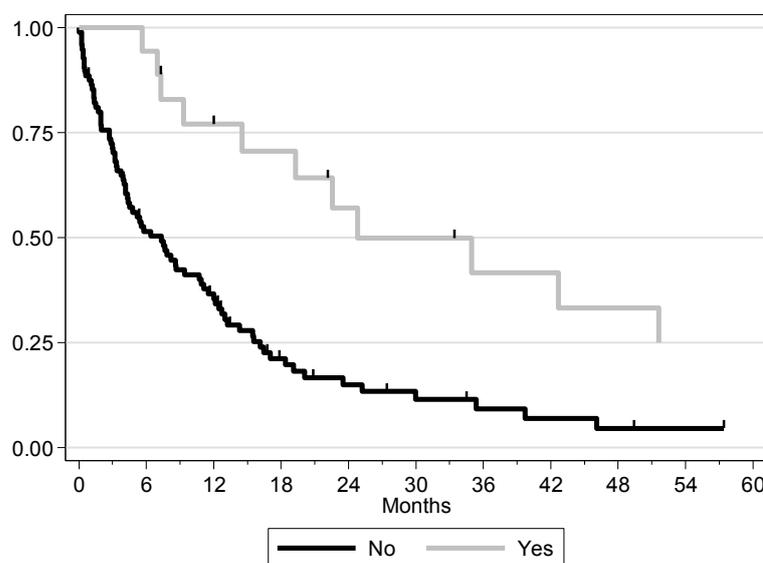
Les survies médianes des patientes traitées ou non par chimiothérapie en première ligne sont respectivement de 12 et 7.8 mois sans différence statistiquement significative ( $p=0.64$ ).

**Figure 13** Survie globale en fonction ou non d'un traitement par chimiothérapie en première ligne



La survie médiane des patientes traitées ou non par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique est respectivement de 24.8 mois contre 7.4 mois ( $p=0.0003$ ).

**Figure 14** Survie globale en fonction de la prise en charge thérapeutique : chirurgie ou RS versus traitement systémique



### 3. Discussion

---

#### 3-1 Validation externe du nomogramme et facteurs de risques associés au temps jusqu'à l'apparition d'une MC

L'incidence de survenue des MC dans notre série est de 24%. Elle est donc supérieure à celle le plus souvent rapportée dans la littérature : 17% dans la série de Graesslin, entre 9 et 16% par ailleurs (2–4).

Une méningite carcinomateuse associée aux MC est retrouvée chez 35% de nos patientes (14.4% synchrones et 20.8% métachrones), alors que l'incidence décrite dans la littérature est estimée à moins de 5% (2).

L'âge de découverte de CS dans l'ensemble de la population est jeune : 51 ans versus 63 ans en France (156). Chez les patientes MC +, l'âge médian de découverte est de 48 ans contre 53.9 ans dans la série de Graesslin et al.(14) (entre 45 ans et 55 ans dans la littérature, (4,157–159) ). Il y a sans aucun doute, un biais de sélection inhérent au fait que les patientes les plus jeunes de la région Midi-Pyrénées viennent plus souvent consulter dans notre Institut.

Ces incidences élevées peuvent s'expliquer par un nombre important de second avis et de demande d'inclusion dans des essais thérapeutiques (plus d'un tiers des patientes incluses). De plus, l'accès plus facile à l'IRM depuis quelques années facilite le diagnostic de certaines lésions qui passeraient inaperçues en TDM, ceci étant d'autant plus vrai pour le diagnostic de méningite.

85% des patientes sont symptomatiques de leurs MC au moment du diagnostic (dont 60% de déficit neurologique) comme dans la série de Minisini et al (159). Ces données sont très différentes des autres séries, où les proportions de patientes symptomatiques sont entre 5 et 16 % (3,18). La proportion importante de patientes symptomatiques s'explique probablement par le fait que nous ne réalisons pas de dépistage des MC par la réalisation systématique de TDM ou d'IRM du SNC y compris chez les patientes les plus à risque de MC (patientes avec une TNBC ou HER2+). Le TDM ou l'IRM sont réalisés s'il existe des manifestations cliniques comme décrit dans les recommandations européennes et internationales (19,62,160) ou de façon systématique (en l'absence de symptômes suspects) pour une inclusion dans une étude clinique prospective qui impose la réalisation d'un bilan d'extension cérébral

Le SNC était le premier site métastatique chez plus d'un tiers des patientes (38.6%) traduisant que le SNC constitue le premier site de rechute dans notre série. Les mêmes résultats sont retrouvés dans la série de Braccini et al (34.4%) (161)

Globalement, les caractéristiques IHC de notre population *versus* celles décrites dans la littérature montrent une comparabilité satisfaisante en ce qui concerne les différents sous types IHC et les grades SBR. La comparaison des caractéristiques IHC de notre population à celle de Graesslin et al (14) montre un nombre plus faible de tumeurs HER2+ dans notre série (40% *versus* 64%), en rapport avec ce qui est retrouvé dans la littérature (132,161,162).

La validation externe du nomogramme dans notre série a permis de retrouver les mêmes facteurs prédictifs isolés par Graesslin et al (14) en analyse univariée (excepté pour l'intervalle entre le diagnostic de CS et la première métastase,  $p=0.08$ ) à savoir :

- L'âge jeune au diagnostic du CS ( $p=0.01$ )
- Le type histologique canalaire de la tumeur primitive ( $p=0.02$ )
- Le statut RH- ( $p<0.0001$ )
- La surexpression //l'amplification de HER2 ( $p<0.0001$ )
- Le groupe IHC HER2+ *versus* TNBC et RH+ HER2- ( $p<0.0001$ )
- Le grade III ( $p=0.04$ )
- Le nombre de site métastatique extracérébral élevé ( $p=0.05$ )

L'intervalle entre le diagnostic de CS et la première métastase n'est pas retrouvé comme facteur prédictif dans notre série. L'explication vient probablement du fait de données imparfaites ou peu fiables concernant la date du primo-diagnostic puisque un tiers des patientes sont prises en charge au stade IV (second avis et inclusion dans des essais thérapeutiques).

Pour l'analyse multivariée, celle-ci n'est pas significative. Le poids de certaines covariables du nomogramme est tel que la valeur des Odds Ratio est ininterprétable.

La performance d'un nomogramme doit être quantifiée en ce qui concerne la calibration et la discrimination. Cette série nous a permis de réaliser une deuxième validation externe du nomogramme avec une population indépendante confirmant l'exportabilité et la reproductibilité du modèle. Les discriminations de notre étude et de celle de Graesslin et al (14) sont parfaitement comparables (avec respectivement une AUC de 0.695, 95%CI [0.70 -0.79] et de de 0.74,95%CI [0.70-0.79]).

Dans la littérature, il est décrit qu'il existe 20 % à 30 % de différence d'expression entre le statut RH de la tumeur primitive et de la métastase ultérieure notamment de MC. De possibles différences du statut HER2 entre la tumeur primitive et la MC pour le statut HER2 sont évoqués (14). Dans notre série, aucune biopsie directe de MC

n'a été réalisée et sur les 17 patientes opérées, les statuts HER2 et RH de la MC ne sont disponibles que dans 25% des cas. Comme Graesslin et al, nous n'avons pas pu déterminer si le statut HER2 et/ou RH de la métastase améliorerait la performance du modèle par rapport au statut HER2 de la tumeur primitive. La performance du modèle pourrait éventuellement être améliorée par la prise en compte de facteurs biologiques circulants et « modernes » tels que les cellules tumorales circulantes (CTCs, comptage et caractéristiques) ou l'ADN tumoral circulant (163).

Le point fort de notre étude n'est pas tant d'avoir permis de réaliser une deuxième validation externe du nomogramme de Graesslin sur une population indépendante que d'avoir sélectionné le groupe de patientes pour lequel le nomogramme serait le plus utile, parmi l'ensemble des patientes à risque de MC. Comme l'ont fait Heitz et al (55), de MC, la détermination des facteurs de risque associés au temps d'apparition des MC par la modélisation à risques compétitifs pour les événements « MC » et « décès avant MC » nous a permis de sélectionner le groupe de patientes pour lequel le nomogramme serait le plus utile, c'est-à-dire le groupe pour lequel il existerait un réel intérêt au dépistage des MC. Graesslin et al ont déterminé des facteurs prédictifs de survenue de MC en répondant « oui/non » à la question : « risque de survenue de MC ? ». Dans notre étude, de la même façon qu'Heitz et al, c'est l'incidence cumulée qui donne une représentation intuitive du risque d'apparition d'un événement en présence d'un événement compétitif qui a été calculée. L'incidence cumulée attendue est un complément utile à l'incidence cumulée observée pour analyser des données de survie en présence d'événements compétitifs. Par exemple, si N patientes sont décédées sans avoir présenté une MC, le décès sans MC est un risque compétitif. Dans le cadre de la survie observée, l'estimation de la fonction d'incidence cumulée est la probabilité que les MC soient réellement observées. Nous avons déterminé les facteurs de risque associés au temps jusqu'à l'apparition de MC en considérant que les patientes sont à risque d'avoir une autre cause de décès.

