



Profil moléculaire des patients atteints de cancer bronchique compliqué de métastases cérébrales inclus dans l'essai de recherche clinique SAFIR 02 LUNG et évolution cérébrale sous traitement

Alice Mogenet

► To cite this version:

Alice Mogenet. Profil moléculaire des patients atteints de cancer bronchique compliqué de métastases cérébrales inclus dans l'essai de recherche clinique SAFIR 02 LUNG et évolution cérébrale sous traitement. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03266331

HAL Id: dumas-03266331

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03266331>

Submitted on 21 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.

**Profil moléculaire des patients atteints de cancer bronchique compliqué de
métastases cérébrales inclus dans l'essai de recherche clinique SAFIR 02
LUNG et évolution cérébrale sous traitement**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 18 Juin 2021

Par Madame Alice MOGENET

Née le 23 octobre 1992 à Avignon (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice

Président

Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent

Assesseur

Monsieur le Professeur BERTUCCI François

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale

Directeur

**Profil moléculaire des patients atteints de cancer bronchique compliqué de
métastases cérébrales inclus dans l'essai de recherche clinique SAFIR 02
LUNG et évolution cérébrale sous traitement**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 18 Juin 2021

Par Madame Alice MOGENET

Née le 23 octobre 1992 à Avignon (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice

Président

Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent

Assesseur

Monsieur le Professeur BERTUCCI François

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale

Directeur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

Directeur : **Pr. Bruno FOTI**

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur

NAZARIAN Serge

31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikaël
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
PANUEL Michel Surnombre	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
PARRATTE Sébastien Disponibilité	ROSSI Dominique
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
RAOULT Didier Surnombre	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHIERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
----------------------	-------------------------

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
-------------------	---------------------------------

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
---	-------------------------

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4703

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEAGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Fabrice BARLESI,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury et de m'avoir permis de réaliser ce travail. Merci de m'avoir convaincu dès le début de mon internat que cette voie était la mienne, je suis sûre de ne jamais regretter ce choix. Merci pour votre rigueur bienveillante qui me pousse à faire toujours mieux, en sachant que la route est encore longue pour approcher votre excellence. J'admire le médecin, le chercheur, l'enseignant et le chef que vous êtes, et vous resterez même de loin une source d'inspiration quotidienne pour moi. Merci de me faire confiance et de m'avoir ouvert tant de portes, soyez sûr que j'ai conscience de ma chance, mais également de mes responsabilités. Je suis fière d'être votre élève, et je vous promets d'en être digne.

A Monsieur le Professeur Laurent GREILLIER,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ta bienveillance et ton enseignement précieux depuis le début de mon internat. J'admire ton calme et ta diplomatie qui désamorcent toutes les situations et qui nous permettent d'avoir la meilleure formation possible, je suis certaine que ces qualités te permettront d'écrire la pneumologie marseillaise de demain. Je suis très heureuse de rejoindre ton équipe, merci de m'y accueillir si chaleureusement, j'espère pouvoir profiter encore longtemps de ton expertise dans tant de domaines.

A Monsieur le Professeur François BERTUCCI,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et pour votre aide précieuse. Merci de m'avoir ouvert la porte du laboratoire d'oncologie prédictive l'année dernière, j'ai eu beaucoup de chance de pouvoir travailler dans cette équipe que j'admire énormément. J'espère que cette collaboration se poursuivra longtemps et que nous aurons encore de nombreux projets en commun.

A Madame le Docteur Pascale TOMASINI,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, mais surtout pour tout le reste. Merci de m'avoir pris par la main dès le début de mon internat sans jamais me lâcher depuis. Merci pour ton encadrement toujours parfait, qui a su évoluer avec moi, et me donner l'envie et la force de me lancer dans ce parcours. Merci d'exister pour me prouver tous les jours qu'il est possible de tout mener de front de façon excellente, en étant une femme et le tout en talons aiguilles. Le médecin que je deviens aujourd'hui et l'universitaire que j'espère devenir demain te devront tant. Plus qu'un modèle, tu es devenue mon maître, et je suis si fière d'être ton élève.

A toutes les équipes qui ont rendu possible la réalisation de ce travail,

Merci à Unicancer et à tous les centres ayant inclus des patients dans l'essai SAFIR-02 Lung de m'avoir permis de disposer de données de grande qualité.

Merci à l'équipe de biostatistiques de l'Institut Gustave Roussy et à l'équipe de génétique de l'Institut Curie du Professeur Ivan BIECHE pour m'avoir aidé dans l'analyse des données avec pédagogie et bienveillance.

A ma famille,

A mes parents,

Merci pour votre soutien sans faille pendant ces longues années, je sais à quel point ça a pu être difficile pour vous de m'accompagner dans ce monde qui vous est inconnu, mais soyez surs que vous avez été parfaits. Merci de m'avoir transmis les valeurs de travail, d'effort et d'excellence qui me permettent de réaliser un de mes rêves aujourd'hui, merci d'avoir toujours cru en moi et de ne jamais avoir mis de limite à mes ambitions. Pardon d'être souvent trop dure, sachez que je vous aime plus que tout et que je suis très fière de vous.

A Aymeric,

Mon grand grand frère, merci de ne jamais avoir douté que ce jour arrive, merci pour ton éternelle sérénité face à la vie qui tempère mes angoisses. Malgré nos caractères bien différents, je suis fière de l'homme que tu es devenu et je sais que l'inverse est vraie aussi.

Cindy, merci d'être entrée dans nos vies, je suis très heureuse que tu fasses partie de la famille.

A mes grands-parents,

Merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir soutenu pendant ces longues années. Merci pour votre amour et pour vos valeurs, merci d'être toujours un modèle pour moi.

A mes oncles, tantes, cousins et cousine,

Merci à tous pour votre soutien pendant toutes ces années, merci de vous être toujours intéressés à mon parcours et d'avoir compris mes absences. J'ai de la chance de vous avoir dans ma vie.

A mes amis,

Valentine, merci pour cette amitié si précieuse et solide qui dure depuis nos 6 ans. Merci d'être là pour toutes les crises et toutes les joies, merci de me comprendre comme personne, merci de m'avoir tant soutenue pendant ces années de médecine que tu as vécu deux fois sans rien demander.

Florent, merci de me pousser vers le haut et me soutenir depuis toutes ces années. Merci de comprendre et nourrir mon ambition, merci d'être ma base sécurisante au quotidien. Je suis si fière de ton parcours, imagine quand on sera là pour ta thèse à toi dans quelques années. Merci de m'aimer comme ça, en nous rendant plus forts et pour toujours.

Pauline, merci pour tous ces beaux souvenirs et tous les beaux moments à venir, merci d'être toujours là pour moi quoi qu'il se passe, merci de partager et comprendre bon nombre de mes névroses, tu n'imagines pas comme c'est important de se sentir comprise et soutenue. J'ai tellement hâte que vous arriviez et de pouvoir profiter de toi au quotidien.

Jeanne, merci d'avoir toujours été là, merci pour tes délices, merci d'être notre mère. Merci d'avoir été aussi impliquée pendant toutes ces années, quelle joie de toujours être le meilleur docteur du monde à tes yeux.

Laura, quel bonheur d'avoir fait ce parcours à tes côtés depuis le début, d'avoir partagé les bons moments comme les difficultés, merci pour ces innombrables souvenirs, merci de faire partie de ma vie, tu n'imagines pas à quel point tu comptes pour moi.

Léa, que de différences mais que d'amour, merci de toujours autant me faire rire, merci de rendre tous les moments qu'on passe ensemble mémorables, merci de te moquer du moi trop précieux et non adaptable. Tu peux compter sur moi pour les travaux du camion et les semaines sans douche, juste pas tout de suite.

Sonia, merci d'avoir été la meilleure coloc du monde pendant ces 6 mois parisiens pas toujours évidents, merci d'avoir supporté ma maniaquerie, merci de m'avoir ouvert à des mondes inconnus et improbables, qu'est-ce qu'on s'est marrées quand même. Merci de partager et comprendre mon amour pour l'excellence, les concours et la fonction publique, Madame l'ambassadeur, ou Madame le Préfet, ou Docteur, comme il te plaira.

Nicolas, merci pour ton soutien, ta gentillesse et surtout pour ta science et ton féminisme sans limites. Merci de rendre Pauline heureuse.

Thibaut, merci d'être toujours là pour partager les histoires de l'hôpital, m'écouter râler, même contre les urgentistes, merci d'être si drôle, merci d'être sincère et sensible, merci d'être mauvais perdant comme moi. Tu n'imagines pas comme je suis heureuse que Valentine t'ait choisi, je ne pouvais pas rêver mieux pour elle.

Jérémy, Victor, Samuel, Mia et tous les autres, merci pour votre soutien, merci de me faire rire, merci d'exister.

A mes amies de médecine,

Roxane, merci d'avoir été là dans tous les moments bons ou difficiles ces dernières années, merci de tant me ressembler et me comprendre. Que de moments partagés, que de rigolade, que d'émotions, que de Céline, que de moments improbables au labo. Merci d'exister, ces années n'auraient pas eu la même saveur sans toi.

Marion, notre rayon de soleil, merci d'irradier de bonheur et de bienveillance chaque moment de cette vie, merci d'être toujours là quand on en a besoin, merci de toujours me demander conseil en fringues comme si j'étais Victoria Beckham. Et surtout merci pour ce beau cadeau qui arrivera dans quelques mois et que toutes ses tatas ont hâte de choyer, quel bonheur.

Doriane, merci de nous toujours nous faire rire, merci d'être toujours partante pour tout, merci de nous faire profiter de cette petite folie des psychiatres qui fait tout ton charme, merci d'aider toutes ces jeunes filles qui ont besoin de toi, tu sais comme ça me tient à cœur.

Clémence, merci d'être si forte et de réussir à tout mener de front comme tu le fais, en étant toujours la même quand on est avec toi. On est très fières de toi et impressionnées par ton parcours, mais n'oublies surtout pas de prendre soin de toi, comptes sur nous pour toujours te le rappeler.

Julie, merci d'être encore là malgré la distance et les années, je sais que je peux compter sur toi et inversement.

A la pneumologie marseillaise, cette belle famille,

Laura, mon binôme, quelle chance d'avoir croisé ta route pour vivre cet internat. On peut sembler très différentes mais finalement on a la même vision de la vie et de notre métier, ça nous a suffi pour tout traverser main dans la main, les moments de bonheur comme les pires épreuves. Je ne doute pas que notre amitié dure, et j'espère aussi notre collaboration.

Kim, merci pour ta douceur et ton écoute, merci d'être un si bon médecin et une chercheuse si brillante, tu m'as beaucoup appris et inspiré et j'ai de la chance de t'avoir comme amie.

Youssef, merci d'avoir toujours été là pour moi, merci de poser sur moi ce regard qui rend capable de tout, j'espère que tu feras toujours partie de ma vie.

Solène, merci pour tous ces bons moments partagés, ta bonne humeur et ta bienveillance, merci de m'avoir beaucoup préservé ces deux dernières années, je suis très admirative de ton parcours, j'espère pouvoir être à ta hauteur.

Mathieu, merci pour ta gentillesse, merci pour ce calme légendaire, souvent mal interprété mais que j'admire tant. Merci de partager mon amour pour la Guinness et d'essayer de me convaincre d'aller dans des pubs sordides pour en trouver.

Julien, merci pour ta bonne humeur et ton dynamisme, merci d'être infatigable et toujours motivé, merci de m'accompagner dans ce projet universitaire, ça me rassure que tu passes toujours avant moi. J'espère qu'on pourra travailler ensemble longtemps dans de bonnes conditions, je suis sûre que l'on fera ce qu'il faut.

Éléonore, merci pour ta fraîcheur et ta bonne humeur, merci de garder ton âme d'enfant qui te rend si attachante, merci pour ces beaux voyages et ces beaux souvenirs. Je suis contente de t'avoir comme amie et j'ai hâte de t'avoir comme collègue, on va se la régaler.

Jessica, merci pour ta sensibilité et ta gentillesse, merci de nous avoir rappelé à tous à quel point l'équilibre est fragile dans ce qu'on vit et à quel point il est important de prendre soin les uns des autres. Je suis heureuse que tu ailles bien, tu seras un excellent médecin.

Fanny, Valerian, Diane, mes réunionnais préférés, j'ai eu de la chance de croiser votre route et de profiter de votre bienveillance et de vos sourires. Tous les moments passés avec vous sont géniaux, merci de toujours me rappeler où est l'essentiel. Je vous promets que dans ma prochaine vie je viens vivre chez vous.

A tous les autres, Nicolas, Bertrand, Eloi, Camille, Julie, Inès, Arnaud, Romain, JBR, JBL, François, Jules, Lyria, Manon, Marjorie, Marie, Quentin, Thibaut et tous les nouveaux, c'est toujours un bonheur de travailler avec vous et de passer de bons moments ensemble hors de l'hôpital, on a de la chance d'être soudés et de beaucoup s'aider et je suis sûre que les plus jeunes sauront faire vivre cette bonne ambiance.

Mathilda, la plus fidèle interne du 8^{ème}, tu fais partie de la team, on a beaucoup de chance de t'avoir, à l'hôpital comme au bar.

A toutes les personnes que j'ai pu rencontrer pendant mon internat,

A toute la pneumologie de l'hôpital Nord, où j'ai fait mes premiers pas et où je me sens chez moi. Merci à Gaëlle, Manue, Odile et Véronique pour votre écoute et vos précieux conseils quand j'étais toute petite, merci de m'avoir si bien accueillie et donné envie de revenir. Merci au Professeur Pascal Chanez de m'avoir fait confiance, de toujours être de bon conseil et de m'avoir encouragé dans mes projets. Merci à Laurie de prendre soin de Laura, merci à Marion pour ta bienveillance, à Alain pour ta patience et ta gentillesse, j'ai aimé travailler avec vous tous. Merci à Hervé pour ta bonne humeur et ton expertise, merci de ne pas avoir désespéré de mon absence de dextérité, merci aux infirmières du 8^{ème} d'être si douées.

Merci au service de pneumologie du CH d'Aix en Provence, Marie, Stéphanie et Xavier, vous savez que j'ai adoré apprendre auprès de vous et que vous garderez une place particulière pour moi.

Merci à toute l'équipe de la réanimation de Sainte-Musse, merci d'avoir accueilli deux pneumologues avec tant de bienveillance. Merci au Dr Laurent Ducros, pour ton sens clinique, ton humanité et ta philosophie, j'ai énormément appris à tes côtés.

Merci à l'équipe d'oncologie prédictive du CRCM, merci à Nadine, Séverine et José pour votre accueil. Merci Emilie pour ton encadrement et ta gentillesse. Merci à Roxane, Claire, Domitille et Thomas d'avoir partagé cette année avec moi.

A toute l'équipe du service Hérault et du comité de Pathologie thoracique de l'IGR, merci de m'avoir si bien accueillie, c'était un plaisir d'apprendre auprès de vous tous. Sarah, merci de nous avoir materné comme ça. Merci à Benjamin et à mes co-internes pour avoir rendu ce semestre si agréable, vous allez me manquer.

*Aux patients et à leurs familles, pour toutes ces leçons de vie
A Clémence et Mélanie, pour m'avoir donné les plus belles*

Table des matières

Article original	2
Résumé	29
Introduction	30
Matériel et Méthodes.....	33
Essai SAFIR-02 Lung.....	33
Population de l'étude	34
Analyses génomiques.....	34
Analyses bio-informatiques.....	35
Analyses statistiques	36
Encadrement éthique.....	36
Résultats	38
Population	38
Analyses initiales de CGH-array	40
Analyse des interactions protéiques.....	42
Analyses initiales de NGS	43
Évolution cérébrale pendant la phase de maintenance	44
Discussion.....	47
Bibliographie	52
Annexes.....	54

Molecular profiling of non-small cell lung cancer patients with or without brain metastases included in the randomized SAFIR-02 Lung trial and association with intracranial outcome

Alice MOGENET¹, MD, Fabrice BARLESI^{2, 3}, MD, PhD, Benjamin BESSE², MD, PhD, Stefan MICHIELS^{4, 5}, PhD, Maryam KARIMI^{4, 5}, PhD, Alicia TRAN-DIEN⁶, PhD, Nicolas GIRARD⁷, MD, PhD, Julien MAZIERES⁸, MD, PhD, Clarisse AUDIGIER-VALETTE⁹, MD, Pierre-Jean SOUQUET¹⁰, MD, PhD, Maud KAMAL¹¹, PhD, Pierre GESTRAUD¹², PhD, Abderaouf HAMZA¹³, PharmD, Alexandra JACQUET¹⁴, PhD, Marta JIMENEZ¹⁴, PhD, Sabrina YARA¹⁴, PhD, Laurent GREILLIER¹, MD, PhD, François BERTUCCI^{3, 15}, MD, PhD, David PLANCHARD², MD, PhD, Jean-Charles SORIA², MD, PhD, Ivan BIECHE¹³, PharmD, PhD, Pascale TOMASINI¹, MD, PhD

¹ **Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, CNRS, CRCM, Hôpital Nord, Multidisciplinary Oncology and Therapeutic Innovations Department – Marseille. France**

² Université Paris-Saclay and Medical Oncology, Gustave Roussy – Cancer Campus – 94805 Villejuif. France

³ Aix Marseille Univ, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), INSERM UMR1068, CNRS UMR725, Laboratoire d'Oncologie Prédictive – Marseille. France

⁴ Office of Biostatistics and Epidemiology, Institut Gustave Roussy, Université Paris-Saclay – 94805 Villejuif. France

⁵ Oncostat U1018, INSERM, Université Paris-Saclay, labeled Ligue Contre le Cancer – 94805 Villejuif. France

⁶ Institut Gustave Roussy, INSERM Unité 981 – 94805 Villejuif. France

⁷ Department of Medical Oncology, Institut Curie and Paris-Saclay University – Paris. France

⁸ Thoracic Oncology Department, CHU Toulouse – Hôpital Larrey, Toulouse. France

⁹ Medical Oncology, Hospital Sainte Musse – Toulon. France

¹⁰ Thoracic Oncology Department, Centre Hospitalier Lyon Sud – Pierre-Bénite. France

¹¹ Department of Drug Development and Innovation, Institut Curie, PSL Research University – 75005 Paris & 92210 Saint-Cloud. France

¹² Bioinformatics and Computational Systems Biology of Cancer, PSL Research University, Mines Paris Tech, INSERM U900 – 75005 Paris. France

¹³ Department of Genetics, Institut Curie, University of Paris – 75005 Paris. France

¹⁴ UNICANCER – 75654 Paris. France

¹⁵ Department of Medical Oncology, Institut Paoli-Calmettes. Marseille. France.

Corresponding author: Dr Pascale TOMASINI

Service d'Oncologie Multidisciplinaire et Innovations Thérapeutiques

Hôpital Nord - Chemin des Bourrelly - 13915 MARSEILLE CEDEX - France

Email: pascale.tomasini@ap-hm.fr

Tel: +33 4 91 96 59 01 Fax: +33 4 91 96 59 02

Key words: Lung cancer – Brain Metastases – Molecular biology – Targeted therapy – Immunotherapy

Abstract

Lung cancer remains the first provider of brain metastases (BM), responsible for a high morbidity and mortality despite recent progresses in local and systemic treatments. Moreover, intracranial response to systemic treatments is inconstant due to several mechanisms. First, whereas molecular and phylogenic BM specificities are still widely unknown, a significant genomic heterogeneity is observed in BM compared to the primary tumor, suggesting the existence of a common precursor then acquiring additional molecular alterations. In addition, pharmacokinetic and pharmacodynamic impact of the blood tumor barrier and brain specific microenvironment are also responsible for inconstant intracranial response. We conducted a study using data from the phase II randomized SAFIR-02 Lung trial. The first objective was to compare the molecular profiles of non-small cell lung cancer (NSCLC) with or without BM. The secondary objective was to explore central nervous system (CNS) outcome on various maintenance treatment regimen according to baseline BM status.

