

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2011

N° 126

**THESE**

pour le

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

**DES d'Oncologie Médicale**

Par **Damien VANSTEENE**

Né le 18 septembre 1981 à Louviers (27)

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2011

---

**CANCER COLORECTAL  
ET METASTASES CEREBRALES :  
ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 70 CAS**

---

Président : Monsieur le Professeur DOUILLARD

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur BENNOUNA

# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	4
Epidémiologie du cancer colorectal .....	4
Cancer colorectal et métastases .....	5
Métastases cérébrales.....	6
Métastases cérébrales des cancers colorectaux.....	6
Voies moléculaires du cancer colorectal .....	8
EGFR .....	8
Voie RAS - MAPK .....	9
Voie PI3K .....	10
Mutations des biomarqueurs dans le cancer colorectal.....	10
PTEN.....	11
Amphiréguline et épiréguline .....	12
OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	13
PATIENTS ET METHODES .....	14
Patients.....	14
Etude des biomarqueurs.....	15
RESULTATS .....	17
Patients.....	17
Données démographiques .....	17
Caractéristiques de la tumeur primitive .....	17
Cas particulier des cancers du rectum.....	18
Evolution métastatique.....	19
Evolution métastatique cérébrale .....	20
Survie .....	22
Biomarqueurs.....	23
Profil mutationnel des cancers colorectaux métastatiques.....	24
Oncogène KRAS .....	24
Oncogène BRAF .....	24
Niveau d'expression de PTEN .....	25

Niveau d'expression d'amphiréguline .....	25
Concordance des statuts mutationnels entre tumeur primitive et métastase cérébrale .....	26
Probabilité de réponse à un traitement ciblant l'EGFR .....	27
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>28</b>
Caractéristiques cliniques .....	28
Données démographiques .....	28
Localisation de la tumeur primitive .....	29
Stade tumoral au diagnostic de cancer colorectal .....	29
Evolution métastatique cérébrale .....	29
Survie .....	31
Longs survivants .....	31
<b>Biomarqueurs.....</b>	<b>33</b>
Oncogènes KRAS et BRAF.....	33
PTEN.....	36
Amphiréguline .....	36
Concordance des biomarqueurs entre la tumeur primitive et les métastases cérébrales...	37
Probabilité de réponse à un traitement ciblant l'EGFR .....	38
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>40</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>43</b>
Figure 1 : Principales voies moléculaires impliquées dans le cancer colorectal.....	43
Tableau 1 : Caractéristiques des patients .....	44
Tableau 2 : Cancers du rectum .....	45
Tableau 3 : Métastases cérébrales synchrones du diagnostic d'adénocarcinome colorectal .....	45
Tableau 4 : Sites métastatiques au moment de la survenue des métastases cérébrales.	46
Tableau 5 : Chimiothérapie métastatique.....	47
Tableau 6 : Première évolution métastatique cérébrale .....	48
Tableau 7 : Deuxième évolution métastatique cérébrale .....	48
Tableau 8 :Troisième évolution métastatique cérébrale.....	48
Figure 2 : Survie au diagnostic de cancer colorectal.....	49
Figure 3 : Survie au diagnostic de métastases.....	49
Figure 4 : Survie au diagnostic de métastases cérébrales.....	50
Tableau 9 : Biomarqueurs .....	51

Tableau 10 : Concordance des biomarqueurs entre la tumeur primitive et la métastase cérébrale .....	52
Tableau 11 : Nombre de patients susceptibles de répondre à un traitement ciblant l'EGFR .....	53
Tableau 12 A : Résumé des différentes études portant sur les métastases cérébrales des cancers colorectaux .....	54
Tableau 12 B : Résumé des différentes études portant sur les métastases cérébrales des cancers colorectaux .....	55
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>56</b>

# INTRODUCTION

## Epidémiologie du cancer colorectal

Le cancer colorectal est une cause importante de décès par cancer dans le monde et en particulier en France<sup>1</sup>. En France, en 2009, plus de 39 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués et plus de 16 000 décès ont été enregistrés dans le même temps.

Tous sexes confondus, en France, il est la troisième cause de cancer après le cancer de la prostate (71 000 nouveaux cas par an) et le cancer du sein (52 000 nouveaux cas par an).

Chez l'homme, l'incidence est de 21 000 nouveaux cas par an, représentant la troisième cause de cancer après le cancer de la prostate et le cancer pulmonaire (25 000 nouveaux cas par an).

Le cancer colorectal est la deuxième cause de décès par cancer, avec un nombre de décès (8 680 décès) situé après le cancer pulmonaire (22 144 décès). Le cancer colorectal est la cause de 10 % des décès par cancer chez l'homme.

Chez la femme, l'incidence en France est de 18 500 nouveaux cas par an. Le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus fréquent après le cancer du sein et la deuxième cause de décès par cancer, avec un nombre de décès (7 674 décès par an) situé après le cancer du sein (11 379 décès). Le cancer colorectal est responsable de 12,7 % des décès par cancer chez la femme.

