

Données anatomo-cliniques des métastases cérébrales traitées à Clermont-Ferrand de 2007 à 2017

Charlotte Bothorel

▶ **To cite this version:**

Charlotte Bothorel. Données anatomo-cliniques des métastases cérébrales traitées à Clermont-Ferrand de 2007 à 2017. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02114483

HAL Id: dumas-02114483

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02114483

Submitted on 29 Apr 2019

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.

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BOTHOREL, Charlotte

Présentée et soutenue publiquement le 22 mars 2019

DONNEES ANATOMO-CLINIQUES DES METASTASES CEREBRALES TRAITEES A CLERMONT-FERRAND DE 2007 A 2017

Directeur de thèse et présidente du jury : Madame GODFRAIND Catherine, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur LEMAIRE Jean Jacques, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur DURANDO Xavier, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur BIAU Julian, Praticien spécialiste, Centre de lutte contre le cancer J. Perrin de Clermont-Ferrand (Radiothérapie)

Monsieur PEREIRA Bruno, Ingénieur hospitalier, CHU Clermont-Ferrand (Délégation de la recherche clinique)

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES	: **JOYON** Louis
UNIVERSITE D'AUVERGNE	: **DOLY** Michel
	: **TURPIN** Dominique
	: **VEYRE** Annie
	: **DULBECCO** Philippe
	: **ESCHALIER** Alain
PRESIDENTS HONORAIRES	: **CABANES** Pierre
UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: **FONTAINE** Jacques
	: **BOUTIN** Christian
	: **MONTEIL** Jean-Marc
	: **ODOUARD** Albert
	: **LAVIGNOTTE** Nadine
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et	
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER	: **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT	: **DEQUIEDT** Vianney
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	: **WILLIAMS** Benjamin
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE	: **HENRARD** Pierre
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE	: **PEYRARD** Françoise
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	: **PAQUIS** François

✧✧✧✧✧

UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES	: **DETEIX** Patrice
	: **CHAZAL** Jean
DOYEN	: **CLAVELOU** Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.

M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

PROFESSEURS DE

2ème CLASSE

Mme	CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme	KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M.	TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M.	CORNELIS François	Génétique
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M.	CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M.	LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M.	BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M.	BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M.	AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme	BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	ESCHALIER Romain	Cardiologie
M.	MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme	TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M.	DURANDO Xavier	Cancérologie
M.	DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme	FANTINI Maria Livia	Neurologie
M.	SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M.	BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUIEZE Romain	Hématologie
M.	POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M.	SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M.	CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme	MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M.	VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme	BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M.	CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme	CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme	BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M.	MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle	GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme	FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle	VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	DELMAS Julien	Bactériologie
Mle	MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M.	OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle	COSTE Karen	Pédiatrie
M.	EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle	AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M.	POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme	CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LEBRETON Aurélien	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme	PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme	SARRET Catherine	Pédiatrie
M.	MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme	NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme	LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme	MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M.	PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M.	TANGUY Gilles	Médecine Générale
M.	BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme	ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme	RICHARD Amélie	Médecine Générale

Introduction 2

Matériels et méthodes 5

1. Population étudiée 5
2. Méthode de recueil des données 5
3. Etudes statistiques 7

Résultats 8

1. Description épidémiologique 8
2. Caractéristiques anatomo-cliniques de la série quand on considère le primitif 8
3. Description anatomo-cliniques des métastases cérébrales de la série 10
   - 3.1. Analyse du type histologique des métastases cérébrales de la série 10
   - 3.2. Caractère unique ou multiple des métastases cérébrales 12
     - 3.2.1.Analyse de la série 12
     - 3.2.2.Analyse du groupe traité par chirurgie 14
     - 3.2.3.Analyse du groupe traité par radiothérapie unique 15
     - 3.2.4.Analyse comparative des deux prises en charge thérapeutiques 17
   - 3.3. Analyse de la localisation neuro-anatomique de la série 17
4. Caractéristiques moléculaires de la série 18
   - 4.1. Caractéristique moléculaire de la série suivant le type histologique et son origine 20
     - 4.1.1.Adénocarcinome pulmonaire 20
     - 4.1.2.Adénocarcinome d'origine colique 21
     - 4.1.3.Adénocarcinome d'origine mammaire 22
     - 4.1.4.Mélanome 23
   - 4.2. Caractéristiques moléculaires de la série et dans le groupe traité par radiothérapie 23
     - 4.2.1.Adénocarcinome pulmonaire 24
     - 4.2.2.Adénocarcinome Lieberkühnien 25
     - 4.2.3.Adénocarcinome d'origine mammaire 25
     - 4.2.4.Mélanome 26
   - 4.3. Caractéristiques moléculaires de la série et dans le groupe traité par chirurgie première 26
     - 4.3.1.Adénocarcinome pulmonaire 28
     - 4.3.2.Adénocarcinome Lieberkühnien 29
     - 4.3.3.Adénocarcinome d'origine mammaire 29
   - 4.4. Analyse comparative des caractéristiques moléculaires entre les différentes prises en charge thérapeutiques 30

5. Délai de survie de la série 30
5.1. Délai de survie e fonction de la localisation neuro-anatomique de la métastase 32
5.2. Délai de survie en fonction de l'origine de la tumeur primitive 33
5.3. Délai de survie en fonction du type histologique 33
5.4. Délai de survie en fonction du statut mutationnel 34
6. Délai de survenue de la métastase cérébrale 35
6.1. Délai de survenue de la métastase cérébrale de la série 36
6.1.1. Délai d'apparition de la métastase en fonction du caractère unique ou multiple 37
6.1.2. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de sa localisation neuro-anatomique 37
6.1.3. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de son type histologique 37
6.1.4. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de l'origine de la tumeur primitive 38
6.2. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction des deux prises en charge thérapeutiques 38
6.2.1. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de son caractère unique ou multiple 39
6.2.2. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de sa localisation neuro-anatomique 39
6.2.3. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de son type histologique 39
6.2.4. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de l'origine de la tumeur primitive 40
6.3. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction du statut moléculaire de la série 41
6.3.1. Métastase cérébrale des adénocarcinomes pulmonaires 42
6.3.2. Métastase cérébrale des adénocarcinomes coliques 43
6.3.3. Métastase cérébrale des adénocarcinomes d'origine mammaire 43
6.3.4. Métastase cérébrale des mélanomes 44
7. Evolution des pratiques 44

Discussion 45

Conclusion 52

Références bibliographiques 53

Annexe 56

Introduction

Les données épidémiologiques des métastases cérébrales sont aujourd'hui imprécises car les études reposent sur des séries chirurgicales relativement anciennes, sans preuve histologique formelle (1,2,3,4). En effet, une revue de la littérature des articles publiés entre 1994 et 2011 par l'équipe de Nayak objective des incidences disparates qui varient entre 8,5% sur des populations de sujets vivants porteuses d'un cancer et vont jusqu'à 17% sur des études autopsiques des années 1980 (5). Ces chiffres sont probablement sous-estimés du fait de l'évolution constante des thérapeutiques et d'un certain nombre de métastases cérébrales non répertoriées.

En 2018, le registre mondial GLOBOCAN recense 18,1 millions de nouveaux cas de cancer dans le monde (6). L'équipe de Brastianos estime en 2013 qu'entre 10 et 30 % des patients avec un cancer ont une métastase cérébrale (7), ce qui représente un chiffre considérable si nous le ramenons à la population mondiale. Pourtant ces métastases cérébrales sont peu étudiées et, le plus souvent, les patients qui en sont porteurs sont exclus des grands essais cliniques du fait de leur caractère péjoratif d'un point de vue pronostic. La médiane de survie des patients après le diagnostic d'une métastase cérébrale se situe entre 3 et 27 mois, (7) et est en progression, (8). Désormais les progrès thérapeutiques permettent de réduire le nombre de rechute et le nombre de décès de cause neurologique.

Historiquement, il a été montré qu'une radiothérapie adjuvante à la chirurgie est plus efficace qu'une chirurgie seule pour assurer un contrôle local de la maladie (9, 10, 11). En réunion de concertation pluridisciplinaire, la chirurgie d'exérèse complète est toujours envisagée mais la localisation anatomique des métastases et l'état général du patient ne la permettent pas toujours. La radiothérapie est le second pilier de la prise en charge des métastases cérébrales. Si le nombre de métastase est limité et que la qualité de résection est complète le choix de la radiothérapie sera plutôt de type

stéréotaxique car elle est moins délétère sur le plan cognitif que la radiothérapie de type panencéphalique (12).

Actuellement le rôle principal du neuro-pathologiste dans la prise en charge des métastases cérébrales est de déterminer le type histologique de la tumeur et d'évoquer l'origine dont elle est issue. Toutes les tumeurs primitives n'ont pas un organotropisme cérébral. Les tumeurs les plus fréquentes ayant un tropisme cérébral sont le poumon (39-56%), le sein (13-30%), le mélanome (6-10%), le cancer colorectal (4%) et le rein (2-6%) (6). Par exemple, les cancers de la prostate ou du foie montrent rarement des métastases cérébrales. L'équipe de Klos a expliqué l'organotropisme cérébral préférentiel des cancers des organes du rétro-péritoine dans la fosse postérieure par la voie hématogène via le plexus veineux de Batson (13).

Les mécanismes de la formation des métastases cérébrales sont nombreux et mal connus, du fait que le système nerveux central est un organe vital et protégé. La barrière hémato-méningée est faite d'un endothélium continu aux jonctions serrées connecté aux astrocytes et péricytes. Le passage des cellules tumorales par voie hématogène a beaucoup été étudié. L'équipe de Neuwelt (14) a expliqué le passage à travers la barrière hémato-méningée par de multiples signaux intra et intercellulaires pour modifier la perméabilité de cette unité neuro-vasculaire. Arrivées dans le système nerveux central, les cellules tumorales restent dans les espaces périvasculaires puis elles interagissent avec les astrocytes et la microglie pour infiltrer le parenchyme cérébral via les protéoglycannes du milieu extra-cellulaire (15). Cela explique anatomiquement qu'elles se situent souvent à la jonction substance grise substance blanche ou dans les régions frontières entre les lobes. Ces topographies sont calquées sur la vascularisation des artères intracrâniennes. Il a été récemment montré que le système nerveux central possède aussi des vaisseaux lymphatiques notamment au niveau des méninges, ce qui pourrait être aussi une voie d'entrée (16).

La survie des métastases cérébrales dans le système nerveux central est expliquée, en partie, par une angioectasie (17) et l'expression des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (18). Une autre

voie est celle des astrocytes, qui ont un rôle protecteur de la tumeur ce qui entraine une résistance aux traitements des métastases cérébrales (19).

La croyance de l'imperméabilité de la barrière hémato-méningée (20), appuyée par le fait que les tumeurs cérébrales sont résistantes à la chimiothérapie (21) n'ont permis que tardivement l'étude des thérapies ciblées dans le traitement des métastases cérébrales. De nombreux essais sont en cours et sont encourageants quant au passage de ces molécules à travers la barrière hémato-encéphalique (22). Aujourd'hui le prélèvement des métastases cérébrales n'est pas la règle car la détermination des mutations oncogéniques (mutations drivers) est souvent présumée similaire à celles de la tumeur primitive. Or, nous savons aujourd'hui que les tumeurs sont hétérogènes d'un point de vue histologique et moléculaire (23).

De plus, certaines études récentes montrent que certains profils moléculaires sont pourvoyeurs de métastases cérébrales. Dans le cancer du sein, plusieurs équipes ont montré que les tumeurs dites « triples négatives » ou qui ont une mutation du gène *BRCA1* ont un pronostic plus péjoratif, notamment vis-à-vis de l'apparition de métastases cérébrales (24, 25). Un des intérêts de notre étude repose sur les ambitions d'une preuve histologique dans la prise en charge des métastases cérébrales.

Notre objectif est donc d'étudier à la fois les données épidémiologiques actuelles des métastases cérébrales traitées à Clermont-Ferrand sur une période de 10 ans et de comparer les données anatomo-cliniques et moléculaires des métastases cérébrales qui ont eu une preuve histologique à celle qui bénéficient d'une radiothérapie exclusive, sans documentation histologique.

Matériels et méthodes

1. Population étudiée

Nous avons travaillé sur une période de 10 ans, du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2017 sur les sites du centre hospitalo-universitaire et du centre de lutte contre le cancer Jean Perrin, à Clermont-Ferrand.

Nous avons inclus dans le groupe traité par chirurgie suivie d'une radiothérapie tous les patients opérés d'une ou plusieurs métastases cérébrales pendant cet intervalle de temps. Le diagnostic de métastase cérébrale a été prouvé histologiquement en coloration standard et à l'aide d'examens immunohistochimiques.

Le groupe traité par radiothérapie exclusive a été créé à partir d'une liste des patients majeurs décédés traités par radiothérapie cérébrale dans le service de radiothérapie du centre de lutte contre le cancer de la région Auvergne, à Clermont-Ferrand pendant cette période. Parmi les 1418 patients de cette liste, 699 ont été sélectionnés au hasard. Nous avons exclu les patients mineurs. Le diagnostic de métastase cérébrale était établi sur l'imagerie cérébrale, scanner ou IRM, relue en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Il n'a pas été inclus dans notre étude les patients traités par radiothérapie cérébrale prophylactique, principalement dans les diagnostics de carcinomes à petites cellules du poumon, les patients souffrant de méningite carcinomateuse sans masse tumorale cérébrale visualisée et les métastases cérébrales liée à une hémopathie.

2. Méthode de recueil de données

Le dossier médical informatisé des patients a permis de recueillir les dates de naissance, le sexe, la date de décès ou la date des dernières nouvelles et les données cliniques, grâce au logiciel Crossway.

Nous avons enregistré la date de début des symptômes en lien avec le diagnostic de la ou les métastases cérébrales, la date de la neurochirurgie et la date du diagnostic de la tumeur primitive. La date de début des symptômes a été définie comme celle décrite par le patient et inscrite dans le dossier médical. La date du diagnostic de la tumeur primitive a été définie comme le moment où il y a eu une preuve histologique de cette tumeur. Elle correspondait soit à la date de chirurgie ou la date de la biopsie, indiquée dans le dossier médical informatisé.

Les données histologiques ont été récoltées grâce au logiciel Diamic qui enregistre l'ensemble des comptes-rendus validés et émis du service d'anatomo-cytopathologie. Nous avions accès aux lames en coloration standard et aux examens immunohistochimiques réalisés.

Les données d'imagerie sont recueillies grâce au dossier informatisé et au PACS. Nous avions accès aux comptes-rendus et aux images de scanner et d'IRM. Ces images ont aussi été relues et indiquées dans les comptes-rendus de réunion de concertation pluridisciplinaire visibles dans le dossier médical informatisé. Nous avons donc déterminé le caractère unique ou multiples des métastases et leur localisation sus ou-sous tentorielle.

Les données de radiothérapie étaient indiquées dans le dossier médical informatisé du centre de lutte contre le cancer, Jean Perrin. Nous avions comme informations : le type de radiothérapie, stéréotaxique ou pan encéphalique, la durée du traitement ainsi que la dose cumulée, en gray.

Les données moléculaires ont été recueillis dans les comptes-rendus des plateformes de biologie moléculaire du centre hospitalo-universitaire de Clermont-Ferrand et du centre de lutte contre le cancer, Jean Perrin. Ces résultats moléculaires étaient systématiquement transmis aux cliniciens et au service d'anatomo-cytopathologie. Nous pouvions les consulter dans le logiciel Diamic et dans le dossier médical informatique du patient via les comptes-rendus des réunions de concertation pluridisciplinaire.

Les cascades de mutations recommandées par l'INCA ont été recherchées systématiquement (26), à partir d'avril 2008, sur les tumeurs primitives ou la métastase cérébrale. Les marqueurs théranostiques recherchés sont les suivants :

- La recherche de mutation du gène *BRAF* pour les métastases de mélanome
- La recherche de mutation des gènes *KRAS* et *NRAS* pour les métastases des adénocarcinomes du colon
- La recherche des mutations des gènes *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* et *Her2* pour les métastases des adénocarcinomes du poumon, ainsi que les recherches de translocation des gènes *ALK* et *ROS1*
- La recherche d'une amplification du gène *HER2* pour les métastases du cancer du sein

3. Etudes statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec logiciel Stata (version 13, StataCorp, College Station US). Une différence a été considérée comme statistiquement significative quand le degré de signification (p) était inférieur au risque d'erreur de première espèce de 5%. Les paramètres de nature quantitative sont présentés en termes de moyenne et écart-type associé ou médiane et intervalle interquartile, au regard de leur distribution statistique. La normalité a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables catégorielles sont décrites par des effectifs et pourcentages associés. Les comparaisons entre les différents groupes ont été réalisées par test t de Student ou test de Mann-Whitney si les conditions de validité du t-test n'étaient pas respectées (normalité et homoscédasticité étudiée par le test de Fisher-Snedecor) pour les variables quantitatives (dont délai de survie, délai d'apparition de la métastase cérébrale). Les comparaisons concernant les paramètres de nature catégorielle (dont sexe, localisation neuro-anatomique, type histologique, origine de la tumeur primitive, et mutation driver) ont été réalisées par le test du Chi2 ou le cas échéant par le test exact de Fisher. Quand approprié, une procédure de Marascuilo a été proposée afin de prendre en compte les

comparaisons multiples. Enfin, une analyse concernant l'étude de l'effet période a également été mise en œuvre ; les tests statistiques susmentionnés ont été considérés selon la nature statistique des variables à l'étude. Concernant les données censurées (survie globale), l'estimation a considéré l'approche de Kaplan-Meier. Les comparaisons entre groupes ont été réalisées par test du log-rank et modèle de Cox, après vérification des conditions de validité (test de Schoenfeld).

Résultats

1. Description épidémiologique

Les données ont été recueillies pour 1047 patients, dont 348 (33,2%) qui ont été pris en charge par une chirurgie première puis une radiothérapie et 699 (66,8%) traités par radiothérapie exclusive.

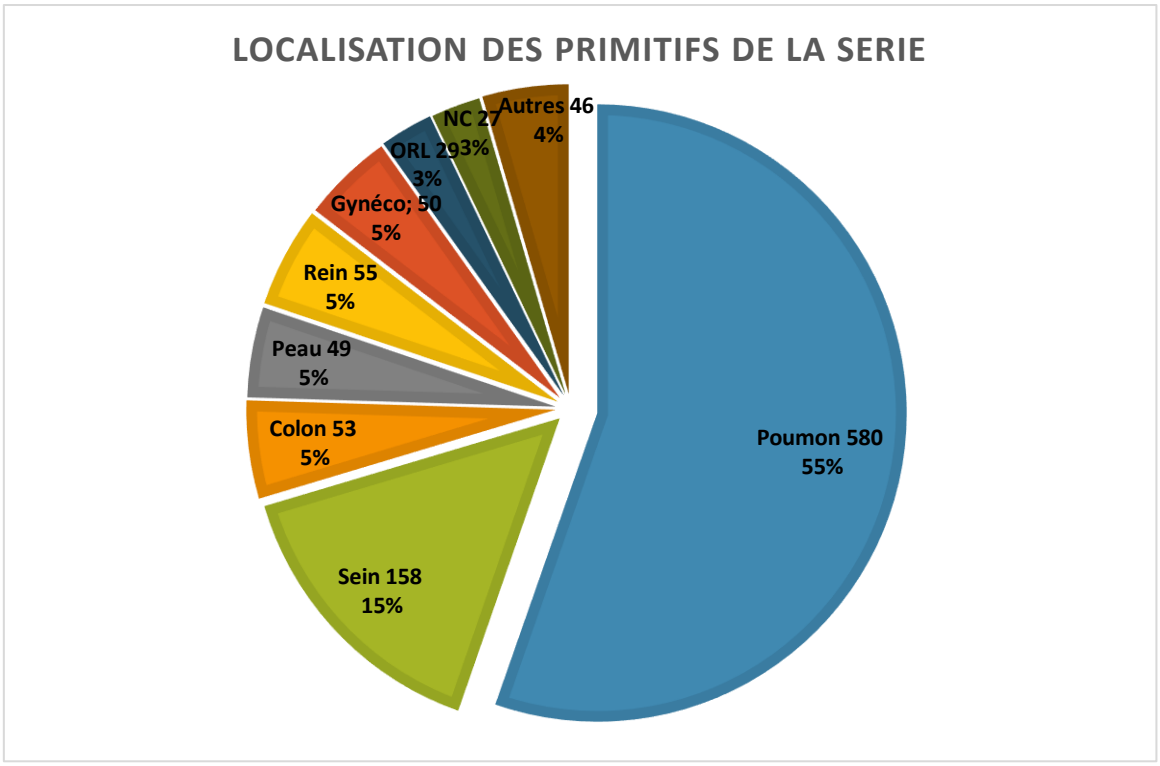
Dans le groupe traité par chirurgie première, il y a 55,5% d'hommes et 44,5% de femmes contre 50,3 % et 49,7% dans le groupe traité par radiothérapie. Les deux groupes sont comparables, il n'y a pas de différence significative en fonction du sexe (p=0,17).