A total of 365 screened patients in the SAFIR-02 Lung trial harboring interpretable molecular data were included in this analysis. Clinical and biological data were collected. Genomic analyses were based on array-comparative genomic hybridization and next-generation sequencing following the trial recommendations. Statistical analysis was conducted using R version 3.5.1. Baseline genomic analyses of copy number variations identified a 12-genes signature (enhanced by 12 adjacent genes) specific of lung cancer BM occurrence, all previously described as part of the oncogenic process (*TNS1*, *PAK2*, *COBL*, *CDK5*, *GLRX3*, *WNT5B*, *SETD1B*, *EGLN3*, *TOX3*, *RYR1*, *PVR*, and *BCL2L1*).

NGS analysis identified a higher proportion of *KRAS* mutations in the BM-positive group (44.3% versus 32.3%), especially the G12C mutations (63% versus 47%). In addition, protein interaction analyses highlighted several functional interactions focused on EGFR. Furthermore, the risk of CNS progression was decreased with pemetrexed standard maintenance therapy. The highest rate of CNS progression was observed with durvalumab, probably because of the specific intracranial immune microenvironment.

This work identified a 24-genes signature specific of lung cancer with BM. Further studies are needed to precise the functional implication of these genes and to better understand the brain metastatic process in order to identify new therapeutic targets for the treatment of lung cancer with BM.

Introduction

Metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) remains the first cause of cancer-related death worldwide (1,2), particularly because of the high incidence of brain metastases (BM) (3). Lung cancer is indeed the largest provider of BM, with almost 50% coming from lung cancer, occurring in about 10% of NSCLC patients at the initial diagnosis and in about 50% of patients during the entire course of disease (4). Despite significant improvements in local and systemic treatments during the past decade, NSCLC BM are still responsible for high morbidity and mortality with median overall survival (OS) not exceeding 12 months (5). Moreover, local treatments toxicity affects the quality of life and also has to be considered (6). Thus, there is a need to enhance knowledge of BM biology in order to improve NSCLC patients' outcome.

Even if the cellular mechanisms underlying metastatic dissemination are well known, genomic and phylogenetic specificities of brain invasion remain widely unknown. Molecular dismembering of lung cancer revealed the association of some alterations with high (*EGFR*, *ALK*) (7) or low (*KRAS*) (8) incidence of BM, thus involving molecular features in the central nervous system (CNS) metastatic process. Although rare, published molecular BM data highlighted a significant genomic heterogeneity in BM compared to the primary tumor (9) or other metastatic sites. For example, Jiang *et al.* recently reported significantly higher genomic heterogeneity between primary tumor and BM (median 6.8% of shared mutations) than between primary tumor and liver metastases (median 66.3% of shared mutations; $p=0.005$) (10). Moreover, phylogenetic reconstructions based on these data suggested that BM process is occurring earlier than other distant lesions. These particular BM genomic features were confirmed and deepened in a study recently published by our team, which successfully identified recurrent mutations in 13 genes (*AFF2*, *ANO3*, *CCDC178*, *CRISP3*, *DRD5*, *FAM134A*, *LOR*, *NCOR2*, *NELFB*, *RUNX1T1*, *SPATA31C1*, and *TENM3*), never identified in primary tumor samples (11). Even if the blood brain barrier (BBB) is certainly involved in this molecular divergence (12), taken together, these data are an argument to assume the existence of a common precursor for lung primary tumor, BM and other distant lesions, then evolving on their own account. During this evolution, the number of mutations and chromosomic alterations acquired is higher in BM than in primary tumors or other metastases (10).

However, interactions between BM molecular specificities and systemic drug efficiency were poorly explored so far.

Moreover, the central nervous system (CNS) outcome with systemic treatments is still widely unpredictable because patients harboring symptomatic BM are most often excluded from clinical trials, and because of the BBB impact on pharmacokinetic and pharmacodynamic features (13). Therefore, morbidity and mortality due to BM is enhanced by the frequent discrepancies between intracranial and extracranial response to systemic treatments. In NSCLC, the adjunction of an antiangiogenic drug (anti-VEGF monoclonal antibody, bevacizumab) to a standard platinum-based chemotherapy was the first regimen to suggest an improvement of BM outcome (5). Then, despite a higher incidence of BM among *EGFR*-mutant or *ALK*-rearranged NSCLC, impressive CNS efficacy of new generations of tyrosine kinase inhibitors, especially osimertinib and alectinib, succeeded to turn BM patients into long-responders (14,15). To finish, the CNS outcome under immune checkpoint inhibitors (ICI) is widely variable, mainly because of the frequent use of systemic corticosteroids (16), but also because of the CNS immune specificities, such as the lack of cytotoxic T-lymphocytes or the functional implications of astrocytes (17).

Considering these specificities, a better knowledge of lung cancer BM biology will be crucial to proceed with the improvement of lung cancer outcomes. Giving the technical limits to perform molecular analysis on BM samples in daily care, the identification of a BM specific-genomic signature among primary lung tumors or distant metastases will help to improve the management of these patients. Moreover, knowledge improvement of CNS outcome under various NSCLC treatment regimen (chemotherapy, targeted therapy, ICI) will be crucial for BM management. This study was based on the randomized SAFIR-02 Lung trial (18) (Essai intergroupe Unicancer 0105-1305/IFCT1301 SAFIR02 Lung - NCT02117167) data, including exhaustive clinical and molecular data about metastatic lung cancer patients, but also clinical outcome under various systemic first-line maintenance treatment regimen (chemotherapy, ICI, targeted therapies). The first objective of this translational study was to compare the DNA mutational and copy number profiles of NSCLC with or without BM in order to establish a molecular signature associated with BM. The secondary objective was to evaluate CNS outcome on various maintenance treatment regimen according to baseline BM status.

Patients and Methods

SAFIR-02 Lung trial

The French multicentric randomized phase II SAFIR-02 Lung trial enrolled 999 treatment-naïve advanced NSCLC patients. Other main inclusion criteria were the absence of *EGFR* or *ALK* activating alterations, the availability of tissue sample from primary tumor or metastasis (excluding bone) suitable for molecular analysis, and the eligibility for a first-line platinum-based regimen. Patients had to undergo objective response or stability after platinum-based regimen according to RECIST 1.1. Exclusion criteria could be summarized as all the potential contraindications to one of the study drugs (Supplementary Table 1 reports the details of eligibility criteria). Regarding CNS status, only symptomatic or progressive untreated BM after the induction chemotherapy were considered as exclusion criteria. According to the study form, baseline brain MRI or CT-scan was required for every patient at inclusion. During follow-up, iterative brain imaging (CT-scan or MRI) was required for baseline BM-positive patients or in case of neurological symptoms.

This open-label trial used high-throughput genome analysis as a therapeutic decision tool to compare experimental (arm A) *versus* standard (arm B) maintenance treatments: a targeted treatment (Supplementary Table 2) *versus* a standard treatment if a targetable alteration was identified (substudy 1 – 175 randomized patients) or durvalumab (anti-PDL1) immunotherapy *versus* standard treatment in the absence of targetable molecular alteration or contraindication to targeted therapies (substudy 2 – 183 randomized patients). The standard maintenance therapy arm was based on pemetrexed for non-squamous NSCLC or erlotinib for squamous NSCLC. The substudy 1 eligibility was defined by the presence of a targetable molecular alteration according to the molecular tumor board (MTB), and molecular alterations were sorted in four categories (Supplementary Table 2). Otherwise, patients were eligible for randomization in substudy 2. The randomization was based on a 2:1 ratio in favor of the experimental arm in each substudy.

Study population

Patients were selected from the SAFIR-02 Lung trial and our study therefore followed the trial inclusion and exclusion criteria (Supplementary Table 1). For our first objective, every

screened patient was eligible; and every randomized patient was eligible for our secondary objectives, with the condition of qualitative molecular data availability.

BM status at baseline was collected according to the trial case report form, and CNS outcome was assessed by investigator review based on scheduled tumor assessment brain CT scan or MRI (systematic in case of baseline BM or neurological symptoms) and defined as the appearance of a new brain lesion, regardless of baseline BM status.

Genomic analysis

Archival biopsy or new biopsy before cycle three of the induction chemotherapy was required for screening and sent to one of the five genomic platforms involved (Gustave Roussy, Centre Leon Bérard, Institut Bergonié, Institut de Cancérologie de l'Ouest) for DNA extraction, quality control, and genomic analysis. Array-comparative genomic hybridization (array-CGH) and next-generation sequencing (NGS) were performed. Frozen tissue was the preferred sample type. Molecular analysis was performed if tumor cellularity was > 30% for frozen samples and > 10% for FFPE samples. For FFPE tissue sections (6 sections of 6 µm each), tumor-rich areas were macro-dissected, and the samples underwent proteinase K digestion before DNA extraction with the Maxwell RSC DNA FFPE kit (Promega) kit or the QIAamp DNA FFPE tissue (Qiagen). DNA extraction from frozen biopsies was performed using the AllPrep DNA/RNA Mini Kit (Qiagen) according to the manufacturer's protocol. DNA was quantified using a Qubit 2.0 fluorometer (Thermo Fisher Scientific). In the absence of tissue DNA, a circulating tumor DNA was used for molecular analysis, extracted using the QIAamp Circulating Nucleic Acid (Qiagen).

The NGS panel included 65 critical oncogenes or tumor suppressor genes. The initial PCR step was performed using a 10 ng DNA sample, amplicons were then partially digested to get rid of primer sequences before ligation with adapters and barcodes, amplification and purification. After quality and quantity assessment and equimolar pooling of libraries, sequencing was performed using the IonTorrentS5 or Illumina Miseq technologies. Array-CGH analysis was performed on Affymetrix platform with the CytoScan HD array Kit for DNA extracted from frozen samples and the OncoScan FFPE Assay Kit for DNA extracted from FFPE tissues. Both technologies used single-nucleotide polymorphism probes to provide DNA copy number variations. Genomic data were systematically analyzed by the study MTB to confirm the pathogenicity of identified variants and thus patient's eligibility for substudy 1.

Bioinformatic analysis

For NGS analysis, all variants passing the following thresholds were validated: depth of coverage higher than 100X, allelic ratio above 5% and population frequency lower than 0.1% in either 1000g, ESP and gnomAD. All somatic mutations were annotated, sorted and interpreted by an expert molecular biologist according to available databases (Cosmic, TumorPortal, TCGA, Cancer Hotspots...). Pathogenic variants were defined as follows: (i) for oncogenes, only mutations driving to gain of function were considered (i.e. hotspots missense mutations, in-frame insertions/deletions/splicing described as oncogenic in the literature), (ii) for tumor suppressor genes (TSG), only mutations driving to loss of function were considered (i.e. truncating alterations (nonsense mutations, frameshift insertions/deletions/splicing) or missense mutations described as deleterious in the literature).

Regarding array-CGH analysis, copy number variations from CytoScan and OncoScan were defined using the R package rCGH (v1.16.0 under R v3.6.3). Log₂ relative ratios were calculated before centralization of the profile to set the baseline from which copy number alterations were estimated (two copies being the neutral level). Break points in the log₂ relative ratio continuity were identified by profile segmentation. These segments were used to detect focal gene amplifications (log₂ ratio >1.58, i.e. fold change >6 DNA copies; and amplicon size <10 Mb) or homozygous deletions (log₂ ratio <-1) and was discussed during the tumor board. Focal amplifications and homozygous deletions were compared among the predefined groups and *p-value*<0.05 before adjustment was considered as statistically significant. Oncogenic driver research among regions of interest relied on two different approaches. First, the candidate strategy presumed the oncogenic driver to have been previously described as a somatic alteration in lung cancer (among a 23 genes selection) (19). Then, every potential driver was assessed with the discovery strategy, which consisted in a screen among oncoKB and Pubmed databases. Array-CGH analysis were focused on focal amplification and homozygous deletions because of their theragnostic impact compared with copy number variations analysis.

Statistical analysis

Data were summarized by frequency and percentage for categorical variables and by median and range for continuous variables. Comparisons between groups were performed using the Wilcoxon rank sum test for continuous variables and Chi-square or Fisher exact test for categorical variables. All statistical tests were two sided, and differences were considered

statistically significant when $p < 0.05$. R version 3.6.3 was used for the statistical analyses. False discovery rate (FDR), used for correcting p -values for multiple hypothesis testing, was computed using the Benjamini-Hochberg procedure for NGS analyses.

Ethical framework

The SAFIR-02 Lung trial was approved by the French ethics committee CPP Ile de France 2 on 09 November 2013 (2013-08-04) and the French health authorities ANSM on 17 October 2013 (130975A-12). SAFIR-02 Lung study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, current International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use guidelines and all applicable regulatory and ethical requirements. Patients signed informed consent for biopsy, randomization and use of their biological samples for research purposes. Concerning our study, all patients signed informed consent for the SAFIR-02 Lung trial and ancillary studies and a license contract was established to frame the SAFIR-02 Lung trial data utilization by the investigators (RCAPHM14 0097).

Results

Population

Patients were included between April 2014 and December 2018 among 37 centers in France. Among the 999 included patients, CNS status at baseline was available for 785 patients and 365 had sufficient genomic data quality to be included. Array-CGH data were collected for all the 365 patients, and NGS data for 360 of them (5 being excluded because of insufficient tumor tissue sample quality). The population was first divided into two groups according to the baseline BM status, with 107 patients harboring BM, including 67 patients with multiple brain lesions (2 or more). Among the 107 BM-positive patients, 47 (44%) benefited from initial local brain radiation therapy. Patient characteristics highlighted the enrichment of BM-positive group by active smokers (58.9% *versus* 44.2% $p<0.05$) and are summarized in Table 1.

Characteristic	BM-positive group (N=107)	BM-negative group (N=258)	p-value
Age (range)	64.1 (33.0-80.9)	58.9 (32.7-83.8)	<i>p=0.116</i>
Sex			
Male	60 (56.1%)	167 (64.7%)	<i>p=0.152</i>
Female	47 (43.9%)	91 (35.3%)	
Smoker status			
Active smoker	63 (58.9%)	114 (44.2%)	<i>p<0.05</i>
Former smoker	31 (29.0%)	119 (46.1%)	
Never smoker	11 (10.2%)	23 (8.9%)	
Missing	2 (1.9%)	2 (0.8%)	
Histology			
Non squamous cell carcinoma	107 (100%)	258 (100%)	
Squamous cell carcinoma	0 (0%)	0 (0%)	
Initial stage			
I	2 (1.9%)	2 (0.8%)	<i>p=0.053</i>
II	0 (0%)	1 (0.4%)	
III	0 (0%)	15 (5.8%)	
IV	105 (98.1%)	240 (93.0%)	
Median number of metastatic sites	4 (1-9)	3 (1-9)	<i>p<0.05</i>
Randomized proportion	47 (43.9%)	106 (41.1%)	<i>p=1.00</i>
Substudy 1	32 (68.1%)	73 (68.9%)	
Substudy 2	15 (31.9%)	33 (31.1%)	
First-line treatment			
Platin/Pemetrexed	95 (88.8%)	223 (86.5%)	<i>p=0.060</i>
Platin/Paclitaxel	4 (3.7%)	23 (8.9%)	
Platin/Vinorelbine	1 (0.9%)	0 (0%)	
Platin/Gemcitabine	0 (0%)	4 (1.5%)	
Other	7 (6.6%)	8 (3.1%)	

Table 1: Baseline patients and tumor characteristics according to the BM status

Baseline array-CGH analysis

The most frequent focal amplifications were in 5p15.33 (*TERT*), 8q24.21 (*MYC*) and 14q13.3 (*NKX2-1*) in both BM-positive and negative groups. The candidate strategy failed to identify focal amplifications significantly associated with BM status. With the discovery strategy, significant focal amplifications variation was identified among 12 genes (and 12 adjacent regions) comparing the BM-positive and negative populations (Table 2 – Figure 1). Except for *EGLN3* (and adjacent *NFKBIA*), focal amplification was always favoring the BM-positive group. Focal amplification in *BCL2L1* gene is illustrated in Figure 1b. These 12 genes have already been described as part of the oncogenic process. However, neither candidate nor discovery strategy succeeded to identify a significant homozygous deletion variation between the BM positive and negative population.

Chr [†]	Band	FA ^{††} samples (%)		Gene	Adjacent gene(s)	p-value
		BM-positive group	BM-negative group			
2	q35	3 (2.80%)	0 (0%)	<i>TNS1</i>		0.039
3	q29	4 (3.73%)	0 (0%)	<i>PAK2</i>	<i>TFRC</i>	0.010
7	p12.1	9 (8.41%)	7 (2.71%)	<i>COBL</i>	<i>EGFR</i>	0.032
7	q36.1	8 (7.48%)	6 (2.32%)	<i>CDK5</i>	<i>AGAP3</i>	0.042
10	q26.3	6 (5.61%)	2 (0.77%)	<i>GLRX3</i>	<i>MKI67</i>	0.013
12	p13.33	6 (5.61%)	2 (0.77%)	<i>WNT5B</i>	<i>RAD52</i>	0.013
12	q24.31	3 (2.80%)	0 (0%)	<i>SETD1B</i>		0.039
14	q13.1	0 (0%)	14 (5.43%)	<i>EGLN3</i>	<i>NFKBIA</i>	0.031
16	q12.1	4 (3.74%)	1 (0.39%)	<i>TOX3</i>		0.044
19	q13.2	8 (7.48%)	4 (1.55%)	<i>RYR1</i>	<i>MAP4K1/ACTN4</i>	0.010
19	q13.31	6 (5.61%)	3 (1.16%)	<i>PVR</i>	<i>CEACAM19/BCL3</i>	0.034
20	q11.21	6 (5.61%)	3 (1.16%)	<i>BCL2L1</i>	<i>TPX2/FGR1B</i>	0.034

