HAL open science

Leptoméningites carcinomateuses de cancer du sein : analyse génomique d'une cohorte rétrospective

Louis Larrouquère

To cite this version:

Louis Larrouquère. Leptoméningites carcinomateuses de cancer du sein : analyse génomique d'une cohorte rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03266163

HAL Id: dumas-03266163

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03266163v1

Submitted on 30 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2020

LEPTOMÉNINGITES CARCINOMATEUSES DE CANCER DU SEIN : ANALYSE GENOMIQUE D'UNE COHORTE RETROSPECTIVE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Louis LARROUQUERE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 03/07/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme Mireille MOUSSEAU

Membres :

Mr François BERGER (directeur de thèse)

Mr Emmanuel GAY

Mr Olivier TREDAN

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Au Professeur MOUSSEAU

Merci de m'avoir accompagné depuis la 1ere année de médecine. J'ai beaucoup apprécié votre humaniste et vous m'avez donné envie de devenir oncologue. J'ai toujours admiré votre empathie et dévotion pour vos patients.

Au Professeur BERGER

Mille mercis et mille aventures !! Vous êtes incroyable, c'est le mot. Depuis la première année de médecine où j'ai adoré vous voir auprès des étudiants puis à vos côtés avec les malades et dans la recherche. C'est simple, sans vous je n'en serais pas là. C'est simple, si je fais de la neuro-oncologie aujourd'hui c'est grâce à vous. Projet guerre des étoiles !!! C'est ça que j'aime, rêver qu'un jour la technologie soit notre meilleure arme contre le cancer.

Au Docteur TREDAN

Merci de m'avoir fait confiance et de m'aider à me construire dans un projet professionnel à long terme. J'ai beaucoup à apprendre à vos côtés.

Au Professeur GAY

Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury et malgré les changements de dates successifs. Si j'aime autant la neurologie, c'est aussi grâce à vous. Je me souviens encore du jour, quand j'étais tout jeune externe au bloc de neurochirurgie et que vous m'avez montré une carotide interne et dit : « tu vois le truc qui bat au fond, c'est la carotide interne » Incroyable, moment fondateur de mon cursus.

Au Docteur BACHELOT

Merci pour votre dynamisme et votre soutien dans mes projets. Votre expertise me semble sans limites et j'espère pouvoir garder mon dynamisme comme vous le faites pendant ma carrière professionnelle. Vous êtes malheureusement absent pour la soutenance mais j'espère que ce premier travail scientifique avec vous sera le point de départ à de nombreux autres.

A mes proches :

Min, I'm still staying late at work and nobody comes to drop off biscuits!!! I love you, thank you for all your support, always, even as I write these lines. You are amazing and I can't wait to marry you and start our family!

Meri, je ne me voyais pas ne pas te remercier, j'ai tout gâché après que tu m'as permis de tout réussir. Je suis allé à Harvard, j'ai rencontré Min, tout ça quand je pense que j'étais dans le groupe 1 d'anglais… Enfin bon, ma vie, ce sera sans toi mais grâce à toi.

Mon père

P'pa, papou, la force tranquille, un soutien toujours là, si j'en suis là, devine c'est un peu grâce a qui quand même !

Mes frères Thomas et Victor et ma belle-sœur Céline

Merci d'être ma stabilité, je vous aime, la vie est belle et c'est grâce à vous.

Merci Thomas de m'avoir toujours soutenu depuis la première année de médecine jusqu'à la relecture de la thèse. J'ai partagé toutes les étapes de mon apprentissage de la médecine avec toi. Je ne peux pas espérer meilleur frère que toi. Ma réussite, je te le dois en grande partie. Je ne te remercierai jamais assez mais je m'efforcerai de continuer à le faire le plus souvent possible.

Céline, une belle sœur incroyable, merci de tous ces moments partagés, ce sont mes meilleurs souvenirs.

Merci Victor d'avoir toujours été là malgré la distance, Tant de souvenirs, tant de fous rires. On a fait les 400 coups. Vagante, check.

MA sœur

Tu es extrêmement forte, je suis très fière de toi. Je t'aime.

Mes amis :

Merci les amisssssssssss, mais nour parle-moi je t'aime encore, yinyin tu m'envoies toujours du rêve merci pour la soirée joker et vive le BTC, oli, les snotlings c'est dans la thèse, magic tu l'as fait, angé, c'est qui le parrain ? Balduch la base le jordan du game merci Nérée la docteur first author IF 150. Vous êtes les meilleurs. Sebouuuu et son IPA (pas la bière, ta femme). Merci de m'avoir toujours soutenu et tous ceux que j'oublie aussi Yannou, Thunder Roux, nat gregou, clara…. J'en ai oublié et tampis c'est bien moi.

Mes collèges :

Tous mes stages j'ai adoré. La mut, merci Sandrine de m'avoir sauvé la vie avec le choc à l'albumine, Ambroise et Jason la dream team des boys.

Tami, c'est la famille, et mes co-internes de folie Eléonore la classe, je m'en veux encore pour les midis, t'assures tellement, Alexxxx, c'est mon Alex. Mais quand tu veux pour faire des projets qui vont tout changer. Eve, ma déesse du myelo merci de m'avoir montré comment ne pas faire des BOM à la place des myelo !

Merci à la team CLB, Dr Frappaz, merci énormément, j'ai beaucoup appris et je suis un meilleur médecin grâce à vous, vous êtes un modèle. Antoine, le bro de la neuro-onco.

Le laboratoire Inserm Didier, clémentine merci ! Merci Florence, on va l'avoir notre financement !!!!

Les neurologues !!! Florent Ines, Pauline Pr Detante Katia et Isabelle, le Bip AVC, la neuro les pranks on ferme le service ya une BMR, ça me manque. Et on en reparle de l'étude FLAME ?

Manu Manon Mathieu Jean Luc PHARMACOVID FOR EVER ! Merci manu de m'avoir supporté, j'ai autant aimé me marier que toi ton match de NBA !

Mes co-internes d'onco

Et j'en oublie encore mais

Une spéciale dernière
Au Professeur Jean Yves BLAY

Merci pour cette fameuse soirée au WE de l'Ajora où on a pu discuter autour d'un whisky alors que j'étais tout jeune interne. Vous êtes un modèle, c'est une fierté d'être au CLB.

RESUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS

Contexte. Cette étude rétrospective a étudié une cohorte de patientes atteintes d'un cancer du sein avec des métastases leptoméningées (ML) qui ont participé à un programme de dépistage moléculaire.

Méthodes. Les données ont été extraites pour 22 patientes atteintes d'un cancer du sein avec métastases leptoméningées qui ont subi un dépistage moléculaire (PROFILER01 (NCT01774409) ou SAFIR02_Breast (NCT02299999)). Les études de survie ont été rapportés à l'aide du test de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test de log-rank. Les altérations génomiques ont été comparées à trois bases de données de cancer du sein provenant de https://www.cbioportal.org/ (INSERM, PLoS Med 2016 ; METABRIC, Nature 2012 & Nat Commun 2016 ; MSK, Cancer Cell 2018).

Résultats. Le temps médian avant le décès à partir du premier diagnostic de métastase était de 23,4 mois (IC 95% 15,5-43,8) et le temps médian avant le décès à partir du diagnostic de LM était de 1,7 mois (IC 95% 0,8-3,7). MYC (12/22 ; 54,5%), FGFR1 (6/22 ; 27,3%) et CCND1 (7/22 ; 31,8%) ont été retrouvées amplifiées dans notre série. Dans RH+/HER- (13/22), le FGFR1 et le CCND1 étaient amplifiés dans 38,5 % des cas (5/13). Dans le cancer du sein triple négatif (9/22), le MYC était amplifié dans 77,8 % des cas (7/9). Le déficit en BRCA1 ou 2 (6/22 ; 27,3 %) et l'amplification du MYC ont été constatés à un taux plus élevé que dans les bases de données sélectionnées de cancer du sein métastatique.

Conclusion. Au sein de notre cohorte, les amplifications de MYC, FGFR1, CCND1 et les délétions ou mutations de BRCA étaient des altérations génomiques fréquentes dans les ML de cancer du sein

RESUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS

Background. This retrospective study explored a cohort of breast cancer patient with leptomeningeal metastases (LM) who participated to a molecular screening program. This is the largest cohort of breast cancer patients with LM whose molecular profile of the tumor has been established to date.

Methods. Clinicopathological data were extracted for 22 breast cancer patients with LM who underwent molecular screening (PROFILER01 (NCT01774409) or SAFIR02_Breast (NCT02299999)). Clinical outcomes were reported using Kaplan-Meier and compared using log-rank test. Then, Genomic alterations were compared to three breast cancer databases from https://www.cbioportal.org/ (INSERM, PLoS Med 2016; METABRIC, Nature 2012 & Nat Commun 2016; MSK, Cancer Cell 2018). Only metastatic breast cancers were selected.

Results. Median time to death from first metastasis diagnosis was 23.4 months (95% CI 15.5-43.8) and median time to death from LM diagnosis was 1.7 months (95% CI 0.8-3.7). MYC (12/22; 54.5%), FGFR1 (6/22; 27.3%), and CCND1 (7/22; 31.8%) were amplified. In HR+/HER- (13/22), both FGFR1 and CCND1 were amplified in 38.5% of cases (5/13). In triple negative breast cancer (9/22), MYC was amplified in 77.8% of cases (7/9). BRCA1 or 2 deficiency (6/22; 27.3%) and MYC amplification were found in higher rate when compared to MBC selected databases.

Conclusion. MYC, FGFR1, CCND1 amplification and BRCA 1/2 deficiencies were frequent genomic alterations in MBC with LM. Targeted screening for asymptomatic LM at risk of developing LM based on these alterations could improve overall survival by allowing the use of all treatment options prior to neurological impairment.

TABLE DES MATIERES

DIPLOME D'ETAT……..2

REMERCIEMENTS……7

RESUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS……...……10

RESUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS…….....11

TABLE DES MATIERES…….....12

LES METASTASES LEPTOMENINGEES DE CANCER DU SEIN. DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AUX TRAITEMENTS DE DEMAIN

INTRODUCTION……...…13

DIAGNOSTIC……..16

TRAITEMENT……..…..…20

CONCLUSION……..……..…26

REFERENCE……...27

GENOMIC ALTERATIONS OF BREAST CANCER PATIENTS WITH LEPTOMENINGEAL METASTASES: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

ABSTRACT ……...……39

INTRODUCTION…….… 41

MATERIALS AND METHODS…….… 42

RESULTS ……..…45

DISCUSSION…… 47

REFERENCE ……51

LEGENDS……..56

CONCLUSION THESE …….……65

SERMENT D'HIPPOCRATE…….……67

LES METASTASES LEPTOMENINGEES DE CANCER DU SEIN. DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AUX TRAITEMENTS DE DEMAIN

INTRODUCTION

La métastase leptoméningée (ML), également appelée méningite néoplasique ou méningite carcinomateuse est la conséquence de l'envahissement des leptoméninges et du liquide céphalorachidien (LCR) par des cellules malignes. Les leptoméninges enveloppent le cerveau et la moelle épinière, et contiennent le liquide céphalorachidien (LCR).

Pathogenèse

Les cellules cancéreuses atteignent les méninges et le LCR par différentes voies :

- par la circulation artérielle par le plexus choroïde(1).
- par la circulation veineuse par le plexus de Bateson(2).
- par contiguïté à partir d'une atteinte cérébrale ou osseuse(3).

Après l'envahissement d'une espace sous-arachnoïdien, les cellules cancéreuses peuvent se déplacer via le LCR et envahir tout le névraxe. L'infiltration la plus souvent retrouvée est celle de la base du crâne et rachidienne(4). L'envahissement d'un espace arachnoïdien peut également provoquer une obstruction dans le flux du LCR et créer des zones hyperpression ou même une hydrocéphalie.

Une fois dans les leptoméninges, les cellules cancéreuses doivent s'adapter à un microenvironnement complètement différent de celui du sang ou de la tumeur primaire. En effet, ce microenvironnement est pauvre et hostile aux cellules cancéreuses, ce qui rend difficile la migration, l'implantation et la prolifération de la maladie dans le LCR. Les tentatives de

compréhension de la pathogenèse des MLs se sont concentrées sur la compréhension des voies de propagation métastatique et des facteurs de risque cliniques et biologiques. Une équipe du Mémorial Sloan Kettering Cancer Center a réussi à recréer un modèle murin permettant de mieux comprendre la MLs(1). Dans ce modèle, il a été démontré que les cellules métastatiques du LCR sont distinctes des cellules métastatiques cérébrales ou de la tumeur primaire ce qui suggère qu'il faudrait développer des thérapeutiques spécifiques à ce site métastatique. Par ailleurs, ils ont démontré le rôle crucial de l'interaction récepteur au complément C3a / complément C3a au niveau du plexus choroïde dans le processus d'invasion et de prolifération des cellules cancéreuse dans le LCR.