L'analyse multivariée des facteurs de risques d'apparition de MC, en comparaison avec la série de Heitz et al.(55), montre un seul paramètre commun, le statut HER2+ de la tumeur primitive, largement décrit dans la littérature (15,21,51,52). Dans la série de Heitz et al (55) sont identifiés comme facteurs de risque d'apparition de MC : le stade M0 au diagnostic de CS et l'âge jeune < 50 ans au diagnostic du stade IV (contre 40 ans décrit dans la littérature (28,49). *A contrario* dans notre série, le statut TNBC et le nombre de site métastatique extracérébral sont identifiés comme des facteurs pronostiques d'apparition de MC, non retrouvés dans la série de Heitz et al (55) mais décrit dans la littérature(28,49,50).

L'analyse multivariée des facteurs de décès avant diagnostic de MC, en comparaison avec la série de Heitz et al. (55), montre les 2 mêmes paramètres à savoir le statut TNBC et l'âge > 50 ans au diagnostic de CS.

Nous avons donc mis en évidence que le groupe de patientes HER2+ serait celui qui bénéficierait potentiellement le plus de l'application du nomogramme : le délai d'apparition des MC chez ces patientes est court et leur risque de décéder d'une autre cause est faible avant que n'apparaisse les MC. C'est pour ce groupe de patientes que des attitudes préventives pourraient être discutées. *A contrario*, les patientes ayant une tumeur triple négative qui ont aussi une apparition précoce des MC, décèdent rapidement d'une autre cause (non contrôle de leur maladie extracérébrale le plus souvent). Dépister des MC précocement chez ces patientes est d'un moins grand intérêt sachant que ces patientes ne décèderont non pas de la MC mais probablement de l'évolutivité extracérébrale de la maladie. Si dans les années à venir, une thérapie ciblée, comme le Trastuzumab pour les patientes HER2+, parvient à contrôler les micrométastases au stade M0 ou les métastases extracérébrales au stade IV alors l'intérêt des stratégies préventives chez ces patientes seront à reconsidérer notamment si l'émergence des inhibiteurs de PARP confirment leurs effets chez les patientes BRCA mutées avec TNBC (164).

### 3-2 Utilité Clinique du Nomogramme

La première utilité clinique du nomogramme concerne le dépistage systématique des MC. L'hypothèse est qu'un traitement précoce de ces lésions permettrait d'améliorer la survie et/ou la qualité de vie (point très important à prendre en compte en situation non curative) des patientes. En effet, on constate dans notre série que chez les patientes MC+, plus de 65% des décès sont liés à l'évolutivité des MC et surtout, que la médiane de SG après le diagnostic des MC symptomatiques est courte. Peu de données dans la littérature permettent actuellement de conclure quant à la validité de cette stratégie.

L'équipe du Memorial Sloan Kettering a repris les données de 155 patientes ayant un CS métastatique, présélectionnées dans quatre essais cliniques prospectifs, où la présence de MC au scanner ou à l'IRM avant l'inclusion était un critère d'exclusion (165). 15% des patientes présélectionnées pour ces essais se sont avérées être inéligibles du fait de la découverte de MC asymptomatiques. La survie de ces patientes a été comparée à celle des patientes chez qui aucune MC n'avait été décelée, ainsi qu'à une cohorte de 73 patientes ayant un CS avec MC symptomatiques. Toutes les patientes ayant des MC ont été traitées par IET. La proportion de patientes ayant une tumeur HER2+ était de 20, 45 et 50 % respectivement dans les groupes des patientes n'ayant pas de MC à l'imagerie initiale, des MC asymptomatiques et des MC symptomatiques. Dans cette étude, la survie des patientes ayant des MC asymptomatiques était similaire à celle des patientes ayant des MC symptomatiques. Ces données suggèrent que le dépistage systématique des MC par imagerie, permettant un traitement par IET précoce, ne serait pas efficace chez les patientes ayant un CS métastatique, tout du moins, non sélectionnées sur le statut HER2.

De la même manière, une équipe polonaise a suivi de façon prospective 80 patientes ayant un CS métastatique HER2+ sans MC, toutes traitées à base de Trastuzumab. Toutes ces patientes ont eu une IRM cérébrale de dépistage tous les trois mois en première ligne métastatique (166). Toutes ces patientes ont eu une IRM cérébrale de dépistage tous les trois mois lors de première ligne métastatique. Il a été diagnostiqué des MC asymptomatiques chez 36 % de ces patientes qui ont reçu une IET. La survie des patientes ayant des MC asymptomatiques a été comparée à celle d'une cohorte de 52 patientes traitées dans le même contexte mais ayant développé des MC symptomatiques, traitées elles aussi par IET. Bien que la survie de ces deux groupes de patientes soit identique, la proportion de décès imputés aux MC n'était que de 16 % dans le groupe avec MC asymptomatiques *versus* 48 % dans le groupe avec MC symptomatiques. Cependant, de nouvelles thérapies ciblées qui n'étaient pas disponibles dans cette étude sont dorénavant utilisées tels que le Pertuzumab et le TDM-1, qui probablement augmenteront le contrôle des métastases extracérébrales.

Au total, ces deux études ne sont pas en faveur d'un dépistage systématique des MC, y compris chez des patientes ayant un cancer du sein HER2+. Cependant, l'absence d'essai randomisé ne permet pas de tirer des conclusions définitives. Par ailleurs, l'IET administrée aux patientes dans ces études ne représente pas le traitement optimal de l'ensemble de ces patientes, en particulier celles chez qui sont découvertes des MC asymptomatiques qui pourraient sûrement être traitées dans certains cas par des traitements locaux plus ciblés tels la chirurgie ou la RS. L'intérêt de faire des IRM régulières et le diagnostic précoce des lésions serait de leurs proposer une RT stéréotaxique (unique ou fractionnée) dont le bénéfice en terme de contrôle local est meilleur que celui de l'IET mais dont l'indication est réservée aux patientes qui ont maximum 3 lésions et mesurant moins de 3 cm. Une étude prospective conduite chez les patientes HER2+, sélectionnées pour être à haut risque de MC et recevant les traitements anti-HER2 actuellement disponibles mériteraient d'être construite dans ce sens.

Par contre, ces deux études confortent l'intérêt d'utiliser le nomogramme de Graesslin et al (14) pour la sélection d'une population à risque de MC et de proposer un dépistage systématique uniquement chez ces patientes à haut risque pour lesquelles une prise en charge thérapeutique préventive pourrait être discutée.

La deuxième utilité clinique du nomogramme serait d'envisager une IET prophylactique chez les patientes atteintes de CS avec MC. Actuellement une IET prophylactique est recommandée chez certains patients atteints d'un CBPC aboutissant à une augmentation significative de la survie, une diminution du taux de récurrence cérébrale et une amélioration de la qualité de vie(167). L'incidence des MC est de plus de 50 % chez les patients ayant un CBPC limité avec une survie médiane de 18 à 24 mois, tandis qu'elle est de 80 % pour les stades étendus avec une survie médiane de 9 mois. Dans l'essai princeps qui a validé l'IET prophylactique dans les CBPC limités en réponse complète au traitement initial, les diminutions des risques de MC et de décès étaient de respectivement 54% et 16%. Dans les stades étendus, cette stratégie a conduit à une diminution encore plus importante des risques de MC et de décès, respectivement 73% et 32% chez les patients répondant au traitement initial (pas uniquement en réponse complète) (168).

Dans le but d'éviter une évolution cérébrale fatale alors que la maladie extra-encéphalique est contrôlée, et par analogie avec les CBPC, une stratégie de prévention des MC par IET prophylactique a été proposée. Cette stratégie de prévention des MC par IET prophylactique chez des patientes ayant un CS métastatique HER2+ devait être évaluée dans l'essai TSARINE qui a dû être interrompu, de façon prématurée, pour difficulté à inclure des patientes. Cet essai de phase III comparait un traitement à base de Trastuzumab en première ligne métastatique chez des patientes ayant un CS HER2+ avec ou sans IET prophylactique entre la première et la troisième injection de Trastuzumab. L'objectif

principal de cette étude était la survie sans MC. Les objectifs secondaires comportaient laSG et la survie sans progression, les toxicités aiguës et tardives, la qualité de vie, et la valeur prédictive de la protéine P105 (protéine tronquée HER2 circulante) sur l'apparition de MC.

Cependant, la morbidité de l'IET n'est pas négligeable. Noel et al. ont rapporté une incidence de complication après l'IET de 11 % (169). La complication la plus fréquente étant l'encéphalopathie radique suivie parfois par une démence. Ainsi, une IET chez des patientes non sélectionnées, c'est-à-dire non identifiées comme appartenant à un haut niveau de risque de MC, ne semble pas acceptable tant sur un plan éthique (traitement inutile dans 85 à 95 % des cas avec un risque de complications graves estimé à 11 %) que médico-économique et organisationnel.