Le cancer colorectal est plus fréquent chez l'homme, le sex-ratio est de 1,1. Il est également plus létal chez l'homme avec une surmortalité masculine estimée à 1,7.

## *Cancer colorectal et métastases*

Le cancer colorectal métastase d'abord par voie lymphatique puis par voie hémotogène.

Les métastases hépatiques sont fréquentes, retrouvées chez 30 à 40 % des patients au diagnostic et 95 % des patients à un stade tardif. Elles sont la principale cause de décès<sup>2</sup>. La moitié des patients développe également des métastases extra-hépatiques, principalement au niveau pulmonaire (15 à 20 %), ganglionnaire et péritonéal. Les métastases péritonéales sont présentes dans environ 10 % des cas au diagnostic de cancer colorectal et dans 20 à 50 % des cas à un stade avancé<sup>3</sup>.

Dans des séries autopsiques<sup>4-7</sup>, des métastases hépatiques sont identifiées dans 36 à 81 % des cas. Des métastases pulmonaires sont objectivées dans 15 à 54 % des cas et des métastases cérébrales dans 0,3 à 8 % des cas. Dans la série autopsique de Welch et Donaldson<sup>8</sup> portant sur 145 patients, 60 % des cas ont des métastases hépatiques, 43 % des métastases pulmonaires et 6 % des métastases cérébrales. Les métastases hépatiques sont plus fréquentes en cas de tumeur située au niveau du côlon sigmoïde ou du côlon droit (68 et 67 % des cas respectivement) qu'en cas de tumeur située au niveau du rectum (48 % des cas). Par contre, la fréquence des métastases pulmonaires diminue avec l'éloignement de la marge anale. Elles sont présentes dans 52 % des cancers du rectum, 43 % des cancers du sigmoïde et dans 31 % des cancers du côlon droit. Les métastases cérébrales sont rares dans cette série, survenant dans 5 % des cancers du rectum, 4 % des cancers du sigmoïde et 7 % des cancers du côlon droit.

Des métastases pulmonaires isolées (sans autre métastase) sont retrouvées dans 2 à 4 % des cancers colorectaux<sup>9</sup> avec une différence en fonction de la localisation de la tumeur primitive. En cas de cancer du rectum, elles apparaissent dans 11,5 % des cas alors qu'en cas de cancer colique, elles sont plus rares, survenant dans 3,5 % des cas ( $p < 0,001$ )<sup>10</sup>. Cela est

probablement lié au drainage veineux de la région rectale via les veines rectales moyennes et inférieures en shuntant le système porte.

### *Métastases cérébrales*

Les métastases cérébrales surviennent dans 25 à 35 % des cancers avec une grande variation selon la localisation tumorale primitive. Schouten et al.<sup>11</sup> ont étudié rétrospectivement les dossiers de 2 724 patients suivis à l'Hôpital Universitaire de Maastricht entre 1986 et 1995. Les patients étaient atteints d'un des cancers suivants : pulmonaire (938 patients), sein (802 patients), colorectal (720 patients), mélanome (150 patients) ou rénal (114 patients). Des métastases cérébrales ont été diagnostiquées chez 16,6 % des patients ayant un cancer pulmonaire (avec une variation de 12,9 % pour les cancers non à petites cellules et 30,6 % des cancers pulmonaires à petites cellules), 10,5 % des cancers du rein, 8 % des mélanomes, 5,2 % des cancers du sein et 1,4 % des cancers colorectaux.

### *Métastases cérébrales des cancers colorectaux*

Les métastases cérébrales sont rares dans le cancer colorectal, survenant chez 1 à 3 % des patients<sup>12</sup>. Grâce aux progrès thérapeutiques, la médiane de survie au stade métastatique dépasse désormais les 24 mois alors qu'elle était d'environ 12 mois dans les années 1990<sup>13</sup>. Il existe un risque d'accroissement de l'incidence des métastases cérébrales dû à l'augmentation de la survie obtenue avec l'utilisation de traitements plus agressifs, que ce soit la chirurgie des métastases hépatiques, les nouvelles drogues de chimiothérapie (Oxaliplatine et Irinotecan) ou les anticorps monoclonaux (Bevacizumab, Cetuximab ou Panitumumab).

Plusieurs études descriptives cliniques ont été menées sur les métastases cérébrales des cancers colorectaux<sup>11, 12, 14-25</sup>. La plus grande série chirurgicale comporte 73 patients opérés de leur métastase cérébrale aux Etats Unis<sup>14</sup>. Wronski et ses collaborateurs ont répertorié 709 patients ayant eu une résection chirurgicale d'une métastase cérébrale entre 1974 et 1993, 73 d'entre eux (10,3 %) avaient un diagnostic histologiquement confirmé d'adénocarcinome colorectal réséqué. L'âge médian des patients au diagnostic de cancer colorectal était de 57,5 ans. Au diagnostic de métastase cérébrale celui-ci était de 61,4 ans. Dans cette étude, il y avait une prédominance de femmes (43 femmes soit 59 % des patients, âge moyen 55,2 ans et 30 hommes soit 41 % des patients, âge moyen 62,2 ans). La tumeur primitive était localisée au niveau du côlon pour 30 patients (41 %), du rectum pour 29 patients (40 %) et du sigmoïde pour 14 patients (19 %). La totalité des 73 patients a été opérée de cette tumeur primitive. Au diagnostic de cancer colorectal, 55 % des tumeurs étaient classées Duke C (40 patients). Seulement 6 tumeurs (8 %) étaient classées Duke D dès le diagnostic de cancer colorectal. Ces 6 patients avaient des métastases cérébrales synchrones. Par contre, le compte-rendu opératoire n'a pas été retrouvé pour 18 patients (25 %) pour lesquels la classification Duke n'a donc pas pu être appliquée. La médiane de survie à partir de la chirurgie de la tumeur primitive était de 37 mois.