Table 2: Focal amplifications significantly associated with BM status

†: Chromosome

††: Focal amplification

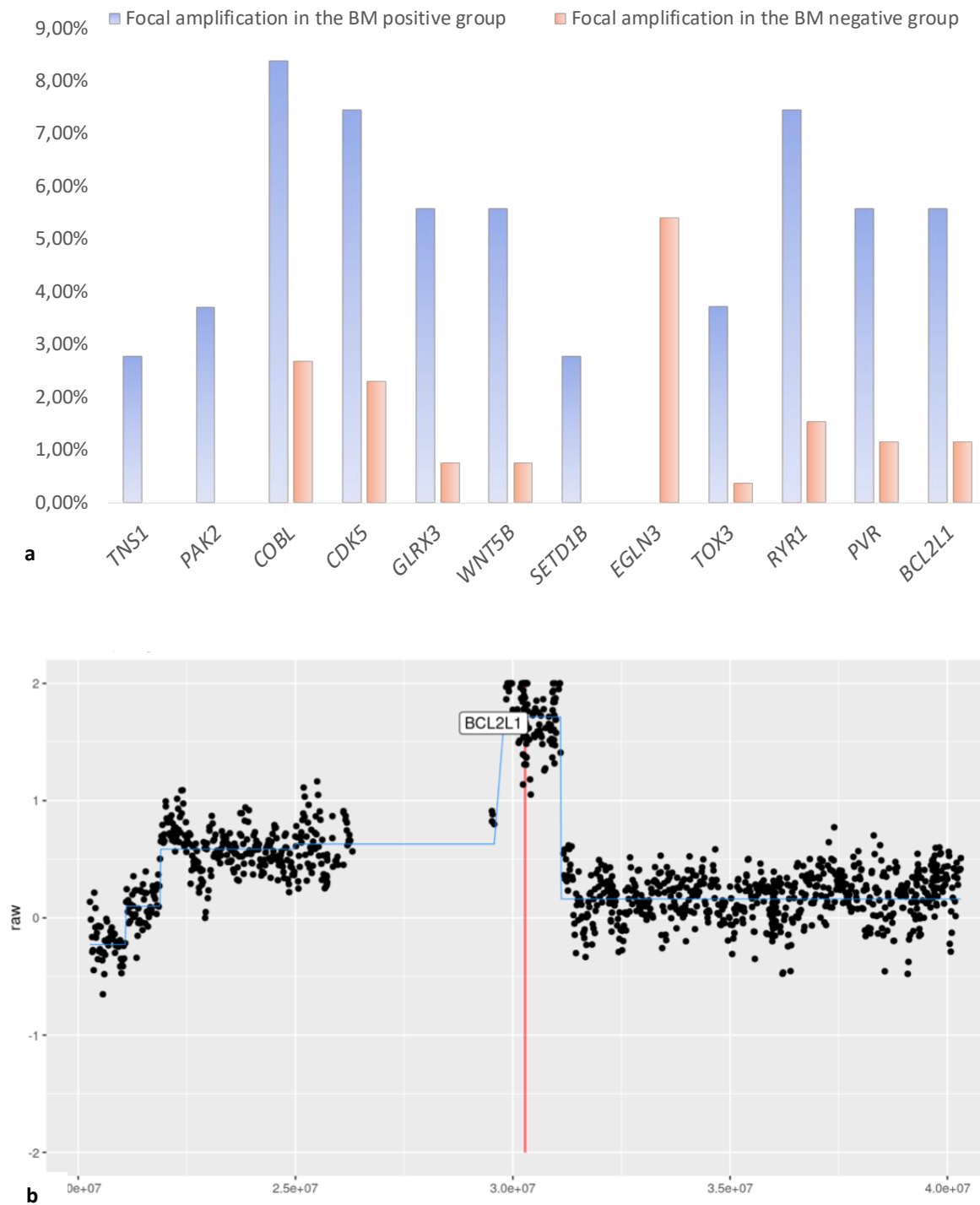


Figure 1:

a: Schematic representation of significant focal amplifications variations between the BM-positive and BM-negative groups

b: Illustration of a focal amplification in the *BCL2L1* gene

Protein interactions analyses

To go further, we performed protein interaction analyses using STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) molecular database in order to explore the functional implications of our findings. Among the 12 identified genes, only BCL2L1 and TNS1 proteins were found to directly interact (co-expression, experimental data and literature data). If the 12 adjacent gene products were added to the process, several interactions were identified (Figure 2a), focusing on EGFR. To finish, protein interactions were assessed between the 12 genes identified in our study and the 13 genes signature previously published by our team (11). As shown in Figure 2b, protein interaction was observed with RUNX1T1, NCOR2 and LOR.

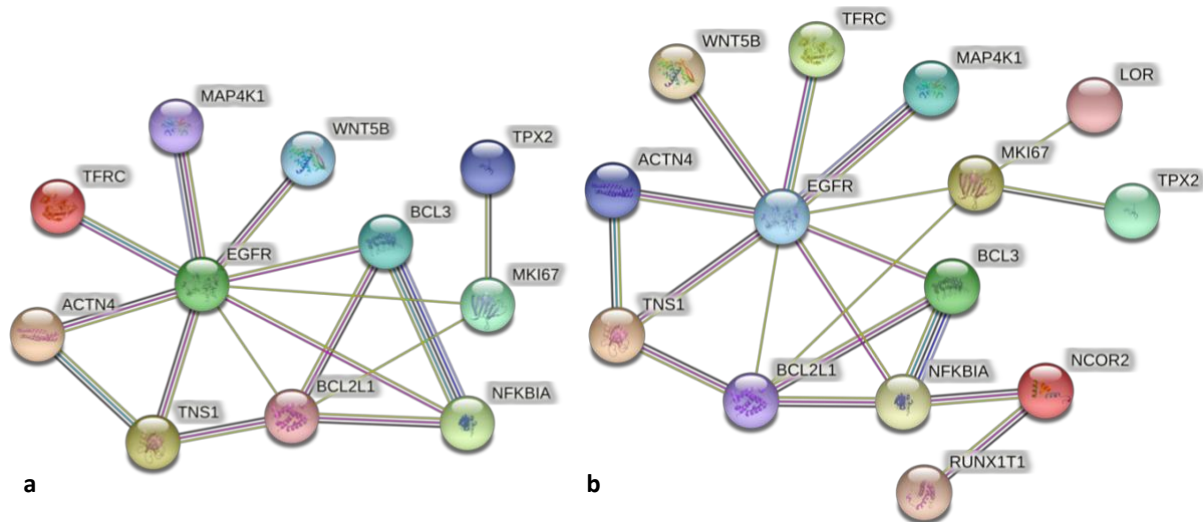


Figure 2: Protein-Protein interaction networks between the products of the 24 genes identified in the present study (a) and the 13 genes identified in our pilot study (b).

Interactions as represented as follow:

Green line = literature co-occurrence

Black line = co-expression

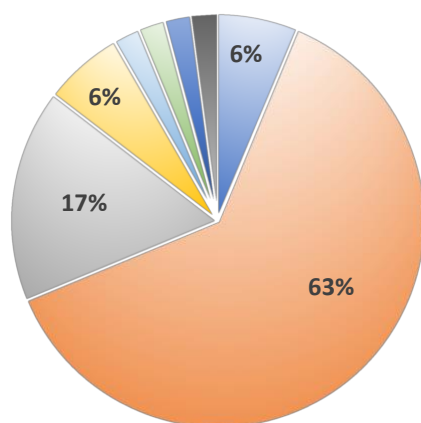
Pink line = experimental interaction

Blue line = public database association

Baseline NGS analysis

In both BM-positive and BM-negative groups, a median of two molecular variants was identified in each sample (mean 2.16 and 2.25, respectively). According to the predefined criteria (depth of coverage higher than 100X, allelic ratio above 5% and population frequency lower than 0.1% in either 1000g, ESP and gnomAD), 23 genes of the panel were selected for the analysis (*ATM*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CTNNB1*, *EGFR*, *ERBB2*, *ERBB3*, *FBXW7*, *KEAP1*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K4*, *MAP3K1*, *MET*, *NF1*, *NFE2L2*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *STK11*, *TP53* and *VHL*). *KRAS* and *TP53* were the most frequent altered genes in both the BM-positive (44.3% and 43.4%, respectively) and BM-negative groups (32.3% and 40.2%, respectively). Comparing the BM-positive and BM-negative populations, only *KRAS* mutations were found to be significantly associated with the presence of BM ($p=0.005$). *KRAS* mutation was found in 131 of the 360 patients analyzed with NGS (36.4%), including 47 patients in the BM-positive group (44.3%) and 84 in the BM-negative group (33.1%). Repartition of *KRAS* mutations between both groups is summarized in Figure 3. We observed a higher prevalence of the *KRAS* G12C mutation in the BM-positive group (63%). In the BM-negative group, even if *KRAS* G12C mutation remained dominant (47%), we observed a higher proportion of *KRAS* G12V (21%) and *KRAS* G12A (12%) mutations.

KRAS alterations in the BM positive group



KRAS alterations in the BM negative group

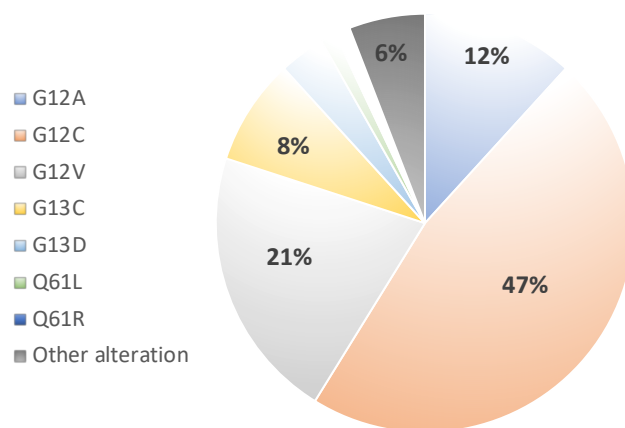


Figure 3: Repartition of *KRAS* alterations between the groups, depending on BM status

CNS outcome during the maintenance phase

Out of the 365 patients included in our study, 153 (41.9%) were randomized including 47 patients with baseline BM and 106 without baseline BM. Among them, 137 (89.5%) experienced disease progression before radiologic data cutoff, planned after 18 weeks of maintenance therapy. 40 out of 47 patients (85.1%) with baseline BM and 97 out of 106 patients (91.5%) without BM experienced disease progression. Brain evolution data were available for 124 out of the 137 patients who underwent disease progression. Brain progression was observed for 17 patients in the BM-positive group (44.7%) and 9 patients in the BM negative group (10.5%). Occurrence of brain progression per the treatment-arm is summarized in the Figure 4a. Among the 89 randomized patients in the experimental arm (arm A of both substudy 1 and 2), 20 patients (22.5%) experienced brain progression, *versus* 6 out of 35 randomized patients (17.1%) in the standard chemotherapy arm (arm B of both substudy 1 and 2). Regardless of the initial BM status, the highest proportion of brain progression was identified in the durvalumab arm (Substudy 2 - Arm A), accounting for 7 CNS progression (28%) (Figure 4b).

Focusing on *KRAS* mutations distribution, a G12C mutation was found for 8 patients among the 12 *KRAS*-mutant NSCLC patients experiencing brain progression, thus representing 66% of the mutations. On the other way, G12C mutations accounted for 38% of *KRAS* mutations in the non-brain progressive population (G12V 26% - G13C 24%), regardless of the initial BM status.

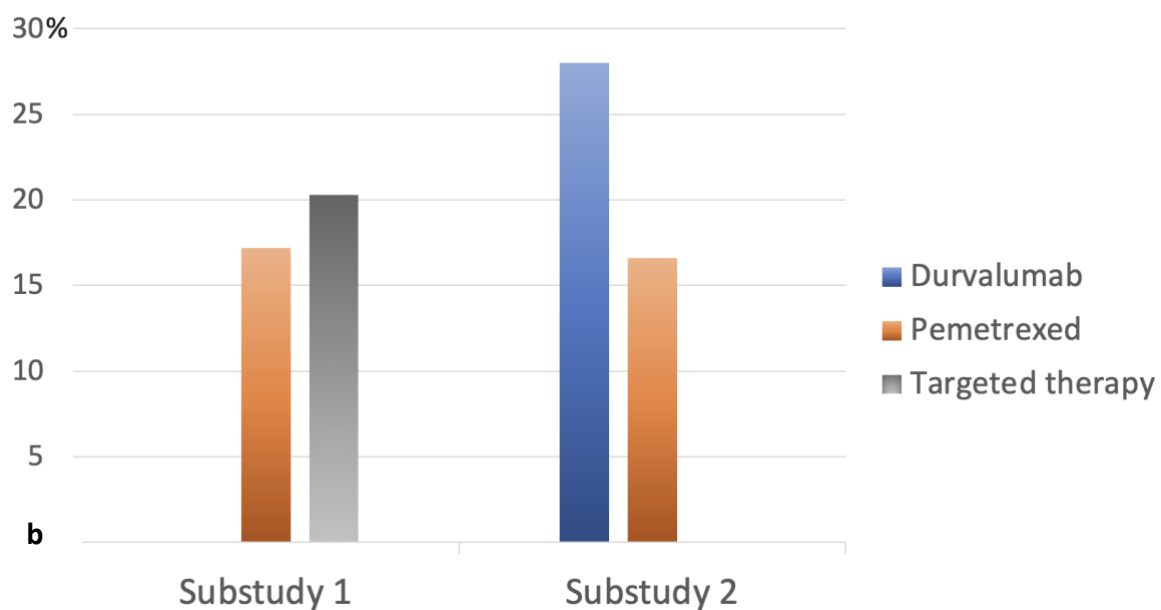
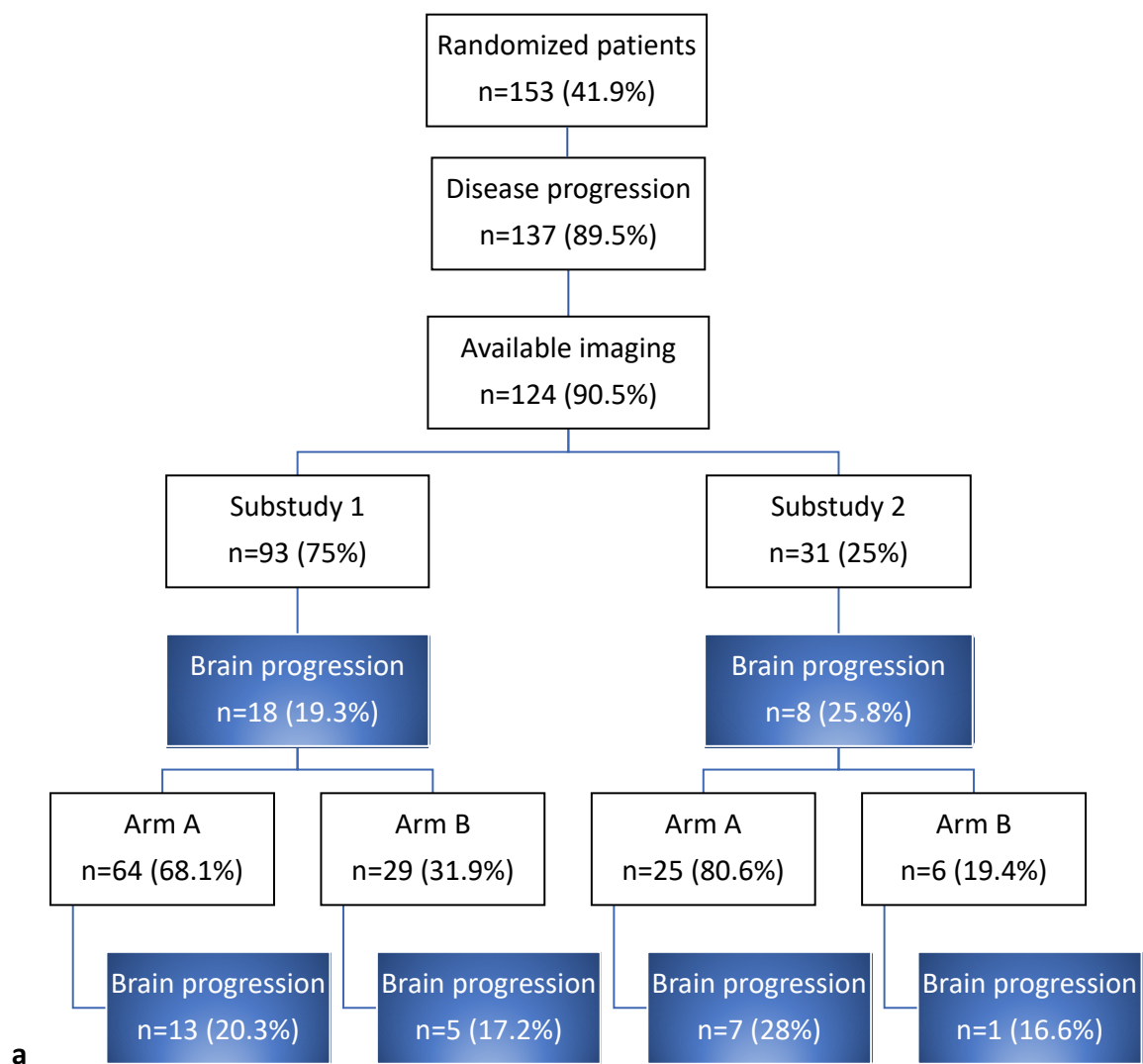


Figure 4:

a: Flow chart of brain progression according to maintenance treatment type received

Substudy 1: Presence of an actionable molecular alteration

ARM A: Experimental treatment with a targeted therapy

ARM B: Standard treatment with pemetrexed

Substudy 2: Absence of an actionable molecular alteration or contraindication to targeted therapy

ARM A: Experimental treatment with durvalumab

ARM B: Standard treatment with pemetrexed

b: Histogram representation of brain progression according to maintenance treatment type received

Discussion

Knowing the high frequency, morbidity and mortality related to lung cancer BM, there is a need for a better characterization of BM molecular profile and a better understanding of CNS outcome with systemic treatments. We conducted the largest study to date assessing the molecular specificities of lung cancer patients with BM. Comparative analysis of focal amplifications identified a 12-genes signature, enhanced by 12 adjacent genes, statistically associated with the presence of BM in NSCLC. The discovery strategy requires a functional implication of every selected gene in the oncogenic process, thus strengthening a clear involvement of the signature in the brain dissemination process. Moreover, protein analyses highlighted several interactions between the identified genes but also with three genes of the brain-specific signature previously identified within our pilot study (11). The main strengths of this work are the prospective and randomized design of the phase II SAFIR-02 Lung trial and the great quality and amount of molecular data. Furthermore, samples were extracted from primary lung tumors or various distant metastatic sites, representative of routine samples used for molecular testing.

All 24 genes identified using the discovery strategy and associated with the presence of baseline BM have already been described as part of the oncogenic process, and thus possibly involved in the brain metastatic invasion. Gene implication in several main oncogenic pathways is corroborating the signature biological relevance. For example, *TPX2*, *TNS1* and *CEACAM19* are involved in the PI3K/AKT/mTOR pathway and described in various tumor types as associated with aggressive disease (20–22). *TFRC*, encoding for the transferrin receptor TFR1, is a key regulator of the ferroptosis mechanism (23). TFR1 role was especially described in the brain oncogenesis since early stages and associated with poorer outcome (24,25). *MKI67*, *TNS1*, *WNT5B* and *ACTN4* are described in the proliferation process (26,27). *RAD52* (homologous recombination), *CDK5* and *BCL2L1* are involved in the DNA damage repair process, thus impacting cancer outcome and treatment efficacy (28–31). *PVR* is known as a part of the TIGIT immune checkpoint axis, and *PVR* overexpression is associated with aggressive breast cancer subtype (32). *MAP4K1* is involved in the JNK/c-Jun pathway, regulating cell invasion and migration and associated with cisplatin resistance (33). Moreover,

some identified genes are also described in neurologic processes. *CDK5* is known to be a key regulator of cytoskeletal remodeling, neuronal signaling and brain development, and involved in several neurodegenerative processes (34). *AGAP3* is a component of the NMDA receptor complex that regulates Ras/ERK signaling, responsible for synapses strengthening (35). Lastly, *EGLN3* which promotes HIF degradation is involved in glioma vascular normalization and invasiveness (36), and *BCL3* overexpression is associated with a more malignant phenotype of glioblastoma and a lower response to temozolomide by inducing an epithelio-mesenchymal transition (37).