L'émergence de l'épargne hippocampique permettrait de diminuer l'altération des fonctions cognitives secondaire à l'IET. L'hippocampe, structure ayant un rôle majeur dans la mémoire, est rarement (de l'ordre de 3 %) le siège de métastase et leur irradiation est à l'origine d'un déclin des fonctions cognitives. L'essai de phase II du RTOG évaluant l'épargne hippocampique présenté à l'ASTRO 2013 a montré une diminution en terme de dégradation cognitive chez les patients qui avaient eu une irradiation avec protection des hippocampes (105). En France, un PHRC évaluant l'épargne hippocampique lors de la réalisation d'une IET pour des patientes porteuses d'une métastase unique opérée d'un CS est initié (PHITON).

La troisième utilité clinique du nomogramme pourrait être la sélection des patientes à risque de MC qui seraient candidates pour l'inclusion dans des essais de prévention des MC testant de nouveaux traitements systémiques ou de nouvelles thérapies ciblées.

Une étude récente s'intéressant à la prévention primaire des MC, a étudié sur un modèle murin l'effet du Temozolomide (TMZ) sur la survenue de MC. Le TMZ administré en IV, même à faible dose, est capable de prévenir l'apparition de MC à condition que les cellules tumorales implantées à la souris n'expriment pas l'enzyme MGMT (o-méthylguanine-DNA méthyltransférase). Cela ouvre des perspectives cliniques. L'utilisation du nomogramme pour construire un tel essai permettrait de diminuer le nombre de patientes à inclure et la morbidité (170).

Graesslin et al (14) ont évalué si le nomogramme pouvait être utilisé pour concevoir un essai sur l'IET prophylactique, visant une population avec un ratio optimal de patientes à risque élevé de MC et minimisant par ailleurs, le nombre de patientes qui seraient traitées inutilement. Si l'essai incluait tous les patientes sans critères de sélection, toutes les MC seraient potentiellement empêchées mais

beaucoup de patientes recevraient un traitement inutile. Le nombre de patientes candidates pour l'essai varierait, selon le risque de base de la survenue de MC qui est calculé en utilisant le nomogramme et selon la réduction de risque attendue.

Par exemple, un essai incluant des patientes avec un risque de MC supérieur à 25 % et basé sur une réduction de risque de 50 % réduirait le nombre de patientes à traiter d'un facteur de 2.3, tandis que 89 % de MC seraient toujours prévenues. Les calculs ont été exécutés utilisant un design binomial à deux bras pour démontrer un avantage avec un  $\alpha = 5\%$  et  $\beta = 10\%$  (**Tableau 22**).

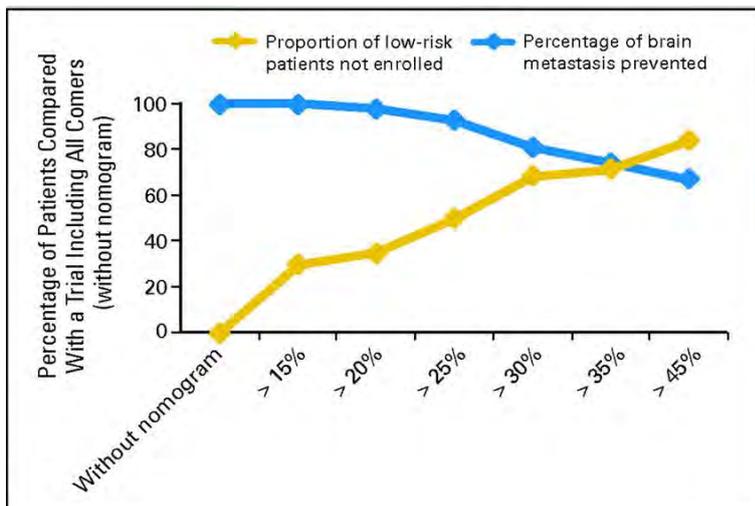
**Tableau 22** Essai clinique virtuel évaluant l'intérêt d'une IET prophylactique dont la population aurait été sélectionnée par le nomogramme

Plusieurs seuils d'inclusion : sans nomogramme, et de 15 à 45% de risque de MC  
Plusieurs hypothèses : réduction de 75, 67 et 50% de survenue de MC

Clinical Utility of Our Nomogram, Illustrated by the Design of Clinical Trial: Two-Sided Preventive Trial to Demonstrate the Interest of Prophylactic Cranial Irradiation										
Threshold (%)	Prevalence of Brain Metastasis (%) Based on Training Set Distribution	Risk Reduction of 75%			Risk Reduction of 67%			Risk Reduction of 50%		
		Alternative Proportion (%) <sup>†</sup>	No. of Patients to Enroll <sup>†</sup>	Percentage of Cases Prevented Compared With an All-Comers Trial <sup>†</sup>	Alternative Proportion (%)	No. of Patients to Enroll <sup>†</sup>	Percentage of Cases Prevented Compared With an All-Comers Trial <sup>†</sup>	Alternative Proportion (%)	No. of Patients to Enroll <sup>†</sup>	Percentage of Cases Prevented Compared With an All-Comers Trial <sup>†</sup>
Without nomogram	17.0	4.2	260	1.00	5.6	356	1.00	8.5	690	1.00
≥ 15	24.3	6.1	182	1.00	8.0	236	0.95	12.2	458	0.95
≥ 20	25.6	6.4	170	0.98	8.4	220	0.93	12.8	426	0.93
≥ 25	31.7	7.9	130	0.93	10.5	170	0.89	15.9	328	0.89
≥ 30	40.0	10.0	82	0.81	13.2	126	0.83	20.0	238	0.81
≥ 35	48.5	12.1	74	0.74	16.0	96	0.77	24.3	180	0.74
≥ 45	70.0	17.5	42	0.67	23.1	52	0.60	35.0	94	0.56

Le graphique suivant (**Figure 15**), construit par Graesslin et al (14), montre comment le nomogramme pourrait être utilisé afin de planifier un essai clinique testant l'efficacité de l'IET prophylactique des MC. En utilisant le risque individuel de survenue de MC (l'axe des abscisses), les patientes à risque élevé pourraient être sélectionnées et incluses dans l'essai clinique. En choisissant un seuil de plus en plus haut pour l'inclusion, le nombre de patientes inscrit et à traiter serait radicalement diminué tandis que le nombre de patientes avec MC prévenue par l'IET prophylactique reste élevé. Par exemple, si seules les patientes dont la probabilité de survenue de MC est supérieure à 25 % sont incluses, seule la moitié de la population serait traitée, mais 93 % de MC seraient potentiellement empêchées si nous estimons une réduction de risque de 75 % par l'IET prophylactique.

**Figure 15** Graphique montrant comment le nomogramme pourrait être utilisé afin de planifier un essai clinique testant l'efficacité de l'IET prophylactique des MC



Le nomogramme pourrait être utilisé afin de rationaliser le schéma d'un essai contrôlé. Ne sélectionner dans le cadre de cet essai contrôlé que les patientes à haut risque de développer une métastase cérébrale permettrait d'augmenter l'efficacité de l'essai (diminution du nombre d'inclusions tout en conservant la même puissance, diminution des coûts et des durées) tout en diminuant la morbidité (minoration du nombre d'irradiation de l'encéphale en totalité chez les patientes qui ne feraient pas de métastases cérébrales).

### 3-3 Facteurs pronostiques de survie et survie globale

Comme dans l'étude de Sperduto et al (78) proposant un score pronostique spécifique (Breast-GPA), les facteurs pronostiques indépendants retrouvés dans notre série sont :

- La surexpression/l'amplification de HER2 [IC 95%,1.18; 5.80] (p=0.02)
- Le statut OMS 0-1 (KPS>70) *versus* OMS >1 [IC 95%,1.25; 7.73] (p=0.01)
- Les statuts HER2 + et RH+ *versus* TNBC [IC95%,30 ; 40.50] (p<0.001)

Contrairement à **Le Scodan et al.** (76), le nombre de lymphocytes au diagnostic de MC dans notre série n'est pas retrouvé comme facteur pronostique. Comme dans le score de P1PS (171), l'albuminémie au diagnostic de MC est en analyse univariée un facteur pronostique de survie avec une médiane de survie de 12.1 mois *versus* 5.5 mois pour les patientes hypoalbuminémiques. Le taux de LDH ne ressort pas comme un facteur pronostique. Evidemment, l'ensemble de nos résultats est à pondérer par le nombre important de données manquantes (50%), inhérent au fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective.

Dans notre série, la médiane de survie des patientes post MC est de 8.6 mois ce qui est en accord avec les séries de Braccini et al (161), et Dawood et al (162). *A contrario*, dans la plus grande série de patientes atteintes de CS avec MC (Sperduto et al,n=400, (77) contre 3.5 mois dans la série de Heitz et al (55) (n=66).