L'âge médian de l'ensemble de la série est de 62 ans, IC = [54,6 ; 69,7]. Celui des patients du groupe traité par chirurgie est de 59 ans, IC = [52,7 ; 66,9] tandis que les patients traités par radiothérapie exclusive sont significativement plus âgés. Leur âge médian est de 63 ans, IC = [55,9 ; 71,3], ($p<0,001$).

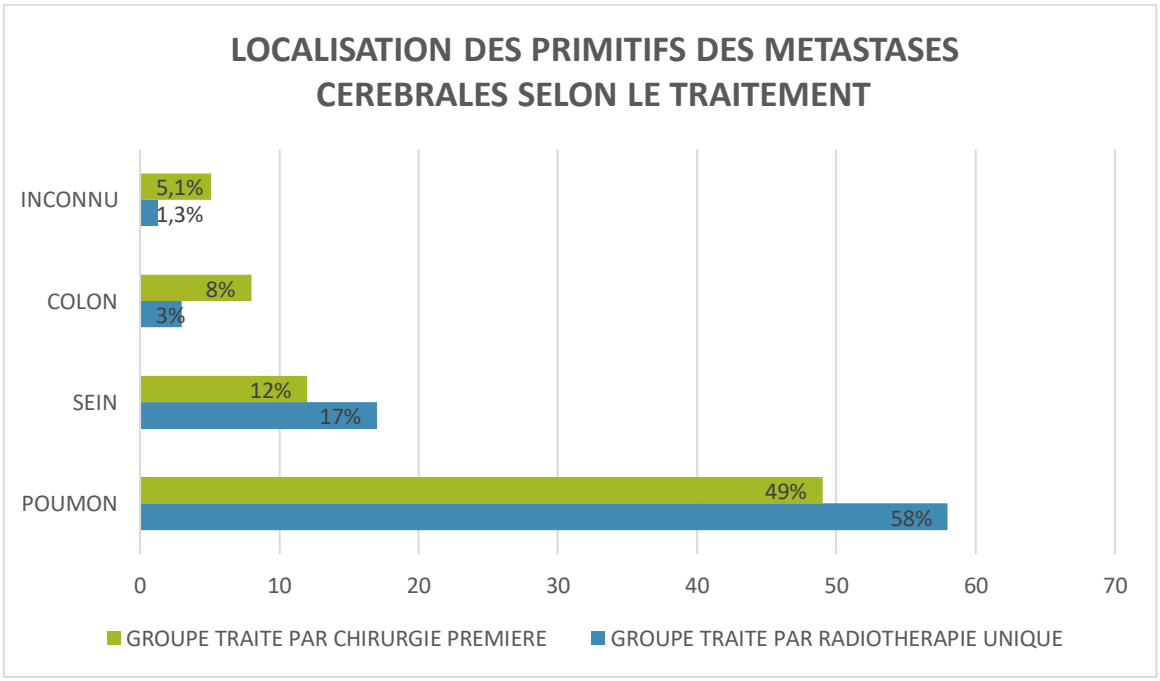
2. Caractéristiques anatomo-cliniques de la série quand on considère le primitif

La série met en évidence qu'une majorité de métastases cérébrales ont une origine pulmonaire. En deuxième vient l'origine mammaire. Suivent les origines coliques, les mélanomes, les origines rénales et les tumeurs gynécologiques basses, en proportion équivalente.

Dans la série nous observons que pour 3% des métastases cérébrales, l'origine reste inconnue.



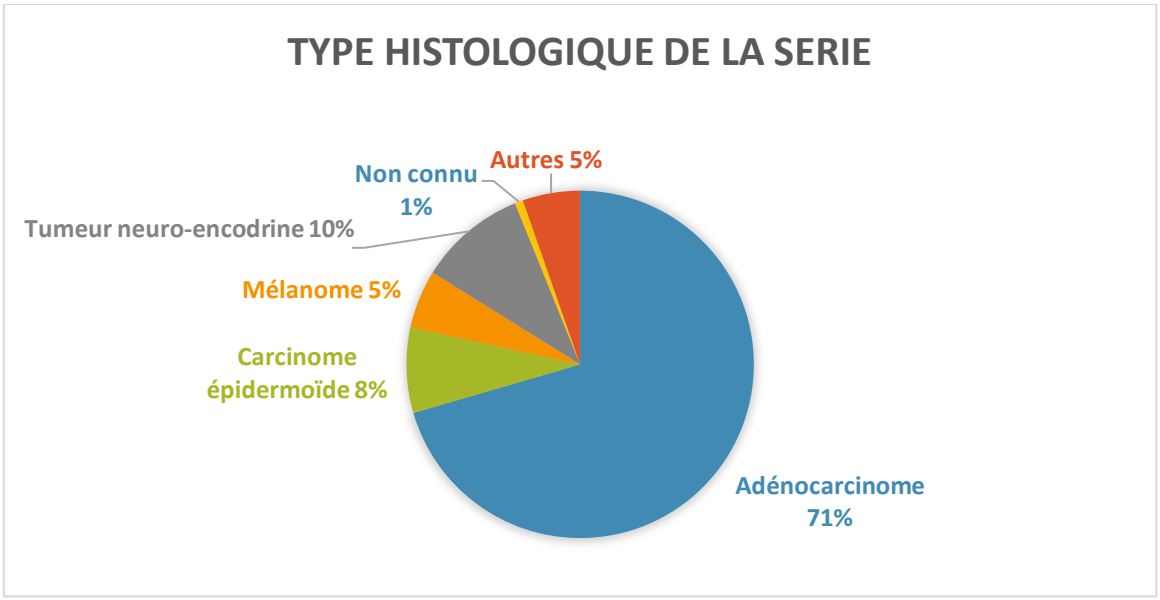
Les groupes traités par radiothérapie exclusive ou chirurgie montrent une répartition de ces origines significativement différente. Dans le groupe traité par radiothérapie exclusive, il y a plus de métastases cérébrales d'origine mammaire (p=0,035) et pulmonaire (p=0,006) que dans le groupe traité par chirurgie première où l'on retrouve plus de métastases cérébrales d'origine colique (p<0,001) et d'origine inconnue (p=0,001).



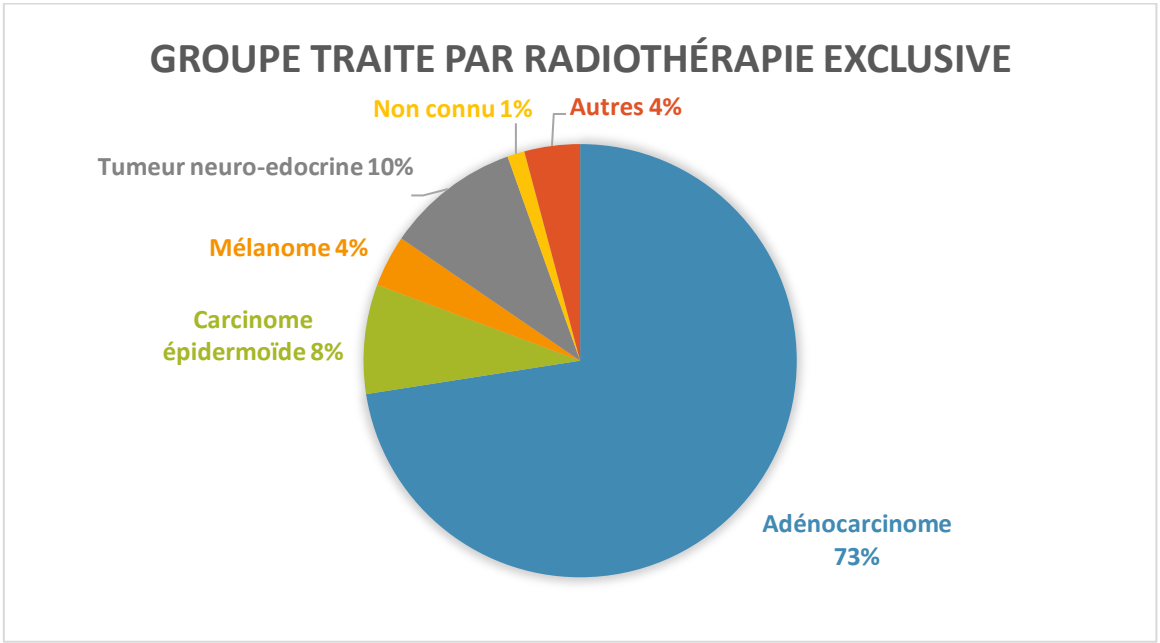
3. Description anatomo-cliniques des métastases cérébrales de la série

3.1. Analyse du type histologique des métastases cérébrales de la série

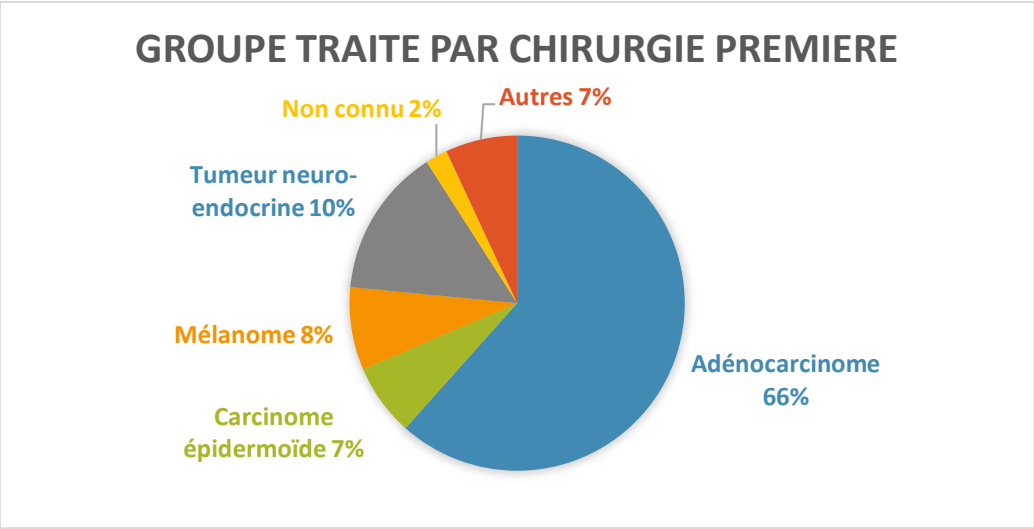
Ce premier graphique correspond à la répartition par type histologique.



Cette répartition est maintenant analysée au sein du groupe traité par radiothérapie exclusive.



Elles sont ici reprises pour les métastases traitées chirurgicalement.



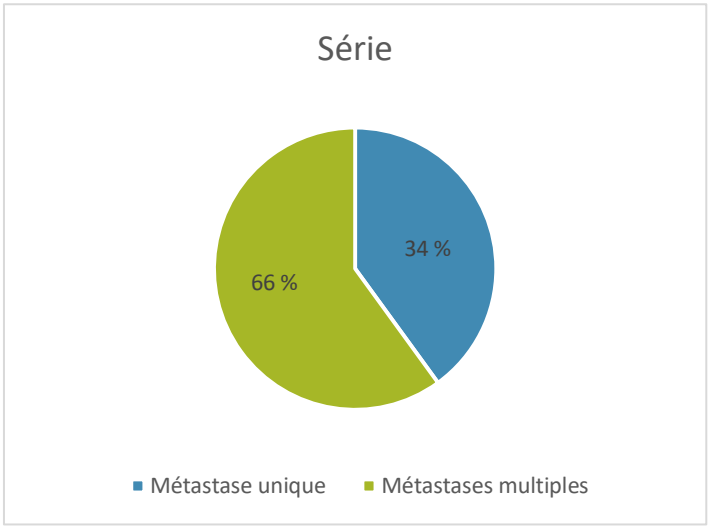
Que l'on analyse l'ensemble de la série ou les deux groupes, suivant leur mode de traitement, la répartition par type histologique, par ordre de fréquence, sont la suivante : les adénocarcinomes puis les tumeurs neuroendocrines, qu'elles soient à petites ou à grandes cellules, puis les carcinomes épidermoïdes et enfin les mélanomes. Le groupe des tumeurs rares comporte des tumeurs des tissus mous, des mésothéliomes, des tumeurs germinales.

Les tumeurs neuroendocrines apparaissent être significativement plus fréquemment traitées par chirurgie que par radiothérapie première, ($p<0,001$).

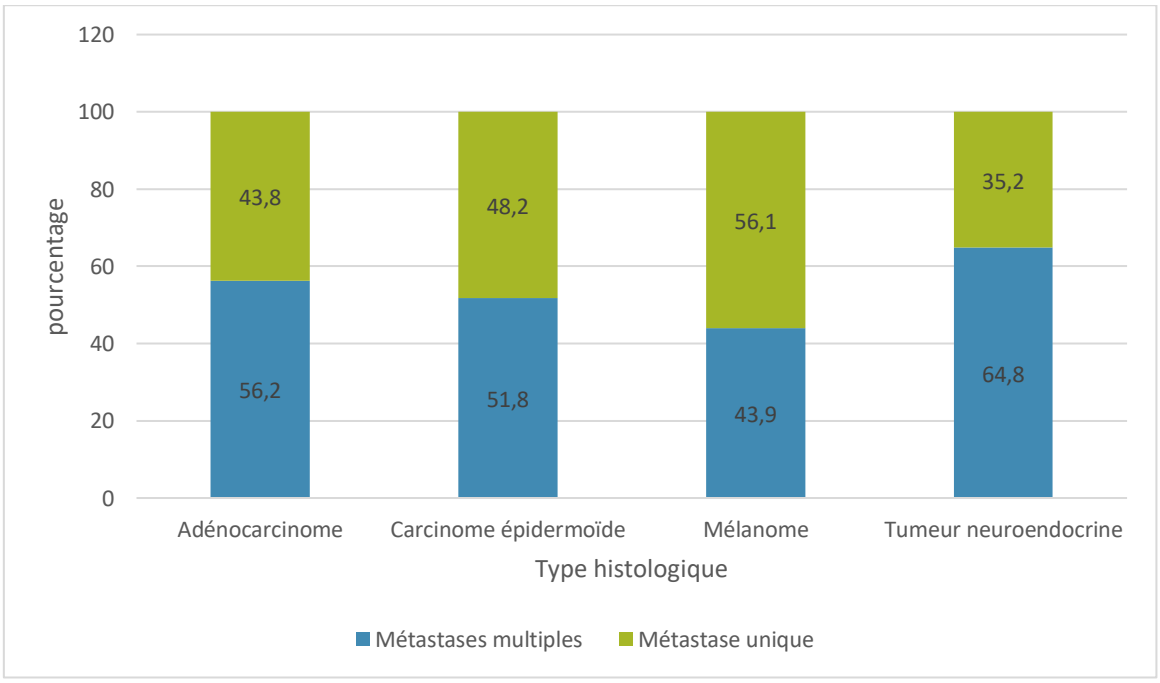
3.2. Caractère unique ou multiple des métastases cérébrales

3.2.1. Analyse de la série

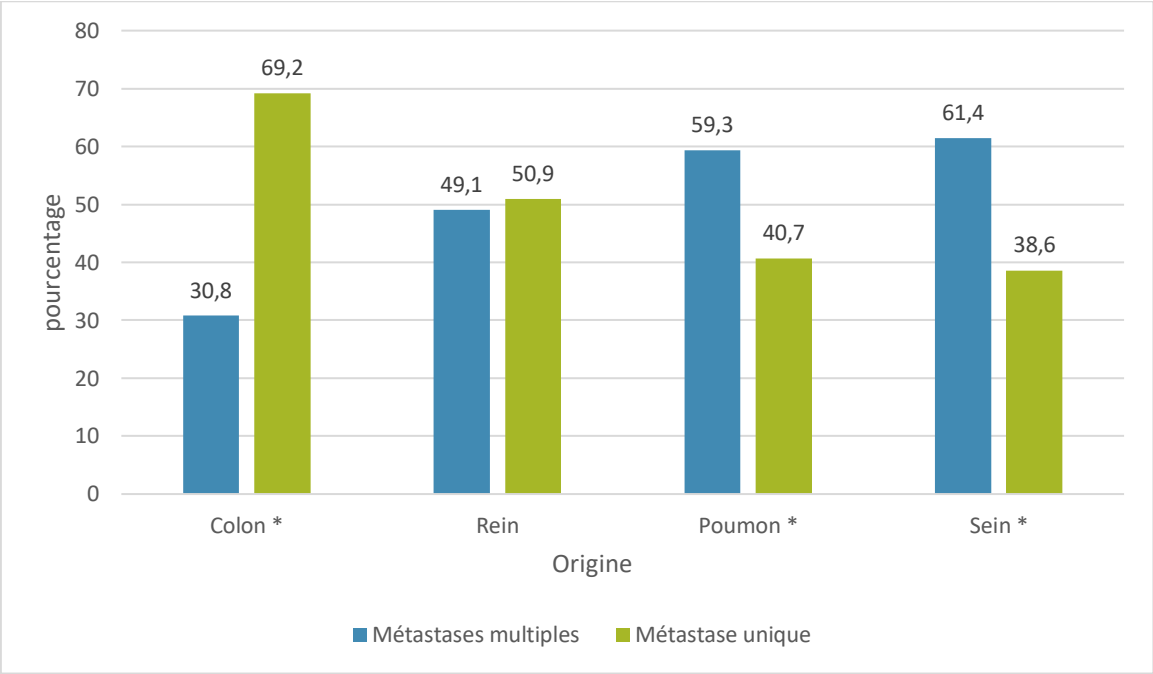
La série contient 34% de métastases cérébrales se présentant cliniquement sous une forme unique et 66% sont sous forme multiples au moment du diagnostic.



Si on considère le type histologique, plus de la moitié des adénocarcinomes, des carcinomes épidermoïdes et des mélanomes est diagnostiquée au stade de métastases multiples. Il n'y a pas de différence significative entre les types histologiques quant à leur caractère unique ou multiple.



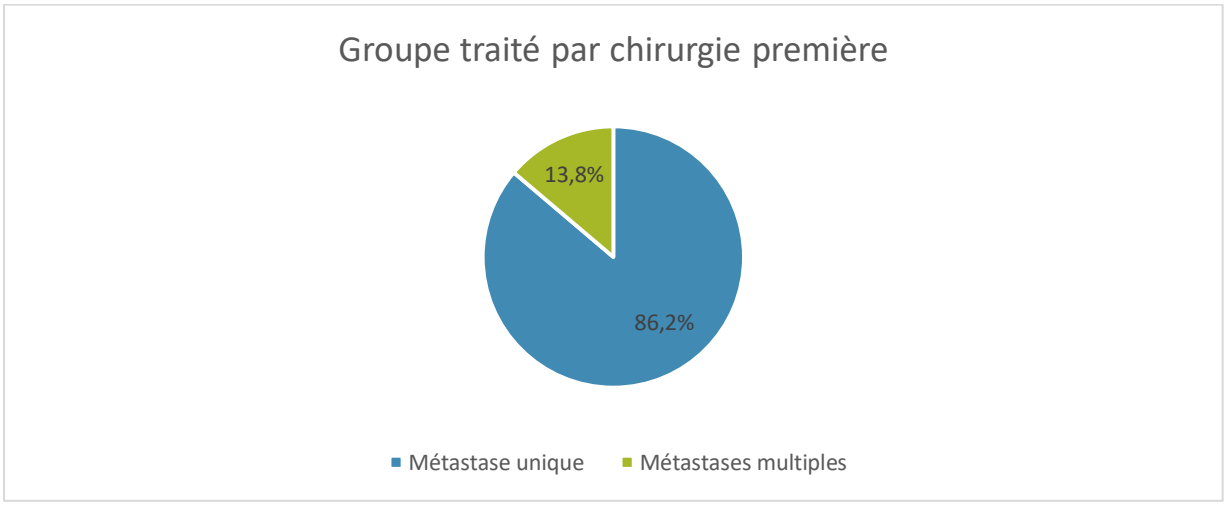
Si on se penche sur l'origine de ces métastases, les tumeurs coliques donnent significativement plus de métastase cérébrale unique (p=0,002). Les métastases cérébrales du sein et du poumon sont significativement plus souvent multiples (p=0,001).