Biological relevance of our signature is enhanced by protein interaction analyses. Indeed, we observed a major role of EGFR as a brain dissemination driver even if activating mutations were excluded from the study. Analysis of *EGFR* focal amplification was sufficient to bring out the association between *EGFR* amplification and the presence of baseline BM. The interaction with several other proteins also related to the presence of BM (*WNT5B*, *MAP4K1*, *TFRC*, *ACTN4*, *TNS1*, *BCL3* and *BCL2L1*) strengthens the implication of *EGFR* in the brain metastatic process. In the neuro-oncology field, *EGFR* amplification, found in more than 40% of glioblastomas, was described for many years as an early progression driver (38,39). Protein interactions beside EGFR mostly involved DNA damage repair pathway or cellular proliferation, without clear functional co-occurrence in lung or brain malignancies to date in the literature. We also succeeded to highlight protein interactions between our signature (*via* *KI67* and *NFKBIA*) and products from genes previously identified as specifically altered in BM tissue (11). Despite the lack of clear involvement of *LOR* in the oncogenic process, *NCOR2* was described as a transcription-repressive regulator in lung adenocarcinoma, thus appearing as a tissue-dependent tumor regulator (40). Unfortunately, there is no available data about *NCOR2* function in BM or brain primary tumors. Moreover, *RUNX1T1* is described as a part of neuronal differentiation *in vitro* (41) and as an epigenetic regulator in small cell lung cancer (42), in addition of being involved in the liver metastatic process of pancreatic endocrine malignancies (43).

Comparative NGS analyses identified a higher proportion of patients harboring *KRAS* mutation in the BM group. This result was unexpected giving the supposed protective role of *KRAS* mutations on brain dissemination (8). This result may be explained by the higher

proportion of active smokers in the BM-positive group but also by the repartition of *KRAS* mutations in our study. Indeed, the fraction of G12C mutations was higher in the BM group (63% *versus* 47%), and even greater in the group of patients who had CNS progression (73% *versus* 38%). Growing evidence concerning *KRAS* biology highlighted an association between the G12C alteration and a lower rate of phosphorylated AKT compared to other *KRAS* alterations, thus resulting in an offset using the MEK pathway (44). Despite the lack of clear relation between the MEK pathway and the brain dissemination process, this biological specificity could be at least partially responsible for the high incidence of G12C alteration in the BM group. Moreover, *KRAS* G12C mutation is already known to have a poorer prognosis and a decreased response rate to platinum-based chemotherapy than other *KRAS* mutations, maybe because of the implication of MEK pathway (45,46).

Furthermore, CNS progression data highlighted, as expected, a higher rate of CNS progression among patients with baseline BM (44.7% *versus* 10.5%). Even if baseline prevalence of BM in our study is consistent with literature data (29.3% in our study *versus* 26.8% in the review published by *Cagney DN and al* (47)), we observed a lower rate of CNS progression after the first-line treatment. This result can be explained by exclusion of patients harboring symptomatic BM at baseline or progressive at randomization of the SAFIR-02 Lung trial. As a result, the small sample size of brain progressors subgroup did not allow us to perform statistical analyses in order to identify molecular features of CNS progression in each substudy arm. However, we observed a lower rate of brain progression in both substudies 1 and 2 among patients randomized in the pemetrexed arm (standard treatment). The good pemetrexed CNS efficacy has already been described in several clinical trials compared to other chemotherapy regimen (48,49). Despite an impressive brain efficacy of targeted therapies in the frequent molecular alterations, especially *ALK* and *EGFR* (50,51), CNS progression was slightly higher in our study in the targeted therapy arm. This can be explained by a lack of systemic efficacy of the study drugs, pharmacokinetics and pharmacodynamics features of the molecule or the brain prognosis associated with the selected alterations. To finish, the highest rate of CNS progression was observed in the durvalumab arm. Data regarding CNS efficacy of ICI are rare in the literature, patients harboring BM being excluded of main ICI clinical trials because of the frequent use of corticosteroids. A previously reported work conducted in our team suggested that ICI brain control was depending on the addition

of a focal brain treatment (surgery, radiosurgery, stereotaxic irradiation), which was optional for the inclusion in the SAFIR-02 Lung trial (16). CNS control with ICI needs to be further explored, especially in order to find predictive biomarkers of systemic and intracranial response, knowing the high specificity of brain immunity (52). Indeed, microglia ensures local innate immunity and astrocytes represents the essential adaptative CNS effectors.

We identified a few limits to our study. First, patient selection depending on the CNS status may lack of representativity for BM patients encountered by daily care, often symptomatic at the time of diagnosis. We can also discuss the use of a limited NGS panel for molecular analysis. Full exome analysis is now reachable for clinical trials and may have provided precious information. Finally, exploring molecular specificities of BM without paired BM tissue could be considered as a scientific limit. Thus, giving the difficulties to obtain brain tissue, molecular specificities of BM will have to be extrapolated from primary tumor in order to have clinical impact.

To go further, the transposition of this work in a routine unselected population who has benefited from large NGS analysis would be interesting as a validation cohort. Then, functional analysis of this preliminary signature would help us precise the implication of the identified genes in the brain metastatic process. First, we could identify potential therapeutic targets for lung cancer BM, in order to improve prognosis in case of CNS dissemination, but also to prevent BM in adjuvant setting if a CNS susceptibility molecular profile is identified on the primary tumor. Despite biological progress, active tobacco-smoking remains a major risk for developing BM worsening NSCLC prognosis, inking tobacco cessation policies importance to struggle NSCLC.

In conclusion, we conducted the largest study to date assessing molecular features of lung cancer with BM and succeeded to identify a 24-genes signature, whose focal amplification is associated with the presence of baseline BM, and all involved in the oncogenic process. In a near future, the identification of a specific BM signature on primary tumor could help to prevent CNS progression and improve NSCLC outcome.

Bibliography

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 22 janv 2019;85(1).
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 15 avr 2019;144(8):1941-53.
3. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 1 juin 2017;3(6):827-31.
4. Sørensen JB, Hansen HH, Hansen M, Dombernowsky P. Brain metastases in adenocarcinoma of the lung: frequency, risk groups, and prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. sept 1988;6(9):1474-80.
5. Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C, et al. Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 avr 2015;21(8):1896-903.
6. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. avr 2016;45:139-62.
7. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer Amst Neth*. avr 2015;88(1):108-11.
8. Tomasini P, Serdjabi C, Khobta N, Metellus P, Ouafik L, Nanni I, et al. EGFR and KRAS Mutations Predict the Incidence and Outcome of Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 18 déc 2016;17(12).
9. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, Cahill DP, Taylor-Weiner A, Jones RT, et al. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. *Cancer Discov*. nov 2015;5(11):1164-77.
10. Jiang T, Fang Z, Tang S, Cheng R, Li Y, Ren S, et al. Mutational Landscape and Evolutionary Pattern of Liver and Brain Metastasis in Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. févr 2021;16(2):237-49.
11. Tomasini et al. P. Tomasini, S. Gilles, E. Pellegrino, I. Nanni-Metellus, J.-M. Robitaille, F. Barlesi, L. Ouafik, P. Metellus, Comparative genomic analysis of primary tumors and paired Brain Metastases in lung cancer patients: a whole exome sequencing study, *Annu. Brain Metastases Res. Emerg. Ther.* (2016) 66–67.
12. Wrobel JK, Toborek M. Blood-brain Barrier Remodeling during Brain Metastasis Formation. *Mol Med Camb Mass*. sept 2016;22:32-40.
13. Patel MM, Patel BM. Crossing the Blood-Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain. *CNS Drugs*. févr 2017;31(2):109-33.
14. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 28 août 2018;JCO2018783118.
15. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 01 2018;29(11):2214-22.
16. Bermudez J, Mascaux C, Trigui Y, Biemar J, Boucekine M, Greillier L, et al. Predictive Factors of Intracranial Response of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Brain Metastasis from Non-Small Cell Lung Cancer. *J Cancer Ther*. 2019;10(08):692-707.

17. Vilariño N, Bruna J, Bosch-Barrera J, Valiente M, Nadal E. Immunotherapy in NSCLC patients with brain metastases. Understanding brain tumor microenvironment and dissecting outcomes from immune checkpoint blockade in the clinic. *Cancer Treat Rev.* sept 2020;89:102067.
18. Barlesi F, Karimi M, Tomasini P, Daniel C, Raimbourg J, Quoix A-E, et al. 1273P Durvalumab (D) compared to maintenance chemotherapy (SoC) in patients (pts) with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the randomized SAFIRO2 LUNG-IMMUNO trial. *Ann Oncol.* sept 2020;31:S823.
19. Campbell JD, Alexandrov A, Kim J, Wala J, Berger AH, Pedamallu CS, et al. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nat Genet.* juin 2016;48(6):607-16.
20. Zhou F, Wang M, Aibaidula M, Zhang Z, Aihemaiti A, Aili R, et al. TPX2 Promotes Metastasis and Serves as a Marker of Poor Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 4 août 2020;26:e925147.
21. Duan J, Wang L, Shang L, Yang S, Wu H, Huang Y, et al. miR-152/TNS1 axis inhibits non-small cell lung cancer progression through Akt/mTOR/RhoA pathway. *Biosci Rep.* 29 janv 2021;41(1).
22. Hu X, Chen M, Li Y, Wang Y, Wen S, Jun F. Aberrant CEACAM19 expression is associated with metastatic phenotype in penile cancer. *Cancer Manag Res.* 2019;11:715-25.
23. Shen Y, Li X, Dong D, Zhang B, Xue Y, Shang P. Transferrin receptor 1 in cancer: a new sight for cancer therapy. *Am J Cancer Res.* 2018;8(6):916-31.
24. Chirasani SR, Markovic DS, Synowitz M, Eichler SA, Wisniewski P, Kaminska B, et al. Transferrin-receptor-mediated iron accumulation controls proliferation and glutamate release in glioma cells. *J Mol Med Berl Ger.* févr 2009;87(2):153-67.
25. Weston C, Klobusicky J, Weston J, Connor J, Toms SA, Marko NF. Aberrations in the Iron Regulatory Gene Signature Are Associated with Decreased Survival in Diffuse Infiltrating Gliomas. *PloS One.* 2016;11(11):e0166593.
26. Zhou H, Zhang Y, Wu L, Xie W, Li L, Yuan Y, et al. Elevated transgelin/TNS1 expression is a potential biomarker in human colorectal cancer. *Oncotarget.* 2 janv 2018;9(1):1107-13.
27. Jiang S, Zhang M, Zhang Y, Zhou W, Zhu T, Ruan Q, et al. WNT5B governs the phenotype of basal-like breast cancer by activating WNT signaling. *Cell Commun Signal CCS.* 28 août 2019;17(1):109.
28. Nogueira A, Fernandes M, Catarino R, Medeiros R. RAD52 Functions in Homologous Recombination and Its Importance on Genomic Integrity Maintenance and Cancer Therapy. *Cancers.* 23 oct 2019;11(11).
29. Liu W, Li J, Song Y-S, Li Y, Jia Y-H, Zhao H-D. Cdk5 links with DNA damage response and cancer. *Mol Cancer.* 14 mars 2017;16(1):60.
30. Zeng J, Xie S, Liu Y, Shen C, Song X, Zhou G-L, et al. CDK5 Functions as a Tumor Promoter in Human Lung Cancer. *J Cancer.* 2018;9(21):3950-61.
31. Warren CFA, Wong-Brown MW, Bowden NA. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer. *Cell Death Dis.* 21 févr 2019;10(3):177.
32. Stamm H, Oliveira-Ferrer L, Grossjohann E-M, Muschhammer J, Thaden V, Brauneck F, et al. Targeting the TIGIT-PVR immune checkpoint axis as novel therapeutic option in breast cancer. *Oncoimmunology.* 2019;8(12):e1674605.
33. Bai Y, Liu X, Qi X, Liu X, Peng F, Li H, et al. PDIA6 modulates apoptosis and autophagy of non-small cell lung cancer cells via the MAP4K1/JNK signaling pathway. *EBioMedicine.* avr 2019;42:311-25.
34. Shah K, Rossie S. Tale of the Good and the Bad Cdk5: Remodeling of the Actin Cytoskeleton in the Brain. *Mol Neurobiol.* avr 2018;55(4):3426-38.
35. Oku Y, Haganir RL. AGAP3 and Arf6 regulate trafficking of AMPA receptors and synaptic plasticity. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 31 juill 2013;33(31):12586-98.
36. Sciorra VA, Sanchez MA, Kunibe A, Wurmser AE. Suppression of glioma progression by EglN3. *PloS One.* 2012;7(8):e40053.
37. Wu L, Bernal GM, Cahill KE, Pytel P, Fitzpatrick CA, Mashek H, et al. BCL3 expression

- promotes resistance to alkylating chemotherapy in gliomas. *Sci Transl Med*. 4 juill 2018;10(448).
38. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 10 oct 2013;155(2):462-77.
 39. Eskilsson E, Røslund GV, Solecki G, Wang Q, Harter PN, Graziani G, et al. EGFR heterogeneity and implications for therapeutic intervention in glioblastoma. *Neuro-Oncol*. 18 mai 2018;20(6):743-52.
 40. Alam H, Li N, Dhar SS, Wu SJ, Lv J, Chen K, et al. HP1 γ Promotes Lung Adenocarcinoma by Downregulating the Transcription-Repressive Regulators NCOR2 and ZBTB7A. *Cancer Res*. 15 juill 2018;78(14):3834-48.
 41. Zou L, Li H, Han X, Qin J, Song G. Runx1t1 promotes the neuronal differentiation in rat hippocampus. *Stem Cell Res Ther*. 22 avr 2020;11(1):160.
 42. He T, Wildey G, McColl K, Savadelis A, Spainhower K, McColl C, et al. Identification of RUNX1T1 as a potential epigenetic modifier in small-cell lung cancer. *Mol Oncol*. janv 2021;15(1):195-209.
 43. Nasir A, Helm J, Turner L, Chen D-T, Strosberg J, Hafez N, et al. RUNX1T1: a novel predictor of liver metastasis in primary pancreatic endocrine neoplasms. *Pancreas*. mai 2011;40(4):627-33.
 44. Friedlaender A, Drilon A, Weiss GJ, Banna GL, Addeo A. KRAS as a druggable target in NSCLC: Rising like a phoenix after decades of development failures. *Cancer Treat Rev*. avr 2020;85:101978.
 45. Ihle NT, Byers LA, Kim ES, Saintigny P, Lee JJ, Blumenschein GR, et al. Effect of KRAS oncogene substitutions on protein behavior: implications for signaling and clinical outcome. *J Natl Cancer Inst*. 8 févr 2012;104(3):228-39.
 46. Ferrer I, Zugazagoitia J, Herbertz S, John W, Paz-Ares L, Schmid-Bindert G. KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer Amst Neth*. oct 2018;124:53-64.
 47. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro-Oncol*. 19 oct 2017;19(11):1511-21.
 48. Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeño J, Lesniewski-Kmak K, Aerts JG, Villatoro R, et al. Non-small cell lung cancer patients with brain metastases treated with first-line platinum-doublet chemotherapy: Analysis from the European FRAME study. *Lung Cancer*. déc 2015;90(3):427-32.
 49. Yu X, Fan Y. Effect of pemetrexed on brain metastases from nonsmall cell lung cancer with wild-type and unknown EGFR status. *Medicine (Baltimore)*. janv 2019;98(3):e14110.
 50. Tomasini P, Egea J, Souquet-Bressand M, Greillier L, Barlesi F. Alectinib in the treatment of ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience with a focus on brain metastases. *Ther Adv Respir Dis*. déc 2019;13:1753466619831906.
 51. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):113-25.
 52. Di Giacomo AM, Valente M, Cerase A, Lofiego MF, Piazzini F, Calabrò L, et al. Immunotherapy of brain metastases: breaking a « dogma ». *J Exp Clin Cancer Res CR*. 17 oct 2019;38(1):419.

Supplementary Data

Screening phase		Randomized phase: Substudy 1	Randomized phase: Substudy 2
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> -Histologically proved NSCLC -Metastatic relapse or stage IV at diagnosis, or stage IIIB not amenable to surgery or radiotherapy -No <i>EGFR</i>-activating mutation or <i>ALK</i> translocation -Primary tumor or metastases that can be biopsied, excluding bone -Age >18 years -WHO <i>Performance Status</i> 0/1 -Chemo-naïve patients eligible to a first line platinum-based chemotherapy -No tumor progression observed with the current line of treatment -Measurable target lesion or evaluable diseases RECIST 	<ul style="list-style-type: none"> -Patients who received 4 cycles of an induction platinum-based chemotherapy and who have a SD or a PR at randomization -Presenting at least one genomic alteration from the predefined list -Age > 25 years for patients planned to receive AZD4547 -28-day washout period from chemo prior to randomization Grade ≤1 residual toxicity 	<ul style="list-style-type: none"> -Patients who received 4 cycles of an induction platinum-based chemotherapy and who have a SD or a PR at randomization -Patients not eligible to substudy 1 -28-day washout period from chemo prior to randomization Grade ≤1 residual toxicity
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> -Spinal cord compression and/or symptomatic or progressive brain metastases -Abnormal coagulation contraindicating biopsy -Inability to swallow -Major problem with intestinal absorption -Any clinically important abnormalities in rhythm, conduction or morphology of resting ECG -Any factors increasing the risk of QTc prolongation or arrhythmic events -Experience of any of the following in the preceding 12 months: coronary artery bypass graft, angioplasty, vascular stent, myocardial infarction, past or current uncontrolled angina pectoris, congestive heart failure NYHA Grade ≥2, torsades de pointes, current uncontrolled hypertension, cardiomyopathy -Past medical history of interstitial lung disease, drug-induced interstitial disease, radiation pneumonitis which requires steroid treatment or any evidence of clinically interstitial lung disease -Previous or current malignancies of other histology within the last 5 years -Evidence of severe or uncontrolled systemic disease (active bleeding diatheses, or active Hepatitis B, C and HIV) -Diagnosis of diabetes mellitus type I or II -Diagnosis of acne rosacea, severe psoriasis and severe atopic eczema -Prior exposure to anthracyclines or mitoxantrone with cumulative exposure in excess of 360 mg/m² for doxorubicin, 720 mg/m² for epirubicin, or 72 mg/m² for mitoxantrone -History of retinal degenerative disease, eye injury or corneal surgery in the previous 3 months, past history of central serous retinopathy or retinal vein occlusion, intraocular pressure >21 mmHg, or uncontrolled glaucoma. -History of hemorrhagic or thrombotic stroke, TIA or other CNS bleeds -Renal disease including glomerulonephritis, nephritic syndrome, Fanconi syndrome, renal tubular acidosis -Patients using drugs that are known potent inhibitors or potent inducers or substrates of cytochrome P450 	<ul style="list-style-type: none"> -Life expectancy <3 months -Disease progression occurring at any time during chemotherapy and before randomization or toxicity that led to the discontinuation of the platinum-based chemotherapy before 4 full cycles have been delivered -Less than 28 days from radiotherapy, less than 2 weeks from palliative radiation -Patients previously treated with a targeted agent in the same class as agents tested in this study -Toxicities of grade ≥2 from any previous anti-cancer therapy -Altered hematopoietic or organ function -Mean resting QT interval corrected for heart rate (QTc) ≥470 ms calculated from 3 consecutive ECGs using Bazett's Correction -Current or prior use of immunosuppressive medication within 28 days before the first dose of MEDI4736, with the exceptions of intranasal and inhaled corticosteroids or systemic corticosteroids at physiological doses, which are not to exceed 10 mg/day of prednisone, or an equivalent corticosteroid -Active or prior documented autoimmune disease within the past 2 years NOTE: Subjects with vitiligo, Grave's disease, or psoriasis not requiring systemic treatment (within the past 2 years) are not excluded -History of primary immunodeficiency 	<ul style="list-style-type: none"> -Life expectancy <3 months -Disease progression occurring at any time during chemotherapy and before randomization or toxicity that led to the discontinuation of the platinum-based chemotherapy before 4 full cycles have been delivered -Any previous treatment with a PD1 or PD-L1 inhibitor, including MEDI4736 -Toxicities of grade ≥2 from any previous anti-cancer therapy -Altered hematopoietic or organ function -Mean resting QT interval corrected for heart rate (QTc) ≥470 ms calculated from 3 consecutive ECGs using Bazett's Correction -Current or prior use of immunosuppressive medication within 28 days before the first dose of MEDI4736, with the exceptions of intranasal and inhaled corticosteroids or systemic corticosteroids at physiological doses, which are not to exceed 10 mg/day of prednisone, or an equivalent corticosteroid -Active or prior documented autoimmune disease within the past 2 years NOTE: Subjects with vitiligo, Grave's disease, or psoriasis not requiring systemic treatment (within the past 2 years) are not excluded -History of primary immunodeficiency

Supplementary Table 1: Full inclusion and exclusion criteria of the SAFIR-02 Lung trial

Category	Description	Targeted therapy
A	<i>HER2</i> or <i>RET</i> aberration or <i>FGFR1</i> amplification or <i>FGFR2</i> mutation or <i>FGFR3</i> mutation or any other aberration that is not in B, C, D	<i>MET</i> mut or amp: Savolitinib <i>MAP2K 1/2</i> : Vemurafenib + Cobimetinib <i>BRCA 1/2</i> or <i>ATM</i> inactivation: Olaparib <i>FGFR 1/2/3</i> : AZD4547 <i>RET</i> translocation: Vandetanib
B	No <i>HER2</i> , <i>RET</i> , <i>FGFR1-2-3</i> , <i>LKB1</i> aberration, but <i>KRAS</i> or <i>BRAF</i> mutation	Selumetinib
C	No <i>HER2</i> , <i>RET</i> , <i>FGFR1-2-3</i> , <i>LKB1</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> aberration, but <i>PIK3CA</i> mutation or <i>PIK3CA</i> amplification or <i>PTEN</i> loss or <i>PTEN</i> mutation or <i>AKT1</i> mutation	AZD5363
D	No <i>HER2</i> , <i>RET</i> , <i>FGFR1-2-3</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>PTEN</i> or <i>AKT1</i> aberration, but <i>LKB1</i> mutation	AZD2014

Supplementary Table 2: Classification of targetable molecular alterations by the molecular tumor board

Acknowledgments

We thank the patients and their families as well as all of the investigators and their staff involved in SAFIR02-LUNG trial.