Le temps médian entre le diagnostic de la tumeur colorectale et de l'évolution cérébrale était de 27,6 mois. Au moment du diagnostic de métastase cérébrale, 31 patients (42 %) avaient des métastases hépatiques et 54 patients (74 %) des métastases pulmonaires. L'intervalle médian entre l'apparition des métastases pulmonaires et cérébrales était de 5 mois (moyenne de 11 mois). Au diagnostic de métastase cérébrale, la survie globale était de 8,7 mois. Le taux de survie après la craniotomie était de 31,5 % à 1 an, 6,8 % à 2 ans, 5,5 % à 3 ans et 4,1 % à 5 ans. Lors du dernier suivi, 3 patients étaient encore en vie, tous de sexe féminin, avec une survie sans maladie ni handicap de 70, 89 et 156 mois après la chirurgie cérébrale. La métastase cérébrale était localisée en sous-tentorial chez 26 patients (35,6 %, survie médiane

5 mois) et en sus-tentorial chez 47 patients (survie médiane 9,1 mois, la différence est significative,  $p = 0,002$ ). La résection de la métastase cérébrale était macroscopiquement totale chez 69 patients (94,5 %). Les 4 autres patients n'ont eu qu'une résection partielle. Une récurrence cérébrale est survenue chez 36 patients avec un temps médian de récurrence de 3,6 mois. Parmi ceux-ci, 15 patients (41,7 %) ont été réopérés au niveau cérébral. Les auteurs concluent que la survenue de métastase cérébrale au cours de l'évolution d'un cancer colorectal est un facteur de mauvais pronostic, les métastases cérébelleuses auraient un pronostic encore plus péjoratif. Enfin, leur étude confirme que les métastases pulmonaires sont fréquemment associées aux métastases cérébrales. Elles sont présentes dans 74 % des cas au moment de la survenue des métastases cérébrales. Les auteurs n'ont pas précisé s'il existe des différences d'évolution entre une tumeur primitive située au niveau du côlon et une tumeur primitive située au niveau du rectum.

## Voies moléculaires du cancer colorectal

La figure 1 illustre les principales voies de signalisation impliquées dans les cancers colorectaux.

### *EGFR*

L'EGFR (epidermal growth factor receptor) est un membre de la famille HER. C'est un récepteur à activité tyrosine kinase. Son activation peut survenir en cas de mutation ou d'amplification génique.

L'EGFR est une cible importante en cancérologie car son activation déclenche des signaux de prolifération, de néoangiogenèse, d'invasion et de dissémination métastatique. Cette activation implique plusieurs voies de signalisation telles que RAS - RAF - MAPK (mitogen-

activated protein kinase), PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) - AKT et Phospholipase C. Ces voies forment un réseau biochimique qui, en cas de mutation, entraîne une croissance cellulaire non régulée par les signaux environnementaux. Deux médicaments ciblant l'EGFR ont l'AMM en France dans le traitement des cancers colorectaux exprimant un statut KRAS sauvage : le Cetuximab<sup>26</sup> (Erbix® , Merck) et le Panitumumab<sup>27</sup> (Vectibix®, Amgen).

### *Voie RAS - MAPK*

Les voies de signalisation RAS - MAPK et PI3K ont un rôle fondamental dans la tumorigénèse<sup>28</sup>. La phosphorylation d'un nombre important de protéines impliquées dans ces voies de signalisation active des facteurs de transcription impliqués dans la croissance cellulaire, la différenciation, l'apoptose. Cela entraîne également une dérégulation de la synthèse des protéines et des altérations du métabolisme cellulaire.

L'activation de l'EGFR aboutit à un recrutement de RAS. RAS est une molécule de 21 kDa située sur le versant intracellulaire de la membrane plasmique. La protéine RAS est codée par 3 gènes : KRAS, NRAS et HRAS. RAS active les protéines oncogéniques de la famille RAF (ARAF, BRAF et CRAF serine / threonine kinases). RAF phosphoryle MAP2K-1, MAP2K-2 (mitogen-activated protein kinase kinase) et ERK (extracellular signal-regulated kinase). ERK phosphorylée migre dans le noyau et active des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération cellulaire et la survie.