Épidémiologie

Bien que les métastases cérébrales soit plus fréquentes que les MLs, la ML survient chez 5-10 % des patients cancéreux(5,6). Des études par autopsie révèlent que 19 % des patients atteints de cancers et de signes et symptômes neurologiques présentent des signes d'atteinte méningée(7). Les trois cancers les plus courants associés à la MLs sont le cancer du poumon, le mélanome et le cancer du sein(8,9). Dans le cancer du sein, on estime que 5 à 16 % des patients développeront des métastases du système nerveux central (SNC)(10,11), dont 10 à 25 % développeront une MLs(12–14). Les MLs se développent souvent alors que les patients ont déjà un cancer multimétastatique (> 70%), et peuvent être la première manifestation du cancer (5-10%), en l'absence d'autres signes de maladie systémique(15). Les MLs sont associées à la présence simultanée de métastases cérébrales chez 30 à 50 % des patients(16,17). Pour les patients ne présentant pas de métastases cérébrales concomitantes, le site le plus fréquent de métastases systémiques se situe dans les vertèbres, ce qui suggère la possibilité d'une extension directe de la

tumeur rachidienne dans le LCR ou d'une dissémination dans le plexus veineux intervertébral/paravertébral(3).

Facteurs de risques des MLs

Certains actes chirurgicaux sont associés à une plus grande prévalence de MLs comme l'exérèse d'une métastase cérébelleuse ou l'exérèse d'une métastase cérébrale avec ouverture du système ventriculaire(18–20).

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, le sous-type lobulaire et le statut triple négatif (absence d'expression des récepteurs d'œstrogènes, absence d'expression des récepteurs de progestérone, absence de surexpression de HER2) ont été décrits comme facteurs de risque de ML(21). Il est évoqué que c'est la perte de l'E-cadhérine constatée dans 90% du sous type lobulaire qui est possiblement une des causes d'une sur représentativité de ce sous-type histologique. Il n'y a pas encore de données publiées sur le rôle d'altérations moléculaires.

Caractéristiques cliniques

Les manifestations cliniques des MLs sont extrêmement diverses et sont secondaires à la localisation de l'atteinte neurologique (corticale, base du crane, paires crâniennes, rachidiennes, racine). Tous signes neurologiques sont suspects de MLs. [1,3,8, 9,13,14]. Ils peuvent être isolés comme multi-focaux.

DIAGNOSTIC

Selon le consensus d’expert de l'EANO/ESMO, le diagnostic de ML peut être soit confirmé, en présence de cellules tumorales dans le LCR soit si il n’y pas de cellules retrouvées, par une IRM craniospinale à la recherche d’une MLs linéaire, nodulaire ou mixte associée à une symptomatologie neurologique(22).

Diagnostic Cytobiologique

Dans le cadre d'études négatives sur le LCR, la présence d'anomalies non spécifiques, telle qu'une augmentation de la pression intracrânienne à l'ouverture, du nombre de leucocytes, de la concentration de protéines et une diminution de la concentration de glucose, peut augmenter la suspicion clinique d'un envahissement leptoméningé(22–24). Chez les patients dont la cytologie du LCR est positive, environ la moitié sera cytologiquement négative à l'examen initial(7,25). Une cytologie positive est observée dans 50 à 70 % des échantillons lors de la première ponction lombaire(7). Répéter le prélèvement de la cytologie du LCR jusqu'à trois fois peut augmenter la sensibilité à 80-90 %(22,23). Il restera environ 5% des patients avec une cytologie positive du LCR uniquement à partir des ventricules ou de la citerne magna et donc indétectable avec une ponction lombaire(25). Le fait de ne pas obtenir de LCR à partir d'un site de maladie symptomatique ou radiographiquement démontrée a été mis en corrélation avec des résultats cytologiques faux négatifs dans une étude prospective, tout comme le retrait de petits volumes de LCR (<10,5 ml), le retard dans le traitement des échantillons et l'obtention de moins de deux échantillons(7). Dans une étude post-mortem sur la valeur de la cytologie pré-mortem du LCR, 40% des patients présentant des MLs cliniquement suspectées et prouvées au moment de l’autopsie mais avait une cytologie négative.

De nombreux marqueurs biochimiques ont été évalués mais, en général, leur utilisation a été limitée par une faible sensibilité et spécificité(25–30). Des efforts ont été faits pour identifier des biomarqueurs diagnostiques utiles du LCR pour la ML. Les marqueurs tumoraux non spécifiques tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire peuvent être de puissants indicateurs indirects de ML mais aucun n'est suffisamment sensible pour améliorer le diagnostic cytologique(28).

Il existe des premiers articles prometteurs sur le rôle des biopsies liquides utilisant les cellules tumorales circulantes du LCR (CTC) et l'ADN circulant tumoral (ADNcT) dans le diagnostic et l'évaluation de la réponse au traitement des MLs. Par exemple, les anticorps anti-EpCAM détectent les CTC dans le LCR avec une sensibilité de 76 à 100 % et une spécificité de 85 à 100 %.(31–33). Avec le perfectionnement des techniques de séquençage moléculaire, les premières données suggèrent que l'ADNcT pourrait être une méthode plus sensible pour détecter la ML que la cytologie du LCR(34). De plus, l'analyse de l'ADNcT du LCR pourrait potentiellement discerner des différences génétiques clonales entre la tumeur primaire du sein et la ML métastatique afin d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles(35).

La PCR et plus récemment la PCR digitale peuvent établir un diagnostic correct lorsque la cytologie n'est pas concluante, mais l'altération génétique de la néoplasie doit être connue pour qu'elle soit amplifiée par cette technique, ce qui n'est généralement pas le cas, mais des exceptions existent comme dans le cancer du poumon(36).

Diagnostic radioclinique

Avec l'augmentation de la sensibilité et de la fréquence des IRM, les taux de MLs asymptomatique ou pauci-symptomatique augmentent, ce qui permet aux cliniciens de commencer le traitement avant l'apparition des symptômes neurologiques sévères et la

dégradation de l’état général.

L'IRM avec rehaussement au gadolinium (IRM-Gd) est la technique d’imagerie de référence pour évaluer les patients chez qui on suspecte une ML. Comme les MLs touchent tout le névraxe, il est nécessaire d’effectuer un bilan craniospinal(22). Néanmoins, l'IRM-Gd à une sensibilité inférieure de la cytologie avec 60% de faux négatifs, de sorte qu'une étude normale n'exclut pas le diagnostic de métastase leptoméningée(6,37,38). Afin d’améliorer la sensibilité de l’examen, il est recommandé d’effectuer des coupes fines sur le cerveau de 1mm et de 3mm sur la moelle épinière. Il est également nécessaire d’attendre au moins 10min entre le moment de l’injection du gadolinium et de l’acquisition des images(22).

Pronostic

La survie médiane des patients non traités présentant des MLs est de 4 à 6 semaines, et le décès survient suite à un tableau d’aggravation neurologique progressive jusqu’au coma(39). Le traitement vise à améliorer ou à stabiliser l'état neurologique, à maintenir la qualité de vie neurologique et à prolonger la survie. Ce qui semble clair, c'est que, dans l'idéal, les MLs devraient être diagnostiquées aux premiers stades de la maladie pour prévenir la progression des déficits neurologiques invalidants, comme dans le cas clinique de la compression métastatique de la moelle épinière épidurale. La survie médiane des patients atteints de ML de cancer du sein est comprise entre 3-7 mois à partir du diagnostic de ML(40,41). Bien que divers marqueurs de pronostic aient été proposés(42–44), le meilleur marqueur pronostique reste à l’heure actuelle l’état général du patient évalué par ECOG PS(45,46).

Évaluation de la réponse aux traitements

Parmi les quelques essais cliniques randomisés réalisés sur la MLs, les principaux critères d'évaluation ont été la survie globale, le taux de réponse neurologique, le délai avant la progression neurologique et la survie sans progression (SSP). Mais souvent les critères d'évaluation radioclinique divergent, ce qui impacte la faisabilité d'un essai clinique randomisé. La réponse aux traitements doit intégrer une évaluation, clinique, radiologique et cytologique complète. Le groupe de travail « A Response Assessment in Neuro-Oncology » (RANO) qui travaille sur les critères de réponses aux MLs ont publié une proposition de standardisation d'évaluation de réponse aux traitements : il est recommandé d'effectuer une IRM-Gd craniospinale, une cytologie du LCR et utiliser un formulaire standardisé d'évaluation de la symptomatologie neurologique(47). Pour la lecture des IRM, le groupe RANO a travaillé pour obtenir une grille d'évaluation standardisée destinée aux neuroradiologues afin de déterminer s'il existe une progression, une stabilité ou une réponse radiologique. Malheureusement, l'utilisation de cette grille a montré qu'il existe de grandes différences interindividuelles(48). Une nouvelle grille est en cours d'élaboration mais ne permettra pas à elle seule d'évaluer avec fiabilité la réponse au traitement. C'est pour cela que la réponse cytologique et clinique reste essentielle pour définir l'efficacité d'un traitement dans les MLs.

Le critère de réponse cytologique doit être clair, et il est recommandé d'utiliser trois catégories de réponse : positive, équivoque et négative. En outre, une cytologie négative doit être maintenue négative pendant 4 semaines pour être considérée comme une rémission cytologique(22).

Enfin, compte tenu du pronostic des MLs, les évaluations doivent être effectuées tous les 2 mois pendant les 6 premiers mois, puis tous les 3 mois en cas de maladie stable.

TRAITEMENT

Introduction

La rareté de la maladie ainsi que l’état général très souvent altéré au moment du diagnostic des MLs ont rendu difficile la réalisation de grands essais randomisés. Par conséquent, les données prospectives sur la gestion des MLs sont limitées. Les recommandations de l’EANO-ESMO sont donc basées sur des consensus d’experts(22). Le traitement des MLs peut permettre de pallier aux symptômes neurologiques et, dans certains cas, de prolonger la survie.

Une fois qu'ils sont présents, les symptômes et les signes neurologiques sont généralement fixés et ne s'améliorent que rarement. L'objectif du traitement est non seulement de prolonger la survie mais aussi, et surtout, de retarder la détérioration neurologique et de maintenir la qualité de vie. Les principales stratégies de traitement comprennent la pharmacothérapie intra-LCR, la pharmacothérapie systémique et la radiothérapie, et leurs combinaisons, mais les stratégies individuelles varient considérablement d'un centre à l'autre(37). Le traitement nécessite l'association de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie chez la plupart des patients. En comparaison avec les métastases cérébrales qui peuvent être traitées par une thérapie locale (c'est-à-dire la chirurgie et/ou la radiothérapie focale), la nature diffuse des MLs augmente le risque de récurrence, ce qui minimise l'efficacité de tout traitement local.

Rôle de la barrière hématoencéphalique dans le choix de la stratégie thérapeutique

La barrière hématoencéphalique (BHE) limite l'administration de médicaments anticancéreux du sang vers le LCR. L’envahissement de la leptoméninge perturbe le fonctionnement de cette barrière et augmente la perméabilité de la BHE aux agents systémiques. Mais cette augmentation

de concentration d'agents reste souvent limitée et sous-thérapeutique. Afin d'améliorer la pénétration des agents anticancéreux dans le LCR, plusieurs stratégies ont émergé comme l'injection directement dans le LCR où la radiothérapie qui augmente également la concentration des agents anticancéreux dans le LCR(49,50).

Les traitements intra-LCR

L'injection intra-LCR permet d'atteindre des concentrations d'agents anticancéreux thérapeutiques dans tout le névraxe. Cette répartition complète est possible quand il n'existe pas d'obstruction. La pénétration des agents injectée directement dans le LCR est limitée à 1-5mm et ne permet pas de traiter idéalement les MLs nodulaires avec des nodules >0.5cm(51). Comme le traitement par injection intra-LCR nécessite un accès répété, l'EANO/ESMO recommande aux praticiens d'utiliser l'approche intraventriculaire avec un réservoir d'Ommaya ou de Rickham en raison de la facilité d'utilisation et de la meilleure tolérance du patient. Par ailleurs il semble exister des avantages thérapeutiques avec une meilleure diffusion des chimiothérapies par voie ventriculaire ainsi que des concentrations obtenues au niveau encéphalique meilleur(52,53). Enfin, le risque de complications de ces dispositions reste faible à environ 10%(54).
L'administration intra-LCR est une option de traitement théoriquement intéressante pour les MLs de cancer du sein mais il manque de données scientifiques pour mesurer exactement l'impact et identifier quelles patientes bénéficient le plus de ce traitement. L'une des premières études réalisées en 1982 constate que 50% des patients ont une amélioration de leur symptomatologie neurologique(25).
Actuellement, les agents anticancéreux les plus utilités pour les injections intra-LCR sont le méthotrexate, le thiotépa et la cytarabine(55). La dose, la fréquence et la durée optimales de chaque agent doivent encore être déterminées.