We are grateful to the members of the Independent Data Monitoring Committee: Pr Nicholas TURNER, Pr Sibylle LOIBL, Dr Sylvia NOVELLO, Dr Enriqueta FELIP, Ms Saskia LITIERE, Ms Delphine BELTRAM.

We thank IFCT for its expertise and advice in thoracic oncology throughout the study.

The study was funded by Fondation ARC and an Investigator Sponsored Study Program supported by AstraZeneca. AstraZeneca also supported the duvalumab supply to the study sites.

Résumé

Introduction : Le cancer bronchique reste le premier pourvoyeur de métastases cérébrales (MC), responsables d'une importante morbidité et mortalité. De plus, la réponse cérébrale aux traitements systémiques est inconstante et imprévisible du fait de plusieurs phénomènes. Tout d'abord, bien que les spécificités moléculaires et phylogéniques des métastases cérébrales soient toujours largement inconnues, on observe une hétérogénéité significative entre les métastases cérébrales et la tumeur primitive, suggérant l'existence d'un précurseur commun acquérant par la suite des altérations moléculaires. Les spécificités de la barrière hémato-encéphalique et les particularités du microenvironnement cérébral contribuent également au caractère inconstant de la réponse cérébrale. Nous avons mené une étude à partir des données de l'essai de phase II randomisé SAFIR-02 Lung. Notre objectif principal était de comparer les profils moléculaires des patients avec et sans MC. Notre objectif secondaire était d'évaluer la réponse intra-cérébrale en fonction du traitement de maintenance reçu, et du statut cérébral à l'inclusion.

Méthodes : Un total de 365 patients screenés dans l'essai SAFIR-02 Lung disposant de données moléculaires interprétables ont été inclus dans cette analyse. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies. Les analyses génomiques reposaient sur la l'hybridation génomique comparative et le séquençage de nouvelle génération (NGS) suivant les recommandations du protocole.

Résultats : Les analyses génomiques initiales ont permis d'identifier une signature de 12 gènes (renforcée par 12 gènes adjacents), spécifique des cancers bronchiques avec MC. Tous les gènes identifiés avaient été précédemment décrits comme impliqués dans l'oncogenèse (*TNS1*, *PAK2*, *COBL*, *CDK5*, *GLRX3*, *WNT5B*, *SETD1B*, *EGLN3*, *TOX3*, *RYR1*, *PVR* et *BCL2LL1*). Les analyses en NGS ont retrouvé une proportion plus importante de mutations de *KRAS* dans le groupe porteur de métastases cérébrales (44,3% versus 32,3%), particulièrement de mutation G12C (63% versus 47%). De plus, l'analyse des interactions protéiques a mis en évidence plusieurs interactions centrées autour d'EGFR, apparaissant comme un driver de prolifération cérébrale malgré l'exclusion des mutations activatrices. Par ailleurs, le risque de progression cérébrale était réduit dans le bras traité par pemetrexed. Le taux le plus élevé de progression cérébrale était observé dans le bras traité par durvalumab.

Conclusion : Ce travail a identifié une signature de 24 gènes spécifique des cancers bronchiques avec MC. De futures études seront nécessaires pour préciser les implications fonctionnelles de ces gènes et mieux comprendre le processus métastatique cérébral dans l'objectif d'identifier, à partir de cette signature, de nouvelles cibles thérapeutiques pour la prise en charge des cancers bronchiques avec MC.

Introduction

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique reste la première cause de décès par cancer dans le monde (1,2), notamment du fait de la grande incidence des métastases cérébrales (MC) (3). En effet, le cancer bronchique est le premier pourvoyeur de MC, représentant environ 50% des atteintes cérébrales secondaires. Les MC sont retrouvées dans environ 10% des cas au diagnostic de CBNPC, et dans jusqu'à 50% des cas tout au long de l'évolution de la maladie (4). Malgré les progrès majeurs des traitements locaux et systémiques ces dix dernières années, les MC du CBNPC sont toujours responsables d'une morbidité et d'une mortalité importante avec une survie globale (SG) n'excédant pas 12 mois (5). De plus, la toxicité des traitements locaux peut avoir un impact important sur la qualité de vie et ne doit pas être négligée (6). En conséquence, il est nécessaire d'améliorer les connaissances sur la biologie des MC dans le but d'améliorer encore le pronostic du CBNPC.

Bien que les mécanismes cellulaires sous-tendant la dissémination métastatique soient désormais bien connus, les spécificités génomiques et phylogéniques de l'invasion cérébrale restent peu connues. Le démantèlement moléculaire progressif du cancer bronchique a permis de mettre en évidence une association entre certaines altérations moléculaires et une forte (*ALK*, *EGFR*) (7) ou une faible (*KRAS*) (8) incidence des MC, suggérant l'implication de caractéristiques moléculaires dans l'invasion du système nerveux central. Bien que rares, les données déjà publiées sur la biologie des MC suggèrent une hétérogénéité moléculaire significativement plus importante dans tissu métastatique cérébral, comparativement aux lésions primitives ou aux autres sites métastatiques (9). Par exemple, Jiang *et al.* ont récemment rapporté des données retrouvant une hétérogénéité moléculaire significativement plus importante dans les MC comparativement à la tumeur primitive (médiane de 6,8% de mutations partagées) mais également aux métastases hépatiques (médiane de 66,3% de mutations partagées ; $p=0,005$) (10). De plus, les reconstructions phylogéniques basées sur ces données soulevaient la précocité du processus métastatique cérébral par rapport aux autres lésions à distance. Ces données génomiques spécifiques aux MC ont été confirmées et approfondies dans une étude publiée récemment par notre équipe, qui a permis d'identifier des mutations récurrentes dans 13 gènes (*AFF2*, *ANO3*, *CCDC178*, *CRISP3*, *DRD5*, *FAM134A*, *LOR*, *NCOR2*, *NELFB*, *RUNX1T1*, *SPATA31C1* et *TENM3*), qui n'étaient

jamais identifiées dans les tumeurs primitives bronchiques (11). Bien que la barrière hémato-encéphalique (BHE) soit certainement impliquée dans ces divergences moléculaires (12), ces données sont un argument fort pour supposer l'existence d'un précurseur commun à la tumeur primitive bronchique, aux MC et aux autres lésions à distance, évoluant par la suite pour leur propre compte. Au cours de cette évolution, le nombre de mutations et d'altérations chromosomiques acquises semblait plus important dans les MC que dans les lésions primitives ou les autres sites métastatiques (10). Toutefois, les interactions entre les spécificités moléculaires des MC et l'efficacité intracérébrale des traitements systémiques n'ont que peu été explorées jusqu'à présent.

De plus, l'efficacité intracérébrale des traitements systémiques reste largement imprévisible, notamment car les patients porteurs de MC symptomatiques sont le plus souvent exclus des essais cliniques, mais également du fait des modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques engendrées par la BHE (13). Dans ce contexte, la morbi-mortalité liée aux MC est encore accentuée par le caractère souvent dissocié de la réponse intra et extra-cérébrale aux traitements systémiques. Dans le CBNPC, l'adjonction d'un traitement anti-angiogénique (Bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF) à un doublet standard à base de sel de platine a été le premier régime à suggérer une amélioration de l'efficacité intracérébrale (5). Par la suite, malgré une incidence plus importante des MC chez les patients porteurs d'une mutation activatrice de l'*EGFR* ou d'un réarrangement *ALK*, l'excellente efficacité intracérébrale des inhibiteurs de tyrosine kinase de nouvelle génération, particulièrement de l'osimertinib et de l'alectinib, ont réussi à transformer des patients atteints de MC en longs-répondeurs (14,15). Pour finir, l'efficacité intracérébrale des inhibiteurs de points de contrôles immunitaires (ICI) reste très imprévisible, d'une part du fait de la fréquente utilisation concomitante de corticostéroïdes (16), mais également à cause des particularités immunitaires du système nerveux central, comme l'absence de lymphocytes T cytotoxiques ou l'implication fonctionnelle des astrocytes (17).

En tenant compte de ces particularités, une meilleure connaissance de la biologie des MC sera essentielle pour continuer à améliorer le pronostic du cancer bronchique. Etant donné les contraintes techniques liées à la réalisation d'analyses moléculaires sur des échantillons de MC en routine clinique, l'identification d'une signature génomique spécifique de la

présence de MC à partir de la tumeur primitive ou des métastases à distance pourrait aider à améliorer la prise en charge de ces patients. De plus, l'enrichissement des connaissances concernant l'efficacité intracérébrale des différents traitements systémiques (chimiothérapies, thérapies ciblées, ICI) sera primordial pour améliorer la prise en charge des MC. Nous avons mené une étude ancillaire de l'essai de phase II randomisé SAFIR-02 Lung (18) (Essai intergroupe Unicancer 0105-1305/IFCT1301 SAFIR02 Lung - NCT02117167), comportant des données cliniques et biologiques exhaustives de patients atteints de CBNPC métastatique, mais également des données d'efficacité sous divers régimes de traitement de maintenance (chimiothérapie, thérapie ciblée, ICI). L'objectif principal de ce travail était de comparer les particularités moléculaires (mutations et variations du nombre de copies) de CBNPC avec et sans MC dans le but d'établir une signature spécifique des MC de cancer bronchique. L'objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité intracérébrale des différents traitements de maintenance en fonction du statut cérébral à l'inclusion.

Matériel et Méthodes

Essai SAFIR-02 Lung

L'essai de phase II multicentrique randomisé SAFIR-02 Lung a inclus 999 patients atteints de CBNPC de stade avancé et naïfs de traitement. Les autres critères d'inclusion principaux étaient l'absence d'altération activatrice d'*EGFR* ou *ALK*, la disponibilité d'un échantillon tissulaire issu de la tumeur primitive ou d'une métastase à distance (hors échantillon osseux) utilisable pour la réalisation d'analyses moléculaires et l'éligibilité à un traitement de première ligne standard par un doublet à base de sel de platine. Les patients inclus devaient avoir présenté une réponse partielle ou une stabilité de la maladie selon RECIST 1.1 après la chimiothérapie d'induction. Les critères d'exclusion pouvaient être résumés à toutes les contre-indications éventuelles à une des drogues de l'étude (l'ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion sont détaillés dans l'Annexe 1). Concernant le statut cérébral, seules les MC symptomatiques ou en progression après la chimiothérapie d'induction étaient considérées comme un critère d'exclusion. Conformément au protocole de l'étude, une IRM ou un scanner cérébral était requis pour l'inclusion. Au cours du suivi, une imagerie cérébrale était nécessaire pour les patients porteurs de MC à l'inclusion ou en cas de symptômes neurologiques.

Cet essai ouvert reposait sur une analyse génomique à haut débit comme outil de la décision thérapeutique dans le but de comparer un traitement de maintenance expérimental (bras A) à un traitement de maintenance standard (bras B) : une thérapie ciblée (Annexe 2) *versus* un traitement standard si une altération moléculaire était identifiée (sous-étude 1 – 175 patients randomisés) ou une immunothérapie par durvalumab (anti-PDL1) *versus* un traitement standard en l'absence d'altération moléculaire ciblable ou de contre-indication à une des thérapies ciblées (sous-étude 2 – 183 patients randomisés). Le bras traitement de maintenance standard reposait sur le pemetrexed pour les CBNPC non-épidermoïdes et sur l'erlotinib pour les CBNPC épidermoïdes. L'éligibilité à la sous-étude 1 était définie par l'existence d'une altération moléculaire ciblable selon l'avis du *molecular tumor board* (MTB), qui séparait les altérations moléculaires en 4 catégories (Annexe 2). Dans le cas contraire, les patients étaient éligibles à la randomisation dans la sous-étude 2. La randomisation était basée sur un ratio 2:1 en faveur du traitement expérimental dans chaque sous-étude.

Population de l'étude

Les patients étaient sélectionnés à partir de l'essai SAFIR-02 Lung, notre étude suivait donc les critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai (Annexe 1). Pour notre objectif principal, tous les patients screenés dans l'étude étaient éligibles, et tous les patients randomisés étaient éligibles pour notre objectif secondaire, sous réserve de la disponibilité de données moléculaires de qualité suffisante pour les analyses prévues.

Le statut métastatique cérébral à l'inclusion a été recueilli à partir du formulaire de collecte de données prévu par l'étude, et l'évolution intracérébrale sous traitement a été évaluée par relecture des images par l'investigateur, basée sur les imageries de suivi prévues dans le cadre de l'essai (imagerie cérébrale par scanner ou IRM en cas de lésions cérébrales à l'inclusion ou de symptômes neurologiques) et était définie comme l'apparition d'une lésion cérébrale sous traitement, indépendamment du statut cérébral à l'inclusion.

Analyses génomiques

Pour l'inclusion, une biopsie archivée ou un nouveau prélèvement réalisé avant le troisième cycle de chimiothérapie était nécessaire et devait être envoyé à une des cinq plateformes génomiques de l'essai (Gustave Roussy, Centre Léon Bérard, Institut Bergonié, Institut de Cancérologie de l'Ouest) pour extraction d'ADN, contrôle qualité et analyses génomiques (hybridation génomique comparative (CGH array) et séquençage de nouvelle génération (NGS)). Les analyses étaient réalisées préférentiellement sur tissu congelé mais étaient également faisables sur échantillon fixé en paraffine (FFPE). Les analyses moléculaires étaient possibles pour une proportion de cellules tumorales supérieure à 30% pour les échantillons congelés et supérieure à 10% pour les échantillons FFPE. Pour les lames de tissu FFPE (6 coupes de 6 µm chacune), les régions riches en cellules tumorales étaient disséquées puis digérées à la protéinase K avant extraction d'ADN par le kit *Maxwell RSC DNA FFPE* (Promega) ou le kit *QIAmp DNA FFPE tissue* (Qiagen). L'extraction d'ADN des échantillons congelés était réalisée avec le kit *AllPrep DNA/RNA Mini* (Qiagen) conformément aux instructions du constructeur. L'ADN était quantifié grâce à la technologie fluorométrique *Qubit 2.0* (Thermo Fisher Scientific). En l'absence d'ADN tissulaire disponible, un prélèvement d'ADN tumoral circulant pouvait être réalisé pour les analyses moléculaires, extrait grâce au kit *QIAmp Circulating Nucleic Acid* (Qiagen).

Le panel NGS incluait 65 gènes, oncogènes connus ou suppresseurs de tumeurs. La première étape de réaction en chaîne par polymérase (PCR) était réalisée à partir d'un échantillon d'ADN de 10 ng. Les amplicons étaient ensuite digérés partiellement pour se débarrasser des séquences *primer* avant ligation avec les codes-barres correspondants ; amplification puis purification. Après le contrôle qualité et quantité des échantillons et le regroupement des libraires, le séquençage était réalisé grâce à la technologie *IonTorrentS5* ou *Illumina Miseq*. Les analyses de CGH-array étaient réalisées sur une plateforme Affymetrix grâce au kit *CytoScan HD array* pour l'ADN extrait des échantillons congelés et grâce au kit *OncoScan FFPE Assay* pour l'ADN extrait des échantillons FFPE. Les deux technologies utilisaient des sondes repérant le polymorphisme d'un seul nucléotide pour évaluer les variations du nombre de copies d'ADN. Les données génomiques étaient systématiquement analysées par le MTB pour confirmer la pathogénicité des variants identifiés et donc l'éligibilité des patients à la sous-étude 1.

Analyses bio-informatiques

Pour l'analyse des données de NGS, tous les variants dépassant les seuils suivants ont été sélectionnés : profondeur de couverture d'au moins 100X, ratio allélique supérieur à 5% et fréquence inférieure à 0,1% dans 1000g, ESP et gnomAD. Toutes les mutations somatiques ont été annotées, triées et interprétées par un spécialiste en biologie moléculaire en accord avec les bases de données actuelles (Cosmic, TumorPortal, TCGA, Cancer Hotspots...). Les variants pathogènes étaient décrits comme suit : (i) pour les oncogènes, seules les mutations entraînant en gain de fonction étaient considérées (mutation faux-sens dans un hotspot, insertions/délétions/altération d'épissage dans le cadre de lecture, décrits comme oncogènes dans la littérature), (ii) pour les gènes suppresseurs de tumeurs, seules les mutations responsables d'une perte de fonction étaient considérées (toutes les altérations tronquantes ou les mutations faux-sens précédemment décrites comme délétères dans la littérature).

Pour les analyses en CGH-array, les variations du nombre de copies obtenues par *CytoScan* et *OncoScan* ont été mesurées avec le paquet rCGH sur R (v1.16.0 sur R v3.6.3). Des ratios relatifs logarithmiques (log2) ont été calculés avant centralisation du profil pour établir le niveau de base à partir duquel les variations du nombre de copies étaient estimées (2 copies étant considéré comme le niveau neutre). Les points de cassure dans la continuité du ratio logarithmique ont été identifiés par segmentation des profils. Ces segments étaient utilisés

pour détecter des amplifications focales (\log_2 ratio $>1,58$ i.e. >6 copies d'ADN ; taille des amplicons <10 Mb) ou des délétions homozygotes (\log_2 ratio <-1) qui étaient ensuite discutés à l'occasion du MTB. Les amplifications focales et les délétions homozygotes étaient comparées parmi les groupes prédéfinis et une $p\text{-value}<0,05$ avant ajustement était considérée comme statistiquement significative. La recherche de *driver* oncogéniques parmi les régions d'intérêt reposait sur deux approches différentes. Tout d'abord, la stratégie candidate présumait que le gène candidat avait été précédemment décrit comme altération somatique connue dans le cancer bronchique (sélection de 23 gènes) (19). Ensuite, chaque *driver* potentiel était évalué selon la stratégie découverte, qui consistait à documenter chaque gène candidat parmi les bases de données oncoKB et Pubmed. Les analyses en CGH-array ont été volontairement limitées aux amplifications focales et aux délétions homozygotes, car ce sont les seules dont on connaît l'impact théranostique.