Les médianes de survie par sous types IHC, celles de notre série sont légèrement plus courtes que celles décrites dans la série de Sperduto et al (77): HER2+ est associé à une médiane de survie de 16.1 mois *versus* 7.5 et 4.1 mois respectivement pour les statuts RH+, HER2- et TNBC (p=0.009) contre 20.5 mois pour le statut HER2+, 10 mois HER2- RH+ et 7.3 mois TNBC dans la serie de Sperduto et al .

La présence de RH chez les patientes HER2+ améliorait la médiane de survie, passant de 16.1 mois comme dans la série de Sperduto et al de (17.9 à 20.7 mois).

### 3-4 Réflexion dans la prise en charge thérapeutique de nos patientes et optimisation

65% des patientes atteintes d'un CS avec MC décèdent de l'évolutivité de leur MC dans notre série en rapport avec ce qui est décrit dans la littérature : 57% dans la série de Bracini et al (161), 61 % dans la série de Le Scodan et al. (76).

Un des points forts de l'étude est qu'elle est à notre connaissance la plus grande série où toutes les patientes MC+ dont la tumeur primitive étaient HER2+ ont reçues en néoadjuvant et/ou en adjuvant du Trastuzumab.

A l'heure actuelle à l'ICR, toutes les patientes MC+ doivent être :

- présentées à la RCP sein métastatique avec le radiothérapeute en charge
- jusqu'à 3MC au maximum et à condition d'une survie estimée supérieure à 3 mois, le dossier doit être adressé directement au comité de neuro-oncologie
- les données nécessaires à la réalisation de la RCP sont : une IRM cérébrale récente, l'histologie de la maladie primitive, le traitement en cours, le statut de la maladie extracérébrale, l'évaluation de la survie globale par le Breast-GPA.

Sur les 38 patientes candidates à une RCP neuro-oncologie, c'est-à-dire les patientes dont le nombre de MC est inférieur à 3 et dont la survie était supérieure à 3 mois, seules 13 patientes sur 38 ont été présentées.

Dans notre étude, la proportion de métastase unique, 25.9%, est plus élevée que celle décrite dans la littérature. Malgré la proportion relativement importante de patientes de KPS > 70 (75%) et de patientes oligométastatiques c'est-à-dire moins de 3 MC (plus de 50%) ou présentant une MC unique dans notre étude (25.9%), les traitements en première ligne par chirurgie et RS restent faibles avec respectivement 16.3% pour la chirurgie (n=17) et de 2% pour la RS (n=2). Une explication possible est que 70% des patientes étaient en évolutivité extracérébrale au moment du diagnostic de MC pouvant contre-indiquer les traitements focaux.

Cependant, en comparaison avec la série de Braccini et al (161), les prises en charge sont similaires avec 18.8% de traitements focaux (chirurgie et RS). De plus, si on regarde le nombre de patientes comme étant les « meilleures » candidates à un traitement chirurgical, c'est-à-dire avec une MC supérieure à 30 mm, nombre inférieur à 3 MC, KPS> 70, sans évolutivité extracérébrale, 5 patientes correspondent à ces critères et elles ont toutes été traitées par chirurgie.

Les patientes MC+ traitées par chirurgie sont celles qui ont une MC d'emblée comme premier événement métastatique probablement du fait qu'elles sont plus

symptomatiques et sans évolutivité extracérébrale au moment du diagnostic de MC (n=15/17, p<0.0001).

Dans notre série, la survie médiane des patientes prises en charge par un traitement focal (chirurgie ou RS) est 3 fois plus longue. Ces traitements ont montré un bénéfice en termes de contrôle local et de survie en cas de lésion unique ou en nombre inférieur à 3 (34,92,98,99). C'est aujourd'hui un des points clés de l'amélioration de la prise en charge de ces patientes.

### 3-5 Limites de l'étude

Les limites principales de cette étude sont inhérentes à :

- sa nature rétrospective et monocentrique
- au faible nombre de patientes incluses
- aux données manquantes (nombre important de prise en charge au stade IV du fait des second avis et des inclusions dans des essais)
- à l'absence de relecture systématique de l'IHC (statuts RH et HER2) après traitement chirurgical sur les MC

## 4. Conclusion

---

Plus de la moitié des patientes MC+ décèdent de l'évolutivité de leur MC (65% dans notre série). Le contrôle de l'atteinte neurologique du CS est donc un enjeu majeur en termes de SG mais aussi de qualité de vie.

En 2010, Graesslin et al ont créé et validé un nomogramme prédictif de la survenue de MC.

Les facteurs prédictifs retrouvés dans notre série sont conformes aux données de la littérature et au nomogramme de Graesslin et al. L'âge jeune au diagnostic de CS, le grade III SBR, les statuts RH- et HER2+, le délai court entre le diagnostic de CS et l'apparition du stade métastatique, et le nombre de site métastatique extra-cérébrale (>1) sont les critères cliniques les plus fortement associés à la survenue de MC.

Cette étude a permis une 2<sup>ème</sup> validation externe d'un modèle mathématique possédant une excellente valeur prédictive avec une population indépendante confirmant son exportabilité et sa reproductibilité. Le nomogramme permet de chiffrer une probabilité individuelle de survenue de MC et de sélectionner une population à haut risque de MC.

La recherche des facteurs de risques associés au temps jusqu'à l'apparition d'une MC par la modélisation à risques compétitifs a mis en évidence que les patientes HER2+ bénéficieraient au mieux du nomogramme par leur court délai d'apparition des MC et leur faible risque de décéder d'une autre cause. C'est sur ce groupe de patientes que des attitudes préventives devront être discutées.

L'utilité clinique du nomogramme, comme outil de sélection des patientes à risque de MC (afin de réduire le nombre de patientes qui seraient inutilement traitées) reste à prouver par des études cliniques prospectives pour:

- proposer le dépistage systématique des MC afin de permettre un traitement précoce de ces lésions et d'améliorer la survie des patientes atteintes
- envisager une prise en charge prophylactique par IET ou par des traitements systémiques.

## Liste des Abréviations

**BHE** : barrière hématoencéphalique

**BCRP** : Breast Cancer Resistance Protein

**CBPC**: cancer bronchique à petites cellules

**CBNPC**: cancer bronchique à petites cellules

**CS** : cancer du sein

**CTC**: cellule tumorale circulante

**HER2** : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

**ICR** : Institut Claudius Régaud

**IET**: irradiation encéphalique *in toto*

**KPS**: Karnovsky performance statut

**MC** : métastase cérébrale

**MDR** : Multi Drug Resistance

**Patiente MC+**: patiente atteinte d'un CS avec métastase cérébrale

**Patiente MC-**: patiente atteinte d'un CS sans métastase cérébrale

**P-gp**: glycoprotéine P

**RE** : récepteur aux œstrogènes

**RH** : récepteurs hormonaux

**RP** : récepteur à la progestérone

**RS**: radiothérapie en condition stéréotaxique

**RTOG**: Radiation Therapy Group

**SBR**: Scarff Bloom Richardson

**SG** : survie globale

**SNC** : système nerveux central

**TEP**: Tomodensitométrie à Emissions Positrons

**TNBC**: triple negative breast cancer

**TMZ**: Tézolomide

## Table des Tableaux

<b>Tableau 1</b> : Principaux scores pronostiques pour les patientes MC+ (indépendamment du type de cancer primitif)	p25
<b>Tableau 2</b> Médiane de survie en fonction des classes pronostiques des principaux scores	p26
<b>Tableau 3a, b</b> Classifications pronostiques des MC dans le CS	p30-31
<b>Tableau 4</b> Classifications pronostiques des MC dans CS	p32
<b>Tableau 5</b> Survie globale des patientes MC+ atteintes de CS fonction du score pronostique Breast-GPA	p33
<b>Tableau 6</b> Essais contrôlés randomisés évaluant l'impact sur la survie globale des traitements chirurgicaux (chirurgie et RS) des MC dans le CS	p37
<b>Tableau 7</b> Essais de phase II évaluant les traitements systémiques des MC du CS	p41
<b>Tableau 8</b> : Efficacité des anti-HER2 sur les MC dans le CS	p44
<b>Tableau 9</b> Corrélacion entre le score OMS (Performans status) et l'indice de Karnofsky	p57
<b>Tableau 10</b> Comparatif des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de la tumeur primitive des patientes métastatiques MC+ ou MC-	p62
<b>Tableau 11</b> Caractéristiques biologiques au diagnostic de MC	p63
<b>Tableau 12</b> Caractéristiques cliniques, circonstances et outils diagnostiques des patientes avec des MC (N=116)	p64
<b>Tableau 13a, b</b> Comparatif des caractéristiques des patientes MC + d'emblée (synchrone du diagnostic de CS et premier événement métastatique) versus patientes MC+ secondaires	p66-67
<b>Tableau 14</b> Facteurs de risques de survenue des MC, en analyse univariée pour la population prise en compte pour la validation du nomogramme (N=70)	p69
<b>Tableau 15</b> Analyse univariée des facteurs pronostiques d'apparition de MC et des facteurs de décès avant l'apparition de MC	p73
<b>Tableau 16</b> Analyse multivariée des facteurs pronostiques d'apparition de MC et des facteurs de décès avant l'apparition de MC	p74
<b>Tableau 17</b> Comparatif de la prise en charge thérapeutique initiale de la tumeur primitive du CS (n=492) chez les patientes MC+ versus MC-	p78
<b>Tableau 18</b> Prise en charge thérapeutique des patientes MC+	p79
<b>Tableau 19</b> Prise en charge thérapeutique des patientes MC+ d'emblée versus secondaire : première ligne de traitement	p80
<b>Tableau 20</b> Analyse univariée des facteurs pronostiques de survie des patientes MC+	p82