Il n'existe que quelques essais prospectifs randomisés évaluant le rôle de la chimiothérapie intrathécale dans les tumeurs solides. Une étude randomisée publiée en 2020 sur les MLs de cancer du sein a pu démontrer une amélioration de SSP sans altération de la qualité de vie chez des patients recevant des injections intra-LCR de cytarabine liposomale comparé à celle qui n'en recevaient pas. Il n'a pas été retrouvé d'amélioration de la survie globale du fait du changement de groupe à progression autorisé avec 40% des patients du groupe contrôle qui ont reçu un traitement par injections intra-CSF de chimiothérapie(56). La combinaison du méthotrexate avec la cytarabine n'a pas montré son bénéfice comparé au méthotrexate dans un essai randomisé(57). Les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ représentent 10 à 15 % des cas de MLs du sein(16,21). Le trastuzumab ne pénètre pratiquement pas dans le LCR(50) et il a été étudier la faisabilité et l'efficacité des injections intra-LCR de trastuzumab. Une méta-analyse de 24 articles évaluant 58 patients traités par trastuzumab intra-LCR ont démontré une amélioration de la symptomatologie neurologique dans 50% des cas et une SSP neurologique à 5.2 mois et une survie médiane à 13.2 mois(58). Par ailleurs, un essai prospectif multicentrique de phase I/II a évalué des doses croissantes de trastuzumab afin de mieux caractériser le profil de toxicité et maximiser les concentrations intra-LCR. Une dose de 150mg a pu être atteinte sans toxicité limitante(59). Par ailleurs, la chimiothérapie intra LCR n'est pas sans risque de toxicité. La plus courante est la ventriculite/arachnoïdite, qui se présente généralement sous la forme de maux de tête, de nausées, de vomissements, de rigidité nucale et/ou de fièvre. La ventriculite peut être infectieuse ou induite chimiquement. L'administration concomitante dans le LCR de corticostéroïdes a pour but de minimiser l'inflammation des méninges provoquées par la chimiothérapie. La neurotoxicité intrathécale induite par le méthotrexate peut se présenter sous la forme d'une encéphalopathie subaiguë à aiguë(60)et/ou d'une myélopathie transverse(61). Les patients traités peuvent également développer une leucoencéphalopathie tardive qui compromet

leur qualité de vie(62). Le risque de leuco-encéphalopathie augmente avec l'exposition cumulative au méthotrexate et la combinaison avec la radiothérapie(63).

Chirurgie

La chirurgie est utilisée dans le traitement des métastases leptoméningées pour la mise en place d'un cathéter intraventriculaire, d'une dérivation ventriculo-péritonéale chez les patients atteints d'hydrocéphalie symptomatique et rarement la résection d'une masse symptomatique importante.

Radiothérapie

La radiothérapie est utilisée dans le traitement des MLs à visée symptomatique et peut parfois corriger les anomalies du flux du LCR. La radiothérapie peut être utilisée dans la gestion de la MLs comme une modalité unique ou en combinaison avec des agents anticancéreux utilisés par voie intra-LCR ou systémiques. Aucun essai randomisé n'a évalué l'efficacité et la sécurité de la radiothérapie dans les MLs. La radiothérapie focale, utilisant des schémas fractionnés ou des fractions uniques, peut être utilisée pour traiter les nodules de ML. La radiothérapie est préférée pour le traitement d'une maladie volumineuse du fait que la chimiothérapie intra-LCR a une pénétration de 1-5mm dans les nodules de la tumeur(15,24,51,62,64,65)**.** L'irradiation de l'ensemble du névraxe est rarement indiquée dans le traitement des MLs des tumeurs solides, car elle est associée à une toxicité systémique importante et n'est pas curative.
L'irradiation pan-encéphalique doit être effectué en utilisant soit 30 Gy en 10 fractions, soit 20 Gy en 5 fractions(22), couvrant l'espace méningé, le parenchyme cérébral et la moelle épinière jusqu'au niveau du deuxième corps vertébral(66,67). La radiothérapie peut soulager et rétablir la circulation du LCR dans 30 % des blocs rachidiens et 50 % des blocs intracrâniens(68).

Traitement systémique

La chimiothérapie par voie systémique est la seule modalité de traitement qui est dans la mesure de traiter l'ensemble du névraxe.

La plupart des traitements anticancéreux systémiques ne sont pas optimaux dans le traitement des MLs, étant donné leur faible passage de la BHE. Il existe quand même quelques agents cytotoxiques qui ont démontré un passage élevé dans le LCR comme le méthotrexate à forte dose et la capecitabine. De plus, le méthotrexate à dose élevée injectée en systémique a montré des résultats intéressants et une toxicité acceptable sur des séries de cas(69–71). La capecitabine utilisée en monothérapie semble bénéficier aux patientes atteintes de MLs sur les nombreuses séries de cas(46,72–74).

Le lapatinib (inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) HER2) a montré une efficacité limitée lorsqu'il est utilisé seul dans le traitement des métastases cérébrales du cancer du sein(75) mis une certaine réponse en association avec le trastuzumab ou la capécitabine comme le constate une analyse groupée de 12 études portant sur 799 patients. Le tucanitib (inhibiteurs de HER2 de nouvelle génération) a montré une efficacité sur les métastases cérébrales chez des patientes déjà lourdement traitées(76). Un essai clinique est en cours pour démontrer son efficacité dans les MLs (NCT03501979).

Les inhibiteurs de la kinase cyclindépendante (CDK) 4/6 comme abemaciclib (NCT02308020) ou le palbociblib (NCT02774681) sont en cours d’investigations dans les les MLs et métastases cérébrales.

Le pembrolizumab (anti-PD1) a été testé dans la MLs de cancer du sein dans une étude non comparée. La médiane de survie de cette cohorte prospective de 20 patients était de 3,5 mois (77). Cette médiane de survie est similaire aux médianes de survie des patients actuellement

traités avec le standard de traitement. Même si ce résultat est décevant, cette étude a permis de montrer qu'il n'y avait pas de toxicité particulière chez cette population. De nouvelles études vont être nécessaire pour étudier quels sont les facteurs prédictifs de réponses aux immunothérapies dans la MLs afin de pour pouvoir mieux sélectionner les patients qui pourraient bénéficier de ces traitements.

Les inhibiteurs de PARP comme l'olaparib ont démontré un passage de la BHE(78) et sont des traitements prometteurs des atteintes cérébrales ou méningées de cancer du sein avec mutation de BRCA 1 ou 2. Il est rapporté une réponse complète à l'olaparib dans un cas clinique d'une MLs isolé de cancer du sein(79).

L'utilisation du bevacizumab est associée à des survies longues dans des cas reportés et petites séries de cas de MLs de cancer du sein(80–82). Le bevacizumab a été intégré à un protocole de chimiothérapie prometteur qui associe le bevacizumab, l'etoposide et le cisplatine (protocole BEEP)(83). Une cohorte prospective de 34 patientes atteinte de MLs de cancer du sein, et traité ou non par le protocole BEEP, montre sur une analyse univariée que les patientes ayant reçu le protocole ont une meilleure médiane de survie à 9,7 mois (HR 0.32 (0.15, 0.66) p =0.002) que celle non traitée par le probole BEEP qui ont une médiane de survie à 1,4 mois.

Enfin 28 patientes atteintes d'un cancer du sein avec des MLs ont été traitées avec un nouveau conjugué médicamenteux : paclitaxel/Angiopep-2 (ANG1005). Cette nouvelle chimiothérapie pénètre mieux la BHE grâce à un transport actif via the low-density lipoprotein receptor-related protein 1(84,85). Sur les 24 patientes évaluables, 17% avaient une réponse partielle et 61% une maladie stable sur le premier contrôle IRM(86). La survie médiane de la cohorte était de 8.0 mois (95% CI, 5.4–9.4). C'est un des traitements actuels les plus promoteurs contre les MLs de cancer du sein.

Soins de support

Des soins de soutien devraient être proposés à chaque patient, qu'il reçoive ou non un traitement dirigé contre les MLs. C’est malheureusement le seul traitement recommandé pour des patients avec un état général altéré au moment du diagnostic d’où la nécessité de diagnostiqué la ML avant la dégradation neurologique.

Ces thérapies comprennent des anticonvulsivants pour le contrôle des crises (observés chez 10 à 15 % des patients présentant des MLs), une analgésie adéquate avec des médicaments opioïdes si nécessaire ainsi que des antidépresseurs et des anxiolytiques si besoin. Les corticostéroïdes ont un usage limité dans les symptômes neurologiques liés aux MLs.

CONCLUSION

La ML est une maladie complexe. Tous les patients ne justifient pas nécessairement une thérapie agressive dirigée contre le SNC surtout si l’état général est très altéré. Chaque patient diagnostiqué comme souffrant de ML nécessite une prise en charge multidisciplinaire personnalisée, avec prise en compte des différentes options thérapeutiques comme la radiothérapie, les traitements intra-LCR et systémiques, et/ou les soins de support. Il est nécessaire de diagnostiquer au plus vite les patients avant leur dégradation neurologique qui limite grandement leurs possibilités thérapeutiques. Enfin, de nouveaux protocoles et médicaments émergent comme le tucatinib, ANG2005 ou le protocole BEEP. Il est nécessaire de proposer ces traitements innovants aux patients dans le cadre d’essais cliniques afin de démontrer leur efficacité dans des essais cliniques de plus grande envergure.

RÉFÉRENCES

1. Boire A, Zou Y, Shieh J, Macalinao DG, Pentsova E, Massagué J. Complement Component 3 Adapts the Cerebrospinal Fluid for Leptomeningeal Metastasis. Cell. 2017 Mar 9;168(6):1101-1113.e13.

2. Glover RL, Brook AL, Welch MR. Teaching NeuroImages: leptomeningeal lung carcinoma. Neurology. 2014 May 27;82(21):e183-184.

3. Kokkoris CP. Leptomeningeal carcinomatosis: How does cancer reach the pia-arachnoid? Cancer. 1983;51(1):154–60.

4. Boyle R, Thomas M, Adams JH. Diffuse involvement of the leptomeninges by tumour--a clinical and pathological study of 63 cases. Postgrad Med J. 1980 Mar;56(653):149–58.

5. Brower JV, Saha S, Rosenberg SA, Hullett CR, Ian Robins H. Management of leptomeningeal metastases: Prognostic factors and associated outcomes. J Clin Neurosci. 2016 May;27:130–7.

6. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, Deangelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. Neurology. 2010 May 4;74(18):1449–54.

7. Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. Neurology. 1979 Oct;29(10):1369–75.

8. Groves MD. The pathogenesis of neoplastic meningitis. Curr Oncol Rep. 2003 Jan;5(1):15–23.

9. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. Semin Neurol. 2004 Dec;24(4):363–74.

10. Lee YT. Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. J Surg Oncol. 1983 Jul;23(3):175–80.

11. 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.

12. Lee S, Ahn HK, Park YH, Nam DH, Lee JI, Park W, et al. Leptomeningeal metastases from breast cancer: intrinsic subtypes may affect unique clinical manifestations. Breast Cancer Res Treat. 2011 Oct;129(3):809–17.

13. Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ, Kau S-W, Broglio K, Hortobagyi GN, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. Cancer. 2007 Dec 15;110(12):2640–7.

14. Kim H-J, Im S-A, Keam B, Kim Y-J, Han S-W, Kim TM, et al. Clinical outcome of central nervous system metastases from breast cancer: differences in survival depending on systemic treatment. J Neurooncol. 2012 Jan;106(2):303–13.

15. Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. Lancet Neurol. 2006 May;5(5):443–52.

16. de Azevedo CRAS, Cruz MRS, Chinen LTD, Peres SV, Peterlevitz MA, de Azevedo Pereira AE, et al. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: prognostic factors and outcome. J Neurooncol. 2011 Sep;104(2):565–72.

17. Rudnicka H, Niwińska A, Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastasis—the role of multimodality treatment. J Neurooncol. 2007 Aug 1;84(1):57–62.

18. Suki D, Hatiboglu MA, Patel AJ, Weinberg JS, Groves MD, Mahajan A, et al. Comparative risk of leptomeningeal dissemination of cancer after surgery or stereotactic radiosurgery for a single supratentorial solid tumor metastasis. Neurosurgery. 2009 Apr;64(4):664–74; discussion 674-676.

19. Roelz R, Reinacher P, Jabbarli R, Kraeutle R, Hippchen B, Egger K, et al. Surgical Ventricular Entry is a Key Risk Factor for Leptomeningeal Metastasis of High Grade Gliomas. Sci Rep. 2015 Dec 4;5:17758.

20. Ahn JH, Lee SH, Kim S, Joo J, Yoo H, Lee SH, et al. Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection. J Neurosurg. 2012 May;116(5):984–93.

21. Abouharb S, Ensor J, Loghin ME, Katz R, Moulder SL, Esteva FJ, et al. Leptomeningeal disease and breast cancer: the importance of tumor subtype. Breast Cancer Res Treat. 2014 Aug;146(3):477–86.

22. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van den Bent M, de Azambuja E, Henriksson R, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv84–99.

23. Franzoi MA, Hortobagyi GN. Leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Mar;135:85–94.

24. Ka J. Neoplastic meningitis from systemic malignancies: diagnosis, prognosis and treatment. Semin Oncol. 2006 Jun 1;33(3):312–23.

25. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. Cancer. 1982 Feb 15;49(4):759–72.

26. van Zanten AP, Twijnstra A, Hart AA, Ongerboer de Visser BW. Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase activities in patients with central nervous system metastases. Clin Chim Acta. 1986 Dec 30;161(3):259–68.

27. Chamberlain MC. Cytologically negative carcinomatous meningitis: usefulness of CSF biochemical markers. Neurology. 1998 Apr;50(4):1173–5.

28. Groves MD, Hess KR, Puduvalli VK, Colman H, Conrad CA, Gilbert MR, et al. Biomarkers of disease: cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor (VEGF) and stromal cell derived factor (SDF)-1 levels in patients with neoplastic meningitis (NM) due to breast cancer, lung cancer and melanoma. J Neurooncol. 2009 Sep;94(2):229–34.

29. Stockhammer G, Poewe W, Burgstaller S, Deisenhammer F, Muigg A, Kiechl S, et al. Vascular endothelial growth factor in CSF: a biological marker for carcinomatous meningitis. Neurology. 2000 Apr 25;54(8):1670–6.

30. Klee GG, Tallman RD, Goellner JR, Yanagihara T. Elevation of carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid among patients with meningeal carcinomatosis. Mayo Clin Proc. 1986 Jan;61(1):9–13.

31. Subirá D, Simó M, Illán J, Serrano C, Castañón S, Gonzalo R, et al. Diagnostic and prognostic significance of flow cytometry immunophenotyping in patients with leptomeningeal carcinomatosis. Clin Exp Metastasis. 2015 Apr;32(4):383–91.

32. Milojkovic Kerklaan B, Pluim D, Bol M, Hofland I, Westerga J, van Tinteren H, et al. EpCAM-based flow cytometry in cerebrospinal fluid greatly improves diagnostic accuracy of leptomeningeal metastases from epithelial tumors. Neuro-oncology. 2016 Jun;18(6):855–62.

33. Nayak L, Fleisher M, Gonzalez-Espinoza R, Lin O, Panageas K, Reiner A, et al. Rare cell capture technology for the diagnosis of leptomeningeal metastasis in solid tumors. Neurology. 2013 Apr 23;80(17):1598–605; discussion 1603.

34. De Mattos-Arruda L, Mayor R, Ng CKY, Weigelt B, Martínez-Ricarte F, Torrejon D, et al. Cerebrospinal fluid-derived circulating tumour DNA better represents the genomic alterations of brain tumours than plasma. Nat Commun. 2015 10;6:8839.

35. Magbanua MJM, Melisko M, Roy R, Sosa EV, Hauranieh L, Kablanian A, et al. Molecular profiling of tumor cells in cerebrospinal fluid and matched primary tumors from metastatic breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis. Cancer Res. 2013 Dec 1;73(23):7134–43.

36. Huang R, Xu X, Li D, Chen K, Zhan Q, Ge M, et al. Digital PCR-Based Detection of EGFR Mutations in Paired Plasma and CSF Samples of Lung Adenocarcinoma Patients with Central Nervous System Metastases. Target Oncol. 2019;14(3):343–50.

37. Angus L, Martens JWM, van den Bent MJ, Sillevis Smitt PAE, Sleijfer S, Jager A. Novel methods to diagnose leptomeningeal metastases in breast cancer. Neuro-oncology. 2019 18;21(4):428–39.

38. Straathof CS, de Bruin HG, Dippel DW, Vecht CJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. J Neurol. 1999 Sep;246(9):810–4.

39. Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. Curr Opin Neurol. 2009 Dec;22(6):665–74.

40. Scott BJ, Oberheim-Bush NA, Kesari S. Leptomeningeal metastasis in breast cancer - a systematic review. Oncotarget. 2016 Jan 26;7(4):3740–7.

41. Morikawa A, Jordan L, Rozner R, Patil S, Boire A, Pentsova E, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Breast Cancer With Leptomeningeal Metastasis. Clin Breast Cancer. 2016 Jul 25;

42. Gauthier H, Guilhaume MN, Bidard FC, Pierga JY, Girre V, Cottu PH, et al. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis. Annals of Oncology. 2010 Nov 1;21(11):2183–7.

43. Sacco K, Muhammad A, Saleem W, Alshaker H, Monzon L, Islam MR, et al. Leptomeningeal carcinomatosis as the primary presentation of relapse in breast cancer (Review). Oncology Letters. 2016 Aug 1;12(2):779–82.

44. Lara-Medina F, Crismatt A, Villarreal-Garza C, Alvarado-Miranda A, Flores-Hernández L, González-Pinedo M, et al. Clinical features and prognostic factors in patients with carcinomatous meningitis secondary to breast cancer. Breast J. 2012 Jun;18(3):233–41.

45. Niwińska A, Pogoda K, Michalski W, Kunkiel M, Jagiełło-Gruszfeld A. Determinants of prolonged survival for breast cancer patient groups with leptomeningeal metastasis (LM). J Neurooncol. 2018 May 1;138(1):191–8.

46. Niwińska A, Rudnicka H, Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastasis: propensity of breast cancer subtypes for leptomeninges and the analysis of factors influencing survival. Med Oncol. 2013 Mar;30(1):408.

47. Chamberlain M, Junck L, Brandsma D, Soffietti R, Rudà R, Raizer J, et al. Leptomeningeal metastases: a RANO proposal for response criteria. Neuro-oncology. 2016 Dec 29;

48. Le Rhun E, Devos P, Boulanger T, Smits M, Brandsma D, Rudà R, et al. The RANO Leptomeningeal Metastasis Group proposal to assess response to treatment: lack of feasibility and clinical utility and a revised proposal. Neuro Oncol. 2019 May 6;21(5):648–58.

49. Cao Y, Tsien CI, Shen Z, Tatro DS, Ten Haken R, Kessler ML, et al. Use of magnetic resonance imaging to assess blood-brain/blood-glioma barrier opening during conformal radiotherapy. J Clin Oncol. 2005 Jun 20;23(18):4127–36.

50. 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.

51. Burch PA, Grossman SA, Reinhard CS. Spinal cord penetration of intrathecally administered cytarabine and methotrexate: a quantitative autoradiographic study. J Natl Cancer Inst. 1988 Oct 5;80(15):1211–6.

52. Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, Heimans JJ, van der Sande JJ, Aaronson NK, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. Eur J Cancer. 2004 Dec;40(18):2726–33.

53. Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. N Engl J Med. 1975 Jul 24;293(4):161–6.

54. Zairi F, Le Rhun E, Bertrand N, Boulanger T, Taillibert S, Aboukais R, et al. Complications related to the use of an intraventricular access device for the treatment of leptomeningeal metastases from solid tumor: a single centre experience in 112 patients. J Neurooncol. 2015 Sep;124(2):317–23.

55. Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. Lancet Oncol. 2010 Sep;11(9):871–9.

56. Le Rhun E, Wallet J, Mailliez A, Le Deley MC, Rodrigues I, Boulanger T, et al. Intrathecal liposomal cytarabine plus systemic therapy versus systemic chemotherapy alone for newly diagnosed leptomeningeal metastasis from breast cancer. Neuro Oncol. 2020 Apr 15;22(4):524–38.

57. Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. J Clin Oncol. 1987 Oct;5(10):1655–62.

58. Zagouri F, Zoumpourlis P, Le Rhun E, Bartsch R, Zografos E, Apostolidou K, et al. Intrathecal administration of anti-HER2 treatment for the treatment of meningeal carcinomatosis in breast cancer: A metanalysis with meta-regression. Cancer Treat Rev. 2020 Jun 3;88:102046.

59. Bonneau C, Paintaud G, Trédan O, Dubot C, Desvignes C, Dieras V, et al. Phase I feasibility study for intrathecal administration of trastuzumab in patients with HER2 positive breast carcinomatous meningitis. Eur J Cancer. 2018;95:75–84.

60. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2014 Mar 20;32(9):949–59.

61. Teh HS, Fadilah S a. W, Leong CF. Transverse myelopathy following intrathecal administration of chemotherapy. Singapore Med J. 2007 Feb;48(2):e46-49.

62. Siegal T, Lossos A, Pfeffer MR. Leptomeningeal metastases: analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. Neurology. 1994 Aug;44(8):1463–9.

63. Boogerd W, vd Sande JJ, Moffie D. Acute fever and delayed leukoencephalopathy following low dose intraventricular methotrexate. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988 Oct;51(10):1277–83.

64. Pace A, Fabi A. Chemotherapy in neoplastic meningitis. Crit Rev Oncol Hematol. 2006 Dec;60(3):194–200.

65. DeAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. J Neurooncol. 1998 Jul;38(2–3):245–52.

66. Feyer P, Sautter-Bihl M-L, Budach W, Dunst J, Haase W, Harms W, et al. DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. Strahlenther Onkol. 2010 Feb;186(2):63–9.

67. Soffietti 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. 2006 Jul;13(7):674–81.

68. Chamberlain MC. Radioisotope CSF flow studies in leptomeningeal metastases. J Neurooncol. 1998 Jul;38(2–3):135–40.

69. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, Cobb J, Mills P, Lekos A, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. Cancer. 1998 Feb 15;82(4):733–9.

70. Kapke JT, Schneidewend RJ, Jawa ZA, Huang C-C, Connelly JM, Chitambar CR. High-dose intravenous methotrexate in the management of breast cancer with leptomeningeal disease: Case series and review of the literature. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2019 Dec;12(4):189–93.

71. 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.

72. Giglio P, Tremont-Lukats IW, Groves MD. Response of neoplastic meningitis from solid tumors to oral capecitabine. J Neurooncol. 2003 Nov;65(2):167–72.

73. Rogers LR, Remer SE, Tejwani S. Durable response of breast cancer leptomeningeal metastasis to capecitabine monotherapy. Neuro-oncology. 2004 Jan;6(1):63–4.

74. Tham Y-L, Hinckley L, Teh BS, Elledge R. Long-Term Clinical Response in Leptomeningeal Metastases from Breast Cancer Treated with Capecitabine Monotherapy: A Case Report. Clinical Breast Cancer. 2006 Jun 1;7(2):164–6.

75. 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. 2009 Feb 15;15(4):1452–9.

76. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. J Clin Oncol. 2020 May 29;JCO2000775.

77. Brastianos PK, Lee EQ, Cohen JV, Tolaney SM, Lin NU, Wang N, et al. Single-arm, open-label phase 2 trial of pembrolizumab in patients with leptomeningeal carcinomatosis. Nature Medicine. 2020 Jun 2;1–5.

78. Hanna C, Kurian KM, Williams K, Watts C, Jackson A, Carruthers R, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of olaparib and temozolomide for recurrent glioblastoma: results of the phase I OPARATIC trial. Neuro-oncology. 2020 Apr 29;

79. Exman P, Mallery RM, Lin NU, Parsons HA. Response to Olaparib in a Patient with Germline BRCA2 Mutation and Breast Cancer Leptomeningeal Carcinomatosis. NPJ Breast Cancer. 2019;5:46.

80. Wu P-F, Lin C-H, Kuo C-H, Chen W-W, Yeh D-C, Liao H-W, et al. A pilot study of bevacizumab combined with etoposide and cisplatin in breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis. BMC Cancer. 2015 Apr 17;15(1):299.

81. Rhun EL, Taillibert S, Boulanger T, Zairi F, Bonneterre J, Chamberlain MC. Prolonged Response and Restoration of Functional Independence with Bevacizumab plus Vinorelbine as Third-Line Treatment for Breast Cancer-Related Leptomeningeal Metastases. CRO. 2015;8(1):72–7.

82. Vincent A, Lesser G, Brown D, Vern-Gross T, Metheny-Barlow L, Lawrence J, et al. Prolonged Regression of Metastatic Leptomeningeal Breast Cancer That Has Failed

Conventional Therapy: A Case Report and Review of the Literature. Journal of Breast Cancer. 2013 Mar 1;16(1):122–6.

83. Chen TW-W, Jan I-S, Chang D-Y, Lin C-H, Chen I-C, Chen H-M, et al. Systemic treatment of breast cancer with leptomeningeal metastases using bevacizumab, etoposide and cisplatin (BEEP regimen) significantly improves overall survival. J Neurooncol. 2020;148(1):165–72.

84. Song H, Li Y, Lee J, Schwartz AL, Bu G. Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1 Promotes Cancer Cell Migration and Invasion by Inducing the Expression of Matrix Metalloproteinases 2 and 9. Cancer Res. 2009 Feb 1;69(3):879–86.

85. Thomas FC, Taskar K, Rudraraju V, Goda S, Thorsheim HR, Gaasch JA, et al. Uptake of ANG1005, A Novel Paclitaxel Derivative, Through the Blood-Brain Barrier into Brain and Experimental Brain Metastases of Breast Cancer. Pharm Res. 2009 Nov 1;26(11):2486–94.