## *Voie PI3K*

Le gène PIK3CA code la sous-unité catalytique p110 de PI3K. Celle-ci génère un second messenger (PIP3) qui recrute la protéine kinase AKT. AKT est impliquée dans la croissance cellulaire, l'angiogénèse, le métabolisme cellulaire, la synthèse des protéines et la suppression de l'apoptose. AKT peut agir sur ces mécanismes directement ou indirectement via l'activation de la voie mTOR (mammalian target of rapamycin).

L'EGFR activé interagit directement avec phospholipase C pour activer PKC (protéine kinase C). PKC active la voie MAPK en activant RAS et RAF.

Il existe des connections entre les voies MAPK et PI3K - AKT. PI3K peut être activée par une interaction avec les protéines RAS<sup>29</sup>.

ERK et AKT peuvent directement être transloquées dans le noyau pour moduler la transcription des gènes.

## *Mutations des biomarqueurs dans le cancer colorectal*

Des mutations de KRAS, BRAF ou PIK3CA entraînent une activation continue des voies de signalisation RAS - MAPK ou PI3K indépendamment d'une activation ou d'une inhibition pharmacologique de l'EGFR. Cela cause l'activation de nombreux oncogènes dont MYC, CREB ou NFκB.

Une étude publiée en 2008 portant sur 586 patients atteints d'adénocarcinome colique a retrouvé une mutation de KRAS, BRAF et / ou PIK3CA dans 56 % des cas. La mutation de KRAS est la plus fréquente, estimée entre 35 et 45 %, la mutation de BRAF est moins fréquente (< 15 %) et la mutation de PIK3CA est évaluée à moins de 20 % des cas<sup>30</sup>. Les mutations de KRAS et BRAF sont exclusives, alors que les mutations de PIK3CA ne le sont pas. Des valeurs similaires ont été retrouvées dans une étude réalisée sur plus de 1 000

tumeurs<sup>31</sup>. Dans cette étude, les altérations du gène NRAS ont également été associées à une inefficacité des traitements ciblés contre l'EGFR.

Aucune étude n'a été menée sur la fréquence de ces mutations dans les métastases cérébrales des cancers colorectaux ni sur la concordance éventuelle des bio-marqueurs entre la tumeur primitive et la métastase cérébrale.

Les mutations de KRAS entraînent une diminution de la réponse aux anticorps monoclonaux ciblant l'EGFR<sup>32</sup>. L'étude OPUS a comparé un traitement par FOLFOX-4 (5 Fluoro-Uracile, Acide Folinique, Oxaliplatine) à un traitement par Cetuximab associé au FOLFOX-4<sup>33, 34</sup>. Pour les patients ayant un statut KRAS sauvage, l'addition de Cetuximab au FOLFOX-4 augmente la réponse par rapport à un traitement par FOLFOX-4 seul (57 % versus 34 % respectivement, OR = 2,551, p = 0,0027). Par contre, pour les patients ayant un statut KRAS muté, le taux de réponse au Cetuximab associé au FOLFOX-4 est plus faible que le taux de réponse du FOLFOX-4 seul (34 % versus 53 % respectivement, OR = 0,459, p = 0,0290).

### *PTEN*

La protéine suppressive de tumeur PTEN inhibe la voie de signalisation PI3K - Akt.

Sartore-Bianchi et ses collaborateurs estiment à 70 % le nombre de patients qui présentent une mutation de KRAS ou de PIK3CA ou une perte d'expression de PTEN<sup>35</sup>. Ces patients ne répondraient pas à un traitement ciblant l'EGFR<sup>36</sup>.

Frattini<sup>37</sup> a étudié la perte d'expression de PTEN chez 27 patients traités pour un cancer colorectal métastatique par Cetuximab associé à une chimiothérapie. Aucun des patients ayant une perte d'expression de PTEN n'a répondu à un traitement ciblant l'EGFR. Par contre, 62,5 % des patients ayant un niveau d'expression conservé de la protéine ont répondu au Cetuximab (p < 0,001).

### *Amphiréguline et épiréguline*

Amphiréguline (AREG) et épiréguline (EREG) sont des ligands de l'EGFR. Le niveau d'expression de ces molécules a été associé à l'efficacité du traitement par anti-EGFR<sup>38-40</sup>. Parmi les patients KRAS muté, il n'a pas été mis en évidence de lien entre le niveau d'expression de ces ligands et la survie sans progression ou la survie globale ( $p > 0,05$  pour ces paramètres). Parmi les patients KRAS sauvage, il existe une relation entre le niveau d'expression des ligands de l'EGFR et la réponse au Cetuximab. La probabilité de réponse augmente progressivement avec l'augmentation du niveau d'expression de ces ligands<sup>38</sup>.

## **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Les patients suivis pour une évolution cérébrale d'un adénocarcinome colorectal à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest - site René Gauducheau à Nantes depuis 1999 sont l'objet de cette étude.

Les objectifs sont de déterminer s'il existe des caractéristiques cliniques associées à la survenue de métastases cérébrales.

Une série de marqueurs biologiques au sein de la tumeur primitive et de la métastase cérébrale lorsque du tissu tumoral est disponible a été étudiée. L'objectif est de rechercher une caractéristique biologique particulière des cancers colorectaux métastatiques au niveau cérébral et de rechercher une modification éventuelle de ces paramètres au cours de l'évolution de la maladie.