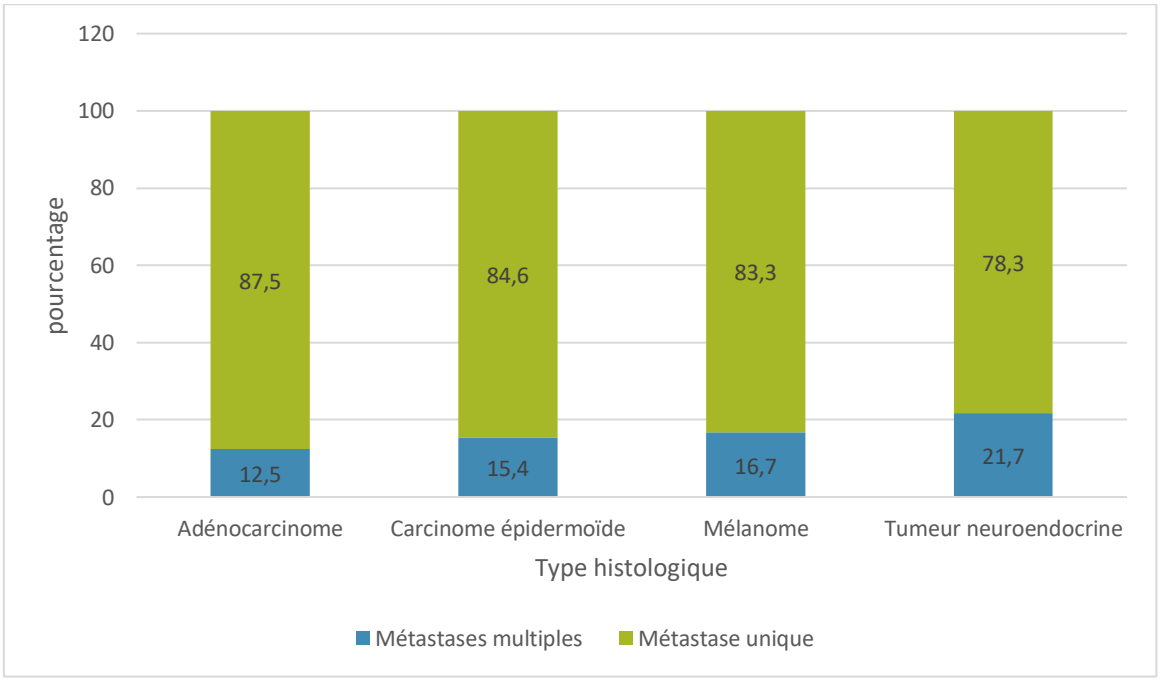
D'un point de vue moléculaire, les adénocarcinomes pulmonaires sont poly-métastatiques dans plus de 50% des cas et ceci quel que soit le statut mutationnel. En revanche, les métastases cérébrales d'adénocarcinome d'origine pulmonaire avec une mutation du gène *EGFR* sont significativement plus souvent multiples (94,7%) par rapport à celles qui ont une mutation du gène *KRAS* (62,5%) et à celles qui sont non mutées (59,41%), (p<0,001).

3.2.2. Analyse du groupe traité par chirurgie

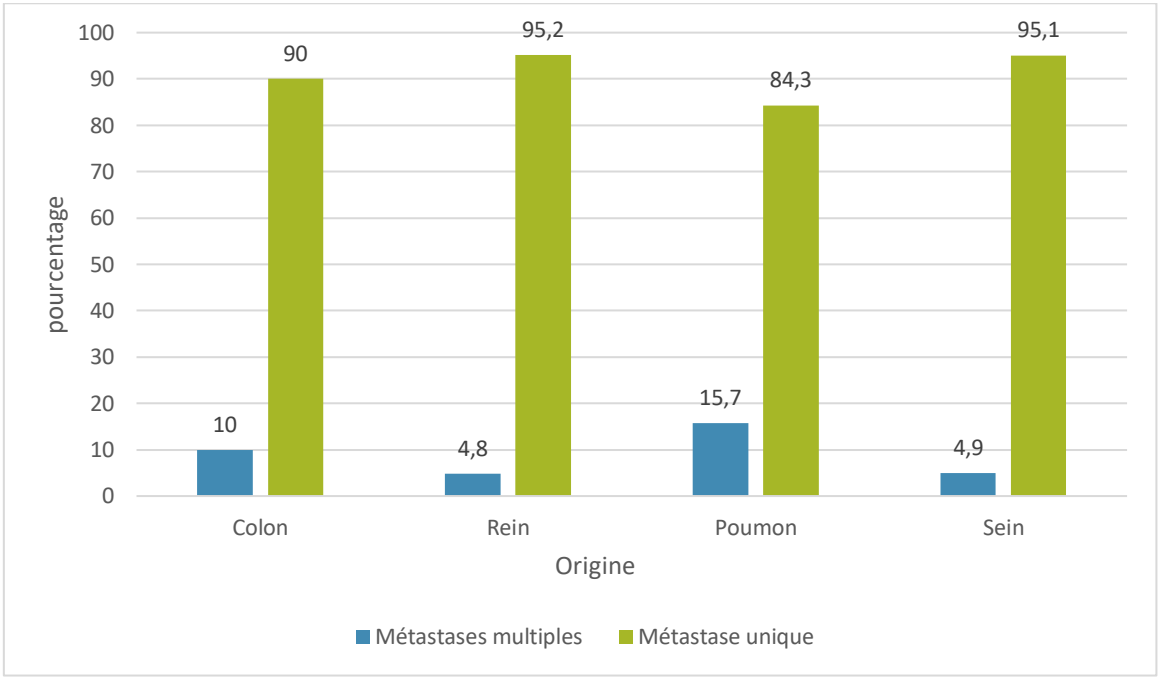
Dans le groupe traité dans un premier temps chirurgicalement, les métastases cérébrales sont le plus souvent unique.



Ce caractère unique s'observe indépendamment du type histologique.

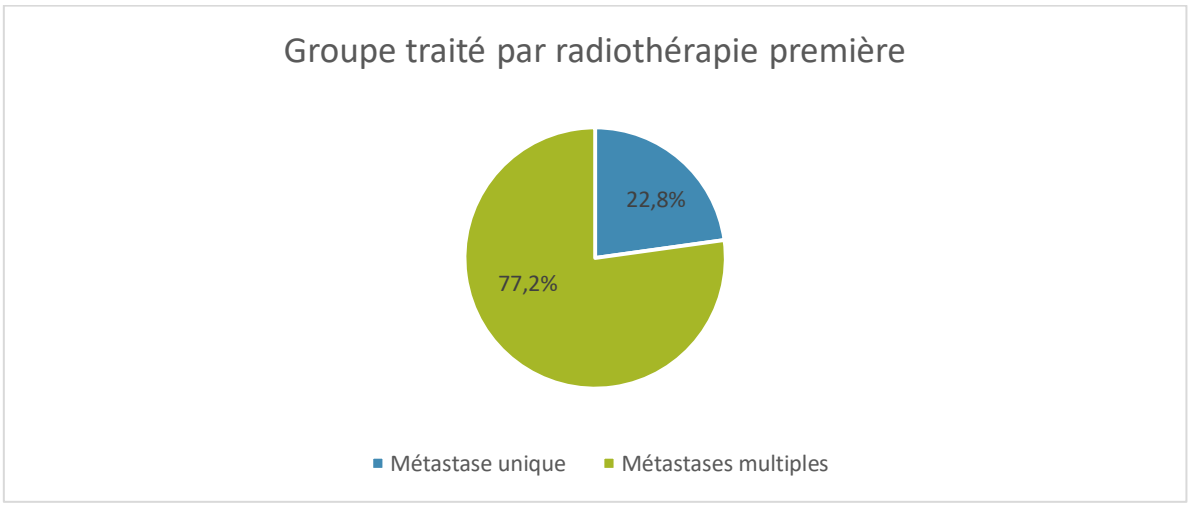


Il en va de même si on considère l'origine de la lésion. Les patients de ce groupe ont des métastases cérébrales d'origine : pulmonaire, mammaire, colique et rénale qui ont la particularité d'être en grande majorité unique.

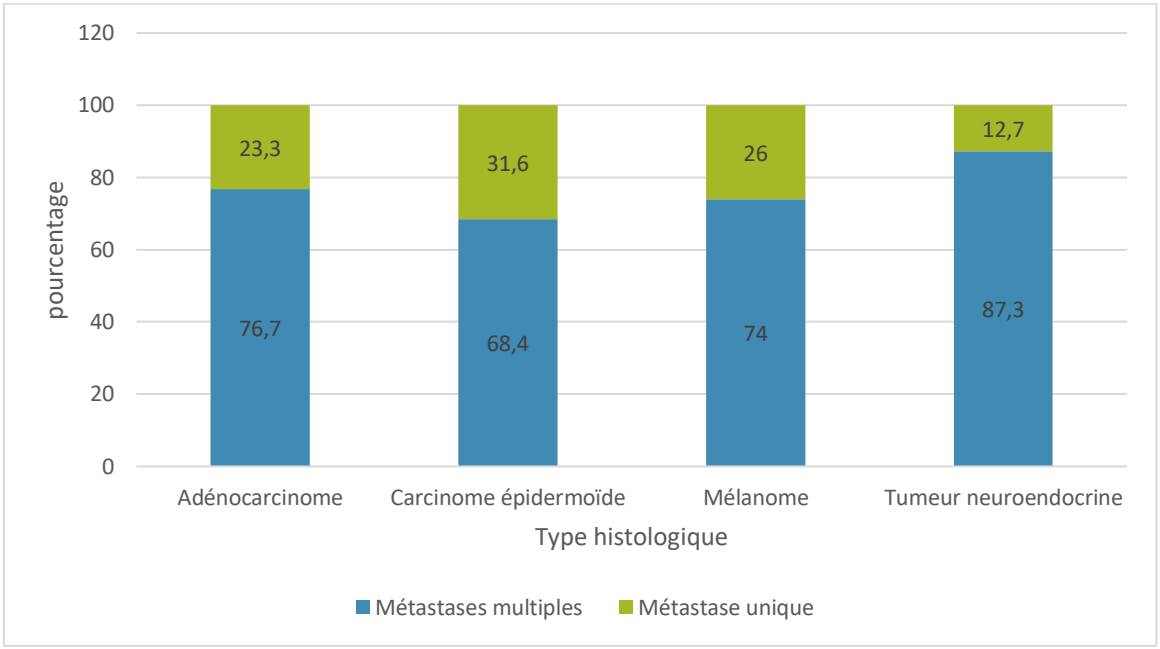


3.2.3. Analyse du groupe traité par radiothérapie unique

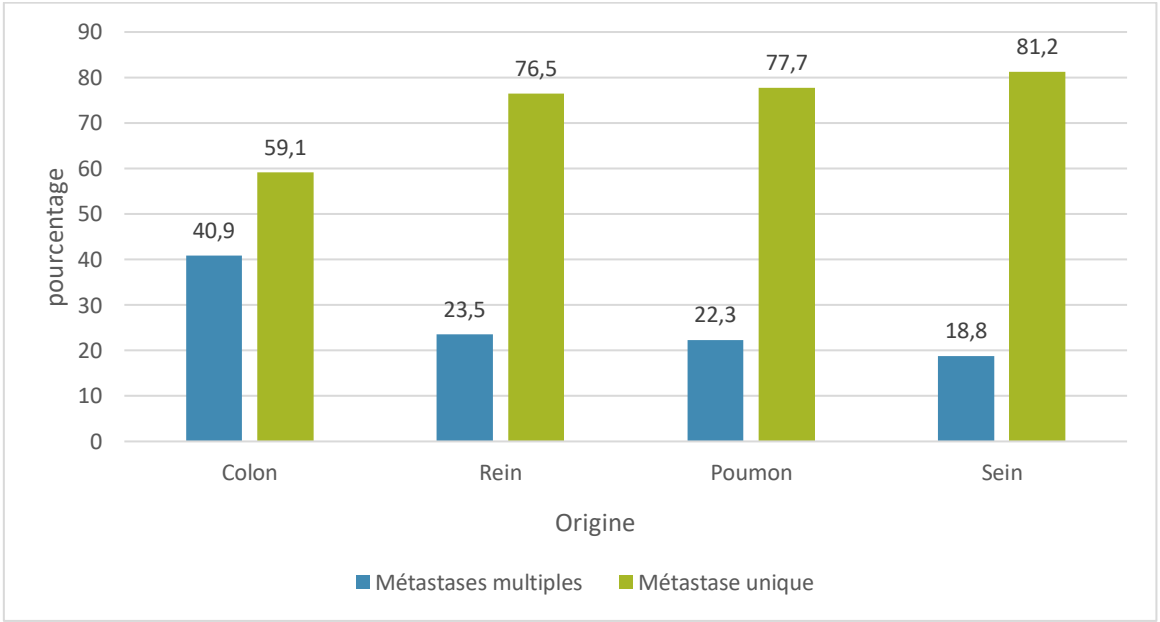
Dans le groupe des patients traités par radiothérapie unique, les trois quarts d'entre eux ont des métastases cérébrales multiples.



Elles correspondent en majorité à des adénocarcinomes, des carcinomes épidermoïdes, des mélanomes et des tumeurs neuroendocrines sans qu'un type histologique dominent.



L'origine de ces métastases cérébrales qui sont le plus souvent multiples sont colique, rénale, pulmonaire, et mammaire. Il n'y a pas d'origine prédominante.



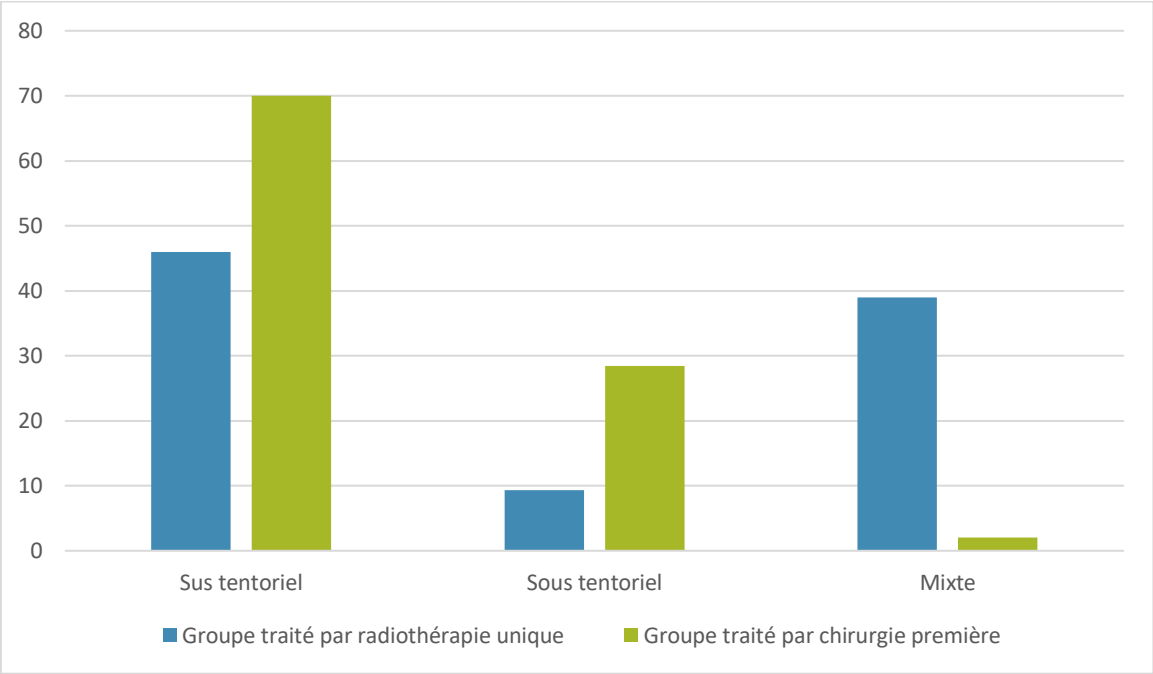
3.2.4. Analyse comparative des deux prises en charge thérapeutiques

Il existe une différence significative entre les deux groupes (p<0,001). En effet, la majorité des patients qui ont bénéficié d'une chirurgie première ont une métastase cérébrale unique alors que les trois quarts des patients traités par radiothérapie simple ont des métastases cérébrales multiples.

3.3. Analyse de la localisation neuro-anatomique de la série

Qu'elles soient uniques ou multiples, 46% des métastases cérébrales traitées par radiothérapie première sont situées à l'étage sus-tentoriel, 9,3% à l'étage sous-tentoriel et 39% sont dites « mixtes », survenant dans les deux localisations. Pour 5% des métastases cérébrales traitées par radiothérapie unique, la localisation n'était pas répertoriée dans le dossier médical.

Dans le groupe traité par chirurgie première, la localisation neuro-anatomique est connue pour toutes les lésions. 69,6% d'entre elles sont localisées à l'étage sus-tentoriel, 28,4% en sous-tentoriel et seulement 2% d'entre elles sont mixtes.



La localisation des métastases cérébrales est significativement différente entre les deux groupes,

(p<0,001). Quand elles sont opérées, elles sont le plus souvent à l'étage-sus tentoriel et sont rarement mixtes. Alors que dans le groupe des patients traités par radiothérapie unique, plus d'un tiers des métastases cérébrales sont d'emblée localisées à l'étage sus et-sous tentoriel.

4. Caractéristiques moléculaires de la série

Au total, dans la série nous avons répertorié 510 données moléculaires sur les tumeurs primitives ou les métastases cérébrales.

Les marqueurs théranostiques recherchés, recommandés par l'INCA, sont les suivants (26) :

- La recherche de mutation du gène *BRAF* pour les métastases de mélanome
- La recherche de mutation des gènes *KRAS* et *NRAS* pour les métastases des adénocarcinomes du colon
- La recherche des mutations des gènes *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* et *Her2* pour les métastases des adénocarcinomes du poumon, ainsi que les recherches de translocation des gènes *ALK* et *ROS1*
- La recherche d'une amplification du gène *HER2* pour les métastases du cancer du sein

Dans le groupe traité par radiothérapie exclusive (n=699), les données moléculaires de la lésion primitive sont connues pour 312 patients (44,6%).

Dans le groupe traité par chirurgie première (n=348), nous connaissons le statut moléculaire de 83 tumeurs primitives (23,8%) et de 115 métastases cérébrales (33%). Dans ce groupe, et pour 23 cas (6,6%), ce statut est connu pour la tumeur primitive et la métastase cérébrale. La majorité des données moléculaires de ces couples intéressent des adénocarcinomes (91%) dont 9 sont d'origine pulmonaire (39%), 11 d'origine mammaire (48%), 1 d'origine colique et 2 mélanomes.

La majorité des couples d'adénocarcinome pulmonaire (primitif et métastase) ont les mêmes anomalies moléculaires avec 3 mutations du gène *KRAS*, un réarrangement de *ALK* et 4 sont non mutés. Pour un couple, le statut mutationnel est différent entre la tumeur primitive et la métastase cérébrale, la mutation du gène *KRAS* n'est pas retrouvée dans la métastase.

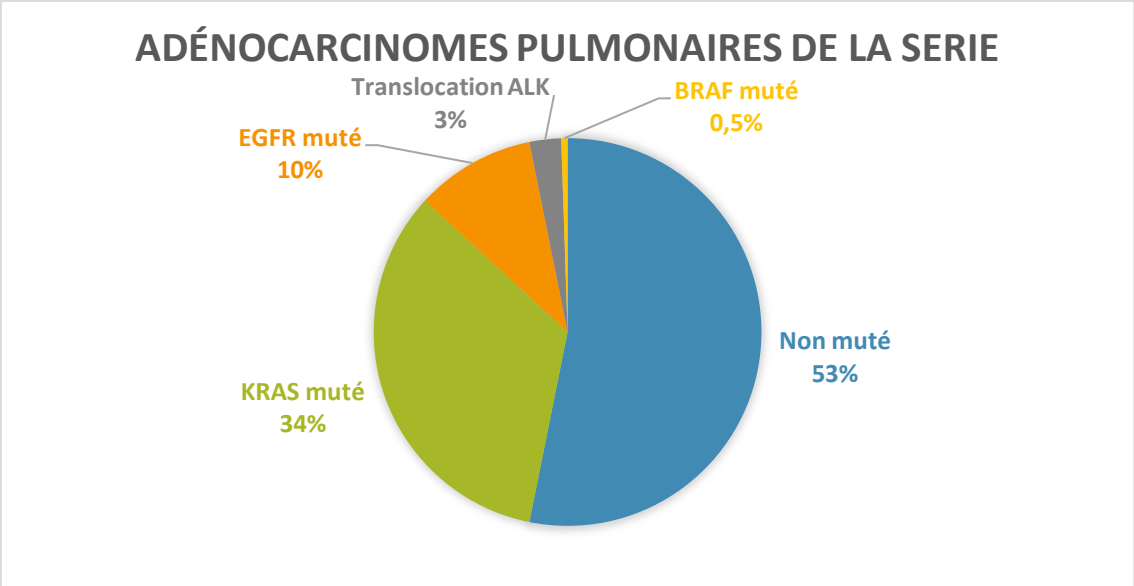
Les deux couples de mélanomes analysés n'ont pas de mutation du gène *BRAF*.

La plupart des couples de tumeur d'origine mammaire ont des anomalies moléculaires comparables. Les deux tiers ont une amplification du gène *HER2* et 4 sont non amplifiés. Une métastase cérébrale a un statut moléculaire discordant avec la tumeur primitive, présentant une amplification du gène *HER2* alors que celle-ci n'avait pas était retrouvée dans la tumeur primitive.