Analyses statistiques

Les données ont été résumées par leur fréquence et leur pourcentage pour les variables catégorielles et par leur médiane et leurs bornes pour les variables continues. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées grâce au test de Wilcoxon (somme de rangs) pour les variables continues et grâce au test du χ^2 ou au test exact de Fisher pour les variables catégorielles. Toutes les analyses statistiques étaient réalisées de façon bilatérale, et les différences identifiées étaient considérées comme statistiquement significatives pour une $p\text{-value}<0,05$. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel R version 3.6.3. La procédure de Benjamini-Hochberg a été utilisée pour corriger les $p\text{-values}$ au fur et à mesure des tests réalisés pour les analyses NGS. Elle fait partie des corrections de type FDR (False Discovery Rate).

Encadrement éthique

L'essai SAFIR-02 Lung a été approuvé par le comité d'éthique français (CPP Ile de France 2) le 09 Novembre 2013 (2013-08-04) et par les autorités sanitaires (ANSM) le 17 Octobre 2013 (130975A-12). L'essai SAFIR-02 Lung a été conduit en accord avec la déclaration d'Helsinki et les recommandations actuelles du Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain ainsi que toutes les autres réglementations applicables. Les patients inclus ont tous signé un

consentement éclairé pour le prélèvement tissulaire, la randomisation et l'utilisation de leur données biologiques à des fins de recherche. Concernant notre étude, tous les patients ont signé un consentement éclairé pour des études ancillaires au protocole SAFIR-02 Lung, et un contrat de licence a été établi pour déterminer le cadre de l'utilisation des données par les investigateurs (RCAPHM14 0097).

Résultats

Population

L'inclusion des patients s'est déroulée d'Avril 2014 à Décembre 2018 dans 37 centres en France. Parmi les 999 patients inclus, le statut cérébral initial était connu pour 785 patients, et 365 d'entre eux disposaient de données génomiques de qualité et de quantité suffisante pour être inclus dans notre étude. Les données de CGH-array ont été collectées pour les 365 patients inclus et les données de NGS pour 360 d'entre eux (5 patients exclus en raison de la qualité insuffisante du matériel tumoral disponible). La population a d'abord été divisée en deux groupes en fonction du statut métastatique cérébral à l'inclusion, et retrouvait 107 patients présentant des métastases cérébrales initiales, dont 67 avec au moins deux lésions. Parmi les 107 patients du groupe MC-positif, 47 (44%) ont bénéficié d'un traitement local cérébral par radiothérapie avant le début de la chimiothérapie. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 1, et ont permis de mettre en évidence une proportion plus élevée de patients tabagiques actifs dans le groupe MC-positif (58,9% *versus* 44,3% $p<0,005$).

Caractéristiques	Groupe MC-positif (N=107)	Groupe MC-négatif (N=258)	p-value
Âge (bornes)	64,1 (33,0-80,9)	58,9 (32,7-83,8)	$p=0,116$
Sexe			
Masculin	60 (56,1%)	167 (64,7%)	$p=0,152$
Féminin	47 (43,9%)	91 (35,3%)	
Statut tabagique			
Tabagique actif	63 (58,9%)	114 (44,2%)	$p<0,05$
Ancien tabagique	31 (29,0%)	119 (46,1%)	
Non-fumeur	11 (10,2%)	23 (8,9%)	
Manquant	2 (1,9%)	2 (0,8%)	
Histologie			
Non-épidermoïde	107 (100%)	258 (100%)	
Épidermoïde	0 (0%)	0 (0%)	
Stade initial			
I	2 (1,9%)	2 (0,8%)	$p=0,053$
II	0 (0%)	1 (0,4%)	
III	0 (0%)	15 (5,8%)	
IV	105 (98,1%)	240 (93,0%)	
Nombre médian de sites métastatiques	4 (1-9)	3 (1-9)	$p<0,05$
Patients randomisés	47 (43,9%)	106 (41,1%)	$p=1,00$
Sous-étude 1	32 (68,1%)	73 (68,9%)	
Sous-étude 2	15 (31,9%)	33 (31,1%)	
Traitement de 1^{ère} ligne			
Platine/Pemetrexed	95 (88,8%)	223 (86,5%)	$p=0,060$
Platine/Paclitaxel	4 (3,7%)	23 (8,9%)	
Platine/Vinorelbine	1 (0,9%)	0 (0%)	
Platine/Gemcitabine	0 (0%)	4 (1,5%)	
Autre	7 (6,6%)	8 (3,1%)	

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction du statut cérébral initial

Analyses initiales de CGH-array

Les amplifications focales les plus fréquemment retrouvées étaient localisées en 5p15.33 (*TERT*), 8q24.21 (*MYC*) et 14q13.3 (*NKX2-1*) à la fois dans le groupe MC-positif et dans le groupe MC-négatif. La stratégie candidate n'a pas permis d'identifier d'amplification focale associée de façon significative au statut cérébral. Avec la stratégie découverte, une variation significative d'amplifications focales a pu être identifiée dans 12 gènes (et 12 gènes adjacents) entre le groupe MC-positif et le groupe MC-négatif (Tableau 2 et Figure 1a). A l'exception d'*EGLN3* (et le gène adjacent *NFKBIA*), les amplifications focales étaient toutes en faveur du groupe MC-positif. L'amplification focale du gène *BCL2L1* est illustrée dans la Figure 1b. Les 12 gènes identifiés ont tous été précédemment décrit comme impliqués dans le processus oncogénique. En revanche, aucune des deux stratégies (candidate ou découverte) n'a pu identifier de délétion homozygote significativement associée au statut cérébral.

Chr [†]	Région	Échantillons avec AF ^{††} (%)		Gène	Gène(s) adjacent(s)	p-value
		Groupe MC-positif	Groupe MC-négatif			
2	q35	3 (2,80%)	0 (0%)	<i>TNS1</i>		0,039
3	q29	4 (3,73%)	0 (0%)	<i>PAK2</i>	<i>TFRC</i>	0,010
7	p12.1	9 (8,41%)	7 (2,71%)	<i>COBL</i>	<i>EGFR</i>	0,032
7	q36.1	8 (7,48%)	6 (2,32%)	<i>CDK5</i>	<i>AGAP3</i>	0,042
10	q26.3	6 (5,61%)	2 (0,77%)	<i>GLRX3</i>	<i>MKI67</i>	0,013
12	p13.33	6 (5,61%)	2 (0,77%)	<i>WNT5B</i>	<i>RAD52</i>	0,013
12	q24.31	3 (2,80%)	0 (0%)	<i>SETD1B</i>		0,039
14	q13.1	0 (0%)	14 (5,43%)	<i>EGLN3</i>	<i>NFKBIA</i>	0,031
16	q12.1	4 (3,74%)	1 (0,39%)	<i>TOX3</i>		0,044
19	q13.2	8 (7,48%)	4 (1,55%)	<i>RYR1</i>	<i>MAP4K1/ACTN4</i>	0,010
19	q13.31	6 (5,61%)	3 (1,16%)	<i>PVR</i>	<i>CEACAM19/BCL3</i>	0,034
20	q11.21	6 (5,61%)	3 (1,16%)	<i>BCL2L1</i>	<i>TPX2/FGR1B</i>	0,034

Tableau 2 : Amplifications focales associées au statut métastatique cérébral

† : Chromosome

†† : Amplification focale

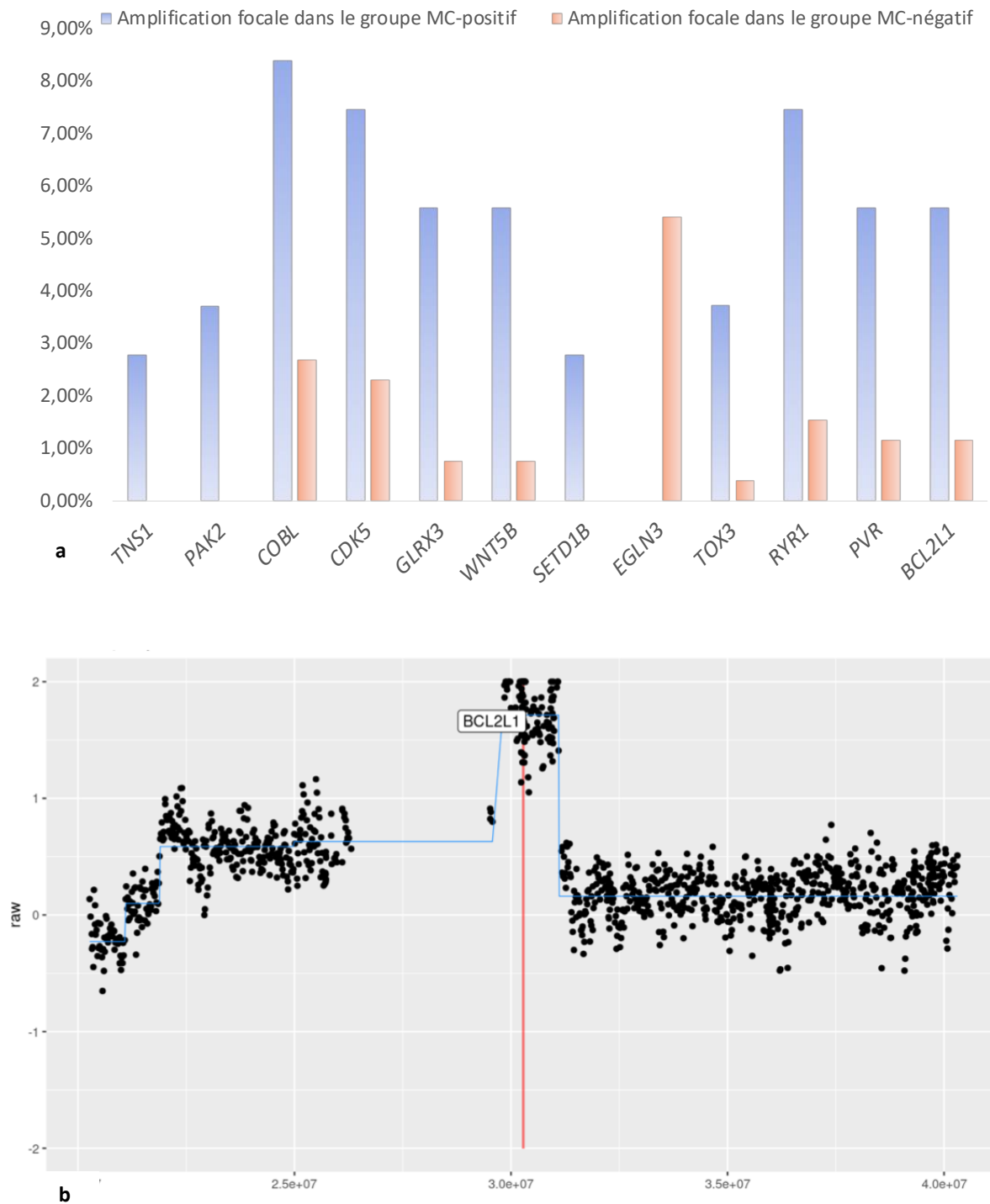


Figure 1 :

a : Représentation schématique des variations d'amplifications focales entre les groupes MC-positif et MC-négatif

b : Illustration d'une amplification focale dans le gène *BCL2L1*

Analyse des interactions protéiques

Pour aller plus loin, nous avons réalisé des analyses d'interactions protéiques grâce à la base de données moléculaire STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) dans le but d'explorer les implications fonctionnelles de la signature moléculaire identifiée. Parmi les 12 gènes sélectionnés, une interaction directe a pu être identifiée uniquement entre les protéines BCL2L1 et TNS1 (co-expression, données expérimentales et données de la littérature). Si les 12 gènes adjacents étaient ajoutés au processus, de nombreuses interactions protéiques étaient retrouvées (Figure 2a), toutes centrées autour d'EGFR. Pour finir, les interactions protéiques entre les 12 gènes identifiés ci-dessus et la signature de 13 gènes précédemment publiée par notre équipe (11) ont également été explorées. Comme représenté dans la Figure 2b, des interactions ont pu être identifiées avec RUNX1T1, NCOR2 et LOR.

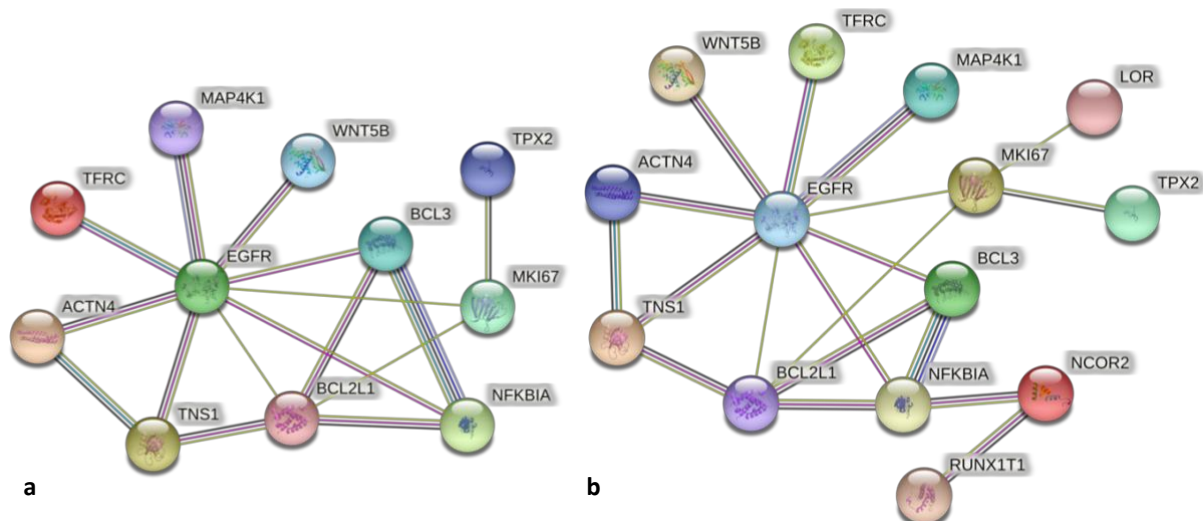


Figure 2 : Réseau d'interactions protéiques entre le produit des 24 gènes identifiés dans cette étude (a) et avec et les 13 gènes de la signature de l'étude pilote (b).

Les interactions sont représentées comme suit :

Trait vert = co-occurrence dans la littérature

Trait noir = co-expression

Trait rose = interaction expérimentale

Trait bleu = association dans une base de données publique

Analyses initiales de NGS

Dans chaque échantillon des deux groupes (MC-positif et MC-négatif), une médiane de 2 variants pathogènes était identifiée (moyenne de 2,16 et 2,25, respectivement). Conformément aux critères définis ci-dessus (profondeur de couverture d'au moins 100X, ratio allélique supérieur à 5% et fréquence inférieure à 0,1% dans 1000g, ESP et gnomAD), 23 gènes du panel ont été sélectionnés pour les analyses de l'étude (*ATM*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CTNNB1*, *EGFR*, *ERBB2*, *ERBB3*, *FBXW7*, *KEAP1*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K4*, *MAP3K1*, *MET*, *NF1*, *NFE2L2*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *STK11*, *TP53* et *VHL*). *KRAS* et *TP53* étaient les deux gènes les plus souvent altérés à la fois dans le groupe MC-positif (44,3% and 43,4%, respectivement) et dans le groupe MC-négatif (32,3% et 40,2%, respectivement). En comparant le groupe MC-positif et le groupe MC-négatif, seules les mutations de *KRAS* se sont avérées être statistiquement associées avec la présence de MC ($p=0,005$). Une mutation de *KRAS* était identifiée dans 131 des 360 échantillons analysés (36,4%), dont 47 dans le groupe MC-positif (44,3%) et 84 dans le groupe MC-négatif (33,1%). La répartition des mutations de *KRAS* entre les groupes est résumée dans la Figure 3. Nous avons pu observer une prédominance des mutations G12C dans le groupe MC-positif (63%). Dans le groupe MC-négatif, même si les mutations G12C restaient dominantes (47%), nous avons observé une plus grande proportion de mutations *KRAS* G12V (21%) et *KRAS* G12A (12%).

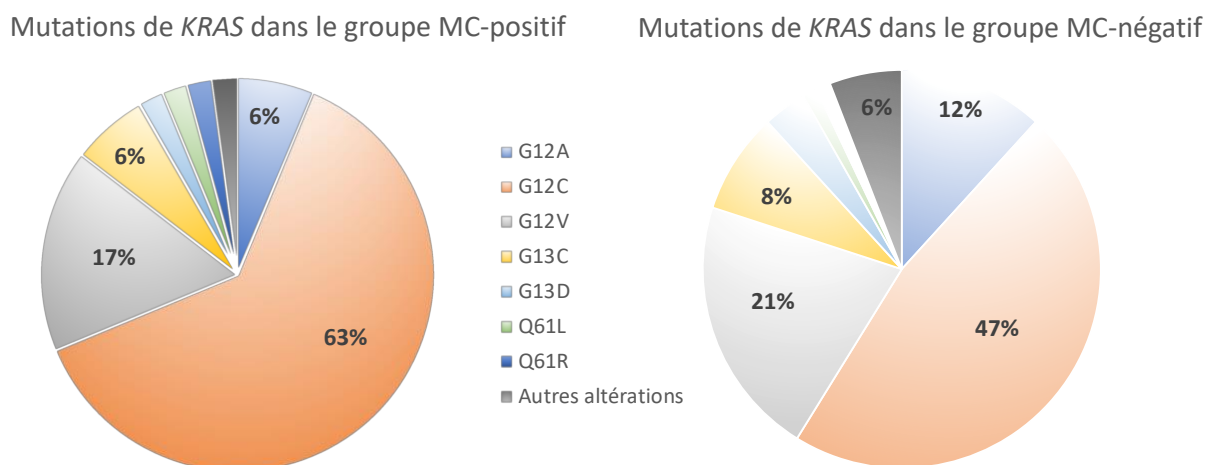


Figure 3 : Répartition des mutations *KRAS* entre les deux groupes, en fonction du statut cérébral

Évolution cérébrale pendant la phase de maintenance

Sur les 365 patients inclus dans notre étude, 153 (41,9%) ont été randomisés, 47 dans le groupe MC-positif à l'inclusion et 106 dans le groupe MC-négatif à l'inclusion. 137 des 153 patients randomisés (89,5%) ont progressé sur le plan radiologique (RECIST 1.1) avant la fin de la collecte des données, prévu après 18 semaines de traitement de maintenance. 40 patients (85,1%) du groupe MC-positif et 97 patients (91,5%) du groupe MC-négatif ont présenté une progression de leur maladie. Les données de progression cérébrale étaient disponibles pour 124 des 137 patients ayant progressé pendant la maintenance. Une progression intracérébrale a été identifiée pour 17 patients du groupe MC-positif (44,7%) et 9 patients du groupe MC-négatif (10,5%). L'apparition de lésions cérébrales pendant la phase de maintenance en fonction du bras de traitement est résumée dans la Figure 4a. Parmi les 89 patients randomisés dans le bras de traitement expérimental (bras A des sous-études 1 et 2), 20 patients (22,5%) ont présenté une progression intracérébrale, contre 6 des 35 patients (17,1%) randomisés dans le bras de traitement standard (bras B des sous-études 1 et 2). Indépendamment du statut cérébral initial, la proportion de progression intracérébrale la plus importante était identifiée dans le bras durvalumab (sous-étude 2 – bras B) avec 7 patients concernés sur les 25 patients randomisés dans ce bras (28%) (Figure 4b).