**Tableau 21** Analyse multivariée des facteurs pronostiques de survie des patientes MC+ p83

**Tableau 22** Essai clinique virtuel évaluant l'intérêt d'une IET prophylactique dont la population aurait été sélectionnée par le nomogramme p95

### **Table des figures**

**Figure 1** Processus métastatiques et cibles thérapeutiques p14

**Figure 2** Approche supervisée pour créer et valider un prédicteur p16

**Figure 3** Validation externe du nomogramme de Graesslin et al p18

**Figure 4** Nomogramme prédictif de la probabilité de survenue de MC dans le CS p20

**Figure 5.** Mécanismes de résistances au trastuzumab et nouveaux ciblage thérapeutiques anti-HER2 p47

**Figure 6** Algorithme pour le traitement initial des MC p51

**Figure 7** Flow chart de la population p60

**Figure 8** Courbe ROC du modèle prédictif de MC chez les patientes atteintes de CS métastatique p70

**Figure 9** Courbe de calibration du modèle de prédiction du risque de MC chez les patientes atteintes de CS métastatique p71

**Figure 10a, b, c** Modélisation à risques compétitifs : Incidence cumulée estimée pour les deux événements : MC et décès sans MC p75-77

**Figure 11a, b** Facteurs pronostiques de survie des patientes MC+ p84-85

**Figure 12** Survie globale des patientes après diagnostic de MC selon le profil IHC de la tumeur primitive p86

**Figure 13** Survie globale en fonction ou non d'un traitement par chimiothérapie en première ligne p87

**Figure 14** Survie globale en fonction de la prise en charge thérapeutique : chirurgie ou RS versus traitement systémique p91

**Figure 15** Graphique montrant comment le nomogramme pourrait être utilisé afin de planifier un essai clinique testant l'efficacité de l'IET prophylactique des MC p96

## Abstract soumis pour le San Antonio Breast Cancer Symposium 2014

Predict subsequent brain metastasis in patients with metastatic breast cancer: external validation of a published nomogram and competing risk regression analysis.

Ludivine Genre<sup>1</sup>, Henri Roché<sup>2</sup>, Monia Ouali<sup>3</sup>, Thomas Filleron<sup>3</sup>, Florence Dalenc<sup>2</sup>

1. Department of Gynecologic Surgery, Institut Claudius Regaud, Toulouse, France

2. Department of Medical Oncology, Institut Claudius Regaud, Toulouse, France

3. Department of Biostatistics, Institut Claudius Regaud, Toulouse,

**Background:** Brain metastasis (BM) is a fatal event that nonetheless alter seriously survival of patients suffering from breast cancer but also reduce their quality of life. Selection of an enriched patient population at high risk for BM is warranted to develop preventive strategies and/or to evaluate the impact early treatment of BM in prospective trials.

**Methods:** Electronic medical records of patients, treated in the Institut Claudius Regaud, with metastatic breast cancer and without BM at stage IV diagnosis or in the first month, were retrospectively reviewed for the period between January 2005 and December 2012. We first study the Graesslin's nomogram (J Clin Oncol., 2010; 28(12): 2032-37) characteristics in our patients. The discrimination prediction of subsequent BM was evaluated by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) and we performed the calibration. Moreover, we have evaluated average and maximal errors between predictions and observations obtained from the calibration curve. Then, competing risk analysis was used to identify prognostic factors with time to BM appearance and death before BM.

**Results:** We identified 446 patients without BM at stage IV diagnosis or in the first month, 70 of them developed subsequent BM. Young age ( $\leq 50$  years) at the diagnosis of breast cancer ( $p=0.01$ ), ductal carcinoma ( $p=0.02$ ), negative status of HR ( $p<0.0001$ ), HER2 overexpression/ amplification ( $p<0.0001$ ), grade III of primary tumour ( $p=0.04$ ) and number of metastatic sites ( $p=0.05$ ) were significantly associated with subsequent BM. The external validation of Graesslin's nomogram shows a good discrimination with an AUC of 0.695 [95%CI, 0.61-0.77]. The calibration is correct with an E max = 0.076, an E avg = 0.37. Interestingly, in our study the cumulative incidence of BM is 5.48%, 12.95% and 18.15% at 1, 3 and 5 years after the diagnosis of stage IV. In contrast, the cumulative incidence of death before the diagnosis of BM is 16.08%, 43.97% and 56.40% respectively. In multivariate analysis, HER2 overexpression/amplification ( $p<0.0001$ ), triple negative status ( $p=0.027$ ) and number of metastasis sites ( $p=0.037$ ) are associated with BM, while age  $> 50$  years ( $p=0.015$ ) and triple negative status ( $p<0.001$ ) are associated with death before the BM diagnosis.

## Bibliographie

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2865–72.
2. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol*. 2006 Jun 1;17(6):935–44.
3. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS Metastases in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 1;22(17):3608–17.
4. Braccini AL, Azria D, Mazon J-J, Mornex F, Jacot W, Metellus P, et al. Métastases cérébrales : quelle prise en charge en 2012 ? *Cancer/Radiothérapie*. 2012 Jul;16(4):309–14.
5. Claude L, Perol D, Ray-Coquard I, Petit T, Blay J-Y, Carrie C, et al. Lymphopenia: a new independent prognostic factor for survival in patients treated with whole brain radiotherapy for brain metastases from breast carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2005 Sep;76(3):334–9.
6. Park B-B, Uhm JE, Cho EY, Choi YL, Ji SH, Nam DH, et al. Prognostic factor analysis in patients with brain metastases from breast cancer: how can we improve the treatment outcomes? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Mar;63(4):627–33.
7. Nieder C, Marienhagen K, Astner ST, Molls M. Prognostic scores in brain metastases from breast cancer. *BMC Cancer*. 2009;9:105.
8. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 1;77(3):655–61.
9. Nawińska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2010 May;21(5):942–8.
10. Scodan R, Massard C, Jouanneau L, Coussy F, Gutierrez M, Kirova Y, et al. Brain metastases from breast cancer: proposition of new prognostic score including molecular subtypes and treatment. *J Neurooncol*. 2011 Jul 7;106(1):169–76.
11. Tallet A. [Brain metastases from breast cancer]. *Cancer Radiothérapie J Société Française Radiothérapie Oncol*. 2013 Nov;17(7):708–14.
12. Tabouret E, Bauchet L, Carpentier AF. [Brain metastases epidemiology and biology]. *Bull Cancer (Paris)*. 2013 Jan 1;100(1):57–62.
13. Tham Y-L, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer*. 2006 Aug 15;107(4):696–704.
14. Graesslin O, Abdulkarim BS, Coutant C, Hugué F, Gabos Z, Hsu L, et al. Nomogram to Predict Subsequent Brain Metastasis in Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2032–7.
15. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011 Jul 15;17(14):4834–43.
16. Hess KR, Esteva FJ. Effect of HER2 status on distant recurrence in early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jan;137(2):449–55.
17. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer*. 1983 Dec 15;52(12):2349–54.
18. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, Stark AM, Steeg PS. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol*. 2005 Oct;167(4):913–20.
19. Gil-Gil MJ, Martínez-García M, Sierra A, Conesa G, Del Barco S, González-Jiménez S, et al. Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2013 Nov 26;
20. Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, Harputluoglu H, Turker I, Ozisik Y, et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *The Breast*. 2011 Dec;20(6):562–7.

21. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271–7.
22. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007 Mar 15;13(6):1648–55.
23. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869–74.
24. Paget S: The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1: 571–573, 1889.
25. F. Andre C, Lefebvre, T. Filleron, M. Campone, Jean-Charles Soria, Christophe Massard, Christelle Levy, Monica Arnedos, Julie Garrabey, Ludovic Lacroix, Emmanuel Martin, Veronique Diéras, Antony Gonçalves, JM Ferrero, Gilles Romieu, Jacques Bonnetterre, Jean-Marc Nabholz, Pierre Kerbrat, Séverine Guiu, Florence Dalenc, Gilles Clapison, Herve Bonnefoi, Marta Jimenez, Thomas Bachelot. Whole exome sequencing of lethal metastatic breast cancer: a retrospective analysis from SAFIR01 and MOSCATO trials. in submission.
26. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Dec 20;24(36):5658–63.
27. Palmieri D, Bronder JL, Herring JM, Yoneda T, Weil RJ, Stark AM, et al. Her-2 overexpression increases the metastatic outgrowth of breast cancer cells in the brain. *Cancer Res*. 2007 May 1;67(9):4190–8.
28. Slimane K, Andre F, Delaloge S, Dunant A, Perez A, Grenier J, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2004 Nov;15(11):1640–4.
29. Nam B-H, Kim S, Han H-S, Kwon Y, Lee K, Kim T, et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res*. 2008;10(1):R20.
30. Albiges L, André F, Baileysguier C, Gomez-Abuin G, Chompret A, Delaloge S. Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers: highly increased incidence of brain metastases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2005 Nov;16(11):1846–7.
31. Bos PD, Zhang XH-F, Nadal C, Shu W, Gomis RR, Nguyen DX, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature*. 2009 Jun 18;459(7249):1005–9.
32. Palmieri D, Fitzgerald D, Shreeve SM, Hua E, Bronder JL, Weil RJ, et al. Analyses of resected human brain metastases of breast cancer reveal the association between up-regulation of hexokinase 2 and poor prognosis. *Mol Cancer Res MCR*. 2009 Sep;7(9):1438–45.
33. Sanz-Pamplona R, Aragüés R, Driouch K, Martín B, Oliva B, Gil M, et al. Expression of endoplasmic reticulum stress proteins is a candidate marker of brain metastasis in both ErbB-2+ and ErbB-2- primary breast tumors. *Am J Pathol*. 2011 Aug;179(2):564–79.
34. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 1998 Nov 4;280(17):1485–9.
35. Zeljko M, Pecina-Slaus N, Martić TN, Kusec V, Beros V, Tomas D. Molecular alterations of E-cadherin and beta-catenin in brain metastases. *Front Biosci Elite Ed*. 2011;3:616–24.
36. Tester AM, Waltham M, Oh S-J, Bae S-N, Bills MM, Walker EC, et al. Pro-matrix metalloproteinase-2 transfection increases orthotopic primary growth and experimental metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells in nude mice. *Cancer Res*. 2004 Jan 15;64(2):652–8.
37. Shintani Y, Higashiyama S, Ohta M, Hirabayashi H, Yamamoto S, Yoshimasu T, et al. Overexpression of ADAM9 in non-small cell lung cancer correlates with brain metastasis. *Cancer Res*. 2004 Jun 15;64(12):4190–6.
38. Klemm F, Bleckmann A, Siam L, Chuang HN, Rietkötter E, Behme D, et al.  $\beta$ -catenin-independent WNT signaling in basal-like breast cancer and brain metastasis. *Carcinogenesis*. 2011 Mar;32(3):434–42.
39. Khaitan D, Sankpal UT, Weksler B, Meister EA, Romero IA, Couraud P-O, et al. Role of KCNMA1 gene in breast cancer invasion and metastasis to brain. *BMC Cancer*. 2009;9:258.
40. Qian Y, Hua E, Bisht K, Woditschka S, Skordos KW, Liewehr DJ, et al. Inhibition of Polo-like kinase 1 prevents the growth of metastatic breast cancer cells in the brain. *Clin Exp Metastasis*. 2011 Dec;28(8):899–908.
41. Fitzgerald DP, Subramanian P, Deshpande M, Graves C, Gordon I, Qian Y, et al. Opposing effects of pigment epithelium-derived factor on breast cancer cell versus neuronal survival: implication for brain metastasis and metastasis-induced brain damage. *Cancer Res*. 2012 Jan 1;72(1):144–53.

42. Yano S, Shinohara H, Herbst RS, Kuniyasu H, Bucana CD, Ellis LM, et al. Expression of vascular endothelial growth factor is necessary but not sufficient for production and growth of brain metastasis. *Cancer Res*. 2000 Sep 1;60(17):4959–67.
43. Felding-Habermann B, O'Toole TE, Smith JW, Fransvea E, Ruggeri ZM, Ginsberg MH, et al. Integrin activation controls metastasis in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Feb 13;98(4):1853–8.
44. Deeken JF, Löscher W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007 Mar 15;13(6):1663–74.
45. Kim S-J, Kim J-S, Park ES, Lee J-S, Lin Q, Langley RR, et al. Astrocytes upregulate survival genes in tumor cells and induce protection from chemotherapy. *Neoplasia New York N*. 2011 Mar;13(3):286–98.
46. Nishizuka I, Ishikawa T, Hamaguchi Y, Kamiyama M, Ichikawa Y, Kadota K, et al. Analysis of gene expression involved in brain metastasis from breast cancer using cDNA microarray. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2002;9(1):26–32.
47. Seike T, Fujita K, Yamakawa Y, Kido MA, Takiguchi S, Teramoto N, et al. Interaction between lung cancer cells and astrocytes via specific inflammatory cytokines in the microenvironment of brain metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2011 Jan;28(1):13–25.
48. Eckhardt BL, Francis PA, Parker BS, Anderson RL. Strategies for the discovery and development of therapies for metastatic breast cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Jun;11(6):479–97.
49. Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, Chan SY, Burrell HC, Pinder SE, et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clin Oncol R Coll Radiol Gt Br*. 2004 Aug;16(5):345–9.
50. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2638–45.
51. Lai R, Dang CT, Malkin MG, Abrey LE. The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2004 Aug 15;101(4):810–6.
52. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, Ryder WDJ, Burt PA, Stewart AL, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2004 Aug 16;91(4):639–43.
53. Ryberg M, Nielsen D, Osterlind K, Andersen PK, Skovsgaard T, Dombernowsky P. Predictors of central nervous system metastasis in patients with metastatic breast cancer. A competing risk analysis of 579 patients treated with epirubicin-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Jun;91(3):217–25.
54. Duchnowska R, Biernat W, Szostakiewicz B, Sperinde J, Piette F, Haddad M, et al. Correlation between quantitative HER-2 protein expression and risk for brain metastases in HER-2+ advanced breast cancer patients receiving trastuzumab-containing therapy. *Oncologist*. 2012;17(1):26–35.
55. Heitz F, Rochon J, Harter P, Lueck H-J, Fisseler-Eckhoff A, Barinoff J, et al. Cerebral metastases in metastatic breast cancer: disease-specific risk factors and survival. *Ann Oncol*. 2011 Jul 1;22(7):1571–81.
56. Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Regression modeling of competing risk using R: an in depth guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Sep;45(9):1388–95.
57. Rouzier R, Coutant C, Incitti R, Natowicz R, Chahine G, Uzan S, et al. [Breast cancer: nomograms to predict pathologic response after preoperative chemotherapy]. *J Médical Liban Leban Med J*. 2009 Jun;57(2):89–92.
58. Gerber S, Ollivier L, Ala-Eddine C, Neuenschwander S. [Brain metastasis of breast cancer; imaging evaluation]. *Bull Cancer (Paris)*. 2011 Apr;98(4):399–407.
59. InCA.
60. Pivot X. CEREBEL (EGF111438): An open label randomized phase III study comparing the incidence of CNS metastases in patients (pts) with HER2+ Metastatic Breast Cancer (MBC), treated with Lapatinib plus Capecitabine (LC) versus Trastuzumab plus Capecitabine (TC).
61. 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium – December 13–16, 2007. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Dec 1;106(1):1–350.
62. Ramakrishna N, Temin S, Chandralapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2014 May 5;JCO.2013.54.0955.