# PATIENS ET METHODES

## Patients

Les patients suivis pour une évolution métastatique cérébrale d'un cancer colorectal depuis 1999 à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest – site René Gauducheau ont été identifiés en interrogeant le fichier du Département d'Informatique Médicale. Les patients pour lesquels le service d'anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes avait diagnostiqué une évolution cérébrale d'un cancer colorectal depuis 1999 ont été ajoutés.

Soixante-dix patients parmi lesquels 22 ont été opérés de leur métastase cérébrale ont été répertoriés. Les données cliniques de ces patients ont été analysées rétrospectivement. Les données recueillies sont les suivantes :

- Localisation de la tumeur colorectale,
- Stade initial suivant la 7<sup>ème</sup> classification de l'American Joint Committee on Cancer<sup>41</sup>,
- Existence d'une occlusion ou d'une perforation au moment du diagnostic,
- Traitements reçus initialement par les patients,
- Localisation des autres métastases (hépatiques et pulmonaires notamment) lors de la survenue des métastases cérébrales,
- Nombre de lignes de traitement métastatique administrées,
- Traitement par une molécule ciblée contre l'EGFR.

En cas de cancer situé au niveau du rectum, les caractéristiques suivantes ont également été analysées :

- Stade initial,
- Traitement néoadjuvant reçu.

En ce qui concerne les évolutions métastatiques cérébrales, les données suivantes ont été répertoriées :

- situation sus-tentorielle ou sous-tentorielle des métastases,
- traitement effectué.

Enfin, la médiane de survie des patients a été calculée à partir du moment :

- Du diagnostic de cancer colorectal,
- D'évolution métastatique (tout site métastatique confondu, qu'il soit cérébral ou extracérébral),
- De la survenue des métastases cérébrales.

## Etude des biomarqueurs

Il a été recherché sur une première série de 22 patients dont le tissu cérébral était disponible différentes altérations par biologie moléculaire et immunohistochimie sur la tumeur primitive et la métastase cérébrale :

- Mutation KRAS sur les codons 12, 13 et 61 (PCR spécifique d'allèle)
- Mutation BRAF V600E (PCR spécifique d'allèle)
- Perte d'expression de PTEN (immunohistochimie)
- Niveau d'expression d'amphiréguline (immunohistochimie)

Ces mutations ont été recherchées sur des coupes de tissu en paraffine. Les coupes ont été déparaffinées et l'ADN a été extrait à l'aide d'un automate iPrep (Invitrogen).

Les statuts KRAS et BRAF ont été déterminés par des PCR spécifiques d'allèle.

L'analyse du niveau d'expression de PTEN a été faite par technique immunohistochimique avec un anticorps anti-PTEN (dilution 1/100, clone 6H2.1, Dako).

L'analyse du niveau d'expression d'amphiréguline a été faite par technique immunohistochimique avec un anticorps anti-Amphiréguline (dilution 1/40, Serotec).

Etant donné le nombre élevé de patients pour lesquels du tissu tumoral cérébral n'était pas disponible, ces mêmes altérations ont été recherchées au niveau de la tumeur primitive colorectale sur une deuxième série de 26 patients.

# RESULTATS

## Patients

Soixante-dix patients atteints d'une évolution métastatique cérébrale d'un cancer colorectal suivis à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest – site René Gauducheau entre 1999 et 2011 ont été identifiés.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

### *Données démographiques*

Le sex-ratio est de 1,6 avec 61,4 % d'hommes (43) et 38,6 % de femmes (27). L'âge médian au diagnostic de cancer colorectal est de 63 ans avec des extrêmes allant de 38 à 84 ans.

### *Caractéristiques de la tumeur primitive*

Environ la moitié des patients présente une tumeur localisée au niveau du rectum (48,6 % soit 34 patients). Pour 16 patients (22,9 %) la tumeur est située au niveau de la charnière rectosigmoïdienne ou du côlon sigmoïde. Pour 14 patients (20,0 %) elle est au niveau du côlon transverse ou du côlon droit. Enfin, pour 5 patients (7,1 %), celle-ci est située au niveau du côlon gauche.

Seulement 8 patients (11,4 %) étaient en occlusion au moment du diagnostic et 1 seul patient (1,4 %) présentait une perforation tumorale.

Soixante patients (85,7 %) ont été opérés de la tumeur primitive.

Le stade selon la 7<sup>ème</sup> classification de l'American Joint Committee on Cancer au moment du diagnostic était : stade I (T1-T2 N0 M0) : 6 patients (8,6 %) ; stade II (T3-T4 N0 M0) : 8 patients (11,4 %) ; stade III (T1-T4 N1-N2 M0) : 15 patients (21,4 %) parmi lesquels : stade IIIB (T3-T4 N1 M0) : 13 patients (18,6 %) ; stade IIIC (T1-T4 N2 M0) : 1 patient (1,4 %) et stade IV (T1-T4 N1-N3 M1) : 38 patients (54,3 %). Ce stade n'a pas pu être déterminé chez 3 patients (4,3 %) car ni le compte-rendu opératoire, ni l'anatomopathologie n'a été retrouvé dans les dossiers. Les 10 patients (14,3 %) non opérés de la tumeur primitive présentaient tous une évolution métastatique d'emblée.