4.1. Caractéristique moléculaire de la série suivant le type histologique et son origine

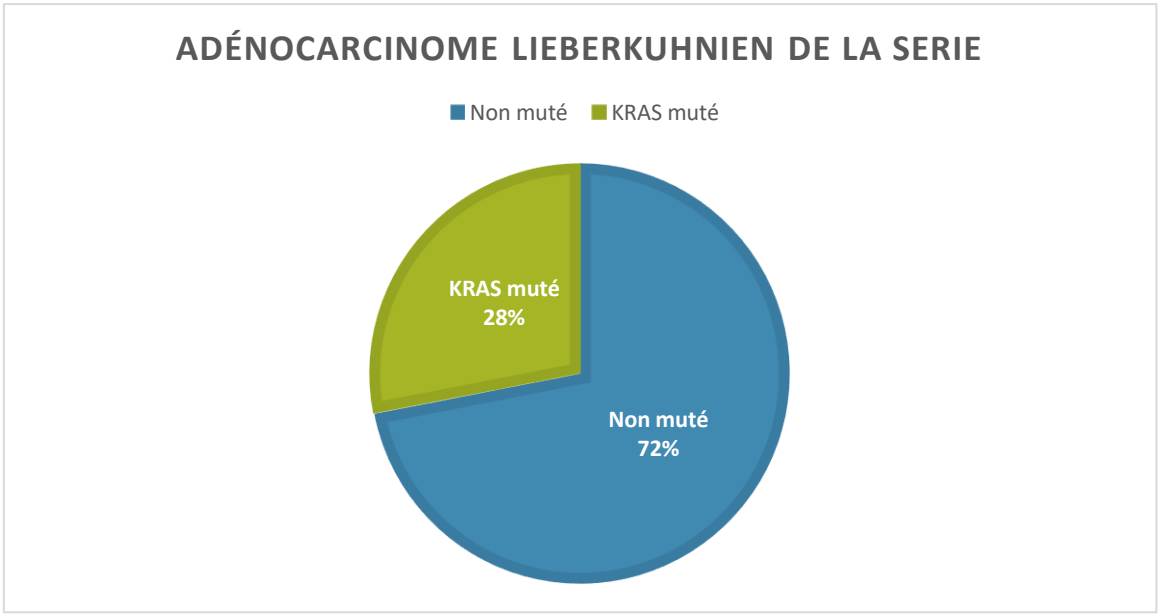
4.1.1. Adénocarcinome pulmonaire :

Sur l'ensemble des données moléculaires (n=503), il y a une majorité d'adénocarcinome d'origine pulmonaire. Plus de la moitié de ces tumeurs, qu'elles soient primitives ou secondaires, ne montrent pas d'anomalies moléculaires et sont dites « non mutées » pour les marqueurs théranostiques recherchés. Parmi celles qui présentent une mutation c'est la mutation du gène *KRAS* qui est la plus représentée, suivie de la mutation du gène *EGFR*. La translocation de *ALK* et la mutation *BRAF* sont très rares.



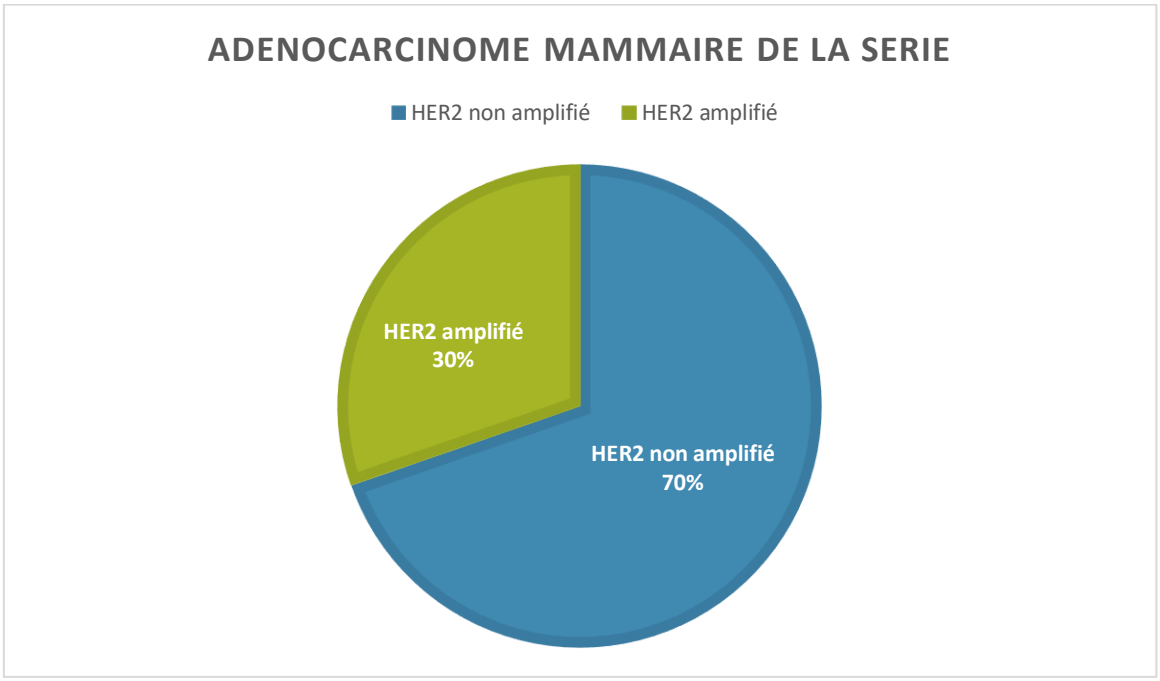
4.1.2. Adénocarcinome d'origine colique :

Dans la série, nous observons 25 adénocarcinomes Lieberkühniens avec des données moléculaires. Un tiers de ces tumeurs sont mutées pour le gène *KRAS*, les autres sont dites « non mutées ». Il n'a pas été observé d'anomalie du gène *NRAS*. Il n'y a pas de différence significative quant à leur répartition unique ou multiple en fonction de leur résultats moléculaires. La majorité des métastases cérébrales d'origine colique sont unique, qu'elle soit mutée (70,6%) ou non (62,5%).



4.1.3. Adénocarcinome d'origine mammaire :

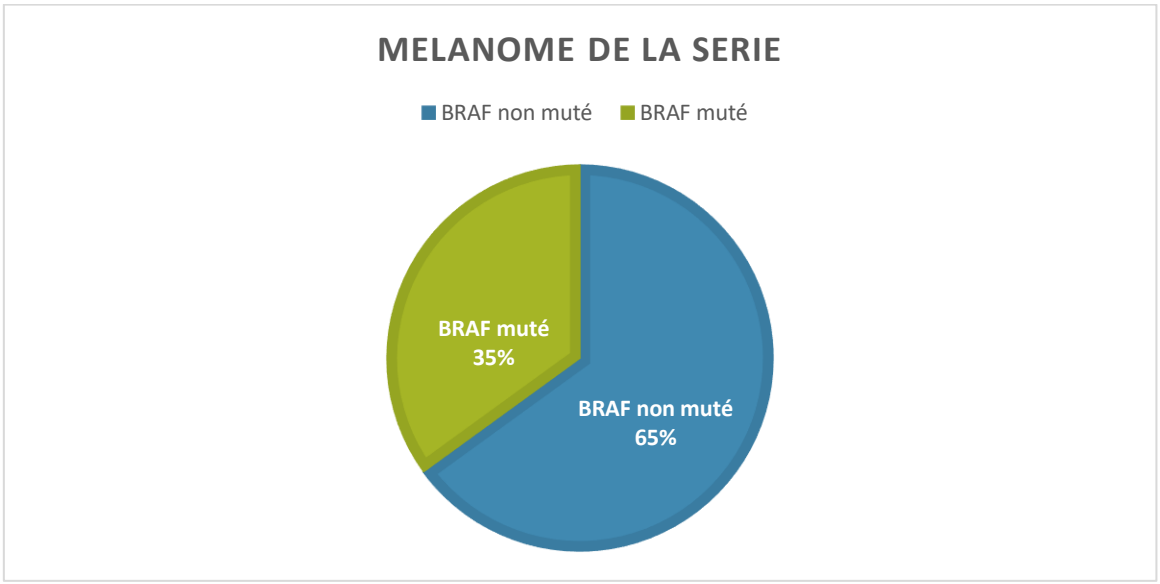
Dans la série, nous reportons 122 adénocarcinomes d'origine mammaire avec des données moléculaires. La majorité de ces tumeurs n'ont pas d'amplification du gène *HER2*.



Ce statut mutationnel n'impacte pas sur le caractère unique ou multiple de la métastase cérébrale, dans deux tiers des cas, elles sont poly-métastatiques.

4.1.4. Mélanome :

Vingt mélanomes avec des données moléculaires sont retrouvées dans l'ensemble de la série. Un tiers de ces tumeurs ont une mutation du gène *BRAF*.



Il n'y a pas de différence significative sur leur caractère unique ou multiple en fonction de leur statut mutationnel.

4.2. Caractéristiques moléculaires de la série et dans le groupe traité par radiothérapie

Les patients traités par radiothérapie exclusive ont une majorité de tumeurs primitives sans anomalie moléculaire détectée. Dans les cas avec une mutation, celle qui est la plus représentée est une mutation du gène *KRAS*, suivie d'une mutation du gène *EGFR.*

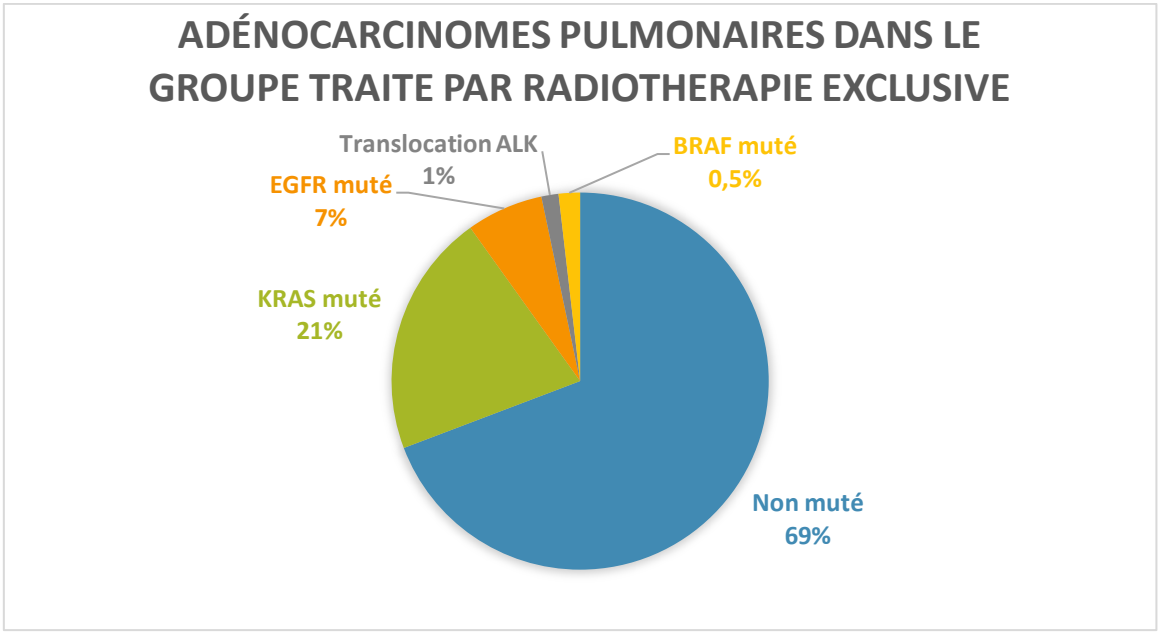
Parmi les mutations du gène *KRAS*, leur répartition est la suivante :

- 21 *KRAS* G12C
- 11 *KRAS* G12D
- 11 *KRAS* G12A
- 7 *KRAS* G12V

- 3 *KRAS* G12S
- 3 *KRAS* G12R
- 1 *KRAS* G13D

4.2.1. Adénocarcinome pulmonaire :

Dans le groupe des patients traités par radiothérapie exclusive, on observe 168 adénocarcinomes pulmonaires primitifs avec des données moléculaires.

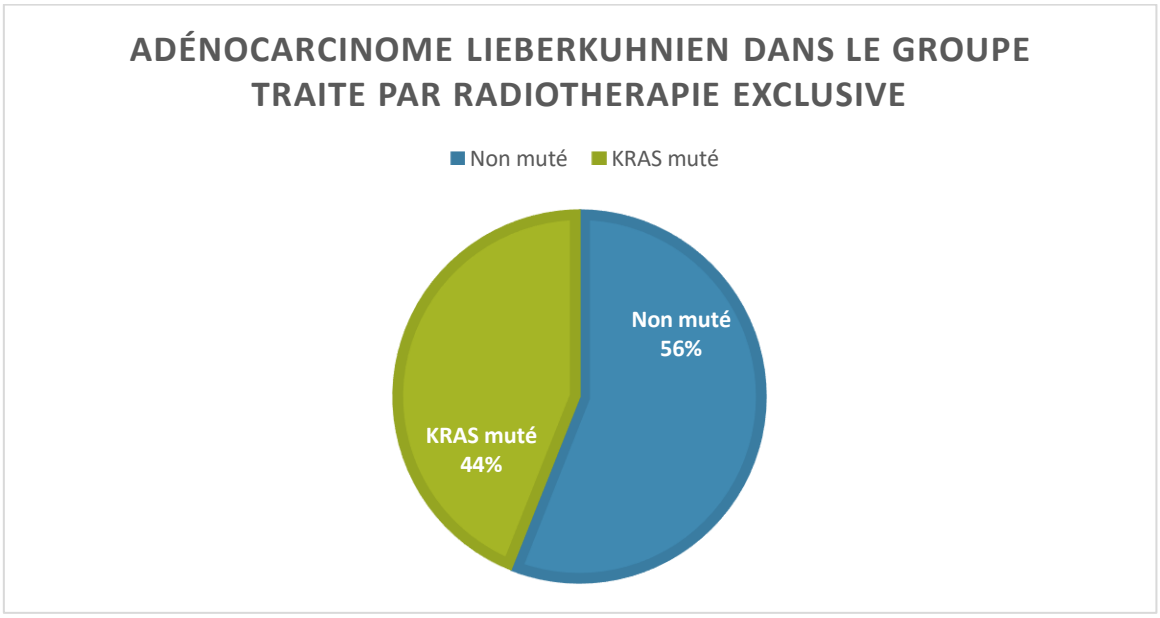


Les mutations du gène *EGFR* sont réparties de la façon suivante :

- 9 mutations L858R sur l'exon 21 du gène *EGFR*
-7 délétions de l'exon 19 du gène *EGFR*
-2 mutations G719S sur l'exon 18 du gène *EGFR*

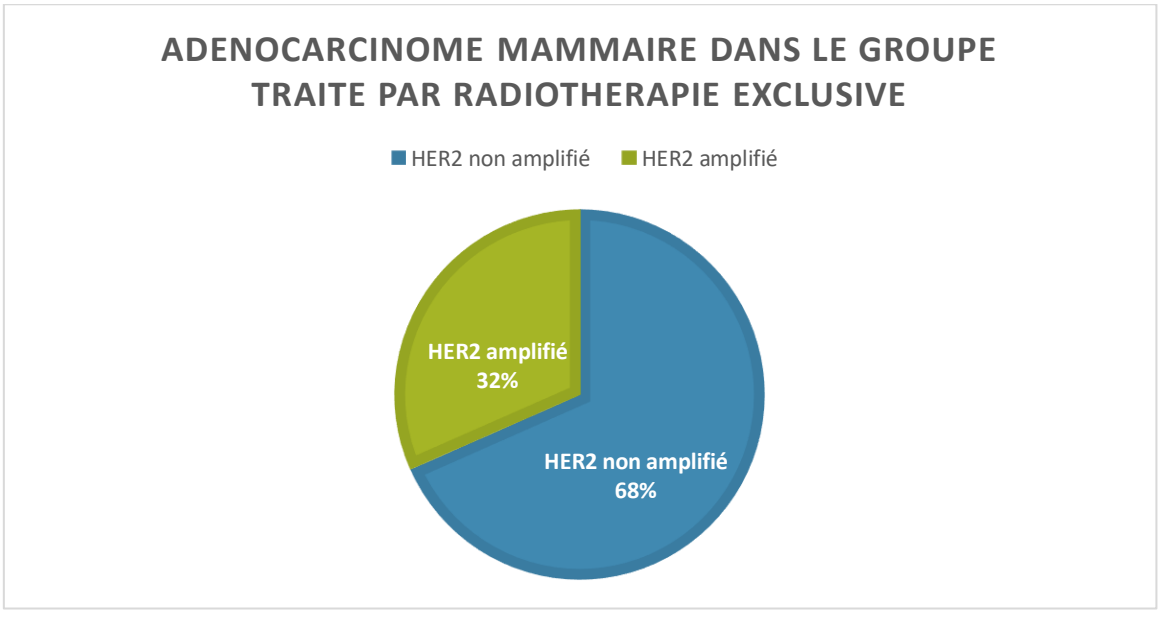
4.2.2. Adénocarcinome Lieberkühnien :

Dans le groupe des métastases cérébrales traitées par radiothérapie exclusive, le statut du gène *KRAS* est disponible pour 9 adénocarcinomes Lieberkühniens primitifs : 4 d'entre eux sont mutés (44%).



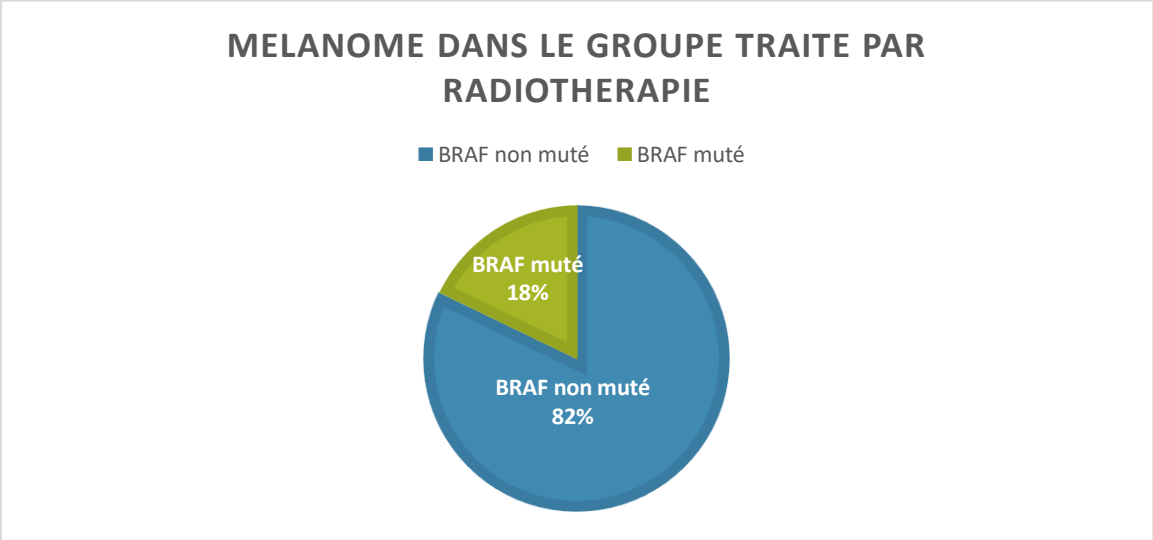
4.2.3. Adénocarcinome d'origine mammaire :

Cent sept cancers mammaires primitifs du groupe de patients traités par radiothérapie exclusive ont un statut du gène *HER2*. Deux tiers de ces tumeurs primitives sont non amplifiés pour le gène *HER2*, un tiers d'entre elles ont une amplification d'*HER2*. Pour un seul cas le résultat est dit « équivoque ».



4.2.4. Mélanome :

Pour 18 mélanomes du groupe traité par radiothérapie exclusive, le statut moléculaire du gène *BRAF* est connu. Un cinquième seulement de ces tumeurs primitives ont une mutation de *BRAF*.