86. Kumthekar P, Tang S-C, Brenner AJ, Kesari S, Piccioni DE, Anders C, et al. ANG1005, a Brain-Penetrating Peptide-Drug Conjugate, Shows Activity in Patients with Breast Cancer with Leptomeningeal Carcinomatosis and Recurrent Brain Metastases. Clin Cancer Res. 2020 Jan 22;

GENOMIC ALTERATIONS OF BREAST CANCER PATIENTS WITH LEPTOMENINGEAL METASTASES: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Louis Larrouquere[1-3], Pierre Heudel[2], Valéry Attignon[3], Olivier Tredan[2], Thomas Bachelot[2]

1 Department of Medical Oncology, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

2 Department of Medical Oncology, Centre Léon Bérard, Lyon, France

3 Department of Translational Research, Centre Léon Bérard, Lyon, France

Corresponding Author: Dr Thomas Bachelot, MD, PhD, Department of Medical Oncology, Centre Léon Bérard, 28 rue Laënnec, 69008, Lyon Cedex 08, France (thomas.bachelot@lyon.unicancer.fr).

Abstract

Background. This retrospective study explored a cohort of breast cancer patient with leptomeningeal metastases (LM) who participated to a molecular screening program. This is the largest cohort of breast cancer patients with LM whose molecular profile of the tumor has been established to date.

Methods. Clinicopathological data were extracted for 22 breast cancer patients with LM who underwent molecular screening (PROFILER01 (NCT01774409) or SAFIR02_Breast (NCT02299999)). Clinical outcomes were reported using Kaplan-Meier and compared using log-rank test. Then, Genomic alterations were compared to three breast cancer databases from https://www.cbioportal.org/ (INSERM, PLoS Med 2016; METABRIC, Nature 2012 & Nat Commun 2016; MSK, Cancer Cell 2018). Only metastatic breast cancers were selected.

Results. Median time to death from first metastasis diagnosis was 23.4 months (95% CI 15.5-43.8) and median time to death from LM diagnosis was 1.7 months (95% CI 0.8-3.7). MYC (12/22; 54.5%), FGFR1 (6/22; 27.3%), and CCND1 (7/22; 31.8%) were amplified. In HR+/HER- (13/22), both FGFR1 and CCND1 were amplified in 38.5% of cases (5/13). In triple negative breast cancer (9/22), MYC was amplified in 77.8% of cases (7/9). BRCA1 or 2 deficiency (6/22; 27.3%) and MYC amplification were found in higher rate when compared to MBC selected databases.

Conclusion. MYC, FGFR1, CCND1 amplification and BRCA 1/2 deficiencies were frequent genomic alterations in MBC with LM. Targeted screening for asymptomatic LM at risk of developing LM based on these alterations could improve overall survival by allowing the use of all treatment options prior to neurological impairment.

Keywords: Leptomeningeal metastases, Breast cancer, Genomic analysis, MYC, FGFR1, CCND1, BRCA

Key Points: 1 MYC are very often amplified in triple-negative breast cancer with leptomeningeal metastases

2 FGFR1 and CCDN1 are often amplified in HR+/HER- breast cancer with leptomeningeal metastases.

3 BRCA 1 or 2 mutations or deep deletions are frequent in breast cancer with leptomeningeal metastases.

Importance of the Study:

Leptomeningeal metastases (LM) have a very poor prognosis due to the rapid onset of severe neurological symptoms that are often the cause of death. In addition, treatments have limited

efficacy. It is necessary to treat the disease at the earliest possible stage and especially before it spreads further into the leptomeninges. A genomic analysis of 22 breast cancer patients with LM revealed a specific genomic profile. There is an enrichment of MYC amplifications, BRCA 1 and 2 deficiencies, and FGFR1 and CCND1 amplifications in HR+/HER- breast cancer. This genomic alteration may work as a predictive factor and be part of a targeted screening program for asymptomatic LM and guide future targeted clinical trials.

Introduction.

Leptomeningeal metastases (LM) are common in advanced cancers[1]. But unlike other metastasis, the prognosis is very poor and these metastases are often the cause of death. Breast cancer is the most frequent cancer in women[2]. Fortunately, metastatic breast cancer (MBC) has benefited from many therapeutic advances over the past decade. This is not the case for LM, as the median overall survival remains between 3 and 7 months[3,4]. LM are under-diagnosed and account for at least 5% of MBC[5]. Treatment options are limited and may not have a significant impact on overall survival in all clinical situations[6]. Specifically, diagnosis is often made too late and treatments may not have sufficient time to prove efficacy or even be administered. This is a consequence of the invasion of the meninges by cancer cells. Inflammation or increased cerebrospinal fluid (CSF) pressure can lead to severe neurological impairment within a few days. Early diagnosis of LM could improve treatment and prevent major neurological impairment before it is no longer compatible with chemotherapy or radiation therapy[7–9].

Predictive factors for LM are not well known. However, the emergence of new diagnostic methods may allow early detection of LM such as DNA from the tumor circulating cell-free in the CSF[10]. Currently, gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (Gd-MRI), and cytology on CSF are the reference method to diagnose LM[11]. Yet, the bottom neck of early

diagnosis for rare events is targeted screening program. Indeed, there are no recommendations for asymptomatic LM screening.

There are only few available genomic data on LM. In MBC, MYC amplifications were found in 92% (12/13) of the CSF tumor cells[12]. MYC amplifications could be one of the requirements for LM. We hypothesize that MBCs that develop LM may have specific genomic alterations. Then, these genomic profiles could guide the diagnosis, screening programs and clinical trials.

The aim of this retrospective study was to explore a cohort of breast cancer patients with LM treated at Centre Léon Berard (France) who participated in a molecular screening program. We described patient clinicogenomic data of patients in order to find genomic alterations specific to LM. Finally, we highlighted the specific genomic profile of LM using other MBCs databases. This is the largest cohort of breast cancer patients with LM whose molecular profile of the tumor has been established to date.

Materials and Methods.

Patients

We included breast cancer patients newly diagnosed with LM and treated at Centre Leon Berard, France. Only patients who beneficiated of a tumor molecular profiling (array comparative genomic hybridization (aCGH) and Next-Generation Sequencing (NGS) analysis) as part of PROFILER01 (NCT01774409) or SAFIR02_Breast (NCT02299999) clinical trial between January 2013 and June 2019 were included. LM was confirmed by lumbar puncture (malignant cells in CSF) and/or MRI/CT scans. The institutional Review board approved the study protocol.

Data Collection

Medical records were retrospectively reviewed. Clinicopathologic data were abstracted included the following variables: age of diagnosis, breast cancer subtype, hormone receptor status, HER2 status, stage and grade of the primary tumor, delay to first metastasis and LM, method of LM diagnosis, signs and symptoms at the time of LM diagnosis, ECOG performance status (PS) at the time of LM diagnosis, metastatic site at the time of LM diagnosis, LM subtypes (pachymeningitis only, leptomeningitis only, or both), LM localization (cranial only, spinal only, or both), method of LM diagnosis (cytology, imaging, or both), LM treatment modality, overall survival from diagnosis, overall survival from first metastasis, overall survival from LM diagnosis.

Genomic Analysis

Genomic data were obtained from PROFILER01 (NCT01774409) or SAFIR02_Breast (NCT02299999). Tumor samples were formalin-fixed and paraffin-embedded or frozen samples. The tissue origin was primary tumor, relapse or metastasis.

Mutations were detected with PROFILER01 custom panel targeting 69 or 59 cancer-related genes and SAFIR02 custom panel targeting 63 cancer-related genes. Only frequent mutated genes>10% were reported. All somatic mutations were annotated, sorted, and interpreted by an expert molecular biologist according to available databases (Cosmic, The Cancer Genome Atlas). TP53, BRCA1, BRCA2, PIK3CA were available in both panels. 3 mutation profiles failed and data were missing for 3 patients.

Copy number analysis was available for all patients. Copy number variation was adjusted to ploidy. Copy number alterations (CNA) greater than the ploidy +2 was annotated CNA ≥ 4, between the ploidy +2 and +4 was annotated 4≤CNA<6, between the ploidy +4 and +8 was annotated 6≤CNA<10 and greater than the ploidy +8 was annotated CNA≥10. We considered

amplification starting from CNA≥ 4. Copy number variation smaller than 0.5 was annotated deep deletion. More details of the procedures are available on the PROFILER01 and SAPHIR02 references articles[13,14]. In Fig. 2, chromosomes arms were splits in two segments for Fig. 2. All segments boundaries are defined in Table S1.

Clinicogenomic database from "INSERM, PLoS Med 2016"[15] annotated as "INSERM", "METABRIC, Nature 2012 & Nat Commun 2016"[16,17] annotated as "METABRIC", and "MSK, Cancer Cell 2018"[18] annotated as "MSK", were downloaded from https://www.cbioportal.org/[19]. We selected only female metastatic HR+/HER- or HR-/HER- breast cancer with breast invasive ductal, lobular or mixed carcinoma histology and putative copy-number alterations available from METABRIC and MSK. We selected only HR+/HER- or HR-/HER- metastatic breast cancer from INSERM.

Statistical analysis

Clinicogenomic data were summarized using median and ranges for continuous variables and absolute value and proportions for categorical variables. Overall survival was defined as the time from first metastasis confirmed by imaging or biopsy or LM diagnosis to the time of death. Survival rate was estimated using the Kaplan Meier method, and survival curves were generated. Survival curves were compared using the log-rank test. A p-value less than 0.05 was considered significant in all analyses. All analyses were performed using RStudio software version 1.2.5042. The figures were generated using GraphPad Prism 8.0.2 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Results.

Clinical characteristics.

A total of 22 breast cancer patients with LM and included in a molecular profiling program were identified from January 2013 and June 2019. Clinical characteristics are summarized in Table 1. The median age of breast cancer diagnosis was 54 (range 22-74). The main histology was invasive ductal carcinoma in 77% of patients. There was no HER+ status. The HR+/HER- status was the most common subtype with 59% of patients. 76% of patients had lymph nodes invaded or metastasis at diagnosis. At LM diagnosis, 91% of patients had 3 or more metastatic sites and only 31% had an ECOG PS at 0 or 1. Brain metastasis were absent in 54% of patients. 18% of patients had no sign of LM on imaging and diagnosis was made on lumbar puncture. Treatments modalities depended on the characteristics of LM and involved intra-CSF injections when cancer cells were found in CSF. Because of the severity and poor prognosis of LM, 41% of patients received only palliative care.

Outcomes.

Outcomes are summarized in Table 2. Median time to death from first metastasis diagnosis was 23.4 months (95% CI 15.5-43.8; Fig. 1A) and median time to death from LM was 1.7 months (95% CI 0.8-3.7; Fig. 1C). HR+/HER- status had a statistically better prognosis than triple-negative breast cancer (TNBC) with median time to death from first metastasis diagnosis at 35.6 months versus at 13.9 months (HR. 0.30; 95% CI, 0.10-0.90; P<0.01; Fig. 1B). However, there was no statistically difference of outcomes at LM diagnosis: 1.5 months in HR+/HER- status and 1.9 months in TNBC (HR 1.2; 95% CI, 0.51-2.76; P = 0.67; Fig. 1D). Median time from first metastasis to LM was similar to median time to death from first metastasis diagnosis because of the very poor outcomes of LM.

Genetic characteristics.

Molecular analysis was performed on the primary tumor in 45% of patients and on a new biopsy of a metastasis in 55%. Mutation profiling screening was available in only 86% of patients as a consequence of technical failure (Table 1). We considered that no mutations were found when screening failed so as not to overestimate the frequency of mutations. Only mutations than appear in more than 5% of patients are summarized in Table 2. TP53, BRCA1 or 2 and PIK2CA mutations were present in 45.5%, 13.6% and 27.3% of patients, respectively (Table 3). We analyzed the aCGH genomic profiles of the 22 patients and summarized frequency of copy number alterations (CNAs) in Fig.2. All results are also represented according to HR/HER subtypes as these subtypes represent relatively distinct entities. More frequent genomic alterations were 1q (36.4%), 8q (45.5%) amplifications, deep deletions of 16q (22.7%), 17p (27.3%) and partial deep deletions of 8p (27.3%), 11q (22.7%). Some loci were specifically amplified such as those containing MYC (54.5%), FGFR1 (27.3%), and CCND1 (31.8%). Frequency of this loci amplification depended of HR/HER subtype. In HR+/HER-, both FGFR1 and CCND1 were amplified in 38.5% of patients. Instead, TNBC had a high rate of MYC amplification (77.8%). When combining either mutation or deep deletion for BRCA1 or 2 and TP53, gene alterations rate rose to 63.6% of patients for TP53 and interestingly, 27.3% for BRCA1 or 2. For MYC, FGFR1 and CCND1, different cut-off of gene amplifications were calculated to discriminate either if it could constitute a prognosis biomarker or a specific druggable gene. High level of CCND1 amplification (CNA>10) were found in 23.1% of HR+/HER-. FGFR1 was only found amplified with CNA> 6. For MYC, 44.4% of TNBC patients had CNA>6.