Cinquante-deux patients (74,3 %) n'ont pas reçu de traitement adjuvant. Les autres patients ont été traités par chimiothérapie seule pour 12 d'entre eux (17,1 %) ou par l'association de radiothérapie et chimiothérapie pour 2 d'entre eux (2,9 %). Enfin, pour 4 patients (5,7 %) le type de traitement adjuvant n'a pas été retrouvé.

### *Cas particulier des cancers du rectum*

Ces données sont présentées dans le tableau 2.

Parmi les 34 patients atteints de cancer rectal, le stade pré-thérapeutique était : stade I (us T1-T2 N0 M0) : 4 patients (11,8 %) ; stade II (us T3-T4 N0 M0) : 3 patients (8,8 %) ; stade III : 14 patients (41,2 %) parmi lesquels 1 stade us T1-T2 N+ M0 (2,9 %) et 12 stades us T3-T4 N+ M0 (35,3 %) ; stade IV : 12 patients (35,3 %). Enfin, par manque des résultats de l'échographie endorectale dans un dossier, le stade pré-thérapeutique n'a pas pu être déterminé chez ce patient.

Dix-neuf de ces 34 patients (55,9 %) ont reçu un traitement néoadjuvant. Pour 10 patients (29,4 %) il s'agissait d'une radiothérapie néoadjuvante exclusive. Huit patients (23,5 %) ont reçu une association de radiothérapie et de chimiothérapie néoadjuvante. Un patient (2,9 %) a

été traité par chimiothérapie néoadjuvante seule. Enfin pour 6 patients (17,6 %) il n'a pas pu être déterminé s'ils ont reçu un traitement néoadjuvant et lequel le cas échéant.

### *Evolution métastatique*

Les caractéristiques des métastases cérébrales synchrones du diagnostic d'adénocarcinome colorectal sont présentées dans le tableau 3.

Onze patients (15,7 %) ont présenté des métastases cérébrales synchrones au diagnostic d'adénocarcinome colorectal. Pour 4 d'entre eux (36,4 %) la tumeur primitive était localisée au niveau du rectum. Trois patients (27,3 %) avaient une tumeur primitive située au niveau du sigmoïde. Trois autres patients avaient une tumeur au niveau du côlon gauche. Enfin 1 seul patient (9,1 %) avait une tumeur située dans le reste du cadre colique.

Les caractéristiques des sites métastatiques lors de la survenue des métastases cérébrales sont présentées dans le tableau 4.

Lors de l'évolution métastatique cérébrale, 19 patients (27,1 %) avaient des métastases pulmonaires sans métastase hépatique. Pour 12 d'entre eux (63,2 %) la tumeur primitive était localisée au niveau du rectum. Pour 4 patients (21,1 %) elle était située au niveau du sigmoïde. Pour les 3 derniers patients (15,8 %), la tumeur primitive était située au niveau du côlon droit ou du caecum.

Lorsque les patients ont présenté des métastases cérébrales, 7 d'entre eux (10,0 %) avaient des métastases hépatiques sans métastase pulmonaire. Vingt-cinq patients (35,7 %) avaient des métastases hépatiques et pulmonaires. Sept patients (10,0 %) n'avaient ni métastase hépatique ni métastase pulmonaire (ils présentaient par contre des métastases extracraniennes au niveau ganglionnaire ou surrénalien ou osseux ou au niveau des séreuses pleurale ou péritonéale).

Enfin, 12 patients (17,1 %) n'avaient pas de métastase extracranienne lors de la survenue des métastases cérébrales.

Le nombre de ligne de traitement métastatique reçu par les patients ainsi que le type de traitement anti-EGFR reçu sont présentés dans le tableau 5.

Un quart des patients (17 soit 24,3 %) n'ont reçu aucune chimiothérapie métastatique. Dix-neuf patients (27,1 %) ont reçu une seule ligne de chimiothérapie métastatique. Seize patients (22,9 %) ont reçu deux lignes de chimiothérapie métastatique. Douze patients (17,1 %) ont reçu trois lignes de chimiothérapie métastatique. Enfin 6 patients (8,6 %) ont reçu 4 lignes et plus de chimiothérapie métastatique.

Neuf patients (12,9 %) ont reçu un traitement ciblant l'EGFR. Il s'agissait du Cetuximab pour 7 d'entre eux (10,0 %). Un patient (1,4 %) a reçu du Panitumumab. Un autre patient a reçu une molécule inhibitrice pan-HER dans le cadre d'un essai thérapeutique de phase 1. Enfin 61 patients (87,1 %) n'ont pas reçu de traitement ciblant l'EGFR.

### *Evolution métastatique cérébrale*

La première évolution métastatique cérébrale est décrite dans le tableau 6.