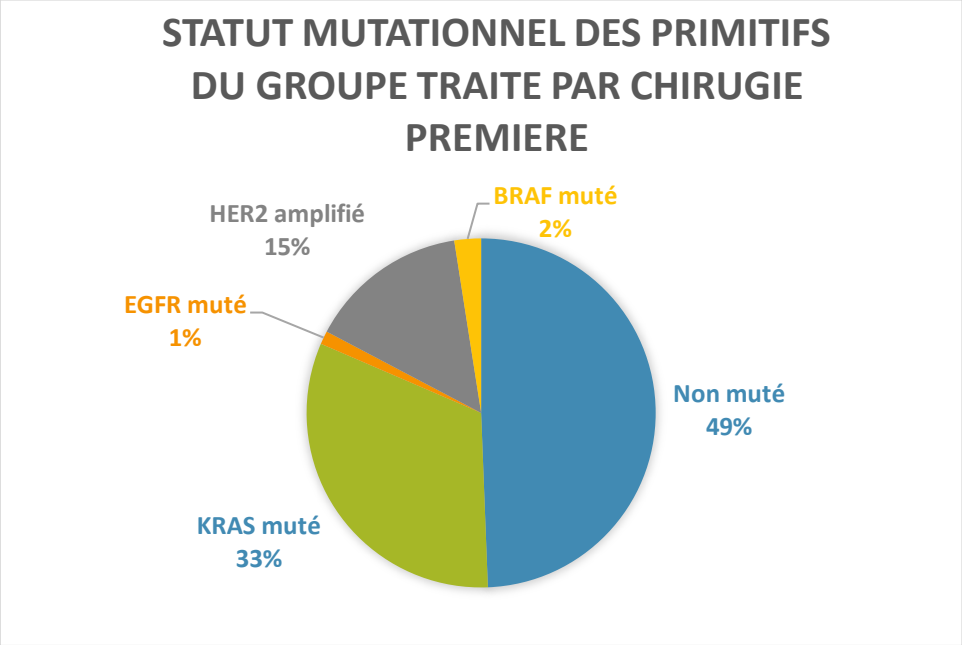


4.3. Caractéristiques moléculaires de la série et dans le groupe traité par chirurgie première

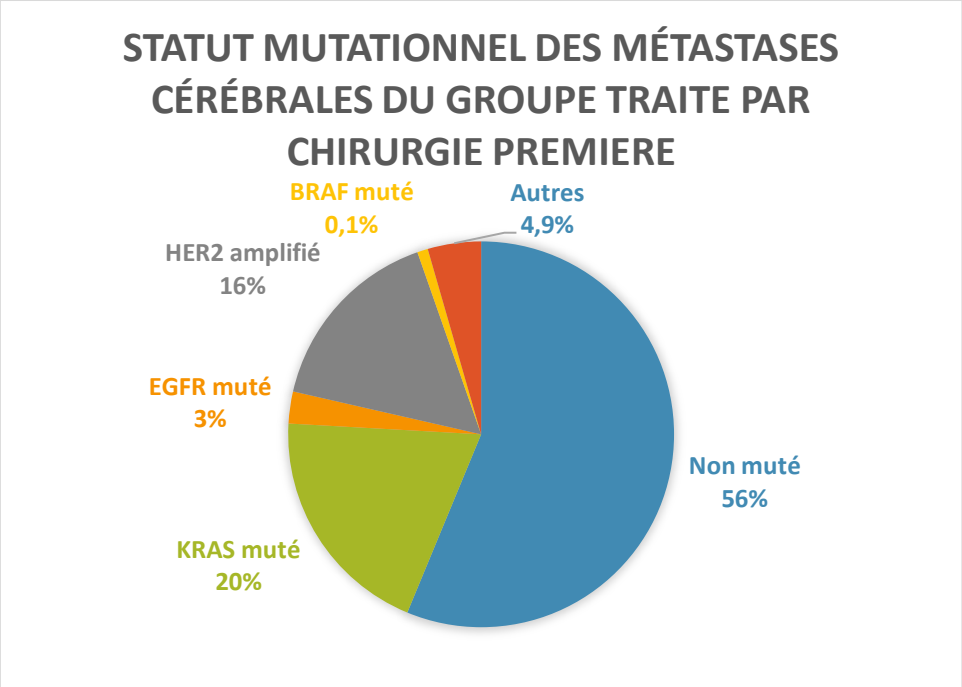
La moitié des tumeurs primitives (n=83) et des métastases cérébrales (n=115) du groupe traité par chirurgie est non mutée. La mutation la plus représentée est une mutation du gène *KRAS* avec la répartition suivante :

	Tumeur primitive	**Métastase cérébrale**
KRAS G12S	4	1
KRAS G12R	0	0
KRAS G12C	9	11
KRAS G12D	1	2
KRAS G12A	0	4
KRAS G12V	4	2
KRAS G13D	7	2

Le statut mutationnel des marqueurs théranostiques recherchés dans l'ensemble des tumeurs primitives du groupe traité par chirurgie première se répartit de la façon suivante.

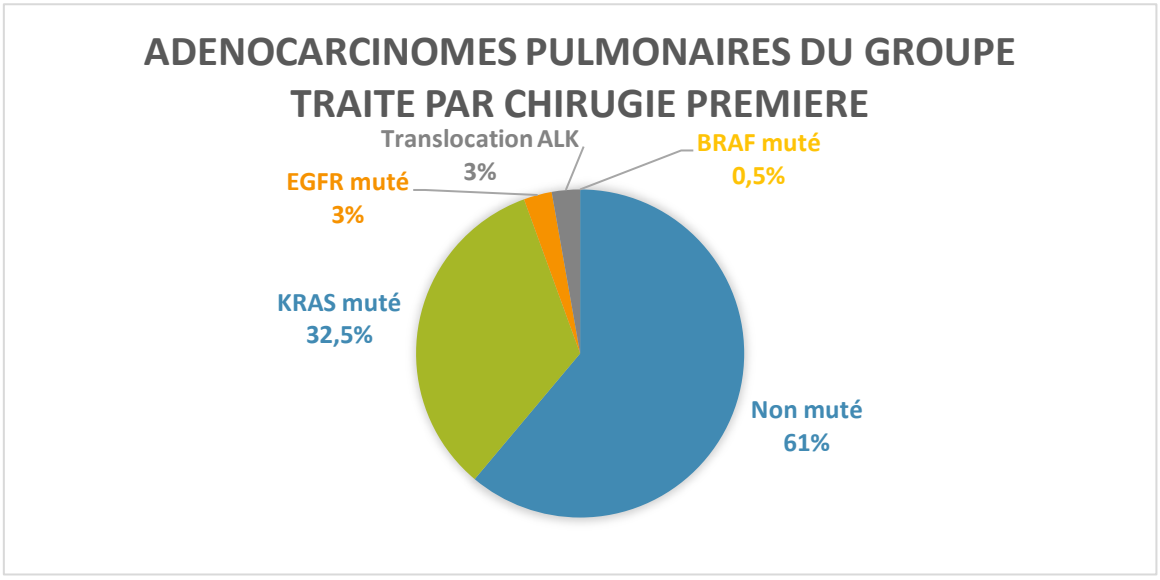


Cette répartition est faite de la façon suivante pour les métastases cérébrales de ce groupe.



4.3.1. Adénocarcinome pulmonaire :

La majorité des adénocarcinomes pulmonaires opérés n'ont pas d'anomalies moléculaires et sont dits « non mutés ». Pour ceux qui ont une anomalie moléculaire, une mutation du gène *KRAS* est le plus souvent retrouvée suivie d'une mutation du gène *EGFR*.



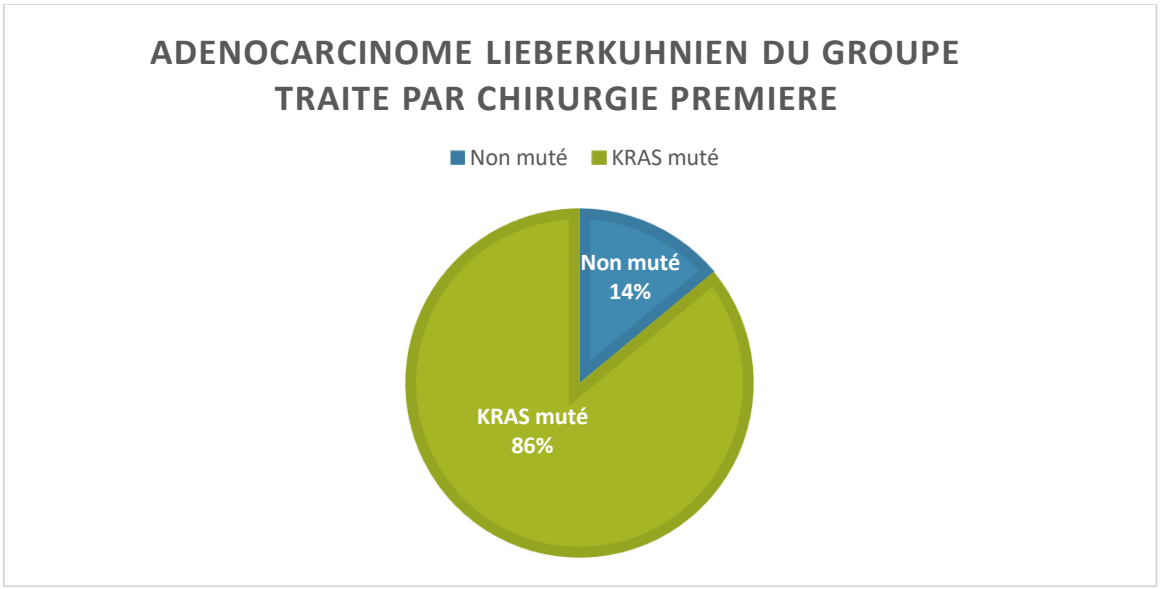
Les mutations du gène *EGFR* sont réparties de cette manière :

- 2 délétions sur l'exon 19
- 1 mutation L858R sur l'exon 21

4.3.2. Adénocarcinome Lieberkühnien :

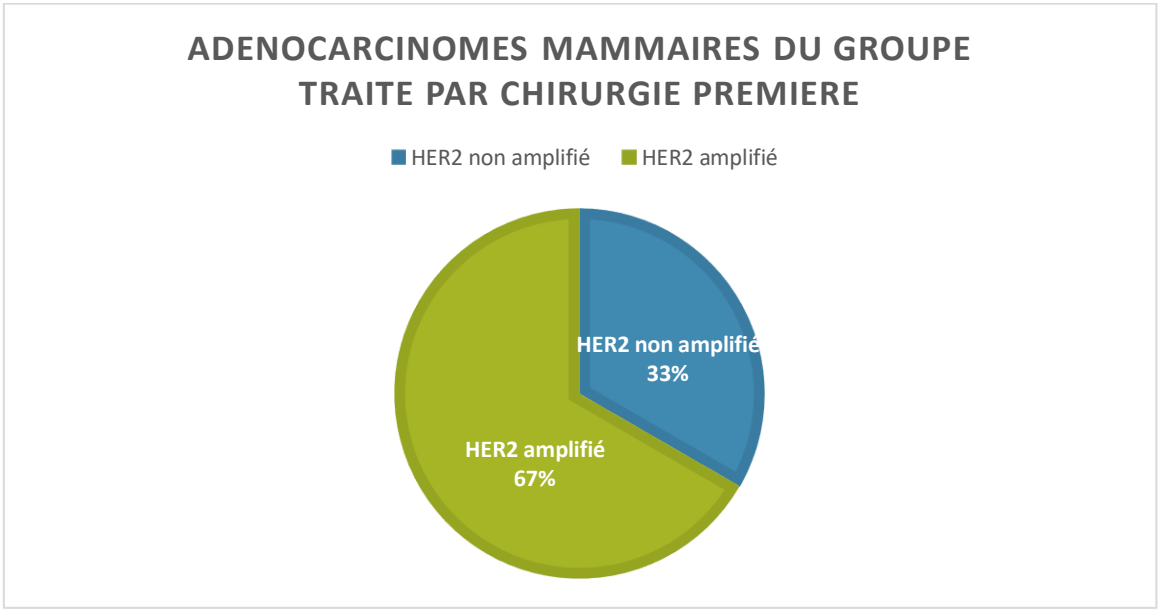
Quatorze patients porteurs de métastases cérébrales d'origine colique ont des données moléculaires.

La majorité de ces tumeurs ont une mutation du gène *KRAS*.



4.3.3. Adénocarcinome mammaire :

La majorité des patientes opérées pour une métastase cérébrale d'un adénocarcinome d'origine mammaire n'ont pas d'amplification du gène *HER2*. Seulement un tiers de ces patientes ont une amplification de ce gène.



4.4. Analyse comparative des caractéristiques moléculaires entre les différentes prises en charge thérapeutiques

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour les mutations des gènes *EGFR*, *KRAS* et *HER2* si on ne considère que l'origine pulmonaire.

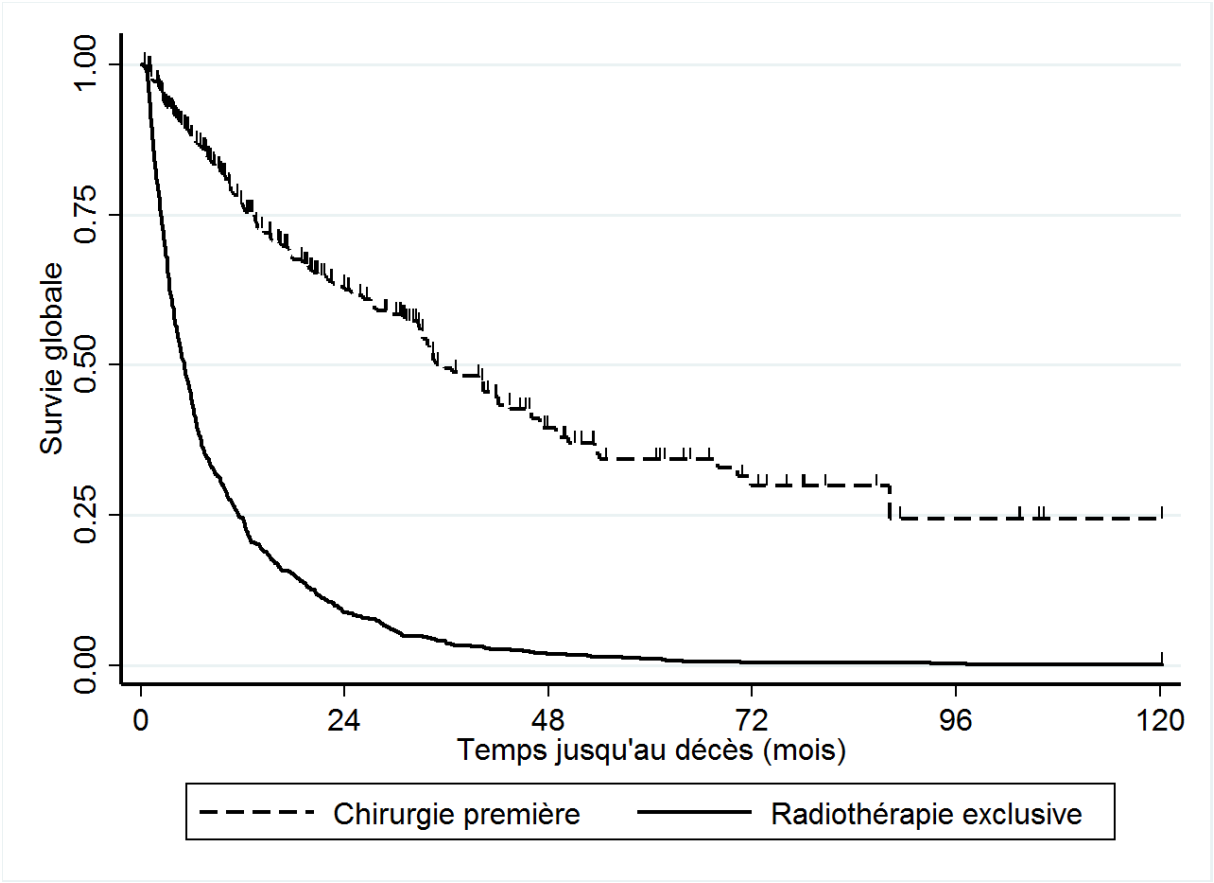
En revanche, dans le groupe traité par chirurgie première, il y a significativement plus de mutation du gène *KRAS* dans les tumeurs d'origine colique que dans le groupe traité par radiothérapie ($p<0,001$).

Dans le groupe traité par radiothérapie exclusive, il y a plus de tumeurs non mutées que dans le groupe traité par chirurgie première ($p=0,01$).

5. Délai de survie de la série

Nous avons défini le délai de survie comme la durée entre la date du diagnostic de la première métastase cérébrale et la date de décès ou celle des dernières nouvelles. Pour la date du diagnostic, on considère la date de début des symptômes neurologiques ou la date de découverte de la métastase à l'imagerie.

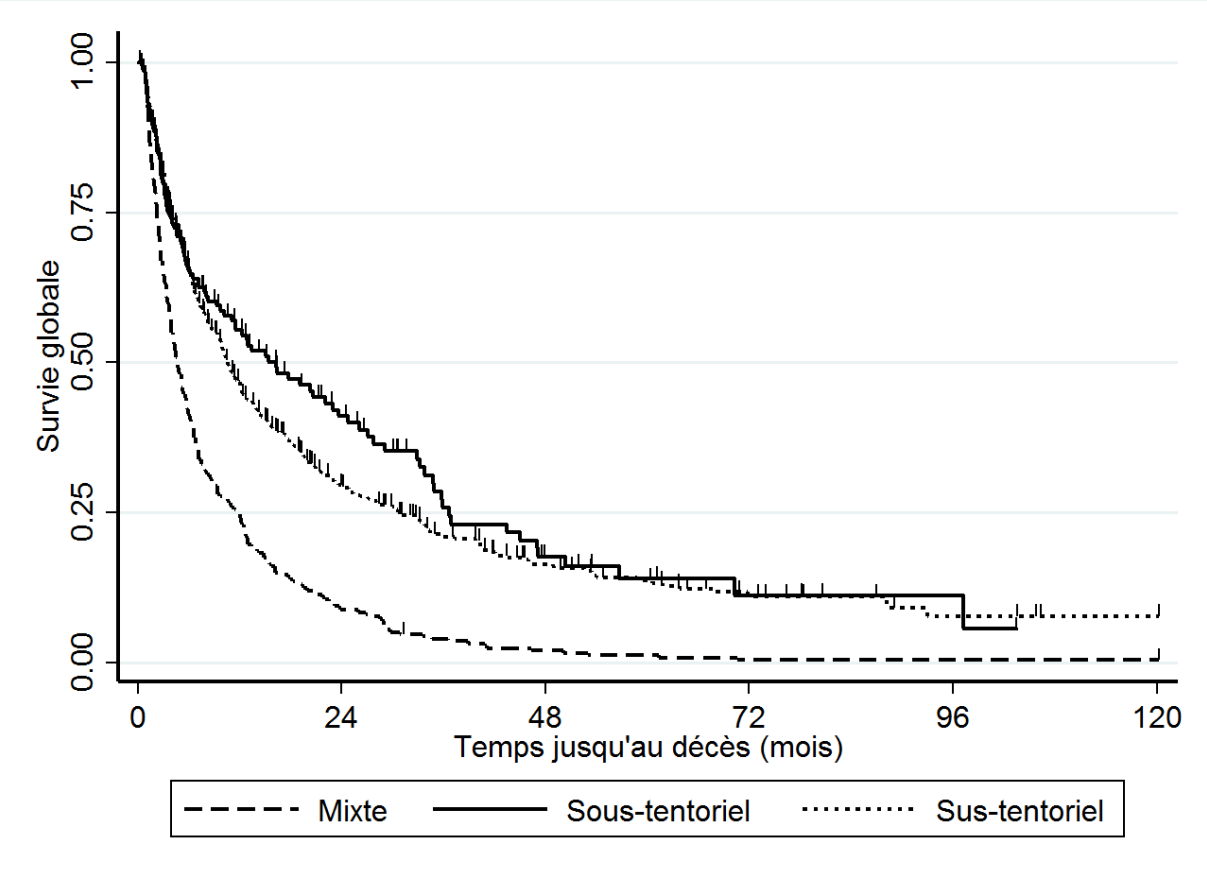
La médiane de survie d'un patient porteur d'une métastase cérébrale est, dans notre série, de 6 mois (IC=[2.6 ; 13.8]). Elle est inférieure à cette médiane globale si le patient a été traité par radiothérapie exclusive puisqu'elle n'atteint alors que 5 mois (IC=[2.4 ; 11.5]). Par contre, elle est supérieure en cas de traitement chirurgical suivi d'une radiothérapie adjuvante puisqu'elle est alors de 15 mois (IC=[5.8 ; 32.6]). Ces différences sont statistiquement significatives, p<0,001.