In Fig. 4, we compared main genetic alterations with three breast cancer databases where only MBC were selected. For gene amplification or deep deletions, cut-off could be slightly different

between database. We decided to compare to three of them to get a better estimation of genetic alterations frequency. MYC amplification in both HR+/HER- and TNBC subtype showed a higher rate of amplification since database amplification frequency range were 17.2% - 33.2% for TNBC and 8.4%-16.8% for HR+/HER-. By contrast, TP53 mutation was found in a lower rate in our LM series for TNBC (55.6% vs 74.5% - 93.1%). BRCA 1 or 2 were more frequently mutated or deep deleted (and TNBC: 33;3% vs 6.5% - 11.8%) and HR+/HER2-: 30.8% vs 2.1% - 5.6% (Fig. 3)).

Discussion.

This is the first time that a retrospective series of breast cancer patients with LM has incorporated extensive genomic characterization to our knowledge. The clinicopathological data are consistent with other reports[4,20,21]. This cohort had no patients with HER+ status because this subtype was involved in other clinical trials and research program during the period. The median overall survival from the LM diagnosis was lower than in the other series. Patients in this series were previously heavily treated, with 59% of patients receiving at least three lines of treatment. Only 32% had an ECOG PS <2 at the time of LM diagnosis. However, the median overall survival from first metastasis was close to MBC series with multiple metastases[22].

We found a specific genomic profile in our series with an enrichment of MYC amplification specifically in TNBC, and an enrichment of the FGFR1 and CCND1 in HR+/HER- breast cancer. Mutation or deep deletion of BRCA 1 or 2 accounted for 27.3% of cases. MBC with BRCA mutations will develop central nervous system metastasis in 50% of cases[23].

MYC, FGFR and CCND1 amplification are genomic aberrations known to be associated with poor prognosis and brain metastases[14,18,24–27]. One explanation for the poor prognosis associated with these amplifications could be the higher risk of developing LM and brain metastases.

Genomic analysis was performed on a primary tumor sample in 45% of cases. The amplified/unamplified status concordance rate between primary tumors and matched metastases for FGFR1 and CCND1 amplification is very high (96%) and high for MYC (88%) according to a series of 23 MBC patients published in 2016[28]. It is very likely that we underestimated MYC amplification in our series. MYC alterations were frequently found with LM in lymphoma, non-small lung cancer or glioma[29–31]. Moreover, the result of our study is consistent with a previous small serie of MBCs with LM which had found 92% of MYC amplification in CSF cancer cells (12/13)[12]. The discovery of a specific genomic profile of the tumors that will develop LM can help improve LM diagnostics. For example, a cranio-spinal MRI could be routinely performed to any MBC with amplification of MYC, FGFR1 or CCND1. In addition, when a neurological symptomatology appears, a more in-depth diagnostic assessment could be discussed with the repetition of lumbar punctures in order to improve the detection of LM[32]. Similar strategies have been put in place for hematological cancers as well as CNS prophylactic protocols[33]. Current international recommendations do not recommend screening for asymptomatic cerebral metastases of breast cancer. Moreover, some authors have proposed targeted screening for certain high-risk groups such as TNBC[34,35]. Breast cancer with BRCA mutations could benefit from systematic screening for asymptomatic cerebral and LM metastases given the enrichment of BRCA in our series and the high risk of developing cerebral metastases.

Currently, there are no approved therapies that specifically target MYC, FGFR1 or CCND1 amplification. Over the past 50 years, drug research and development efforts have not resulted in a clinically useful Myc inhibitor. New strategies to target the MYC pathway are currently under investigation. Omomyc, a product of the dominant-negative MYC gene, has shown promising results in mice[36]. Inhibition of bromodomain and extra-terminal proteins (BET) may indirectly inhibit MYC. BET inhibitors are currently being tested in clinical trials. Despite the difficult toxicity profile of some molecules, second-generation molecules have shown signs of clinical

activity[37]. Moreover, FGFR inhibitors have shown activity against FGFR1 amplified tumors such as dovitinib in the phase II breast cancer trial[38]. Though, CCND1 amplification did not predict the efficacy of CDK4/CDK6 inhibitors[39]. Ultimately, considering the high proportion of LM with BRCA1/2 alterations, PARP inhibitors could be a therapeutic option. PARP inhibitors such as olaparib have been shown to actively cross the blood-brain barrier[40] and have had activity against MBC with LM in one case report[41].

In conclusion, our retrospective series of breast cancer patients with LM offered a better understanding of genomic alterations landscape of LM. MYC, FGFR1, CCDN1 amplification and BRCA 1/2 deficiencies were frequent genomic alterations in MBC with LM and could act as a predictive marker of LM. Besides, it can be the first step of a targeted screening program for asymptomatic LM. New treatments against FGFR1 and MYC amplification are currently explored. Targeted screening for asymptomatic LM at risk of developing LM on the basis of these alterations could improve overall survival by allowing the use of all treatment options prior to neurological impairment. New therapies for the amplification of MYC and FGFR1 are being explored and constitute potential candidates for clinical trials involving LM.

Funding.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Conflict of interest.

Olivier Tredan reports personal fees from Roche, Novartis, Lilly, AstraZeneca and Pfizer. Thomas Bachelot reports grants from Novartis, Astrazeneca, Pfizer; personal fees from Roche,

Novartis, Astrazeneca, Pfizer, SeattleGenetics; and non-financial support from Roche, Novartis, Astrazeneca, Pfizer. All other authors have nothing to disclose.

Acknowledgments.

The authors wish to thank Alexandra Jacquet and all research investigators and clinical research associate of SAPHIR02 and PROFILER0. We thank Centre Leon Berard medical and radiation oncology teams for their expertise.

Authorship statement.

LL conceptualized and designed the research study, performed the research, analyzed the data, and wrote the paper.

VA performed the research, analyzed the data, and wrote the paper.

OT, TB PH designed the research study, analyzed the data and wrote the paper.

Supplementary Material

Table S1. Cytoband boundaries of all chromosomes segment plot in Fig. 2.

References

1. Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. *Curr Opin Oncol*. 2010;22(6):627-635. doi:10.1097/CCO.0b013e32833de986

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551

3. Scott BJ, Oberheim-Bush NA, Kesari S. Leptomeningeal metastasis in breast cancer - a systematic review. *Oncotarget*. 2016;7(4):3740-3747. doi:10.18632/oncotarget.5911

4. Morikawa A, Jordan L, Rozner R, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Breast Cancer With Leptomeningeal Metastasis. *Clin Breast Cancer*. Published online July 25, 2016. doi:10.1016/j.clbc.2016.07.002

5. Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors. *Surg Neurol Int*. 2013;4(Suppl 4):S265-S288. doi:10.4103/2152-7806.111304

6. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv84-iv99. doi:10.1093/annonc/mdx221

7. Gauthier H, Guilhaume MN, Bidard FC, et al. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis. *Annals of Oncology*. 2010;21(11):2183-2187. doi:10.1093/annonc/mdq232

8. Kim H-J, Im S-A, Keam B, et al. Clinical outcome of central nervous system metastases from breast cancer: differences in survival depending on systemic treatment. *J Neurooncol*. 2012;106(2):303-313. doi:10.1007/s11060-011-0664-8

9. Nevel KS, DiStefano N, Lin X, et al. A retrospective, quantitative assessment of disease burden in patients with leptomeningeal metastases from non-small-cell lung cancer. *Neuro Oncol*. 2020;22(5):675-683. doi:10.1093/neuonc/noz208

10. Mattos-Arruda LD, Mayor R, Ng CKY, et al. Cerebrospinal fluid-derived circulating tumour DNA better represents the genomic alterations of brain tumours than plasma. *Nature Communications*. 2015;6:8839. doi:10.1038/ncomms9839

11. Chamberlain M, Junck L, Brandsma D, et al. Leptomeningeal metastases: a RANO proposal for response criteria. *Neuro-oncology*. Published online December 29, 2016. doi:10.1093/neuonc/now183

12. Magbanua MJM, Melisko M, Roy R, et al. Molecular profiling of tumor cells in cerebrospinal fluid and matched primary tumors from metastatic breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Res*. 2013;73(23):7134-7143. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-2051

13. Trédan O, Wang Q, Pissaloux D, et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfiLER trial. *Ann Oncol*. 2019;30(5):757-765. doi:10.1093/annonc/mdz080

14. Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature*. 2019;569(7757):560-564. doi:10.1038/s41586-019-1056-z

15. Lefebvre C, Bachelot T, Filleron T, et al. Mutational Profile of Metastatic Breast Cancers: A Retrospective Analysis. *PLOS Medicine*. 2016;13(12):e1002201. doi:10.1371/journal.pmed.1002201

16. Curtis C, Shah SP, Chin S-F, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012;486(7403):346-352. doi:10.1038/nature10983

17. Pereira B, Chin S-F, Rueda OM, et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refine their genomic and transcriptomic landscapes. *Nature Communications*. 2016;7(1):11479. doi:10.1038/ncomms11479

18. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell*. 2018;34(3):427-438.e6. doi:10.1016/j.ccell.2018.08.008

19. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov*. 2012;2(5):401-404. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0095

20. Le Rhun E, Taillibert S, Zairi F, et al. A retrospective case series of 103 consecutive patients with leptomeningeal metastasis and breast cancer. *J Neurooncol*. 2013;113(1):83-92. doi:10.1007/s11060-013-1092-8

21. Niwińska A, Pogoda K, Michalski W, Kunkiel M, Jagiełło-Gruszfeld A. Determinants of prolonged survival for breast cancer patient groups with leptomeningeal metastasis (LM). *J Neurooncol*. 2018;138(1):191-198. doi:10.1007/s11060-018-2790-z

22. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1091. doi:10.1186/s12885-019-6311-z

23. Song Y, Barry WT, Seah DS, Tung NM, Garber JE, Lin NU. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. *Cancer*. 2020;126(2):271-280. doi:10.1002/cncr.32540

24. Lundberg A, Lindström LS, Li J, et al. The long-term prognostic and predictive capacity of cyclin D1 gene amplification in 2305 breast tumours. *Breast Cancer Research*. 2019;21(1):34. doi:10.1186/s13058-019-1121-4

25. Deming SL, Nass SJ, Dickson RB, Trock BJ. C-myc amplification in breast cancer: a meta-analysis of its occurrence and prognostic relevance. *Br J Cancer*. 2000;83(12):1688-1695. doi:10.1054/bjoc.2000.1522

26. Turner N, Pearson A, Sharpe R, et al. FGFR1 Amplification Drives Endocrine Therapy Resistance and Is a Therapeutic Target in Breast Cancer. *Cancer Res*. 2010;70(5):2085-2094. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-3746

27. Xie N, Tian C, Wu H, et al. FGFR aberrations increase the risk of brain metastases and predict poor prognosis in metastatic breast cancer patients. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920915305. doi:10.1177/1758835920915305

28. Bertucci F, Finetti P, Guille A, et al. Comparative genomic analysis of primary tumors and metastases in breast cancer. *Oncotarget*. 2016;7(19):27208-27219. doi:10.18632/oncotarget.8349

29. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood*. 2016;127(18):2182-2188. doi:10.1182/blood-2015-10-676700

30. Li YS, Jiang BY, Yang JJ, et al. Unique genetic profiles from cerebrospinal fluid cell-free DNA in leptomeningeal metastases of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: a new medium of liquid biopsy. *Ann Oncol*. 2018;29(4):945-952. doi:10.1093/annonc/mdy009

31. Alnahhas I, Guillermo Prieto Eibl P, Gonzalez J, Giglio P, Puduvalli VK. Leptomeningeal spread of glioma in the molecular era. *JCO*. 2019;37(15_suppl):e13537-e13537. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e13537

32. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer*. 1998;82(4):733-739. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19980215)82:4<733::aid-cncr17>3.0.co;2-z

33. Basu SK, Remick SC, Monga M, Gibson LF. Breaking and entering into the CNS: clues from solid tumor and nonmalignant models with relevance to hematopoietic malignancies. *Clin Exp Metastasis*. 2014;31(2):257-267. doi:10.1007/s10585-013-9623-4

34. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Implications of Screening for Brain Metastases in Patients With Breast Cancer and Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(7):1001-1003. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0813

35. Komorowski AS, Warner E, MacKay HJ, Sahgal A, Pritchard KI, Jerzak KJ. Incidence of Brain Metastases in Nonmetastatic and Metastatic Breast Cancer: Is There a Role for Screening? *Clinical Breast Cancer*. 2020;20(1):e54-e64. doi:10.1016/j.clbc.2019.06.007

36. Beaulieu M-E, Jauset T, Massó-Vallés D, et al. Intrinsic cell-penetrating activity propels Omomyc from proof of concept to viable anti-MYC therapy. *Science Translational Medicine*. 2019;11(484). doi:10.1126/scitranslmed.aar5012

37. Moreno V, Sepulveda JM, Vieito M, et al. Phase I study of CC-90010, a reversible, oral BET inhibitor in patients with advanced solid tumors and relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. 2020;31(6):780-788. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.294

38. Musolino A, Campone M, Neven P, et al. Phase II, randomized, placebo-controlled study of dovitinib in combination with fulvestrant in postmenopausal patients with HR+, HER2- breast cancer that had progressed during or after prior endocrine therapy. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):18. doi:10.1186/s13058-017-0807-8

39. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35. doi:10.1016/S1470-2045(14)71159-3

40. Hanna C, Kurian KM, Williams K, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of olaparib and temozolomide for recurrent glioblastoma: results of the phase I OPARATIC trial. *Neuro-oncology*. Published online April 29, 2020. doi:10.1093/neuonc/noaa104

41. Exman P, Mallery RM, Lin NU, Parsons HA. Response to Olaparib in a Patient with Germline BRCA2 Mutation and Breast Cancer Leptomeningeal Carcinomatosis. *npj Breast Cancer*. 2019;5(1):1-5. doi:10.1038/s41523-019-0139-1

Legends

Table 1 Clinical characteristics of Metastatic Breast Cancer (MBC) patients with Leptomeningeal Metastasis (LM) (n = 22).