63. Sze G, Milano E, Johnson C, Heier L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990 Aug;11(4):785–91.
64. Galanaud D, Nicoli F, Chinot O, Confort-Gouny S, Figarella-Branger D, Roche P, et al. Noninvasive diagnostic assessment of brain tumors using combined in vivo MR imaging and spectroscopy. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med.* 2006 Jun;55(6):1236–45.
65. Gauden AJ, Phal PM, Drummond KJ. MRI safety: nephrogenic systemic fibrosis and other risks. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2010 Sep;17(9):1097–104.
66. Martin DR, Semelka RC, Chapman A, Peters H, Finn PJ, Kalb B, et al. Nephrogenic systemic fibrosis versus contrast-induced nephropathy: risks and benefits of contrast-enhanced MR and CT in renally impaired patients. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2009 Dec;30(6):1350–6.
67. Chao 2013.
68. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee S-Y, Crownover RL, Barnett GH. Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol.* 2002 Nov;54(3):810–7.
69. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol.* 1997 Mar;37(4):745–51.
70. Lagerwaard F, Levendag P, Nowak PC., Eijkenboom W., Hanssens P., Schmitz P. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol.* 1999 Mar;43(4):795–803.
71. Le Scodan R, Massard C, Mouret-Fourme E, Guinebretierre JM, Cohen-Solal C, De Lalande B, et al. Brain Metastases From Breast Carcinoma: Validation of the Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis Classification and Proposition of a New Prognostic Score. *Int J Radiat Oncol.* 2007 Nov;69(3):839–45.
72. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruiz S, Vanderlinden B, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: Estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol.* 2004 Sep;60(1):218–24.
73. Rades D, Dziggel L, Haatanen T, Veninga T, Lohynska R, Dunst J, et al. Scoring Systems to Estimate Intracerebral Control and Survival Rates of Patients Irradiated for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol.* 2011 Jul;80(4):1122–7.
74. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A New Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients With Brain Metastases: An Analysis of 1,960 Patients in the RTOG Database. *Int J Radiat Oncol.* 2008 Feb;70(2):510–4.
75. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol.* 2000 Mar;46(5):1155–61.
76. Le Scodan R, Massard C, Jouanneau L, Coussy F, Gutierrez M, Kirova Y, et al. Brain metastases from breast cancer: proposition of new prognostic score including molecular subtypes and treatment. *J Neurooncol.* 2012 Jan;106(1):169–76.
77. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Effect of Tumor Subtype on Survival and the Graded Prognostic Assessment for Patients With Breast Cancer and Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol.* 2012 Apr;82(5):2111–7.
78. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients With Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2012 Feb 1;30(4):419–25.
79. Viani GA, Castilho MS, Salvajoli JV, Pellizzon A, Novaes PE, Guimarães FS, et al. Whole brain radiotherapy for brain metastases from breast cancer: estimation of survival using two stratification systems. *BMC Cancer.* 2007;7(1):53.
80. Nieder C, Molls M. Validation of graded prognostic assessment index for patients with brain metastases: in regard to Sperduto et Al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:510-514). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Dec 1;72(5):1619; author reply 1619.
81. Akyurek S, Chang EL, Mahajan A, Hassenbusch SJ, Allen PK, Mathews LA, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral metastases arising from breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007 Jun;30(3):310–4.
82. Nieder C, Adam M, Astner ST. Disease presentation and outcome in young patients (<40 years) with brain metastases from malignant melanoma. *Anticancer Res.* 2008 Apr;28(2B):1325–7.
83. Nieder C, Mehta MP. Prognostic indices for brain metastases – usefulness and challenges. *Radiat Oncol.* 2009;4(1):10.

84. Antoni D, Clavier J-B, Pop M, Benoît C, Lefebvre F, Noël G. An institutional retrospective analysis of 93 patients with brain metastases from breast cancer: treatment outcomes, diagnosis-specific prognostic factors. *Int J Mol Sci.* 2012;13(12):16489–99.
85. Braccini A-L, David A, Simon T, Gilles R, Jean-Marc F, William J. Comparative performances of prognostic indexes for breast cancer patients presenting with brain metastases. *BMC Cancer.* 2013;13(1):70.
86. Tabouret E, Metellus P, Gonçalves A, Esterni B, Charaffe-Jauffret E, Viens P, et al. Assessment of prognostic scores in brain metastases from breast cancer. *Neuro-Oncol.* 2013 Dec 4;
87. Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, Dieckmann K, Pluschnig U, Altorjai G, et al. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer. *J Neurooncol.* 2007 Jun 8;85(3):311–7.
88. Yap YS, Cornelio GH, Devi BCR, Khorprasert C, Kim SB, Kim TY, et al. Brain metastases in Asian HER2-positive breast cancer patients: anti-HER2 treatments and their impact on survival. *Br J Cancer.* 2012 Sep 25;107(7):1075–82.
89. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol.* 2013 May 1;112(3):467–72.
90. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of. *Neurology.* 2000 May 23;54(10):1886–93.
91. Soffiatti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* 2006 Jul;13(7):674–81.
92. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):134–41.
93. Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Jan 1;31(1):65–72.
94. Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg.* 2009 Apr;110(4):730–6.
95. Kamp MA, Dibué M, Niemann L, Reichelt DC, Felsberg J, Steiger H-J, et al. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. *Acta Neurochir (Wien).* 2012 Nov;154(11):1981–6.
96. Ahn HK, Lee S, Park YH, Sohn JH, Jo J-C, Ahn J-H, et al. Prediction of outcomes for patients with brain parenchymal metastases from breast cancer (BC): a new BC-specific prognostic model and a nomogram. *Neuro-Oncol.* 2012 Aug;14(8):1105–13.
97. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H, Shi W, Wildrick DM, et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg.* 2010 Aug;113(2):181–9.
98. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990 Feb 22;322(8):494–500.
99. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993 Jun;33(6):583–90.
100. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):45–68.
101. Mut M. Surgical treatment of brain metastasis: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012 Jan;114(1):1–8.
102. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004 May 22;363(9422):1665–72.
103. Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Lanzetta G, Salvati M, et al. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy × 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jul 15;86(4):623–9.

104. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2006 Jun 7;295(21):2483–91.
105. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Feb 1;85(2):348–54.
106. Lockman PR, Mittapalli RK, Taskar KS, Rudraraju V, Gril B, Bohn KA, et al. Heterogeneous blood-tumor barrier permeability determines drug efficacy in experimental brain metastases of breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2010 Dec 1;16(23):5664–78.
107. Kaplan MA, Isikdogan A, Koca D, Kucukoner M, Gumusay O, Yildiz R, et al. Biological subtypes and survival outcomes in breast cancer patients with brain metastases (study of the Anatolian Society of Medical Oncology). *Oncology.* 2012;83(3):141–50.
108. Niwinska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Ann Oncol.* 2009 Oct 19;21(5):942–8.
109. Stewart DJ, Dahrouge S. Response of brain metastases from breast cancer to megestrol acetate: a case report. *J Neurooncol.* 1995;24(3):299–301.
110. Lien EA, Wester K, Lønning PE, Solheim E, Ueland PM. Distribution of tamoxifen and metabolites into brain tissue and brain metastases in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 1991 Apr;63(4):641–5.
111. Goyal S, Puri T, Julka PK, Rath GK. Excellent response to letrozole in brain metastases from breast cancer. *Acta Neurochir (Wien).* 2008 Jun;150(6):613–614; discussion 614–615.
112. Davey P. Brain metastases: treatment options to improve outcomes. *CNS Drugs.* 2002;16(5):325–38.
113. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, Di Costanzo F, Fosser V, Tonato M, et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer.* 1999 Apr 1;85(7):1599–605.
114. Oberhoff C, Kieback DG, Würstlein R, Deertz H, Sehoul J, van Soest C, et al. Topotecan chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastases: results of a pilot study. *Onkologie.* 2001 Jun;24(3):256–60.
115. Lorusso V, Galetta D, Giotta F, Rinaldi A, Romito S, Brunetti C, et al. Topotecan in the treatment of brain metastases. A phase II study of GOIM (Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale). *Anticancer Res.* 2006 Jun;26(3B):2259–63.
116. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H, Aravantinos G, Bamias A, Carina M, et al. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. *J Neurooncol.* 2005 Jan;71(1):61–5.
117. Omuro AM, Raizer JJ, Demopoulos A, Malkin MG, Abrey LE. Vinorelbine combined with a protracted course of temozolomide for recurrent brain metastases: a phase I trial. *J Neurooncol.* 2006 Jul;78(3):277–80.
118. Rivera E, Meyers C, Groves M, Valero V, Francis D, Arun B, et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer.* 2006 Sep 15;107(6):1348–54.
119. Sezgin C, Kurt E, Evrensel T, Ozdemir N, Manavoglu O, Goker E. Efficacy of lower dose capecitabine in patients with metastatic breast cancer and factors influencing therapeutic response and outcome. *South Med J.* 2007 Jan;100(1):27–32.
120. Lassman AB, Abrey LE, Shah GD, Shah GG, Panageas KS, Begemann M, et al. Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. *J Neurooncol.* 2006 Jul;78(3):255–60.
121. Von Minckwitz G, Jonat W, Fasching P, du Bois A, Kleeberg U, Lück H-J, et al. A multicentre phase II study on gefitinib in taxane- and anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Jan;89(2):165–72.
122. Labidi SI, Bachelot T, Ray-Coquard I, Mosbah K, Treilleux I, Fayette J, et al. Bevacizumab and paclitaxel for breast cancer patients with central nervous system metastases: a case series. *Clin Breast Cancer.* 2009 May;9(2):118–21.
123. Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr U-P. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2010 Jan 1;16(1):269–78.
124. Lin NU. A phase II study of bevacizumab in combination with carboplatine and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer. in press.