Concernant la répartition des mutations de *KRAS*, une mutation G12C était retrouvée chez 8 patients parmi les 12 patients *KRAS*-mutés ayant présenté une progression cérébrale (66%). Inversement, les mutations G12C représentaient 38% des mutations de *KRAS* chez les patients qui ne présentaient pas de progression cérébrale (G12V 26% - G13C 24%), quel que soit le statut métastatique cérébral initial.

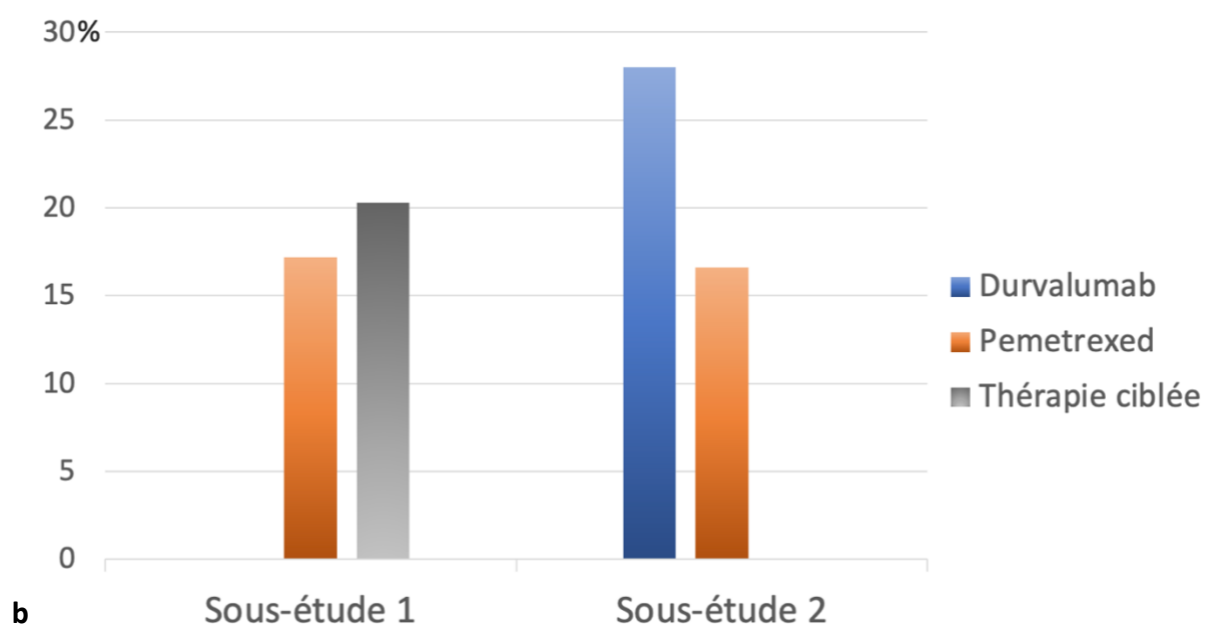
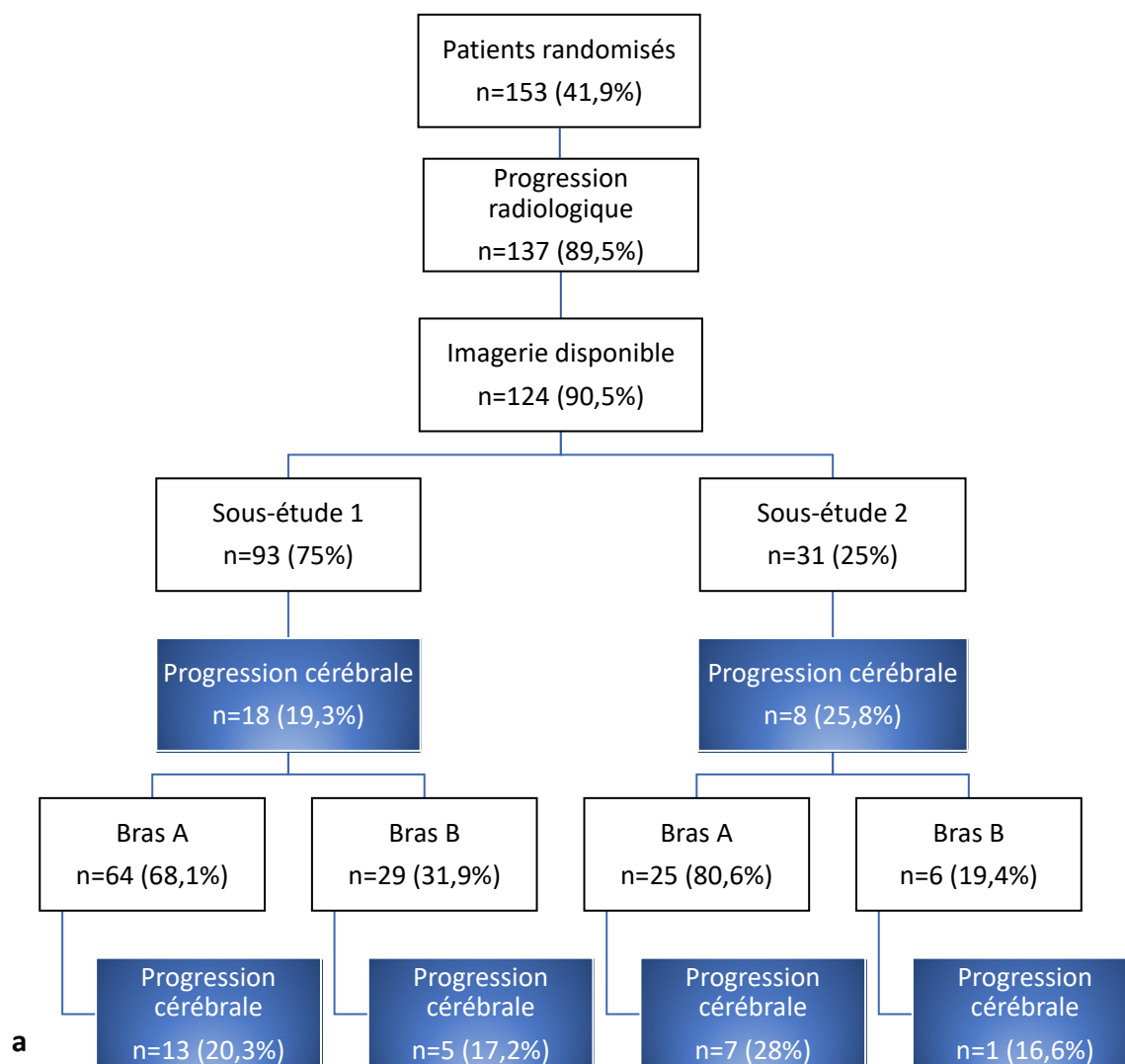


Figure 4 :

a : Diagramme représentant la progression cérébrale en fonction du traitement de maintenance reçu dans le cadre de l'essai

Sous-étude 1 : Présence d'une altération moléculaire ciblable

Bras A : Traitement expérimental par thérapie ciblée

Bras B : Traitement standard par pemetrexed

Sous-étude 2 : Absence d'altération moléculaire ciblable ou contre-indication à la thérapie ciblée indiquée

Bras A : Traitement expérimental par durvalumab

Bras B : Traitement standard par pemetrexed

b : Histogramme représentant la progression cérébrale en fonction du traitement de maintenance reçu

Discussion

Connaissant la grande fréquence, morbidité et mortalité liée aux MC de cancer bronchique, il est indispensable de mieux caractériser le profil moléculaire des MC et de mieux comprendre les déterminants de l'efficacité intracérébrale des traitements systémiques. Nous avons mené la plus grande étude à ce jour visant à analyser les spécificités moléculaires des patients atteints de cancer bronchique compliqué de métastases cérébrales. L'analyse comparative des amplifications focales a permis d'identifier une signature de 12 gènes, renforcée par 12 gènes adjacents, statistiquement associée à la présence de métastases cérébrales. La stratégie utilisée pour identifier les différents gènes imposait que tous les gènes soient impliqués dans le processus oncogénique, renforçant ainsi la pertinence clinique de la signature dans le processus de dissémination métastatique cérébral. De plus, des analyses protéiques ont permis de mettre en évidence plusieurs interactions entre les différents gènes identifiés mais également avec plusieurs gènes issus d'une signature moléculaire spécifique du tissu métastatique cérébral précédemment publiée par notre équipe (11). Les principales forces de notre travail sont d'une part le caractère prospectif, randomisé et multicentrique de l'essai SAFIR-02 Lung ainsi que la qualité et la quantité des données moléculaires analysées. De plus, les échantillons étaient extraits de tumeurs bronchiques primitives ou de métastases à distance, et donc représentatifs des échantillons disponibles en routine clinique pour la réalisation des analyses moléculaires.

L'ensemble des 24 gènes identifiés grâce à la stratégie découverte et associés à la présence de MC sont déjà connus comme acteurs du processus oncogénique, et donc probablement impliqués dans l'invasion métastatique cérébrale. L'implication des gènes identifiés dans les principales voies de signalisation nécessaires à l'ongénèse renforce la pertinence clinique de notre signature. Par exemple, *TPX2*, *TNS1* et *CEACAM19* sont impliqués dans la voie PI3K/AKT/mTOR et décrits comme associés à l'agressivité tumorale dans de nombreux types tumoraux (20–22). *TFRC*, codant pour le récepteur de la transferrine TFR1, est un régulateur clef du mécanisme de ferroptose (23). Le rôle de TFR1 a été particulièrement décrit dès les stades précoces de l'oncogénèse cérébrale comme associé à un mauvais pronostic (24,25). *MKI67*, *TNS1*, *WNT5B* et *ACTN4* sont décrits dans le processus de prolifération cellulaire

(26,27). *RAD52* (recombinaison homologue), *CDK5* et *BCL2L1* sont impliqués dans le processus de réparation de l'ADN et influent donc sur le pronostic de la maladie et la réponse au traitement (28–31). *PVR* est connu pour faire partie de l'axe TIGIT (point de contrôle immunitaire), et la surexpression de *PVR* a déjà été décrite comme étant associée à des formes plus agressives de cancer du sein (32). *MAP4K1* fait partie de la voie JNK/c-Jun, qui régule l'invasion et la migration cellulaire, et est également décrit comme impliqué dans la résistance au cisplatine (33). Par ailleurs, plusieurs des gènes de la signature sont connus pour être impliqués dans certains processus neurobiologiques. *CDK5* est connu pour être un régulateur clef du remodelage du cytosquelette, de la signalisation neuronale et du développement cérébral ; et est impliqués dans plusieurs processus neurodégénératifs (34). *AGAP3* est un composant du complexe de récepteurs NMDA qui régulent la signalisation Ras/ERK, elle-même impliquée dans le renforcement synaptique (35). Pour finir, *EGLN3*, qui promeut la dégradation de HIF, est impliqué dans la normalisation vasculaire et l'invasion gliale (36) ; et la surexpression de *BCL3* est associée à la malignité des tumeurs gliales ainsi qu'à une moindre réponse au temozolomide en induisant une transition épithélio-mésenchymateuse (37).

La pertinence biologique de notre signature est encore renforcée par l'analyse des interactions protéiques. En effet, nous avons pu observer le rôle clef d'EGFR comme moteur de la dissémination métastatique cérébrale, bien que les mutations activatrices connues aient été exclues de l'étude. L'analyse des amplifications focales d'*EGFR* était donc suffisante pour faire ressortir l'association entre l'amplification d'*EGFR* et la présence de MC initiales. L'identification d'interactions avec plusieurs autres protéines associées à la présence de MC (*WNT5B*, *MAP4K1*, *TFRC*, *ACTN4*, *TNS1*, *BCL3* et *BCL2L1*) vient encore renforcer l'implication d'*EGFR* dans le processus de dissémination métastatique cérébral. En neuro-oncologie, les amplifications d'*EGFR* sont retrouvées dans plus de 40% des glioblastomes, et décrites depuis de nombreuses années comme un facteur de progression tumorale précoce (38,39). Les interactions protéiques autour d'EGFR impliquaient essentiellement les voies de réparation de l'ADN ou de prolifération cellulaire, sans co-occurrence claire à ce jour dans la littérature concernant le cancer bronchique ou les tumeurs cérébrales. Nous avons également réussi à identifier plusieurs interactions protéiques entre notre signature (*via* *KI67* et *NFKBIA*) et les produits de certains gènes précédemment décrits par notre équipe comme préférentiellement altérés dans les échantillons de MC (11). Malgré l'absence d'implication

claire de *LOR* dans le processus oncogénique, *NCOR2* a déjà été décrit comme un régulateur négatif de la transcription dans les adénocarcinomes bronchiques, et donc comme un régulateur de tumeur tissu-dépendant (40). Il n'existe malheureusement aucune donnée sur le rôle éventuel de *NCOR2* dans les MC ou les tumeurs cérébrales primitives. Par ailleurs, *RUNX1T1* est connu pour être impliqué dans le processus de différenciation neuronale *in vitro* (41) mais également comme un régulateur épigénétique dans le cancer bronchique à petites cellules (42), en plus d'être impliqué dans le processus métastatique hépatique des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (43).

Les analyses de NGS comparatives ont permis de mettre en évidence une plus grande proportion de patients présentant une mutation de *KRAS* dans le groupe MC-positif. Ce résultat est assez inattendu étant donné le rôle protecteur supposé de *KRAS* vis-à-vis des MC (8). Ce résultat peut être notamment expliqué par la proportion plus importante de patients tabagiques actifs dans le groupe MC-positif mais également par la répartition des mutations de *KRAS* dans notre étude. En effet, la proportion de mutations G12C était plus importante dans le groupe MC-positif (63% *versus* 47%), et encore plus dans le groupe de patients ayant présenté une progression intracérébrale pendant le traitement de maintenance (73% *versus* 38%). De plus en plus de données concernant la biologie de *KRAS* relèvent l'association entre la mutation G12C et une baisse du taux d'AKT phosphorylé comparativement aux autres mutations de *KRAS*, ce qui entraîne par compensation une suractivation de la voie MEK (44). Malgré l'absence de preuve tangible permettant de faire le lien entre cette suractivation de la voie MEK et la dissémination métastatique cérébrale, cette particularité biologique peut cependant expliquer en partie la proportion importante de mutations G12C dans le groupe MC-positif. De plus, les mutations *KRAS* G12C sont déjà connues pour être de plus mauvais pronostic et associées à une moins bonne réponse aux sels de platine (45,46).

De plus, les données de progression cérébrale sous traitement ont mis en évidence de façon attendue un taux de progression plus important dans le groupe de patients porteurs de MC initiales (44,7% *versus* 10,5%). Bien que la prévalence des MC dans notre étude soit comparable aux données de la littérature (29,3% dans notre étude *versus* 26,8% dans la revue publiée par Cagney DN et al (47)), nous avons observé un taux assez faible de progression intracérébrale lors du traitement de maintenance. Ce résultat peut être expliqué en partie par

l'exclusion de patients présentant des MC symptomatiques initiales ou en progression au moment de la randomisation. En conséquence, la petite taille de l'échantillon de patients présentant une progression intracérébrale ne nous a pas permis de réaliser d'analyses statistiques dans le but d'identifier les déterminants moléculaires de la progression cérébrale dans chaque bras de traitement. Cependant, nous avons tout de même observé un taux plus faible de progression intracérébrale dans les bras B des sous-études 1 et 2 (bras pemetrexed). La bonne efficacité intracérébrale du pemetrexed a déjà été décrite dans plusieurs essais cliniques en comparaison avec d'autres régimes de chimiothérapie (48,49). Malgré l'efficacité intracérébrale impressionnante des thérapies ciblées de nouvelle génération dans les altérations moléculaires fréquentes, particulièrement *ALK* et *EGFR* (50,51), nous avons observé un taux discrètement supérieur de progression intracérébrale dans le bras thérapie ciblée de l'étude SAFIR-02 Lung. Ce résultat peut être expliqué par une efficacité systémique moindre des drogues à l'étude, leurs spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ou encore l'agressivité cérébrale associée aux altérations concernées. Pour finir, le taux le plus élevé de progression intracérébrale était observé dans le bras durvalumab de l'essai. Les données d'efficacité intracérébrale des ICI sont encore rares dans la littérature, les patients atteints de MC étant le plus souvent exclus des essais princeps étant donné l'utilisation fréquente de corticostéroïdes. Dans une étude précédemment publiée par notre équipe, l'efficacité intracérébrale des ICI semblait dépendre de l'addition d'un traitement cérébral local (chirurgie, radiochirurgie, irradiation stéréotaxique), qui était cependant possible en vue de l'inclusion dans l'essai SAFIR-02 Lung (16). Les déterminants de l'efficacité des ICI devront continuer à être explorés, particulièrement dans le but d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse systémique et intracérébrale aux ICI, connaissant la grande spécificité de l'immunité intracérébrale (52). En effet, la microglie assure l'immunité innée cérébrale et les astrocytes représentent les effecteurs adaptatifs du système nerveux central.

Nous avons identifié quelques limites à notre travail. Tout d'abord, la sélection des patients en fonction du statut métastatique cérébral peut manquer de représentativité par rapport aux patients compliqués de MC rencontrés en routine clinique, le plus souvent symptomatiques au moment du diagnostic. Nous pouvons également discuter de l'utilisation d'un panel NGS limité pour les analyses moléculaires, maintenant que les analyses en exome

entier sont disponibles dans le cadre de la recherche clinique et auraient pu apporter de précieuses informations. Enfin, l'exploration des spécificités moléculaires des MC sans analyser l'échantillon de MC apparié peut être considéré comme une limite scientifique, mais reste cependant plus représentatif du matériel disponible en routine clinique.

Pour aller plus loin, la transposition de ce travail dans une population non sélectionnée traitée en routine et ayant bénéficié d'analyses moléculaires exhaustives pourrait représenter une cohorte de validation intéressante. Ensuite, la réalisation d'analyses fonctionnelles spécifiques aux gènes de la signature identifiée nous permettrait de préciser l'implication des gènes identifiés dans le processus métastatique cérébral. Nous pourrions ainsi déterminer à la fois des cibles thérapeutiques potentielles pour les MC de cancer bronchique pour améliorer le pronostic en cas de dissémination métastatique cérébrale, mais également pour prévenir dans un contexte adjuvant l'apparition de MC en identifiant un profil de susceptibilité moléculaire sur la tumeur primaire. Malgré les progrès biologiques, le tabagisme actif reste un facteur de risque majeur de développement de MC, grevant ainsi le pronostic du cancer bronchique, ce qui souligne la place capitale des politiques de lutte contre le tabagisme dans la prise en charge du cancer bronchique.

En conclusion, nous avons mené la plus large étude à ce jour évaluant les déterminants moléculaires associés aux MC de cancer bronchique, et réussi à identifier une signature de 24 gènes dont l'amplification focale était significativement associée au statut cérébral à l'inclusion. Dans le futur, l'identification d'une signature spécifique des MC sur la tumeur primitive pourra aider à prévenir la dissémination cérébrale du CBNPC et ainsi en améliorer encore le pronostic.