Clinical Characteristics (n = 22)	Value (%)
Sex	
Female	22 (100%)
Male	0 (0%)
Age when breast cancer diagnosis (years)	
Median	54
Range	27-73
Breast cancer histology	
Invasive ductal carcinoma	17 (77%)
Invasive lobular carcinoma	5 (23%)
IHC status	
HR+ HER 2-	13 (59%)
HR- HER 2-	9 (41%)
HER+ and any HR	0 (0%)
Histopathologic grade of initial biopsy	
1	1 (4%)
2	10 (45%)
3	11 (50%)
Metastatic and lymph nodes status at first diagnosis	
Metastatis at diagnosis	5 (23%)
Nodes invaded at diagnosis (n = 17, primary metastatic excluded)	9 (53%)
ECOG PS at LM diagnosis	
0-1	7 (32%)
2	5 (23%)
3-4	9 (41%)
Missing	1 (4%)
Metastatic site at LM diagnosis	
Bones	16 (73%)
Liver	14 (64%)
Lung	14 (64%)
≥ 3 metastatic sites (Bones, liver, lung, peritoneal, brain, soft tissue, lymph nodes, others)	20 (91%)
Treatment before LM	
≥ 3 of Treatments lines at LM diagnosis	13 (59%)

Clinical Characteristics (n = 22)	Value (%)
Brain metastasis status	
Before LM diagnosis	5 (23%)
Discover at LM diagnosis	5 (23%)
None	12 (54%)
First symptoms of LM	
Headache	4 (18%)
Cranial nerves dysfunction	4 (18%)
Confusion	2 (9%)
Peripheral motor deficit	3 (14%)
Peripheral paresthesia	6 (27%)
Others	2 (9%)
No symptoms	1 (4%)
Type of LM	
Leptomeningitis	17 (77%)
Pachymeningitis	2 (9%)
Leptomeningitis and Pachymeningitis	3 (14%)
Method of LM diagnosis	
Imaging only	16 (73%)
Cytology only	4 (18%)
Imaging and cytology	2 (9%)
LM sites	
Cranial	10 (45%)
Spinal	3 (14%)
Cranial and spinal or malignant cell in CSF	9 (41%)
LM treatment	
Systemic treatment	13 (59%)
Intra-CSF treatment	2 (9%)
Radiation	7 (32%)
Palliative care only	9 (41%)
Molecular screening	
aCGH available	22 (100%)
Mutation profiling available	19 (86%)
Biopsy origin for molecular screening	
Primary tumor	10 (45%)
Metastasis	12 (55%)

Table 2 Clinical outcomes of Metastatic Breast Cancer (MBC) patients with Leptomeningeal Metastasis (LM) (n = 22).

Outcomes	Value (month)	95% CI	P-value
Median time from first metastasis to LM			
All (n = 22)	18.1	13.8-43.8	
HR+/HER2- (n = 13)	34.82	16.4-NA	
TNBC (n = 9)	9.93	6.9-NA	0.0022
Median time to death from first metastasis			
All (n = 22)	23.4	15.5-48.3	
HR+/HER2- (n = 13)	35.6	18.81-NA	
TNBC (n = 9)	13.9	8.35-NA	0.0017
Median time to death from LM			
All (n = 22)	1.7	0.8-3.7	
HR+/HER2- (n = 13)	1.5	0.7-NA	
TNBC (n = 9)	1.9	1.0-NA	0.67

Table 3 Details genomic alterations (n = 22) of Metastatic Breast Cancer (MBC) patients with Leptomeningeal Metastasis (LM). Copy number variation (CNA) were adjusted to ploidy. CNA greater than the ploidy +2 was annotated CNA ≥ 4, between the ploidy +2 and +4 was annotated 4≤CNA<6, between the ploidy +4 and +8 was annotated 6≤CNA<10 and greater than the ploidy +8 was annotated CNA≥10. We considered amplification starting from CNA≥ 4. Copy number variation smaller than 0.5 was annotated deep deletion.

Genes	CNA≥4	4≤CNA<6	6≤CNA<10	CNA ≥10
MYC				
All (n = 22)	54.5	22.7	27.3	4.5
HR+/HER2- (n = 13)	46.2	23.1	23.1	0.0
TNBC (n = 9)	77.8	33.3	33.3	11.1
FGFR1				
All (n = 22)	27.3	0.0	18.2	9.1
HR+/HER2- (n = 13)	38.5	0.0	23.1	15.4
TNBC (n = 9)	11.1	0.0	11.1	0.0
CCND1				
All (n = 22)	31.8	4.5	13.6	13.6
HR+/HER2- (n = 13)	38.5	7.7	7.7	23.1
TNBC (n = 9)	22.2	0.0	22.2	0.0

Genes	Mutated	Deep deletion	Mutated or deep deletion
TP53			
All (n = 22)	45.5	27.3	63.6
HR+/HER2- (n = 13)	38.5	30.8	61.5
TNBC (n = 9)	55.6	22.2	66.7
BRCA1/2			
All (n = 22)	13.6	18.2	27.3
HR+/HER2- (n = 13)	15.4	15.4	23.1
TNBC (n = 9)	11.1	22.2	33.3
PIK3CA			
All (n = 22)	27.3		
HR+/HER2- (n = 13)	30.8		
TNBC (n = 9)	22.2		

Fig. 1 Overall survival for Metastatic Breast Cancer (MBC) patients with Leptomeningeal Metastasis (LM). (A) Overall survival from first metastasis to death (n = 22); (B) HR+/HER- MBC (n = 13) had a significant better overall survival from first metastasis to death compared

with Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (n = 9) (log-rank P = 0.0017). (C) Overall survival from LM diagnosis to death (n = 22) (D) HR+/HER- MBC (n = 13) and TNBC (n = 9) overall survival from LM diagnosis to death.

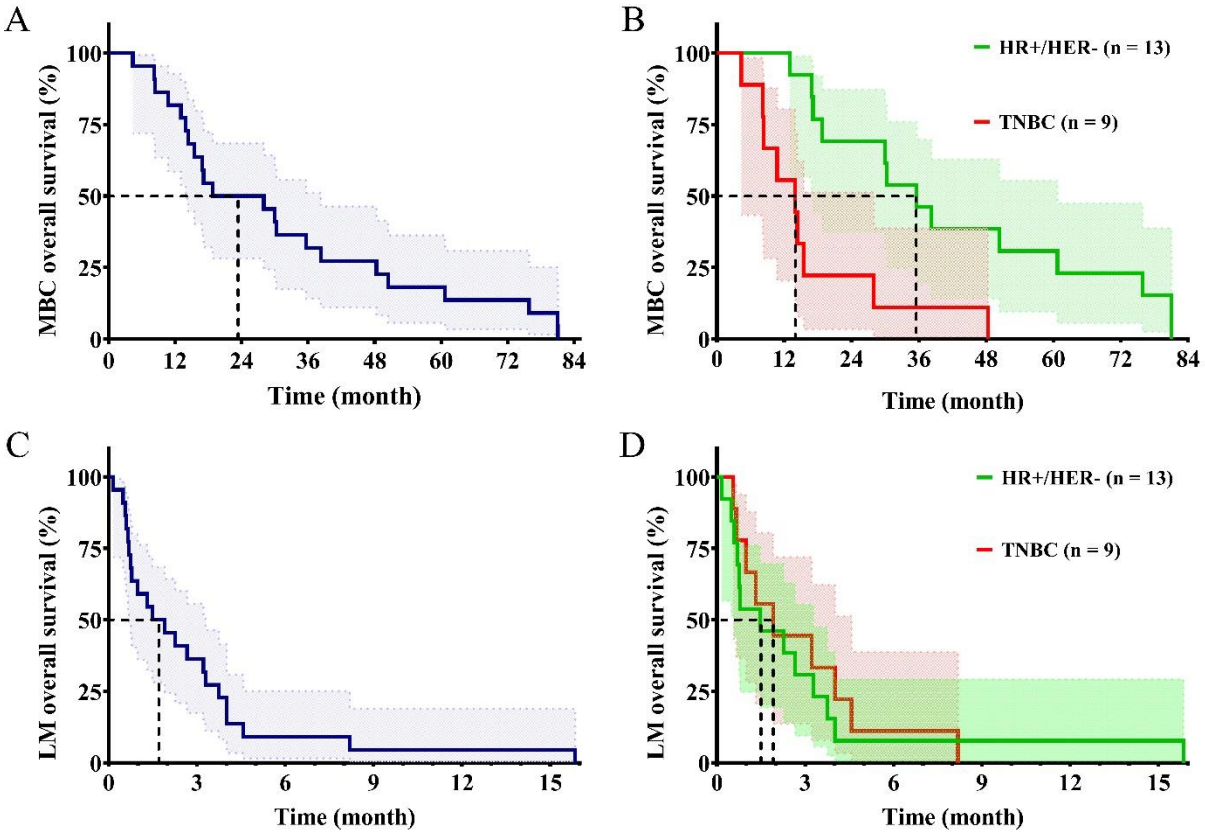


Fig. 2 Genomic alteration in Metastatic Breast Cancer (MBC) with Leptomeningeal Metastasis (LM). Frequency plot of copy number alterations (CNA) in 22 MBC with LM. Amplifications and deep deletion are indicated as orange/red and blue, respectively. Orange is for 4≤CNA<6, red is for CNA≥6 and blue is for CNA<0.5. Green is for specific loci amplifications (CNA≥4). The black arrows indicate the segments or loci that contain specific genes of interest. All segments boundaries are in Table S1. (A) Metastatic Breast Cancer (MBC) with Leptomeningeal Metastasis (LM) (n = 22). (B) HR+/HER- MBC (n = 13). (C) TNBC (n = 9).