La première évolution métastatique cérébrale était en sus-tentorielle uniquement pour 36 patients (51,4 %). Elle était en sous-tentorielle uniquement pour 13 patients (18,6 %). Elle était à la fois en sus et sous-tentorielle pour 12 patients (17,1 %). La localisation n'a pas pu être précisée pour 9 patients (12,9 %). Enfin, parmi ces 70 patients, 20 d'entre eux (28,6 %) ont eu une métastasectomie cérébrale.

Vingt-quatre patients (34,3 %) ont présenté une deuxième métastase cérébrale. Ces données sont présentées dans le tableau 7. Cette rechute était en sus-tentorielle pour 13 patients

(54,2 %). Elle était en sous-tentorielle pour 4 patients (16,7 %). La rechute était à la fois en sus et en sous tentorielle pour 4 patients également. La localisation n'a pas pu être identifiée pour 3 patients (12,5 %). Sept patients (29,2 %) ont eu une exérèse de cette métastase cérébrale parmi lesquels 2 patients qui n'avaient pas été opérés de leur première métastase cérébrale.

Les données de la troisième évolution métastatique cérébrale sont présentées dans le tableau 8.

Sept patients (10,0 %) ont présenté une troisième évolution métastatique cérébrale en sus-tentorielle pour 6 patients (85,7 %). Un seul patient (14,3 %) a été réopéré (il n'avait pas eu d'exérèse de la première métastase cérébrale), il a ensuite présenté une évolution méningée.

Une seule patiente (5,0 %) est décédée moins de 2 mois après la chirurgie cérébrale, elle a été opérée 2 fois à 3 mois d'intervalle puis est décédée 19 jours après la seconde neurochirurgie.

Le temps médian entre le diagnostic de cancer colorectal et la survenue des métastases cérébrales est de 23,5 mois (intervalle 0 à 119 mois). Pour les patients ayant eu une craniotomie il est de 13,5 mois (0 – 60 mois). Pour les patients n'ayant pas eu de chirurgie cérébrale il est de 28,75 mois (0 – 119 mois).

## *Survie*

La survie des patients est présentée dans les figures 2, 3 et 4.

La médiane de survie globale, au diagnostic de cancer colorectal est de 33,5 mois (intervalle 1 à 120 mois). Pour les 22 patients opérés au niveau cérébral, elle est de 32 mois (6 - 88 mois). Pour les 48 patients n'ayant pas eu d'exérèse d'une métastase cérébrale, elle est de 38 mois (1 - 120 mois).

Au diagnostic d'évolution métastatique, que les métastases soient cérébrales ou extracérébrales, la médiane de survie globale est de 23,5 mois (1 – 88 mois). Pour les patients opérés au niveau cérébral, elle est de 28 mois (6 – 62 mois). Pour les patients non opérés, elle est de 21 mois (1 – 88 mois).

L'évolution métastatique cérébrale constitue un tournant évolutif. Lors de la survenue des métastases cérébrales, la médiane de survie globale dans l'ensemble de la population de l'étude est de 6 mois (0,3 – 88 mois). Pour les patients ayant eu une exérèse d'une métastase cérébrale elle est de 13 mois (3,5 – 35 mois). Pour les patients non opérés elle est de 3 mois (0,3 – 88 mois).

L'intervalle médian entre la découverte de l'adénocarcinome colorectal et le diagnostic de métastase cérébrale est de 23,5 mois (intervalle 0 à 119 mois). Il est de 13,5 mois (0 – 60 mois) pour les patients opérés au niveau cérébral. Pour les patients n'ayant pas été opérés au niveau cérébral il est de 28,75 mois (0 – 119 mois).

Quatre patients sont encore en vie au moment du dernier suivi (30 juin 2011).

Le premier patient a présenté une évolution métastatique cérébrale au décours de l'intervention chirurgicale de la tumeur primitive. Il a été traité par irradiation encéphalique et n'a pas présenté d'autre métastase cérébrale ou extracérébrale. Le diagnostic de cancer colorectal a été porté il y a 94 mois, et celui d'évolution métastatique il y a 88 mois.

Un autre patient est également considéré en rémission 32 mois après le diagnostic de cancer colorectal et 29 mois après le diagnostic de métastase cérébrale. Il n'a présenté aucune métastase extracérébrale. Il a été opéré au niveau du cervelet puis irradié et il a rechuté au niveau du lobe frontal, pour lequel il a été réirradié. Il n'a pas de métastase évolutive par contre il présente des troubles cognitifs importants secondaires à l'irradiation cérébrale.

Les 2 autres patients sont en cours de traitement à 42 et 7 mois du diagnostic de cancer colorectal et à 35 et 6 mois respectivement de l'évolution métastatique cérébrale.

## Biomarqueurs

Parmi les 22 patients opérés à la fois au niveau colorectal et cérébral, du tissu colorectal en quantité suffisante n'était disponible que pour 19 patients. De plus, le tissu métastatique cérébral de 4 patients ayant été opérés à deux reprises au niveau cérébral a pu être étudié en comparant la première et la seconde métastase. Dix-neuf tumeurs primitives et 23 métastases cérébrales ont donc été étudiées.