5.1. Délai de survie en fonction de la localisation neuro-anatomique de la métastase

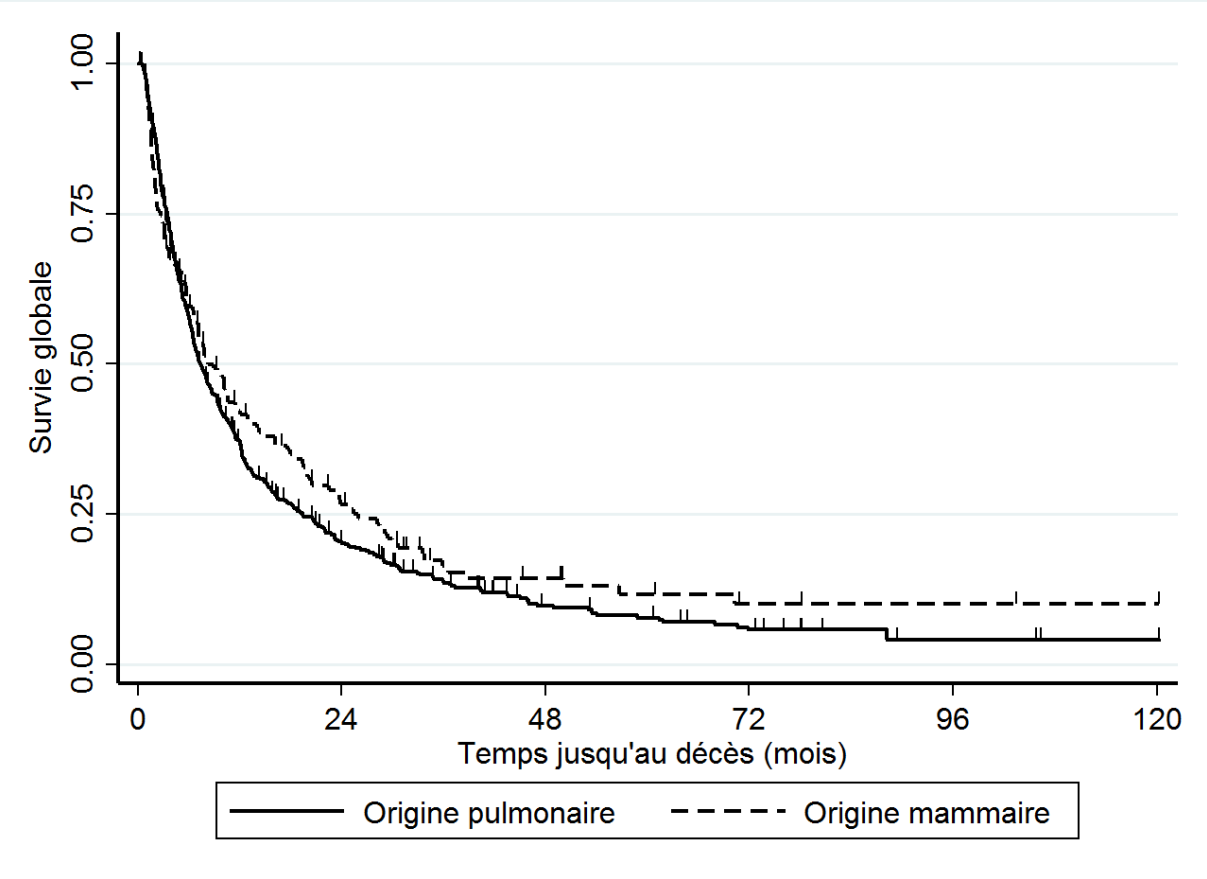
Dans l'ensemble de la série, nous retrouvons un délai de survie supérieur chez les patients qui ont une ou plusieurs métastases cérébrales sous-tentorielles par rapport à ceux qui ont de multiples métastases cérébrales à l'étage sus et sous-tentoriel, (p<0,001).

Cette tendance est vérifiée si le patient a des métastases cérébrales à l'étage sus-tentoriel, (p<0,001).



5.2. Délai de survie en fonction de l'origine de la tumeur primitive

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative, dans la série, concernant le délai de survie en fonction de l'origine de la tumeur primitive.



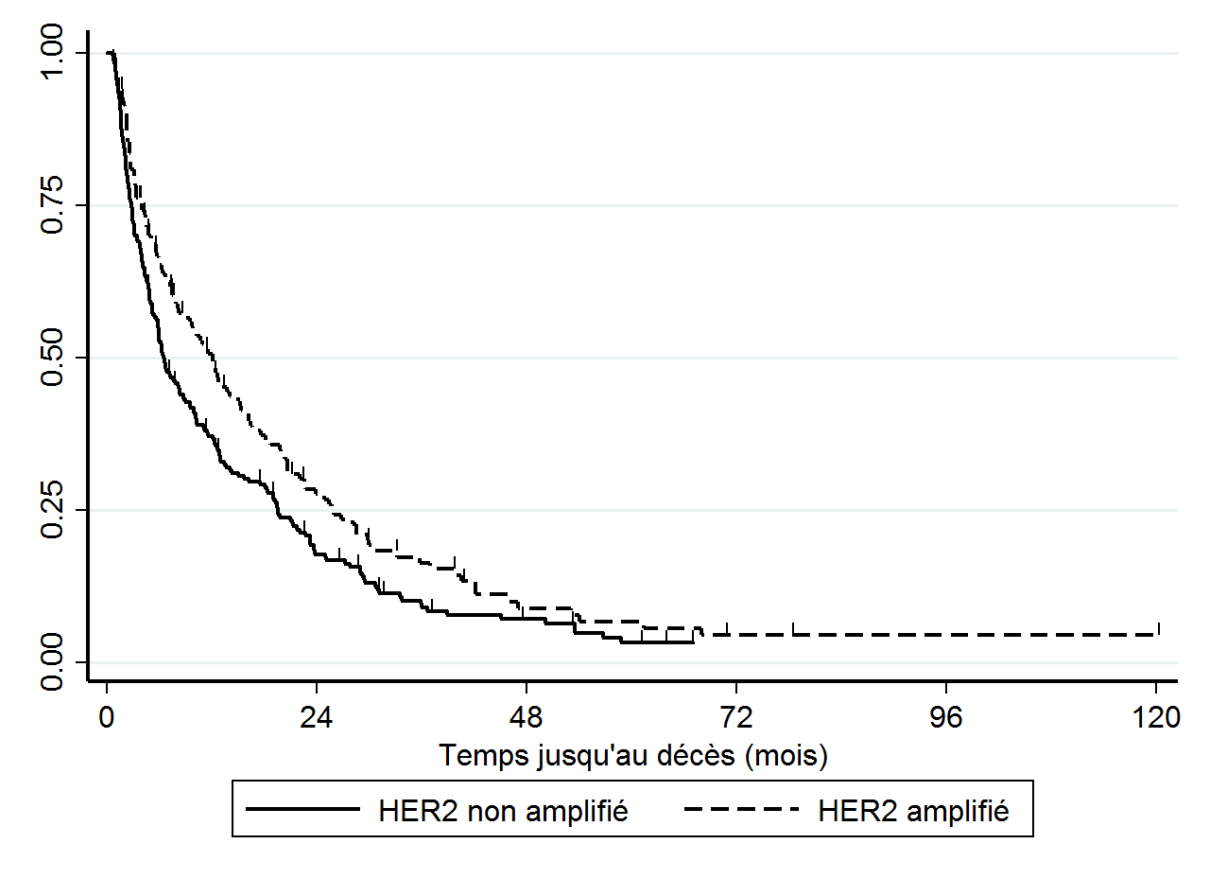
5.3. Délai de survie en fonction du type histologique

Que les patients présentent une ou plusieurs métastases cérébrales, un traitement par radiothérapie exclusive est associée à une survie plus courte que ce soit pour les adénocarcinomes, 5,3 mois (IC=[4.2 ; 6.6], p<0,001), les carcinomes épidermoïdes, 2,9 mois (IC=[1.6 ;5.6], p=0,001) et les mélanomes 4,6 mois (IC=[2.3 ; 9.2], p<0,001).

5.4. Délai de survie en fonction du statut mutationnel

Nous observons dans la série, que les patients avec une métastase cérébrale qui ont une anomalie moléculaire (mutation, translocation ou amplification) ont une médiane de survie supérieure à celle qui n'en démontrent pas, HR= 0,9, IC=[0.7 ; 1.2], (p=0,015).

Plus précisément, si on considère les patientes porteuses d'un adénocarcinome d'origine mammaire avec une métastase cérébrale, la présence d'une amplification du gène *HER2* de la tumeur primitive ou de la métastase cérébrale, est associée à un délai de survie supérieur à celle qui n'ont pas d'amplification du gène *HER2*, HR=0,5, IC[0.3 ; 0.8], (p=0,003).



Dans la série nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les médianes de survie en fonction du statut mutationnel chez les patients porteurs d'un adénocarcinome d'origine pulmonaire ou colique ainsi que pour les mélanomes, métastasés au cerveau.

6. Délai de survenue de la métastase cérébrale

Le délai de survenue de la métastase est défini par le temps entre le diagnostic de la tumeur primitive et l'apparition de la première métastase cérébrale. Dans cette situation également, la date de diagnostic de la métastase cérébrale correspond à la date du début des symptômes ou à la date de découverte à l'imagerie de la métastase.

Nous avons défini 3 situations cliniques :

- Métastase cérébrale inaugurale : la métastase cérébrale est diagnostiquée avant la tumeur primitive.
- Métastase cérébrale synchrone : la métastase cérébrale est diagnostiquée au même moment que la tumeur primitive.
- Métastase cérébrale à distance : la tumeur primitive est connue chez le patient, la métastase cérébrale est diagnostiquée après la tumeur primitive.

6.1. Délai survenue de la métastase cérébrale dans la série

Série	Métastase inaugurale	Métastase synchrone	Métastase à distance
Total	8,1%	31%	60,9%
Métastase unique	17,2%	26,8%	56%
Métastases multiples	2,1%	33,7%	64%
Sus-tentoriel	8,9%	30,1%	61%
Mixte	1,8%	34,7%	63,5%
Sous-tentoriel	19,9%	25,5%	54,6%
Adénocarcinome	7,9%	31%	61,1%
Carcinome épidermoïde	10,8%	25,7%	63,5%
Tumeur neuroendocrine	11,1%	44,4%	44,4%
Mélanome	2,6%	7,7%	89,7%
Poumon	10,3%	43,5%	46,2%
Colon	11,6%	11,6%	76,7%
Sein	0,8%	6,9%	92,4%
Rein	6,7%	26,7%	66,7%

Le délai d'apparition médian de la métastase cérébrale dans la série est de 6 mois, IC = [0 ; 29].

Les données de la série montrent que 60,9% des métastases cérébrales sont diagnostiquées après la tumeur primitive et qu'un tiers d'entre elles sont diagnostiquées de façon synchrone avec la tumeur primitive.

Chez les patients qui ont été opérés, plus de la moitié des métastases cérébrales sont de diagnostic synchrone ou inaugural alors que chez les patients qui ont eu une radiothérapie exclusive ce taux est ramené à un tiers, ($p<0,001$).

6.1.1. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de son caractère unique ou multiple

Les métastases cérébrales multiples sont plus souvent diagnostiquées dans un contexte de tumeur primitive connue. Elles sont très rarement de découverte inaugurale, ($p<0,001$). Inversement, le diagnostic de métastase cérébrale unique se fait significativement plus souvent dans un contexte de tumeur primitive inconnue ($p<0,001$).

6.1.2. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de sa localisation neuro-anatomique

Ce délai a été analysé en fonction de la topographie, sus ou sous-tentorielle. Les 2/3 des métastases cérébrales sus-tentorielles et mixtes sont diagnostiquées après la tumeur primitive, un tiers de façon synchrone et une minorité de diagnostic inaugural.

Ce profil de délai de survenue des métastases cérébrales est significativement différent pour celles qui se situent à l'étage sous-tentoriel. La moitié des métastases cérébrales sous-tentorielles sont diagnostiquées après la tumeur primitive, un quart de façon synchrone, et un cinquième de diagnostic inaugural.

Les métastases cérébrales de localisation sous-tentorielle sont le plus souvent de diagnostic inaugural par rapport à celles qui ont une localisation sus tentorielle ou mixte ($p<0,001$).

6.1.3. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de son type histologique

Deux tiers des métastases cérébrales sont diagnostiqués à distance de la tumeur primitive chez les patients porteurs d'un adénocarcinome. Pour les métastases de carcinome épidermoïde et de tumeur neuroendocrine, en revanche, le diagnostic est plus souvent inaugural. Cette différence est statistiquement significative ($p<0,001$). Quant aux mélanomes, les métastases cérébrales sont significativement plus souvent diagnostiquées à distance de la tumeur primitive ($p<0,001$).

6.1.4. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de l'origine de la tumeur primitive

Le délai d'apparition de la métastase cérébrale a été analysé en fonction de l'origine de la lésion primitive. Les métastases cérébrales d'origine colique, mammaire et rénale sont diagnostiquées le plus souvent à distance de la tumeur primitive. Contrairement aux métastases cérébrales d'origine pulmonaire, dont la moitié sont diagnostiquées de façon inaugurale ou synchrone. Le caractère synchrone de ces métastases pulmonaires est plus fréquent que pour les autres cancers et ceci de façon significative ($p<0,001$). A la différence, des métastases cérébrales d'origine mammaire et rénale qui sont significativement moins souvent de diagnostic inaugural ($p<0,001$).

6.2. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction des deux prises en charge thérapeutiques

Dans le groupe traité par chirurgie première, une peu plus de la moitié des métastases cérébrales est diagnostiqués de façon inaugurale ou synchrone et ceci à l'inverse du groupe traité par radiothérapie exclusive.

	Métastase inaugurale	**Métastase synchrone**	**Métastase à distance**
Groupe chirurgie	29,6%	25,4%	44,9%
Groupe radiothérapie	0,73%	32,9%	66,4%

Le diagnostic inaugural de métastases cérébrales chez les patients est significativement plus fréquent lorsqu'elles sont opérées, ($p<0,001$).

La moitié des métastases cérébrales du groupe traité par chirurgie première a permis de déterminer l'origine de la tumeur primitive, alors que ce nombre est ramené à 1/3 pour les métastases cérébrales traité uniquement par radiothérapie.

6.2.1. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de son caractère unique ou multiple

La répartition du délai de survenue des métastases cérébrales dans les deux groupes, chirurgie et radiothérapie, reste la même qu'elles soient uniques ou multiples.

6.2.2. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de sa localisation neuro-anatomique

La répartition du délai de survenue des métastases cérébrales dans les deux groupes, chirurgie et radiothérapie seule, reste la même quelle-que soit la localisation neuro-anatomique.

6.2.3. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de son type histologique

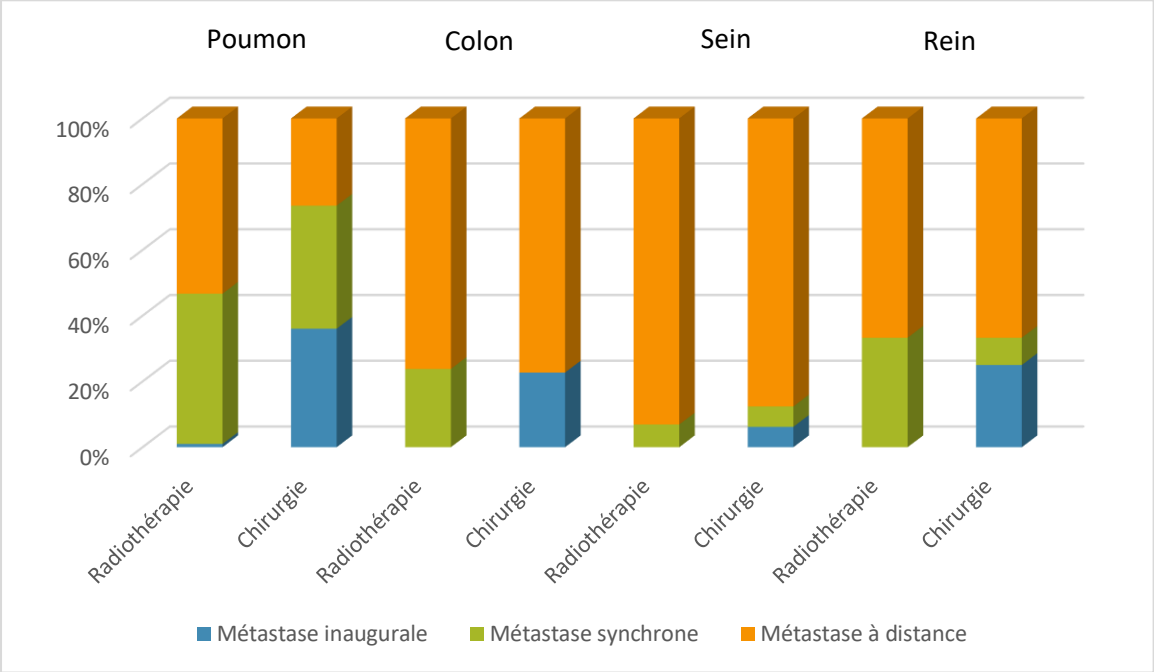
Le groupe traité par radiothérapie exclusive montre une tendance du délai de survie en fonction du type histologique significativement comparable à celle retrouvée dans l'ensemble de la série, (p=0,002).

Les métastases cérébrales de mélanome sont plus souvent diagnostiquées après le primitif (92%) par rapport à celles des adénocarcinomes (66,4%).

Les métastases cérébrales des carcinomes épidermoïdes sont plus souvent de diagnostic inaugural (3,5%) par rapport à celles des adénocarcinomes (0%).

Il n'existe pas de différence significative du délai d'apparition de la métastase cérébrale dans le groupe traité par chirurgie première en fonction du type histologique.

6.2.4. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction de l'origine de la tumeur primitive



Dans le groupe traité par radiothérapie exclusive, moins de 1% des métastases cérébrales sont de diagnostic inaugural quelle que soit son origine.

Dans le cancer du sein, comme dans les données globales, les deux groupes montrent que les métastases cérébrales ne sont quasiment jamais de découverte inaugurale et sont le plus souvent diagnostiquées après la tumeur primitive par rapport aux autres origines ($p<0,001$).

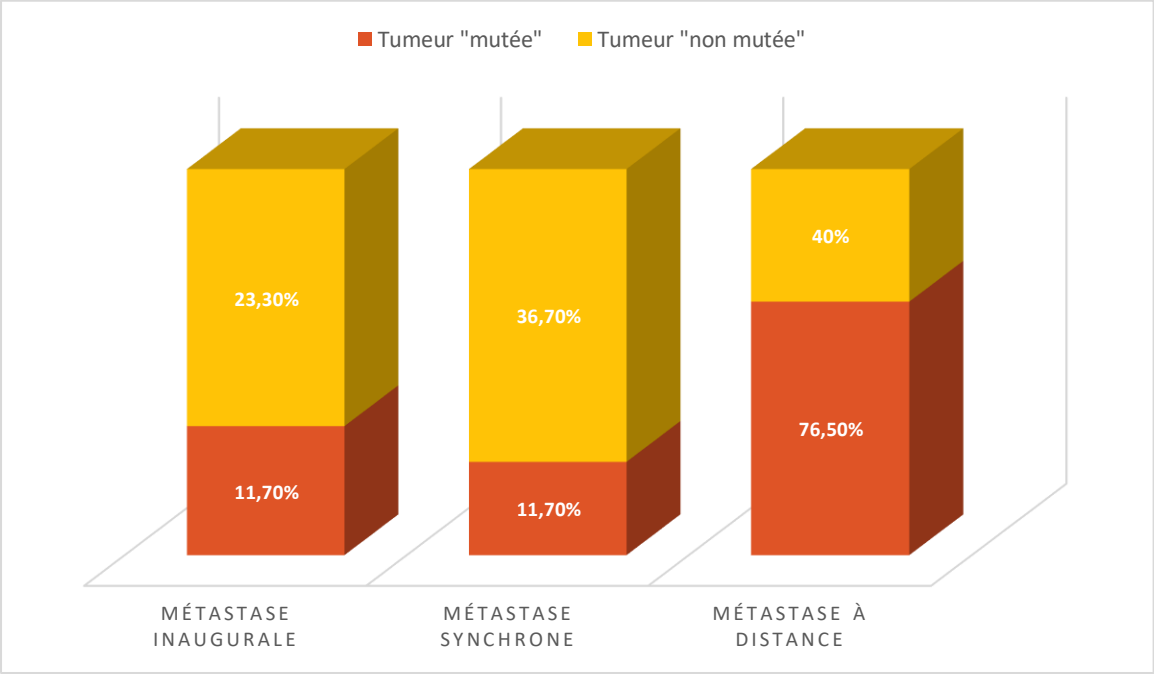
Dans le cancer du poumon des patients opérés, plus d'un tiers des métastases cérébrales est découverts avant le primitif, ce qui est significativement plus fréquent que pour les autres origines, ($p<0,001$). Plus de la moitié de ces métastases d'origine pulmonaire sont découvertes au plus tard de façon synchrone, ce qui est significativement plus fréquent que pour les autres origines, ($p<0,001$). Dans ce même groupe, moins d'un tiers des métastases cérébrales d'origine pulmonaire est diagnostiqué après le primitif, ce qui est statistiquement moins fréquent que pour les autres origines, ($p<0,001$).

6.3. Délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction du statut moléculaire dans la série

Le délai d'apparition des métastases cérébrales varie en fonction de leur statut mutationnel. Il est de 21 mois (IC=[10 ;44]) pour les tumeurs avec une anomalie moléculaire d'un marqueur théranostique, et de 34 mois (IC=[15 ;72]) pour les tumeurs dites « non mutées », cette différence est significative (p=0,002).