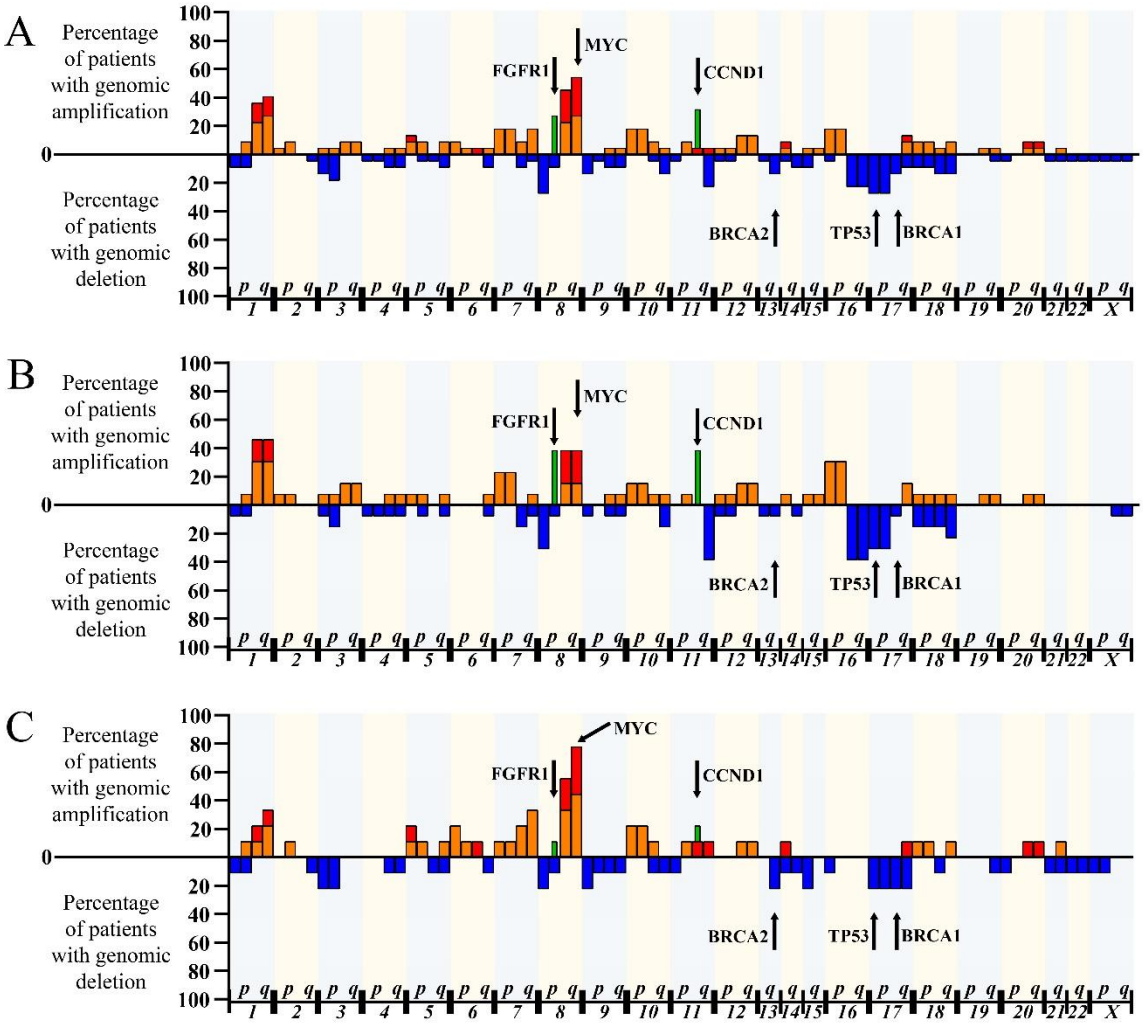
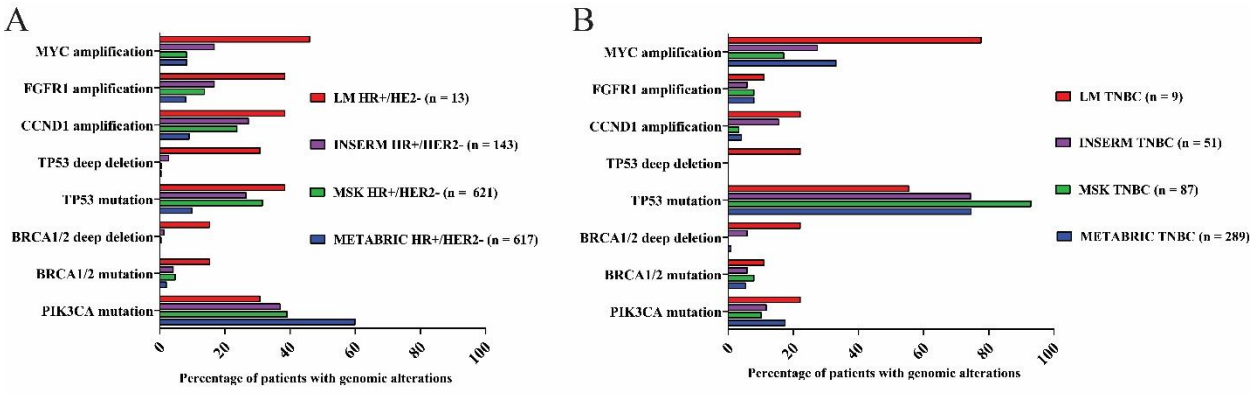

A
Percentage of patients with genomic amplification
Percentage of patients with genomic deletion
FGFR1
MYC
CCND1
BRCA2
TP53
BRCA1
B
Percentage of patients with genomic amplification
Percentage of patients with genomic deletion
FGFR1
MYC
CCND1
BRCA2
TP53
BRCA1
C
Percentage of patients with genomic amplification
Percentage of patients with genomic deletion
FGFR1
MYC
CCND1
BRCA2
TP53
BRCA1

Fig. 3 Genetic alteration in Metastatic Breast Cancer (MBC) with Leptomeningeal Metastasis (LM) compared to three breast cancer databases from https://www.cbioportal.org/. INSERM, PLoS Med 2016 annotated as INSERM, METABRIC annotated as METABRIC and MSK, Cancer Cell 2018 annotated as MSK. We selected only MBC in databases. (A) HR+/HER- MBC (n = 13). (B) TNBC (n = 9).



Genomic alteration	LM HR+/HE2- (n = 13)	INSERM HR+/HER2- (n = 143)	MSK HR+/HER2- (n= 621)	METABRIC HR+/HER2- (n = 617)
MYC amplification	46.2	16.8	8.4	8.4
FGFR1 amplification	38.5	16.8	13.8	8.1
CCND1 amplification	38.5	27.3	23.8	9.1
TP53 deep deletion	30.8	2.8	0.6	0.5
TP53 mutation	38.5	26.6	31.7	10.0
BRCA1/2 deep deletion	15.4	1.4	0.5	0.0
BRCA1/2 mutation	15.4	4.2	4.8	2.1
PIK3CA mutation	30.8	37.1	39.1	60.0

Genomic alteration	LM TNBC (n = 9)	INSERM TNBC (n= 51)	MSK TNBC (n = 87)	METABRIC TNBC (n = 289)
MYC amplification	77.8	27.5	17.2	33.2
FGFR1 amplification	11.1	5.9	8.0	8.0
CCND1 amplification	22.2	15.7	3.4	4.2
TP53 deep deletion	22.2	0.0	0.0	0.0
TP53 mutation	55.6	74.5	93.1	74.7
BRCA1/2 deep deletion	22.2	5.9	0.0	1.0
BRCA1/2 mutation	11.1	5.9	8.0	5.5
PIK3CA mutation	22.2	11.8	10.3	17.6

Table 1. Cytoband boundaries of all chromosomes segment plot in Fig. 2.

Chr	Chr Segment	Start	End	Start	End
1	1pA	0	60800000	p36.33	p32.1
1	1pB	60800000	123400000	p31.3	p11.1
1	1qA	1.23E+08	185800000	q11	q25.3
1	1qB	1.86E+08	248956422	q31.1	q44
2	2pA	0	47500000	p25.3	p21
2	2pB	47500000	93900000	p16.3	p11.1
2	2qA	93900000	147900000	q11.1	q22.3
2	2qB	1.48E+08	242193529	q23.1	q37.3
3	3pA	0	44200000	p26.3	p21.32
3	3pB	44200000	90900000	p21.31	p11.1
3	3qA	90900000	139000000	q11.1	q22.3
3	3qB	1.39E+08	198295559	q23	q29
4	4pA	0	27700000	p16.3	p15.2
4	4pB	27700000	50000000	p15.1	p11
4	4qA	50000000	119900000	q11	q26
4	4qB	1.2E+08	190214555	q27	q35.2
5	5pA	0	24600000	p15.33	p14.2
5	5pB	24600000	48800000	p14.1	p11
5	5qA	48800000	115900000	q11.1	q22.3
5	5qB	1.16E+08	181538259	q23.1	q35.3
6	6pA	0	30500000	p25.3	p22.1
6	6pB	30500000	59800000	p21.33	p11.1
6	6qA	59800000	114200000	q11.1	q21
6	6qB	1.14E+08	170805979	q22.1	q27
7	7pA	0	28800000	p22.3	p15.1
7	7pB	28800000	60100000	p14.3	p11.1
7	7qA	60100000	107800000	q11.1	q22.3
7	7qB	1.08E+08	159345973	q31.1	q36.3
8	8pA	0	23500000	p23.3	p21.3
8	8pB	23500000	45200000	p21.2	p11.1
8	8qA	45200000	92300000	q11.1	q21.3
8	8qB	92300000	145138636	q22.1	q24.3
8	9pA	0	25600000	p24.3	p21.3
9	9pB	25600000	43000000	p21.2	p11.1
9	9qA	43000000	91200000	q11	q22.2
9	9qB	91200000	138394717	q22.31	q34.3
10	10pA	0	18400000	p15.3	p12.32
10	10pB	18400000	39800000	p12.31	p11.1
10	10qA	39800000	86100000	q11.1	q23.1
10	10qB	86100000	133797422	q23.2	q26.3
11	11pA	0	27200000	p15.5	p14.2
11	11pB	27200000	53400000	p14.1	p11.11
11	11qA	53400000	93000000	q11	q14.3
11	11qB	93000000	135086622	q21	q25
12	12pA	0	19800000	p13.33	p12.3
12	12pB	19800000	35500000	p12.2	p11.1
12	12qA	35500000	86300000	q11	q21.31
12	12qB	86300000	133275309	q21.32	q24.33
13	13qA	17700000	59000000	q11	q21.1
13	13qB	65200000	114364328	q21.32	q34
14	14qA	17200000	61600000	q11.1	q23.1
14	14qB	61600000	107043718	q23.2	q32.33
15	15qA	19000000	49200000	q11.1	q21.1
15	15qB	49200000	101991189	q21.2	q26.3
16	16pA	0	16700000	p13.3	p13.11
16	16pB	16700000	36800000	p12.3	p11.1
16	16qA	36800000	66600000	q11.1	q21
16	16qB	66600000	90338345	q22.1	q24.3
17	17pA	0	10800000	p13.3	p13.1
17	17pB	10800000	25100000	p12	p11.1
17	17qA	25100000	52100000	q11.1	q21.33
17	17qB	52100000	83257441	q22	q25.3
18	18pA	0	8500000	p11.32	p11.23
18	18pB	8500000	18500000	p11.22	p11.1
18	18qA	18500000	50700000	q11.1	q21.1
18	18qB	50700000	80373285	q21.2	q23
19	19pA	0	12600000	p13.3	p13.2
19	19pB	12600000	26200000	p13.13	p11
19	19qA	26200000	42900000	q11	q13.2
19	19qB	42900000	58617616	q13.31	q13.43
20	20pA	0	12000000	p13	p12.2
20	20pB	12000000	28100000	p12.1	p11.1
20	20qA	28100000	47800000	q11.1	q13.12
20	20qB	47800000	64444167	q13.13	q13.33
21	21qA	12000000	30200000	q11.1	q21.3
21	21qB	30200000	46709983	q22.11	q22.3
22	22qA	15000000	31800000	q11.1	q12.2
22	22qB	31800000	50818468	q12.3	q13.33
X	XpA	0	31500000	p22.33	p21.2
X	XpB	31500000	61000000	p21.1	p11.1
X	XqA	61000000	109400000	q11.1	q22.3
X	XqB	1.09E+08	156040895	q23	q28

THÈSE SOUTENUE PAR : Louis LARROUQUERE

TITRE :

LEPTOMÉNINGITES CARCINOMATEUSES DE CANCER DU SEIN : ANALYSE GENOMIQUE D'UNE COHORTE RETROSPECTIVE

CONCLUSION :

Background. This retrospective study explored a cohort breast cancer patient with leptomeningeal metastases (LM) who participated in a molecular tumor screening program. This is the largest cohort of breast cancer patients with LM whose tumor molecular profile has been established to date.

Methods. Clinicopathological data were extracted for 22 breast cancer patients with LM who underwent molecular screening (PROFILER01 (NCT01774409) or SAFIR02_Breast (NCT02299999)). Clinical outcomes were reported using Kaplan-Meier and compared using log-rank test. Genomic alterations were compared to three breast cancer databases from https://www.cbioportal.org/ (INSERM, PLoS Med 2016; METABRIC, Nature 2012 & Nat Commun 2016; MSK, Cancer Cell 2018).

Results. Median time to death from first metastasis diagnosis was 23.4 months (95% CI 15.5-48.3) and median time to death from LM diagnosis was 1.7 months (95% CI 0.8-3.7). MYC (12/22; 54.5%), FGFR1 (6/22; 27.3%), and CCND1 (7/22; 31.8%) were amplified. In HR+/HER- (13/22), both FGFR1 and CCND1 were amplified in 38.5% of cases (5/13). In triple negative breast cancer (TNBC) (9/22), MYC was amplified in 77.8% of cases (7/9). BRCA1 or 2 deficiency (6/22; 27.3%) and MYC amplification were found in higher rate when compared to MBC selected databases.

Conclusion. MYC, FGFR1, CCND1 amplification and BRCA 1/2 deficiencies were frequent genomic alterations in MBC with LM. Targeted screening for asymptomatic LM at risk of developing LM based on these alterations could improve overall survival by allowing the use of all treatment options prior to neurological impairment.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 29/06/20

LE DOYEN

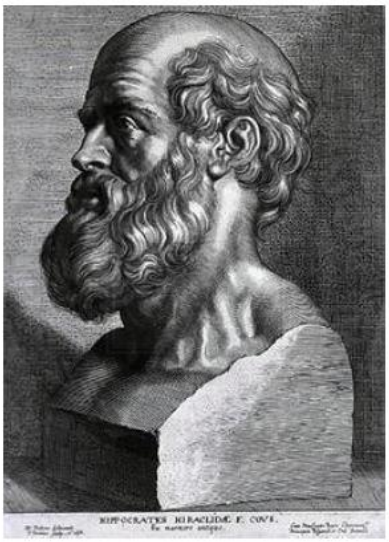
Pour le Président
et par délégation
—
Le Doyen de la Médecine
Pr. Patrice MORAND

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Mireille MOUSSEAU

Centre Hospitalier Universitaire Grenoble
Cancérologie Clinique
Professeur Mireille MOUSSEAU
RPPS 10002983764



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.