125. Medioni J, Cojocarasu O, Belcaceres J-L, Halimi P, Oudard S. Complete cerebral response with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2007 Jul;18(7):1282–3.
126. Bartsch R, Berghoff A, Pluschnig U, Bago-Horvath Z, Dubsy P, Rottenfusser A, et al. Impact of anti-HER2 therapy on overall survival in HER2-overexpressing breast cancer patients with brain metastases. *Br J Cancer*. 2012 Jan 3;106(1):25–31.
127. Stemmler H-J, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. *Anticancer Drugs*. 2007 Jan;18(1):23–8.
128. Lin NU, Diéras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler H-J, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Feb 15;15(4):1452–9.
129. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):64–71.
130. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2008 Jun;19(6):1068–74.
131. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Dec;112(3):533–43.
132. Metro G, Foglietta J, Russillo M, Stocchi L, Vidiri A, Giannarelli D, et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2011 Mar;22(3):625–30.
133. Sutherland S, Ashley S, Miles D, Chan S, Wardley A, Davidson N, et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases—the UK experience. *Br J Cancer*. 2010 Mar 16;102(6):995–1002.
134. Lin NU, Eierman W, Greil R, Campone M, Kaufman B, Steplewski K, et al. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol*. 2011 Dec;105(3):613–20.
135. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2585–92.
136. Chargari C, Idrissi HR, Piérge J-Y, Bollet MA, Diéras V, Campana F, et al. Preliminary results of whole brain radiotherapy with concurrent trastuzumab for treatment of brain metastases in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1;81(3):631–6.
137. Lin NU, Freedman RA, Ramakrishna N, Younger J, Storniolo AM, Bellon JR, et al. A phase I study of lapatinib with whole brain radiotherapy in patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positive breast cancer brain metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Nov;142(2):405–14.
138. Larsen PB, Kümler I, Nielsen DL. A systematic review of trastuzumab and lapatinib in the treatment of women with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013 Nov;39(7):720–7.
139. T. D. Bachelot et al. LANDSCAPE: An FNCLCC phase II study with lapatinib (L) and capecitabine (C) in patients with brain metastases (BM) from HER2-positive (+) metastatic breast cancer (MBC) before whole-brain radiotherapy (WBR).
140. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):109–19.
141. S. M. Swain1\*, J. Baselga2, , D. Miles3, , Y.-H. Im4, , C. Quah5, , L. F. Lee5, , J. Cortés. 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. *Annals of Oncology Advance Access published March 31, 2014*.
142. Welslau M, Diéras V, Sohn J-H, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer*. 2013 Nov 12;
143. T-DM1 Aids Patients with Advanced Breast Cancer. *Cancer Discov*. 2013 Dec 1;3(12):OF5–OF5.

144. Dieras V, Vincent-Salomon A, Degeorges A, Beuzeboc P, Mignot L, de Cremoux P. [Trastuzumab (Herceptin) and breast cancer: mechanisms of resistance]. *Bull Cancer (Paris)*. 2007 Mar;94(3):259–66.
145. Nieder C, Berberich W, Schnabel K. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Aug 1;39(1):25–30.
146. Ogura M, Mitsumori M, Okumura S, Yamauchi C, Kawamura S, Oya N, et al. Radiation therapy for brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2003;10(4):349–55.
147. Grimm SA. Treatment of brain metastases: chemotherapy. *Curr Oncol Rep*. 2012 Feb;14(1):85–90.
148. Suh JH, Stea B, Tankel K, Marsiglia H, Belkacemi Y, Gomez H, et al. Results of the Phase III ENRICH (RT-016) Study of Efavoxir administered concurrent with Whole Brain Radiation Therapy (WBRT) in Women with Brain Metastases from Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Sep 1;72(1):S50–S51.
149. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Seider M, Vora NL, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Oct 1;39(3):571–4.
150. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3644–50.
151. Tallet A, Kirova Y. [Brain metastases from breast cancer: prognostic factors and tailored management]. *Bull Cancer (Paris)*. 2013 Jan 1;100(1):63–7.
152. Eichler AF, Kuter I, Ryan P, Schapira L, Younger J, Henson JW. Survival in patients with brain metastases from breast cancer: the importance of HER-2 status. *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2359–67.
153. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1665–72.
154. Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, et al. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Nov;16(11):3563–9.
155. DeAngelis LM, Mandell LR, Thaler HT, Kimmell DW, Galicich JH, Fuks Z, et al. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery*. 1989 Jun;24(6):798–805.
156. Source INCa, 2012.
157. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, Ibrahim NK, Kau S-W, Islam R, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol*. 2008 Mar 19;19(7):1242–8.
158. Marko NF, Xu Z, Gao T, Kattan MW, Weil RJ. Predicting survival in women with breast cancer and brain metastasis. *Cancer*. 2012;118(15):3749–57.
159. Minisini AM, Moroso S, Gerratana L, Giangreco M, Iacono D, Poletto E, et al. Risk factors and survival outcomes in patients with brain metastases from breast cancer. *Clin Exp Metastasis*. 1–6.
160. Lin NU, Thomssen C, Cardoso F, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force: Surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. 2013 Jun;22(3):203–10.
161. Braccini AL, Azria D, Thezenas S, Romieu G, Ferrero JM, Jacot W. Prognostic factors of brain metastases from breast cancer: Impact of targeted therapies. *The Breast*. 2013 Oct;22(5):993–8.
162. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, Ibrahim NK, Kau S-W, Islam R, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2008 Jul;19(7):1242–8.
163. Pierga J-Y, Bidard F-C, Cropet C, Tresca P, Dalenc F, Romieu G, et al. Circulating tumor cells and brain metastasis outcome in patients with HER2-positive breast cancer: the LANDSCAPE trial. *Ann Oncol*. 2013 Sep 6;mdt348.
164. Gonçalves A. [PARP inhibitors and breast cancer: update and perspectives]. *Bull Cancer (Paris)*. 2012 Apr 1;99(4):441–51.
165. Miller KD, Weathers T, Haney LG, Timmerman R, Dickler M, Shen J, et al. Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2003 Jul;14(7):1072–7.

166. Niwińska A, Tacikowska M, Murawska M. The effect of early detection of occult brain metastases in HER2-positive breast cancer patients on survival and cause of death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul 15;77(4):1134–9.
167. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1999 Aug 12;341(7):476–84.
168. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(7):664–72.
169. Antoni D, Noël G. Adaptation de la radiothérapie des métastases cérébrales selon la classification GPA (Graded Prognostic Assessment). *Cancer/Radiothérapie.* 2013 Oct;17(5–6):424–7.
170. Palmieri D, Duchnowska R, Woditschka S, Hua E, Qian Y, Biernat W, et al. Profound Prevention of Experimental Brain Metastases of Breast Cancer by Temozolomide in an MGMT-Dependent Manner. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2014 May 15;20(10):2727–39.
171. Nieder C, Dalhaug A. A new prognostic score derived from phase I study participants with advanced solid tumours is also valid in patients with brain metastasis. *Anticancer Res.* 2010 Mar;30(3):977–9.

---

**TITRE: PREDICTION DE LA SURVENUE DES METASTASES CEREBRALES DANS LE CANCER DU SEIN : VALIDATION EXTERNE D'UN NOMOGRAMME ET MODELISATION A RISQUES COMPETITIFS**

---

RESUME:

**Contexte:** La survie de patientes (ptes) atteintes d'un cancer du sein avec métastase cérébrale (MC) est limitée. L'objectif principal de l'étude était la validation externe du nomogramme de Graesslin, prédictif de survenue des MC.

**Patientes et méthodes:** La validation externe du nomogramme a été réalisée à partir de ptes présentant une MC entre janvier 2005 et décembre 2012. Les facteurs de risque d'apparition d'une MC ont été étudiés par le modèle à risques compétitifs de Fine & Gray.

**Résultats:** Sur 492 ptes métastatiques, 116 ptes ont présenté une MC. 70 ont été incluses pour la validation du nomogramme. La discrimination est bonne (AUC=0.695). Les facteurs de risque d'apparition de MC sont: l'amplification/ la surexpression de HER2, le statut triple négatif, et le nombre de site métastatique extracérébrale (>1). Grâce au modèle à risques compétitifs, nous mettons en évidence l'intérêt du nomogramme pour le sous-groupe HER2+.

**Conclusion:** La validation externe du nomogramme de Graesslin démontre son exportabilité et sa reproductibilité pour le développement de stratégies préventives chez les ptes à haut risque de MC.

---

**TITLE:** Predict subsequent brain metastasis in patients with metastatic breast cancer: external validation of a published nomogram and competing risk regression analysis

---

ABSTRACT:

**Background:** Survival of patients (pts) suffering from brain metastasis (BM) is limited. The aim of our study was to validate Graesslin's nomogram, predictive of subsequent brain metastasis.

**Patients and Methods:** Nomogram external validation was realized from pts with BM between January, 2005 and December, 2012. Risk factors of BM appearance were studied by Fine and Gray's competing risk regression analysis.

**Results:** On 492 pts with metastatic breast cancer, 116 developed subsequent BM. 70 pts were included for the nomogram validation. The discrimination is good (AUC=0.695). Risk factors of BM appearance are: HER2 overexpression/amplification, triple negative breast cancer and number of non brain metastatic sites (>1). By competing risk model, we highlight the nomogram interest for HER2+ subgroup.

**Conclusion:** Graesslin's nomogram external validation demonstrates exportability and reproducibility for the design of BM preventive treatment on high risk pts.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

---

MOTS-CLES : cancer du sein métastatique, métastase cérébrale, nomogramme, validation externe, modélisation à risques compétitifs, facteur prédictif, facteur pronostique, traitement préventif

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

---

Directeur de thèse : Florence DALENC

---