La série et le groupe traité par radiothérapie ne permettent pas de retrouver de différence significative du délai de survenue des métastases cérébrales en fonction du type d'anomalie moléculaire.

Dans le groupe traité par chirurgie, les données moléculaires sont disponibles pour 64 tumeurs : 34 montrent une anomalie moléculaire et 30 sont dites « non mutées ».



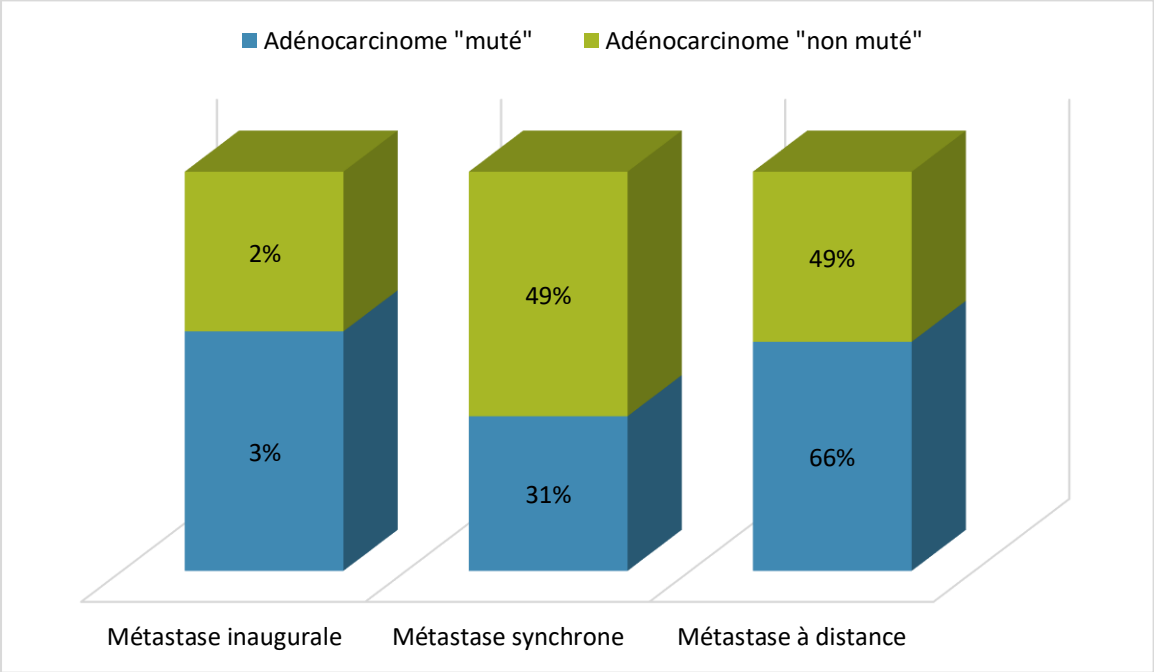
Les tumeurs dites « mutées » sont significativement plus souvent diagnostiquées à distance de la tumeur primitive par rapport à celles qui sont dites « non mutées », (p=0,01).

Plus de la moitié des tumeurs non mutées sont diagnostiquées avant la tumeur ou au même moment, alors que cela représente seulement un peu plus d'un cinquième des tumeurs mutées (p=0,01).

6.3.1. Métastase cérébrale des adénocarcinomes pulmonaires

Lorsqu'il s'agit des métastases cérébrales des adénocarcinomes d'origine pulmonaire, si elles ne sont pas mutées elles ont une chance sur 2 d'être diagnostiquées, soit de façon synchrone, soit diagnostiquées après la tumeur primitive. Cependant si ces tumeurs sont mutées, qu'elle que soit la mutation, les deux tiers sont diagnostiqués après la tumeur primitive.

Le groupe traité par chirurgie première permet de montrer qu'une métastase cérébrale d'un adénocarcinome pulmonaire non muté a plus de chance d'être diagnostiquée de façon synchrone avec la tumeur primitive que si elle est mutée (p=0,02).

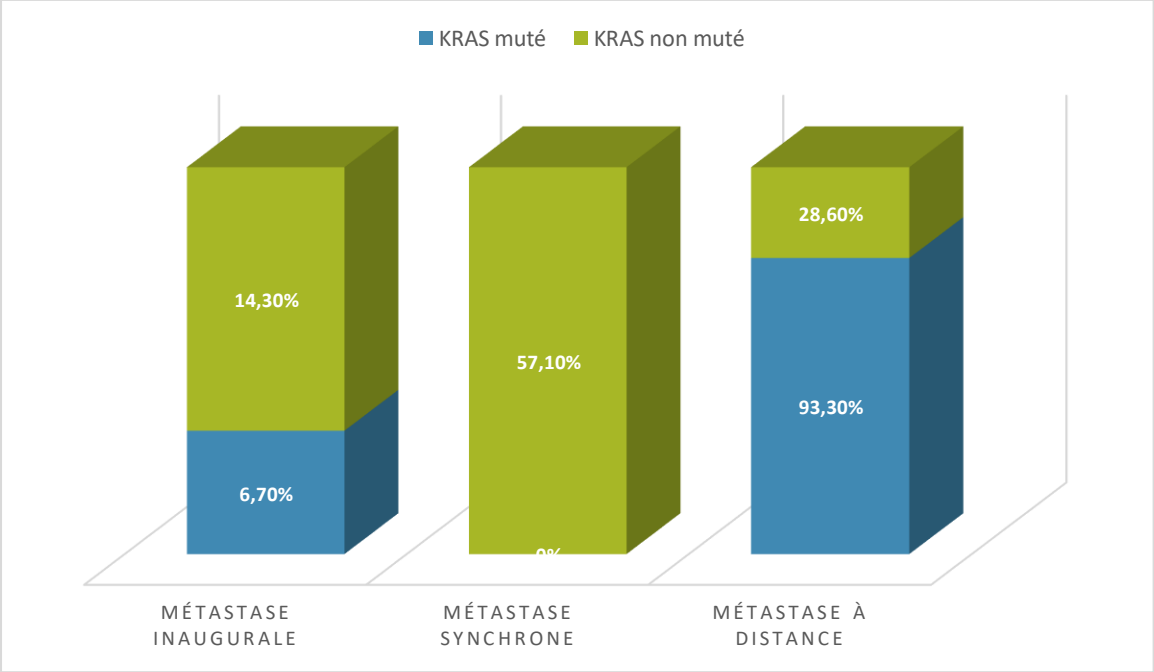


Nous avons alors analysé qu'elles sont les principales altérations génétiques retrouvées dans les adénocarcinomes pulmonaires : *EGFR*, *KRAS* ou la translocation *ALK*. Dans le groupe traité par chirurgie première, il n'y a pas de différence significative du délai d'apparition de la métastase cérébrale en fonction du type d'anomalie moléculaire pour les métastases cérébrales des adénocarcinomes pulmonaires. Les résultats sont comparables à ceux décrits précédemment, deux tiers des métastases

cérébrales des adénocarcinomes pulmonaires mutés *EGFR* ou *KRAS* sont diagnostiquées après la tumeur primitive contre la moitié pour les tumeurs non mutées.

6.3.2. Métastase cérébrale des adénocarcinomes coliques

Nous avons réalisé le même type d'analyse pour les métastases cérébrales des adénocarcinomes d'origine colique.



Le délai de survenue de la métastase cérébrale des adénocarcinomes d'origine colique est significativement différent si la tumeur est mutée ou non (p=0,002). La majorité de ces tumeurs mutées *KRAS* est diagnostiquée après la tumeur primitive alors que si elles ne sont pas mutées elles sont plus de la moitié à être diagnostiquées de façon synchrone avec la tumeur primitive.

6.3.3. Métastase cérébrale des adénocarcinomes d'origine mammaire

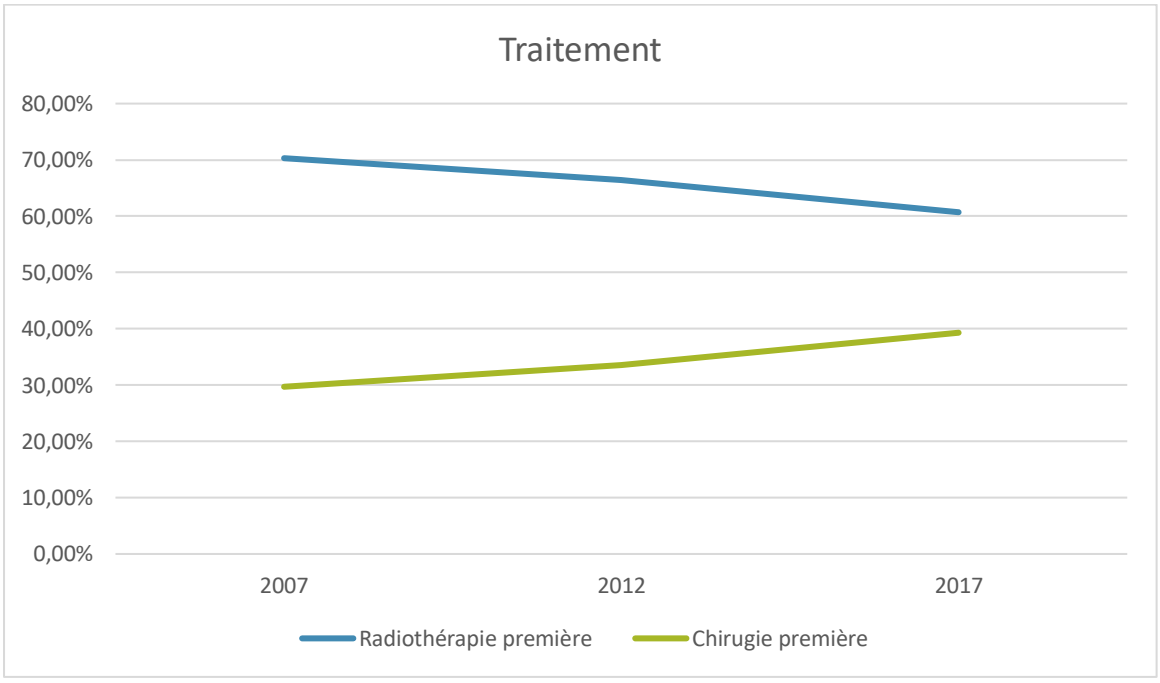
Dans le cadre des métastases cérébrales d'origine mammaire, elles sont quasiment toutes diagnostiquées après la tumeur primitive qu'elles soient amplifiées pour *HER2* (96,9%) ou non (90,2%).

6.3.4. Métastase cérébrale des mélanomes

Les mélanomes montrent le même profil de survenue des métastases cérébrales que décrit précédemment, avec 90,9% des métastases non mutées et 100% des métastases mutées *BRAF* qui surviennent après le diagnostic de la tumeur primitive.

7. Evolution des pratiques

Il n'y a pas eu de modification de pratique pendant notre cohorte. En 2007, 29,7% des tumeurs ont pu être opérées contre 39,3% en 2017. Il n'y a pas de différence significative dans le choix de la chirurgie ou d'une radiothérapie première entre 2007 et 2017. Néanmoins actuellement, on observe une tendance à d'avantage préférer une chirurgie première.



Discussion

Notre série décrit les données épidémiologiques, histologiques et moléculaires des métastases cérébrales sur une période récente de 10 ans à Clermont-Ferrand. Elle montre, par ordre de fréquence, des métastases cérébrales d'origine pulmonaire, mammaire puis colique, mélanique et rénale. Ces résultats sont concordants aux données GLOBOCAN de 2018 (6), les métastases cérébrales d'origine pulmonaire puis mammaire sont les plus fréquentes. Notre série observe toutefois des proportions de fréquence relative légèrement différentes à cette étude pour les tumeurs les moins fréquentes. Les métastases cérébrales d'origine colique, mélanique et rénale sont en proportion équivalente (5%) alors que l'étude GLOBOCAN observe, par ordre de fréquence, en troisième position l'origine colique (10%) puis les mélanomes (9%) et ensuite les métastases cérébrales d'origine rénale (6,5%). Cette différence de proportion pourrait s'expliquer par l'étude de populations différentes. L'étude GLOBOCAN porte sur la population mondiale alors que notre étude monocentrique repose sur des patients de type caucasien. La littérature montre que les types de cancers sont dépendants de la population étudiée (27, 28).

L'étude de la fréquence des origines des métastases cérébrales de notre série est concordante avec celle de la revue de la littérature de l'équipe de Nayak (5) qui analyse des études Européennes publiées entre 1994 et 2011. Il montre aussi une majorité d'origine pulmonaire et mammaire. Les fréquences des métastases cérébrales d'origine colique observées varient entre 3 et 8% et entre 2 et 6% pour les métastases d'origine rénale.

Aujourd'hui, par ordre de fréquence décroissant, les cancers les plus représentés dans le monde sont le cancer du sein, de la prostate, du poumon puis le cancer colo-rectal. Les tumeurs rénales arrivent seulement en 16ème position (annexe I).

L'évolution du type histologique de métastase cérébrale n'a pu être montré par l'équipe de Schouten (29) dans son étude de 1986 à 1995 mais notre série appuie les constatations de la revue de la littérature de l'équipe de Nayak (5) qui montre une évolution dans le temps du type de métastases

cérébrales. Le pourcentage de métastases cérébrales du cancer du poumon à tendance à augmenter, il était de 40% dans les années 90 et 50% dans les années 2000. Nous observons les mêmes pourcentages aux mêmes périodes avec 55% de métastases cérébrales d'origine pulmonaire, tout comme les métastases cérébrales d'origine mammaire, qui représentent 15% des métastases cérébrales de notre série (30). La proportion des métastases cérébrales des mélanomes est la seule qui a tendance à diminuer avec des pourcentages en moyenne de 10% dans les années 1990 contre 6% aujourd'hui. Nos résultats sont comparables avec une fréquence relative de 5%. Cette tendance peut s'expliquer par la mise en place des grandes campagnes de prévention solaire débutées en 1996.

La différence d'incidence entre les tumeurs primitives et les métastases cérébrales démontrent un certain organotropisme des tumeurs. Le mécanisme de développement des métastases cérébrales est peu compris. L'hypothèse « seed and soil » de la théorie de Paget en 1889, suggère que l'invasion d'organes spécifiques est influencée par une affinité particulière des cellules tumorales (« seed ») pour l'environnement de certains organes (« soil »). Plus tard, l'équipe de Fidler explique que l'organotropisme des cellules tumorales est catalysé par une série de facteurs trophiques du micro-environnement (31).

L'équipe de Preusser (15) a étudié les différentes voies impliquées dans l'organotropisme vers le système nerveux central. La formation de métastases cérébrales pourrait représenter un évènement tardif de la maladie selon la théorie de la cascade métastatique. Ainsi, les lignées cellulaires issues de métastases cérébrales seraient plus tumorigéniques et à potentiel métastatique plus important que des lignées cellulaires issues de métastases ganglionnaires. Cependant dans certains cas, les cellules tumorales envahissent le cerveau à un stade précoce suggérant que cette hypothèse n'est pas une règle et que d'autres facteurs entrent en jeu. L'équipe de Zhang a étudié la capacité d'invasion métastatique via l'injection de différentes lignées cellulaires (issues de tumeurs primitives et de tumeurs de sites métastatiques) dans des souris (32). Celles métastasiant vers le système nerveux central n'étaient pas les plus agressives. Le délai de survie des souris recevant des cellules tumorales

de métastases cérébrales de mélanome par rapport à celle recevant des cellules tumorales de métastases ganglionnaires de mélanome était plus long. Ces données suggèrent que les métastases cérébrales ne sont pas nécessairement le stade final de la carcinogénèse.

Certaines équipes ont étudiées le sous type histologique des métastases cérébrales. Celle de l'Institut Curie a montré que les métastases cérébrales des tumeurs mammaires dites « triple négative » sont plus agressives et surviennent plus précocement (33). L'équipe de Saint Etienne a montré que certains sous types histologiques sont plus péjoratifs dans le cancer du poumon. Les adénocarcinomes pulmonaires de type solide ou micro-papillaire sont de plus mauvais pronostic (34). L'équipe de Retkhman est allée plus loin en analysant les données moléculaires, il a montré que les adénocarcinomes de sous type solide sont plus souvent associés à une mutation du gène *KRAS*, et sont de moins bon pronostic (35).

Une mutation du gène *KRAS* dans les adénocarcinomes pulmonaires est un marqueur de résistance aux traitements inhibiteurs tyrosine kinase de l'*EGFR* (36). Elle est aussi un marqueur de résistance à la chimiothérapie conventionnelle à base de platine (37,38,39). Les mutations du gène *KRAS* observées dans les adénocarcinomes du poumon sont les mutations G12C, G12V, G12D, G12A avec des taux respectifs à 40%, 21%, 17%, 10% et 12% des cas (40).

L'anomalie moléculaire la plus fréquente de notre étude est une mutation du gène *KRAS*, en concordance avec la littérature. C'est une mutation driver qui entraine la prolifération cellulaire et joue un rôle important dans l'oncogenèse (41,42). Une méta-analyse des mutations de ce gène *KRAS* a été publiée en 2017, elle montre qu'elle est un facteur de mauvais pronostic avec une survie diminuée lorsque la tumeur est mutée pour ce gène (43) (HR = 2.02, 95% CI 1.63–2.51, $p<0.01$), toutes ethnies confondues. Les études portaient sur des carcinomes non à petites cellules du poumon, des carcinomes colorectaux, des cancers du pancréas et des cancers ovariens. Les métastases cérébrales étant une des phases ultimes de la maladie, il n'est pas surprenant d'observer les anomalies moléculaires les plus péjoratives dans ces tumeurs.

Un point intéressant de notre étude est que la mutation de ce gène est associée à une meilleure survie dans le cadre des métastases cérébrales une fois celle-ci établie dans le système nerveux central.

Notre étude a permis de montrer des différences significatives entre les métastases cérébrales des patients qui ont eu des prises en charge thérapeutique différentes.

Le groupe traité par chirurgie première permet de montrer que les métastases cérébrales sont plus souvent uniques et de topographie sus-tentorielle alors que dans le groupe traité par radiothérapie exclusive les métastases cérébrales sont plus fréquemment multiples et de topographie sus et sous-tentorielle. Nos résultats sont concordants avec les recommandations de la prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales éditées par le groupe RANO-BM (44). Lorsqu'un traitement par radiothérapie stéréotaxique peut être envisagé, il est validé en réunion de concertation pluridisciplinaire pour assurer un contrôle local de la maladie avec de moindre effets neurotoxiques par rapport à une radiothérapie pan encéphalique.

Le nombre important d'inclusion de notre série a permis de montrer une survie des patients opérés supérieure à celle des patients du groupe traité par radiothérapie exclusive. Ce résultat est très intéressant car l'équipe de Kocher et al., dans le cadre de l'essai clinique EORTC 22952-26001 de phase III (8) n'a pas pu mettre en évidence de différence significative de survie entre les différentes prises en charge thérapeutiques. La médiane de survie est de 10,9 mois dans le groupe radiochirurgie et de 10,7 mois dans le groupe radiothérapie pan encéphalique sans chirurgie. Ils ont inclus 359 patients avec une à trois métastases cérébrales en bon état général. Dans notre série la médiane de survie des patients traités par chirurgie et radiothérapie adjuvante est de 15 mois alors que celle des patients bénéficiant d'une radiothérapie première est de 5 mois. Nous ne connaissons pas l'indice de Karnofsky de nos patients. La survie est-elle améliorée grâce au type de prise en charge ou est-ce un biais de sélection, avec des patients dont l'état général est plus dégradé dans le groupe radiothérapie que dans le groupe chirurgie ?

Nous avons montré que dans le groupe traité par chirurgie première, les patients ont des métastases cérébrales qui sont plus souvent de diagnostic inaugural. Cette situation s'explique par le besoin d'une preuve histologique du cancer métastasé pour garantir un traitement le plus adapté au patient. Cette preuve histologique permet le diagnostic du cancer, en éliminant une tumeur primitive du système nerveux central et en confirmant ainsi le caractère secondaire de la tumeur. Dans un deuxième temps, si le matériel est suffisant, elle permet de déterminer les marqueurs théranostiques pour adapter au mieux la prise en charge thérapeutique du patient.

Ces objectifs attendus du prélèvement tumoral justifient un plus grand nombre de métastases cérébrales d'origine inconnue dans le groupe traité par chirurgie que dans le groupe traité par radiothérapie exclusive. Il n'est pas inutile d'obtenir une preuve histologique pour caractériser les anomalies moléculaires pour envisager des thérapies ciblées.

Les patients présentant des métastases cérébrales multiples localisées à l'étage sus et sous-tentoriel ont un délai de survie diminué dans notre étude. Ce type de métastases cérébrales est plus fréquent dans le groupe radiothérapie. En effet, le diagnostic de métastases multiples rend plus difficile la décision d'opérer le patient.