Bibliographie

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 22 janv 2019;85(1).
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 15 avr 2019;144(8):1941-53.
3. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 1 juin 2017;3(6):827-31.
4. Sørensen JB, Hansen HH, Hansen M, Dornernowsky P. Brain metastases in adenocarcinoma of the lung: frequency, risk groups, and prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. sept 1988;6(9):1474-80.
5. Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C, et al. Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 avr 2015;21(8):1896-903.
6. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. avr 2016;45:139-62.
7. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer Amst Neth*. avr 2015;88(1):108-11.
8. Tomasini P, Serdjebi C, Khobta N, Metellus P, Ouafik L, Nanni I, et al. EGFR and KRAS Mutations Predict the Incidence and Outcome of Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 18 déc 2016;17(12).
9. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, Cahill DP, Taylor-Weiner A, Jones RT, et al. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. *Cancer Discov*. nov 2015;5(11):1164-77.
10. Jiang T, Fang Z, Tang S, Cheng R, Li Y, Ren S, et al. Mutational Landscape and Evolutionary Pattern of Liver and Brain Metastasis in Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. févr 2021;16(2):237-49.
11. Tomasini et al. P. Tomasini, S. Gilles, E. Pellegrino, I. Nanni-Metellus, J.-M. Robitaille, F. Barlesi, L. Ouafik, P. Metellus, Comparative genomic analysis of primary tumors and paired Brain Metastases in lung cancer patients: a whole exome sequencing study, *Annu. Brain Metastases Res. Emerg. Ther.* (2016) 66–67.
12. Wrobel JK, Toborek M. Blood-brain Barrier Remodeling during Brain Metastasis Formation. *Mol Med Camb Mass*. sept 2016;22:32-40.
13. Patel MM, Patel BM. Crossing the Blood-Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain. *CNS Drugs*. févr 2017;31(2):109-33.
14. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 28 août 2018;JCO2018783118.
15. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 01 2018;29(11):2214-22.
16. Bermudez J, Mascaux C, Trigui Y, Biemar J, Boucekine M, Greillier L, et al. Predictive Factors of Intracranial Response of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Brain Metastasis from Non-Small Cell Lung Cancer. *J Cancer Ther*. 2019;10(08):692-707.

17. Vilariño N, Bruna J, Bosch-Barrera J, Valiente M, Nadal E. Immunotherapy in NSCLC patients with brain metastases. Understanding brain tumor microenvironment and dissecting outcomes from immune checkpoint blockade in the clinic. *Cancer Treat Rev.* sept 2020;89:102067.
18. Barlesi F, Karimi M, Tomasini P, Daniel C, Raimbourg J, Quoix A-E, et al. 1273P Durvalumab (D) compared to maintenance chemotherapy (SoC) in patients (pts) with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the randomized SAFIRO2 LUNG-IMMUNO trial. *Ann Oncol.* sept 2020;31:S823.
19. Campbell JD, Alexandrov A, Kim J, Wala J, Berger AH, Pedamallu CS, et al. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nat Genet.* juin 2016;48(6):607-16.
20. Zhou F, Wang M, Aibaidula M, Zhang Z, Aihemaiti A, Aili R, et al. TPX2 Promotes Metastasis and Serves as a Marker of Poor Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 4 août 2020;26:e925147.
21. Duan J, Wang L, Shang L, Yang S, Wu H, Huang Y, et al. miR-152/TNS1 axis inhibits non-small cell lung cancer progression through Akt/mTOR/RhoA pathway. *Biosci Rep.* 29 janv 2021;41(1).
22. Hu X, Chen M, Li Y, Wang Y, Wen S, Jun F. Aberrant CEACAM19 expression is associated with metastatic phenotype in penile cancer. *Cancer Manag Res.* 2019;11:715-25.
23. Shen Y, Li X, Dong D, Zhang B, Xue Y, Shang P. Transferrin receptor 1 in cancer: a new sight for cancer therapy. *Am J Cancer Res.* 2018;8(6):916-31.
24. Chirasani SR, Markovic DS, Synowitz M, Eichler SA, Wisniewski P, Kaminska B, et al. Transferrin-receptor-mediated iron accumulation controls proliferation and glutamate release in glioma cells. *J Mol Med Berl Ger.* févr 2009;87(2):153-67.
25. Weston C, Klobusicky J, Weston J, Connor J, Toms SA, Marko NF. Aberrations in the Iron Regulatory Gene Signature Are Associated with Decreased Survival in Diffuse Infiltrating Gliomas. *PloS One.* 2016;11(11):e0166593.
26. Zhou H, Zhang Y, Wu L, Xie W, Li L, Yuan Y, et al. Elevated transgelin/TNS1 expression is a potential biomarker in human colorectal cancer. *Oncotarget.* 2 janv 2018;9(1):1107-13.
27. Jiang S, Zhang M, Zhang Y, Zhou W, Zhu T, Ruan Q, et al. WNT5B governs the phenotype of basal-like breast cancer by activating WNT signaling. *Cell Commun Signal CCS.* 28 août 2019;17(1):109.
28. Nogueira A, Fernandes M, Catarino R, Medeiros R. RAD52 Functions in Homologous Recombination and Its Importance on Genomic Integrity Maintenance and Cancer Therapy. *Cancers.* 23 oct 2019;11(11).
29. Liu W, Li J, Song Y-S, Li Y, Jia Y-H, Zhao H-D. Cdk5 links with DNA damage response and cancer. *Mol Cancer.* 14 mars 2017;16(1):60.
30. Zeng J, Xie S, Liu Y, Shen C, Song X, Zhou G-L, et al. CDK5 Functions as a Tumor Promoter in Human Lung Cancer. *J Cancer.* 2018;9(21):3950-61.
31. Warren CFA, Wong-Brown MW, Bowden NA. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer. *Cell Death Dis.* 21 févr 2019;10(3):177.
32. Stamm H, Oliveira-Ferrer L, Grossjohann E-M, Muschhammer J, Thaden V, Brauneck F, et al. Targeting the TIGIT-PVR immune checkpoint axis as novel therapeutic option in breast cancer. *Oncoimmunology.* 2019;8(12):e1674605.
33. Bai Y, Liu X, Qi X, Liu X, Peng F, Li H, et al. PDIA6 modulates apoptosis and autophagy of non-small cell lung cancer cells via the MAP4K1/JNK signaling pathway. *EBioMedicine.* avr 2019;42:311-25.
34. Shah K, Rossie S. Tale of the Good and the Bad Cdk5: Remodeling of the Actin Cytoskeleton in the Brain. *Mol Neurobiol.* avr 2018;55(4):3426-38.
35. Oku Y, Haganir RL. AGAP3 and Arf6 regulate trafficking of AMPA receptors and synaptic plasticity. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 31 juill 2013;33(31):12586-98.
36. Sciorra VA, Sanchez MA, Kunibe A, Wurmser AE. Suppression of glioma progression by EglN3. *PloS One.* 2012;7(8):e40053.
37. Wu L, Bernal GM, Cahill KE, Pytel P, Fitzpatrick CA, Mashek H, et al. BCL3 expression

- promotes resistance to alkylating chemotherapy in gliomas. *Sci Transl Med*. 4 juill 2018;10(448).
38. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 10 oct 2013;155(2):462-77.
 39. Eskilsson E, Røslund GV, Solecki G, Wang Q, Harter PN, Graziani G, et al. EGFR heterogeneity and implications for therapeutic intervention in glioblastoma. *Neuro-Oncol*. 18 mai 2018;20(6):743-52.
 40. Alam H, Li N, Dhar SS, Wu SJ, Lv J, Chen K, et al. HP1 γ Promotes Lung Adenocarcinoma by Downregulating the Transcription-Repressive Regulators NCOR2 and ZBTB7A. *Cancer Res*. 15 juill 2018;78(14):3834-48.
 41. Zou L, Li H, Han X, Qin J, Song G. Runx1t1 promotes the neuronal differentiation in rat hippocampus. *Stem Cell Res Ther*. 22 avr 2020;11(1):160.
 42. He T, Wildey G, McColl K, Savadelis A, Spainhower K, McColl C, et al. Identification of RUNX1T1 as a potential epigenetic modifier in small-cell lung cancer. *Mol Oncol*. janv 2021;15(1):195-209.
 43. Nasir A, Helm J, Turner L, Chen D-T, Strosberg J, Hafez N, et al. RUNX1T1: a novel predictor of liver metastasis in primary pancreatic endocrine neoplasms. *Pancreas*. mai 2011;40(4):627-33.
 44. Friedlaender A, Drilon A, Weiss GJ, Banna GL, Addeo A. KRAS as a druggable target in NSCLC: Rising like a phoenix after decades of development failures. *Cancer Treat Rev*. avr 2020;85:101978.
 45. Ihle NT, Byers LA, Kim ES, Saintigny P, Lee JJ, Blumenschein GR, et al. Effect of KRAS oncogene substitutions on protein behavior: implications for signaling and clinical outcome. *J Natl Cancer Inst*. 8 févr 2012;104(3):228-39.
 46. Ferrer I, Zugazagoitia J, Herbertz S, John W, Paz-Ares L, Schmid-Bindert G. KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer Amst Neth*. oct 2018;124:53-64.
 47. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro-Oncol*. 19 oct 2017;19(11):1511-21.
 48. Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeño J, Lesniewski-Kmak K, Aerts JG, Villatoro R, et al. Non-small cell lung cancer patients with brain metastases treated with first-line platinum-doublet chemotherapy: Analysis from the European FRAME study. *Lung Cancer*. déc 2015;90(3):427-32.
 49. Yu X, Fan Y. Effect of pemetrexed on brain metastases from nonsmall cell lung cancer with wild-type and unknown EGFR status. *Medicine (Baltimore)*. janv 2019;98(3):e14110.
 50. Tomasini P, Egea J, Souquet-Bressand M, Greillier L, Barlesi F. Alectinib in the treatment of ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience with a focus on brain metastases. *Ther Adv Respir Dis*. déc 2019;13:1753466619831906.
 51. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):113-25.
 52. Di Giacomo AM, Valente M, Cerase A, Lofiego MF, Piazzini F, Calabrò L, et al. Immunotherapy of brain metastases: breaking a « dogma ». *J Exp Clin Cancer Res CR*. 17 oct 2019;38(1):419.

Annexes

Phase de screening		Randomisation : Sous-étude 1	Randomisation : Sous-étude 2
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> -CBNPC prouvé histologiquement -Rechute métastatique, stade IV au diagnostic ou stade IIIb inaccessible à un traitement local -Absence de mutation activatrice d'EGFR ou de translocation de ALK -Possibilité de biopsie du primitif ou d'une métastase (os exclu) -Âge >18 ans -OMS Performans Status 0/1 -Patients naïfs de chimiothérapie éligibles à un doublet à base de sel de platine -Absence de progression pendant la ligne de traitement en cours au moment de l'inclusion -Présence d'une cible mesurable ou maladie évaluable selon RECIST 1. 	<ul style="list-style-type: none"> -Patients ayant reçu 4 cycles de chimiothérapie d'induction par un doublet à base de sel de platine, stables ou en réponse partielle selon RECIST 1.1 au moment de la randomisation -Présence d'au moins une altération moléculaire issue de la liste prédéfinie par le MTB -Âge > 25 ans pour les patients devant recevoir l'AZD4547 -Intervalle libre de 28 jours entre la fin de la chimiothérapie et la randomisation -Toxicité résiduelle de la chimiothérapie de grade ≤1 	<ul style="list-style-type: none"> -Patients ayant reçu 4 cycles de chimiothérapie d'induction par un doublet à base de sel de platine, stables ou en réponse partielle selon RECIST 1.1 au moment de la randomisation -Patients non éligibles à la sous-étude 1 -Intervalle libre de 28 jours entre la fin de la chimiothérapie et la randomisation -Toxicité résiduelle de la chimiothérapie de grade ≤1
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> -Compression médullaire et/ou métastases cérébrales symptomatiques -Anomalies de la coagulation contre-indiquant la biopsie -Incapacité à avaler -Anomalie de l'absorption intestinale -Anomalie cliniquement significative sur l'ECG de repos -Tout facteur augmentant le risque d'allongement du QTc ou d'arythmie -Événement suivant dans les 12 derniers mois : pontage coronarien, angioplastie avec ou sans pose de stent, angor instable, insuffisance cardiaque congestive NYHA ≥2, torsades de pointes, hypertension artérielle incontrôlée, cardiopathie incontrôlée -Antécédent de pneumopathie interstitielle diffuse, de toxicité médicamenteuse pulmonaire ou de pneumopathie radique nécessitant un traitement par corticostéroïdes -Antécédent de maladie cancéreuse dans les 5 dernières années -Pathologie systémique non contrôlée (diathèse hémorragique, hépatite B ou C active, VIH) -Diagnostic de diabète de type I ou II -Diagnostic d'acné rosacée, psoriasis sévère ou eczéma atopique sévère -Antécédent d'exposition aux anthracyclines ou à la mitoxantrone avec une exposition cumulée de plus de 360 mg/m² pour la doxorubicine, 720 mg/m² pour l'épirubicine et 72 mg/m² pour la mitoxantrone -Antécédent de pathologie rétinienne dégénérative ou chirurgie cornéenne dans les 3 mois précédant l'inclusion, antécédent d'occlusion de la veine centrale de la rétine, pression intraoculaire >21 mmHg ou glaucome non contrôlé -Antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou ischémique ou autre saignement intracrânien -Pathologie rénale (glomérulonéphrite, syndrome néphrotique, syndrome de Fanconi, acidose rénale tubulaire) -Traitement en cours par un inhibiteur ou un inducteur possible ou connu du cytochrome P450 	<ul style="list-style-type: none"> -Espérance de vie <3 mois -Progression de la maladie survenant à n'importe quel moment de la chimiothérapie d'induction ou toxicité ayant nécessité l'interruption prématurée du doublet à base de sel de platine -Moins de 28 jours après la fin d'une irradiation classique et moins de 14 jours après la fin d'une irradiation palliative -Patients précédemment traité avec une drogue de la même famille qu'une des drogues de l'étude -Toxicité de grade ≥2 à toute thérapie anticancéreuse -Insuffisance d'organe ou insuffisance médullaire -QTc >480msec sur 3 ECG consécutifs -FEVG <55% -Anomalie ophtalmologique confirmée par un spécialiste pour les patients susceptibles de recevoir AZD4547, AZD8931 ou selumetinib -Patients traités par des molécules connues pour allonger le QTc sans possibilité de substitution pour les patients susceptibles de recevoir AZD5363 ou AZD8931 	<ul style="list-style-type: none"> -Espérance de vie <3 mois -Progression de la maladie survenant à n'importe quel moment de la chimiothérapie d'induction ou toxicité ayant nécessité l'interruption prématurée du doublet à base de sel de platine -Traitement antérieur par un anti-PD1 ou un anti-PDL1 -Toxicité de grade ≥2 à toute thérapie anticancéreuse -Insuffisance d'organe ou insuffisance médullaire -QTc >480msec sur 3 ECG consécutifs -Prise de traitement immunosuppresseur dans les 28 jours précédant la première injection de MEDI4736, en dehors des corticostéroïdes inhalés ou par voie systémique à moins de 10 mg par jour d'équivalent prednisone -Antécédent de maladie auto-immune dans les deux dernières années (hors vitiligo ou psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique) -Antécédent de déficit immunitaire

Annexe 1 : Ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai SAFIR-02 Lung

Catégorie	Description	Thérapie ciblée
A	Altération de <i>HER2</i> ou de <i>RET</i> ou	<i>MET</i> mut ou amp : Savolitinib
	amplification <i>FGFR1</i> ou mutation de	<i>MAP2K 1/2</i> : Vemurafenib + Cobimetinib
	<i>FGFR2</i> ou <i>FGFR3</i> ou toute autre	Inactivation <i>BRCA 1/2</i> ou <i>ATM</i> : Olaparib
	altération non mentionnée en B, C et D	<i>FGFR 1/2/3</i> : AZD4547 Translocation de <i>RET</i> : Vandetanib
B	Absence d'altération <i>HER2</i> , <i>RET</i> , <i>FGFR1-2-3</i> ou <i>LKB1</i> mais mutation de <i>KRAS</i> ou <i>BRAF</i>	Selumetinib
C	Absence d'altération de <i>HER2</i> , <i>RET</i> , <i>FGFR1-2-3</i> , <i>LKB1</i> , <i>KRAS</i> ou <i>BRAF</i> , mais mutation ou amplification de <i>PIK3CA</i> ou délétion ou mutation de <i>PTEN</i> ou mutation de <i>AKT1</i>	AZD5363
D	Absence d'altération de <i>HER2</i> , <i>RET</i> , <i>FGFR1-2-3</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>PTEN</i> ou <i>AKT1</i> , mais mutation <i>LKB1</i>	AZD2014

Annexe 2 : Classification des altérations moléculaires ciblables par le MTB

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.



Introduction : Le cancer bronchique reste le premier pourvoyeur de métastases cérébrales (MC), responsables d'une importante morbidité et mortalité. De plus, la réponse cérébrale aux traitements systémiques est inconstante et imprévisible du fait de plusieurs phénomènes. Tout d'abord, bien que les spécificités moléculaires et phylogéniques des métastases cérébrales soient toujours largement inconnues, on observe une hétérogénéité significative entre les métastases cérébrales et la tumeur primitive, suggérant l'existence d'un précurseur commun acquérant par la suite des altérations moléculaires. Les spécificités de la barrière hémato-encéphalique et les particularités du microenvironnement cérébral contribuent également au caractère inconstant de la réponse cérébrale. Nous avons mené une étude à partir des données de l'essai de phase II randomisé SAFIR-02 Lung. Notre objectif principal était de comparer les profils moléculaires des patients avec et sans MC. Notre objectif secondaire était d'évaluer la réponse intra-cérébrale en fonction du traitement de maintenance reçu, et du statut cérébral à l'inclusion.

Méthodes : Un total de 365 patients screenés dans l'essai SAFIR-02 Lung disposant de données moléculaires interprétables ont été inclus dans cette analyse. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies. Les analyses génomiques reposaient sur la l'hybridation génomique comparative et le séquençage de nouvelle génération (NGS) suivant les recommandations du protocole.

Résultats : Les analyses génomiques initiales ont permis d'identifier une signature de 12 gènes (renforcée par 12 gènes adjacents), spécifique des cancers bronchiques avec MC. Tous les gènes identifiés avaient été précédemment décrits comme impliqués dans l'oncogenèse (*TNS1*, *PAK2*, *COBL*, *CDK5*, *GLRX3*, *WNT5B*, *SETD1B*, *EGLN3*, *TOX3*, *RYR1*, *PVR* et *BCL2LL1*). Les analyses en NGS ont retrouvé une proportion plus importante de mutations de *KRAS* dans le groupe porteur de métastases cérébrales (44,3% *versus* 32,3%), particulièrement de mutation G12C (63% *versus* 47%). De plus, l'analyse des interactions protéiques a mis en évidence plusieurs interactions centrées autour d'EGFR, apparaissant comme un driver de prolifération cérébrale malgré l'exclusion des mutations activatrices. Par ailleurs, le risque de progression cérébrale était réduit dans le bras traité par pemetrexed. Le taux le plus élevé de progression cérébrale était observé dans le bras traité par durvalumab.

Conclusion : Ce travail a identifié une signature de 24 gènes spécifique des cancers bronchiques avec MC. De futures études seront nécessaires pour préciser les implications fonctionnelles de ces gènes et mieux comprendre le processus métastatique cérébral dans l'objectif d'identifier, à partir de cette signature, de nouvelles cibles thérapeutiques pour la prise en charge des cancers bronchiques avec MC.