En termes de délai de survie, notre étude n'inclut pas les patients pour lesquels la décision de soins palliatifs a été prise avant le diagnostic de métastases cérébrales. Le dossier de ces patients ne sont pas présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisé, cela crée un biais de sélection.

Notre étude a donc permis de mettre en évidence l'importance de la preuve histologique des métastases cérébrales. Le but premier de l'analyse anatomo-pathologique est le diagnostic du caractère secondaire de la tumeur et de déterminer son origine, notamment lorsque la tumeur primitive est inconnue (45).

Il est également primordial de caractériser leurs anomalies moléculaires pour envisager des thérapies ciblées. En effet, les patients avec une ou plusieurs métastases cérébrales dont les tumeurs portent une anomalie moléculaire ont une survie supérieure à celles sans anomalie moléculaire. La thérapie

ciblée semble avoir sa place dans la prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales comme l'a suggéré l'équipe de Valiente récemment (30). Il considère que la barrière hémato-méningée est perméable et permet le passage des molécules de taille adéquate jusqu'à la métastase cérébrale. Dans cette étude, 2 à 4% des métastases cérébrales d'origine pulmonaire ont une mutation du gène *EGFR*. Vingt-cinq pourcent des métastases cérébrales d'origine mammaire ont une amplification d'*HER2* et la moitié des métastases cérébrales des mélanomes est mutés *BRAF*. Au total, dans leur série, 18% des patients porteurs de métastases cérébrales peuvent être éligibles à une thérapie ciblée. Les patients avec une métastase cérébrale présentant une mutation driver ont un meilleur pronostic en termes de survie globale, sans toutefois obtenir la rémission. Notre série montre 30% d'amplification *HER2* dans les métastases cérébrales d'origine mammaire et 35% de mélanome muté *BRAF*. Ces résultats confortent les données de la littérature, les cancers du sein les plus péjoratifs et ceux qui métastasent le plus au système nerveux central sont les tumeurs qui ont une amplification du gène *HER2* ou qui sont dites « triple négative » (15).

Les adénocarcinomes pulmonaires primitifs montrent entre 15 et 20% de mutations du gène *EGFR* et 30% de mutations du gène *KRAS* (46). Dans la littérature, les mutations du gène *EGFR* sont dans 90% des cas, des délétions de l'exon 19 ou des mutations ponctuelles dans l'exon 21 (47), ce que nous retrouvons dans notre étude. A la différence, notre étude montre une majorité de mutations du gène *KRAS*. Ces données moléculaires disparates entre la tumeur primitive et sa métastase évoquent une certaine hétérogénéité tumorale (23).

Dans la littérature, deux modèles de progression tumoral sont décrits :

- La progression linéaire, décrite par l'équipe de Fould (48) montre que l'accumulation progressive des altérations génétiques et épigénétiques sont la cause du processus métastatique.
- La progression parallèle, décrite par Klein (49), explique que la tumeur primitive et la métastase progresse simultanément.

Une autre théorie est avancée par la revue de la littérature de Brastianos qui montre que le système nerveux central est un organe très particulier (50). Il explique que les anomalies moléculaires au sein des métastases cérébrales peuvent être différentes de celles de la tumeur primitive mais qu'elles sont homogènes au sein de la métastase cérébrale. Il montre aussi que leurs anomalies moléculaires sont différentes de celles des métastases extra-crâniennes et des métastases ganglionnaires.

Les recherches thérapeutiques actuelles portent notamment sur la manipulation du microenvironnement tumoral. Le congrès annuel de l'ASCO (American society of clinical oncology) 2018 a présenté les résultats d'une étude menée sur les métastases cérébrales des mélanomes (51), qui montre que la survie des patients est augmentée lorsqu'ils ont eu une radiochirurgie de la métastase cérébrale associée à une immunothérapie par rapport à celle des patients qui ont eu une immunothérapie seule. En effet, la radiothérapie permet une augmentation de la charge mutationnelle qui stimule la réponse immunitaire du micro-environnement tumoral. Ainsi, les biopsies cérébrales pourraient aussi permettre d'observer l'environnement tumoral.

Notre étude soutient l'intérêt d'une preuve histologique des métastases cérébrales qui devrait représenter un argument supplémentaire lors de la décision d'opérer en réunion de concertation pluridisciplinaire. Cette tendance à favoriser une chirurgie pourra être montré à plus long terme.

CONCLUSION DE LA THESE

On pouvait se demander, si l'amélioration des traitements oncologiques avait une répercussion sur le type ou, sur la fréquence de développement des métastases cérébrales. Ceci nous a incité à analyser les données anatomo-cliniques des patients atteints de métastases cérébrales et traités à Clermont-Ferrand de 2007 à 2017. Ont été colligé : le délai d'apparition des métastases cérébrales, la survie des patients, le caractère unique ou multiple des métastases cérébrales, la topographie des lésions, le type histologique de la métastase, l'organe d'origine, les mutations théranostiques et le traitement.

Si durant ces dix années, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative quant au choix thérapeutique (chirurgie suivie de radiothérapie ou radiothérapie seule), on a néanmoins observé une tendance au déclin du traitement par radiothérapie seule au profit du traitement chirurgical suivi de radiothérapie adjuvante. Cette tendance est peut-être à soutenir car, parallèlement, la série a montré une meilleure survie des patients traités par chirurgie suivie de radiothérapie que traités par radiothérapie seule. Ce résultat est aussi à relever du fait que l'essai clinique de l'EORTC publié en 2010, n'avait pas permis d'objectiver de bénéfice de l'une ou l'autre des thérapeutiques.

Une autre donnée remarquable dans cette étude est que, parmi les marqueurs moléculaires théranostiques identifiés dans les métastases cérébrales, les mutations du gène *KRAS* sont les plus fréquentes. Qui plus est, les tumeurs mutées pour ce gène ont statistiquement une propension à métastaser en intra-cérébrale plus tôt dans le décours de la maladie que celles mutées *EGFR,* et surtout, que celles non mutées pour les gènes analysés. De façon intrigante, une fois la métastase cérébrale établie, la mutation du gène *KRAS* est associée à une survie plus longue par rapport aux patients qui n'avaient pas cette anomalie génétique.

Pour conclure, si cette étude n'a pas permis d'objectiver un impact des progrès de l'oncologie générale sur l'épidémiologie des métastases cérébrales, elle a permis de révéler de façon statistiquement significative l'impact du choix thérapeutique sur la survie des patients, ainsi que de montrer l'importance de la connaissance des données histo-moléculaires de ces lésions.

Pierre CLAVELOU
Doyen-Directeur

Doyen,

U.F.R. DE MEDECINE
Clermont-Ferrand

Directeur de thèse,

Président du jury,

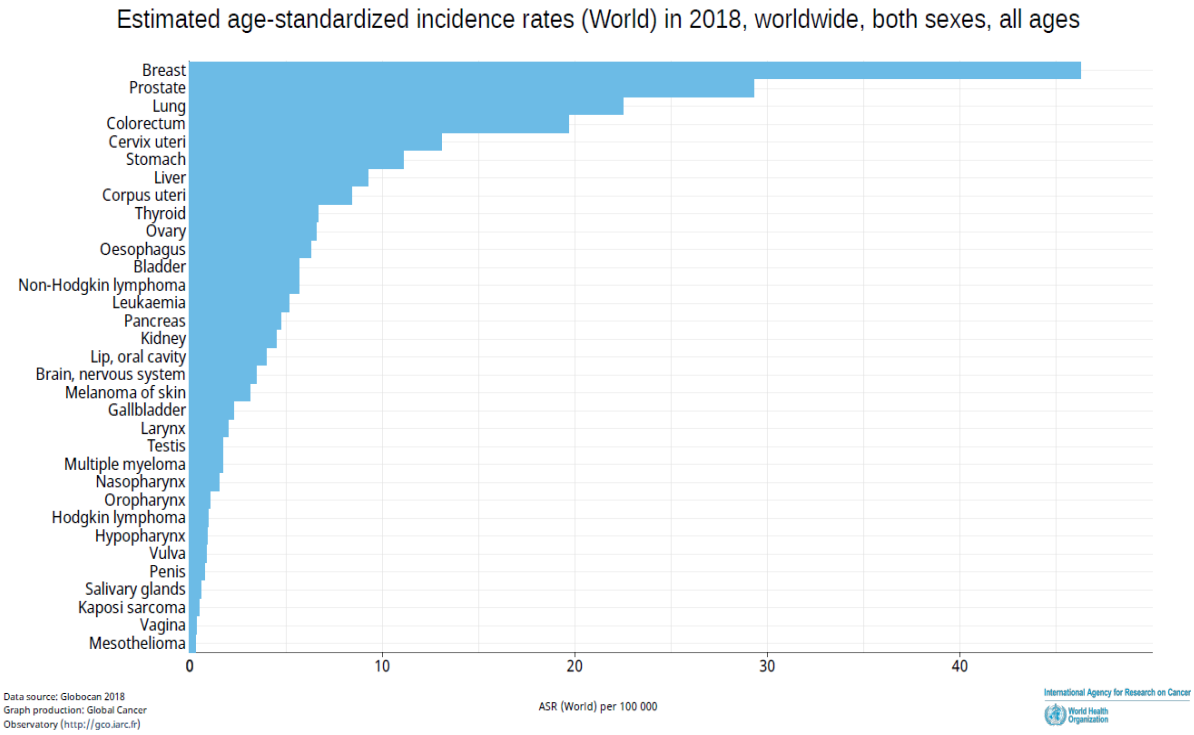
Références

1. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. Adv Neurol. 1978;19:579–92
2. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. Neurosurg Clin N Am. 1996;7:337–44
3. Percy AK, Elveback LR, Okazaki H, Kurland LT. Neoplasms of the central nervous system. Epidemiologic considerations. Neurology. 1972;22:40–8
4. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. Neurology. 1985;35:219–26
5. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. Curr Oncol Rep (2012) 14(1):48–54. doi:10.1007/s11912-011-0203
6. Ferlay J., Colombet M., Piñeros M., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int. J. Cancer. 10.1002/ijc.31937
7. Brastianos, P.K. et al. (2013) Clinical discussion and review of the management of brain metastases. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 11, 1153–1164
8. Kocher, M., Soffietti, R., Abacioglu, U. et al, Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol. 2011;29:134–141
9. Patchell, R.A., Tibbs, P.A., Regine, W.F. et al, Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. JAMA. 1998;280:1485–1489
10. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial. JAMA 295:2483-2491, 2006
11. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al: The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29:711-717, 1994
12. Clinical trial design for local therapies for brain metastases: a guideline by the Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases working group Brian M Alexander, Paul D Brown, Manmeet S Ahluwalia, Hidefumi Aoyama, Brigitta G Baumert, Susan M Chang, Laurie E Gaspar, Steven N Kalkanis, David R Macdonald, Minesh P Mehta, Riccardo Soffietti, John H Suh, Martin J van den Bent, Michael A Vogelbaum, Jeffrey S Wefel, Eudocia Q Lee, Patrick Y Wen, for the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group Lancet 2018
13. Klos KJ, O'Neill BP (2004) Brain metastases. Neurologist 10:31–46
14. Neuwelt EA, Bauer B, Fahlke C et al (2011) Engaging neuroscience to advance translational research in brain barrier biology. Nat Rev Neurosci 12:169–182
15. Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A, Berghoff AS, Birner P, Bartsch R, Marosi C, Zielinski C, Mehta MP, Winkler F, Wick W, von Deimling A (2012) Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies. Acta Neuropathol 123(2):205–222
16. Antoine Louveau et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels 2015;Nature volume523, pages337–341
17. Patan S. Tie1 and Tie2 receptor tyrosine kinases inversely regulate embryonic angiogenesis by the mechanism of intussusceptive microvascular growth. Microvasc Res. 1998;56:1–21
18. Yano S, Shinohara H, Herbst RS, et al. Expression of vascular endothelial growth factor is necessary but not sufficient for production and growth of brain metastasis. Cancer Res. 2000;60:4959–4967
19. Kim SJ, Kim JS, Park ES, et al. Astrocytes upregulate survival genes in tumor cells and induce protection from chemotherapy. Neoplasia. 2011; 13:286–298

20. Felgenhauer K. The blood-brain barrier redefined. J Neurol. 1986;233: 193–194
21. Genka S, Deutsch J, Stahle PL, et al. Brain and plasma pharmacokinetics and anticancer activities of cyclophosphamide and phosphoamide mustard in the rat. Cancer Chemother Pharmacol. 1990;27:1–7
22. Aditya Juloori, Samuel T. Chao 1 et al. Overall survival and response to radiation and targeted therapies among patients with renal cell carcinoma brain metastases J Neurosurg. 2019 Jan 18:1-9
23. Rioux-Leclercq N, Hétérogénéité et progression tumorale. Bulletin AIP. 2017 ;66 :49-53
24. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. Ann Oncol. 2009;20:621–7
25. Albiges L, Andre F, Balleyguier C, et al. Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers: highly increased incidence of brain metastases. AnnOncol.2005;16:1846–7
26. INCa - Tumorothèques - Indications et recommandations - Actualisation 2011 finale
27. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J, editors (2014) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X IARC Scientific Publication No. 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer
28. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE (2004) Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol 22:2865–2872
29. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A (2002) Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. Cancer 94:2698–2705
30. Valiente, M., Ahluwalia, M. S., Soffietti, R. et al (2018). The Evolving Landscape of Brain Metastasis. Trends in Cancer, 4(3), 176–196
31. Fidler IJ et al. The role of the organ microenvironment in brain metastasis. Semin Cancer Biol 2011;21:107–112
32. Zhang RD, Price JE, Schackert G, Itoh K, Fidler IJ (1991) Malignant potential of cells isolated from lymph node or brain metastases of melanoma patients and implications for prognosis. Cancer Res 51:2029–2035
33. Gachet J, Giroux J, Girre V, et al. Métastases cérébrales dans les cancers du sein. Épidémiologie et histoire naturelle. Expérience de l'Institut Curie à travers deux études : les patientes HER2- de moins de 65 ans et les patientes de plus de 65 ans. Bull Cancer. 2011;98:357–69
34. Casteillo, F., Guy, J.-B., Dal-Col, P., Karpathiou, G., Pommier, B., Bayle-Bleuez, S., … Forest, F. (2018). Pathologic Subtypes of Lung Adenocarcinoma Brain Metastasis is a Strong Predictor of Survival After Resection. The American Journal of Surgical Pathology, 1
35. Rekhtman N, Ang DC, Riely GJ, et al. KRAS mutations are associated with solid growth pattern and tumor-infiltrating leukocytes in lung adenocarcinoma. Mod Pathol. 2013;26:1307–1319
36. Wang, S., An, T., Wang, J., Zhao, J., Wang, Z., Zhuo, et al. Potential Clinical Significance of a Plasma-Based KRAS Mutation Analysis in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Clinical Cancer Research, 2010 16(4), 1324–1330
37. Loriot Y, Mordant P, Deutsch E, Olaussen KA, Soria JC. Are RAS mutations predictive markers of resistance to standard chemotherapy? Nat Rev Clin Oncol. 2009;6:528–34
38. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;352:2589–97

39. Riely GJ, Ladanyi M, et al. KRAS mutations: an old oncogene becomes a new predictive biomarker. J Mol Diagn. 2008;10:493–5
40. Kempf, E., Rousseau, B., Besse, B., & Paz-Ares, L. (2016). KRASoncogene in lung cancer: focus on molecularly driven clinical trials. European Respiratory Review, 25(139), 71–76
41. Collins MA, Bednar F, Zhang Y, Brisset JC, Galban S, Galban CJ, et al. Oncogenic Kras is required for both the initiation and maintenance of pancreatic cancer in mice. J Clin Invest. 2012; 122: 639–653
42. Li T, Zheng Y, Sun H, Zhuang R, Liu J, Liu T, et al. K-Ras mutation detection in liquid biopsy and tumor tissue as prognostic biomarker in patients with pancreatic cancer: a systematic review with meta-analysis. Med Oncol. 2016; 33: 61
43. Zhuang, R., Li, S., Li, Q., Guo, X., Shen, F., Sun, H., & Liu, T. (2017). The prognostic value of KRAS mutation by cell-free DNA in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE, 12(8), e0182562
44. Alexander BM, Brown PD, Wen PY et al. Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. Clinical trial design for local therapies for brain metastases: a guideline by the Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases working group Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):e33-e42
45. K. Fizazi, G. Pentheroudakis et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee; Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 26, Issue suppl_5, 1 September 2015, Pages v133–v138
46. Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. Nature 2008;455:1069-75
47. Billah S, Stewart J, Staerkel G, et al. EGFR and KRAS mutations in lung carcinoma : Molecular testing by using cytology specimens. Cancer Cytopathol 2011;119:111-7
48. Klein G. Foulds' dangerous idea revisited: the multistep development of tumors 40 years later. Adv Cancer Res. 1998;72:1–23
49. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastasis. Nat Rev Cancer. 2009;9:302–12
50. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, et al. Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets. *Cancer Discov* 2015; 5: 1164–77
51. Richtig, E. (2018). ASCO Congress 2018: melanoma treatment. Memo - Magazine of European Medical Oncology, 11(4), 261–265

Annexe I


Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, worldwide, both sexes, all ages
Breast
Prostate
Lung
Colorectum
Cervix uteri
Stomach
Liver
Corpus uteri
Thyroid
Ovary
Oesophagus
Bladder
Non-Hodgkin lymphoma
Leukaemia
Pancreas
Kidney
Lip, oral cavity
Brain, nervous system
Melanoma of skin
Gallbladder
Larynx
Testis
Multiple myeloma
Nasopharynx
Oropharynx
Hodgkin lymphoma
Hypopharynx
Vulva
Penis
Salivary glands
Kaposi sarcoma
Vagina
Mesothelioma
0
10
20
30
40
Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (http://gco.iarc.fr)
ASR (World) per 100 000
International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

(Conseil national de l'ordre des médecins)

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.

Charlotte BOTHOREL,

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Charlotte BOTHOREL,

DONNEES ANATOMO-CLINIQUES DES METASTASES CEREBRALES TRAITEES A CLERMONT-FERRAND DE 2007 A 2017

Résumé :

L'évolution de l'oncologie médicale permet de se demander, si l'amélioration des traitements se répercute sur le type ou, sur la fréquence des métastases cérébrales observées. Ceci, et le fait que les données épidémiologiques concernant cette pathologie restent aujourd'hui encore imprécises, nous a incité à analyser les données anatomo-cliniques des patients atteints de métastases cérébrales et traités à Clermont-Ferrand, sur 10 ans.

Notre analyse a étudié 1047 patients diagnostiqués comme porteur d'une ou de plusieurs métastases cérébrales. Parmi eux, 348 ont été traités par une chirurgie suivie d'une radiothérapie et, 699 l'ont été par radiothérapie seule. Les données anatomo-cliniques recueillies incluaient : le délai d'apparition des métastases cérébrales, le délai de survie des patients, le caractère unique ou multiple des métastases cérébrales, la topographie des lésions, le type histologique de la métastase, l'organe d'origine, les mutations théranostiques et le choix thérapeutique.

Cette étude a permis de montrer qu'en dix ans, les pratiques thérapeutiques locales ne se sont pas modifiées de façon statistiquement significativement même si, on perçoit une décroissance de la radiothérapie seule en faveur de la neurochirurgie. En revanche, dans cette série, la survie des patients traités par chirurgie suivie de radiothérapie étaient significativement meilleure (HR=13.5 mois, IC=[5.8 ; 32.6], $p<0.001$), en comparaison à celle des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie seule (HR=5.1 mois, IC=[2.4 ; 11.5], $p<0.001$). Ceci est un résultat important car, l'essai clinique de l'EORTC publié en 2010, n'avait pas permis d'objectiver de bénéfice de l'une ou l'autre des thérapeutiques.

La répartition des types histologiques et de l'origine des métastases de notre série est similaire à ce que l'on retrouve dans la littérature : une prépondérance d'adénocarcinomes d'origine pulmonaire suivis par ceux d'origine mammaire, les mélanomes, les adénocarcinomes rénaux et coliques. Cependant, la littérature ne nous apprend, que très peu de choses concernant les mutations théranostiques classiques recherchées dans ces lésions et leur rapport aux métastases cérébrales. Il a été intéressant de retrouver, quelques soit le type de métastase, une prépondérance des mutations du gène *KRAS*. Ces dernières étaient associées à une apparition plus précoce, et une meilleure survie des métastases cérébrales, que pour les lésions mutées *EGFR*, ou encore celles sans mutation au niveau des gènes théranostiques classiquement analysés.

Ces données ouvrent une réflexion quant au choix thérapeutique à proposer à un patient porteur d'une métastase cérébrale ainsi qu'à la nécessité ou non de recueillir les données histo-moléculaires de ces lésions.

Mots-clés : Métastase cérébrale, données anatomo-cliniques, marqueurs théranostiques, survie