Une seconde cohorte a été formée avec 26 patients pour lesquels seul le tissu de la tumeur primitive colorectale était disponible. Les niveaux d'expression de PTEN et d'amphiréguline ont pu être déterminés sur ces 26 tumeurs colorectales. Par contre, l'ADN n'a pas pu être amplifié de façon satisfaisante pour 7 tumeurs colorectales. Les analyses du statut mutationnel de KRAS et de BRAF n'ont donc pas pu être déterminées pour ces 7 tumeurs.

Au total, 38 tumeurs primitives colorectales ont été étudiées pour les statuts KRAS et BRAF, 45 tumeurs primitives colorectales ont été étudiées pour les niveaux d'expression de PTEN et d'amphiréguline et 23 métastases cérébrales ont été étudiées pour les statuts KRAS, BRAF, PTEN et amphiréguline. Ces différents statuts ont été comparés pour 19 patients pour lesquels le tissu tumoral colorectal et la ou les métastases cérébrales étaient disponibles.

Les résultats sont présentés dans le tableau 9.

### *Profil mutationnel des cancers colorectaux métastatiques*

#### *Oncogène KRAS*

Les mutations des oncogènes KRAS et BRAF ont pu être recherchées chez 19 patients à la fois sur la tumeur colorectale et sur la ou les métastases cérébrales (19 tumeurs primitives et 23 métastases cérébrales) et chez 19 autres patients uniquement sur la tumeur primitive.

Une mutation de KRAS est retrouvée chez 21 des 38 patients (55,3 %). Les mutations du codon 12 sont identifiées chez 17 patients (44,7 %). Il s'agit des mutations G12V (35G>T), G12D (35G>A), G12A (35G>C) et G12C (34G>T), retrouvées respectivement chez 7, 6, 3 et 1 patients. Les mutations du codon 13 sont présentes chez 4 patients (10,5 %). Il s'agit des mutations G13D (38G>A) et G13C (37G>T), identifiées chez 3 et 1 patients respectivement.

Enfin 17 patients (44,7 %) présentent un statut KRAS sauvage.

#### *Oncogène BRAF*

Une mutation de l'oncogène BRAF a été identifiée chez 2 des 38 patients. Il s'agit de la mutation V600E dans les 2 cas. Ces 2 patients ont un statut KRAS sauvage. Cette mutation est donc présente chez 5,3 % des patients de l'étude mais chez 11,8 % des patients ayant un statut KRAS sauvage.

### *Niveau d'expression de PTEN*

Le niveau d'expression de PTEN a pu être déterminé chez 17 patients à la fois au niveau de la tumeur primitive colorectale et de la métastase cérébrale. Il existe 2 patients pour lesquels le niveau d'expression de PTEN n'a pas pu être déterminé sur la tumeur primitive en raison d'un problème technique. Par contre pour ces 2 patients, il a pu être analysé au niveau de la métastase cérébrale. Enfin le niveau d'expression de PTEN a pu être déterminé uniquement au niveau de la tumeur primitive pour 26 patients.

Une perte d'expression de PTEN est identifiée chez 22 des 43 patients (51,2 %). Parmi ces 22 patients, il y en a 7 qui ont un statut KRAS et BRAF sauvage, 11 qui ont un statut KRAS muté et BRAF sauvage et 2 qui ont un statut BRAF muté et KRAS sauvage. Enfin il y a 2 patients pour lesquels les statuts KRAS et BRAF n'ont pas pu être déterminés.

### *Niveau d'expression d'amphiréguline*

Le niveau d'expression d'amphiréguline a pu être déterminé chez 19 patients à la fois au niveau de la tumeur primitive colorectale et de la métastase cérébrale et chez 26 patients uniquement au niveau de la tumeur primitive colorectale.

Une perte d'expression d'amphiréguline est identifiée chez 4 des 45 patients (8,9 %).

Deux de ces patients ont un statut KRAS et BRAF sauvage dont 1 avec perte d'expression de PTEN et 1 sans perte d'expression de PTEN. Les 2 autres patients ont un statut KRAS muté, BRAF sauvage avec perte d'expression de PTEN.

## *Concordance des statuts mutationnels entre tumeur primitive et métastase cérébrale*

Pour déterminer si les mutations des oncogènes KRAS ou BRAF ou la perte d'expression de PTEN ou de l'amphiréguline observées dans les métastases surviennent avant ou après la dissémination métastatique, il a été décidé de comparer la tumeur colorectale et la ou les métastases cérébrales chez 19 patients.

La comparaison des différents statuts entre la tumeur primitive et la métastase cérébrale est présentée dans le tableau 10.

Les statuts KRAS et BRAF sont identiques dans les 19 cas (100 %). Pour les 4 patients opérés à 2 reprises de leur métastase cérébrale, les statuts KRAS et BRAF sont concordants entre la première et la seconde chirurgie.

L'existence d'une perte d'expression de PTEN au niveau de la tumeur colorectale est associée à une perte d'expression de PTEN au niveau de la métastase cérébrale chez les 17 patients pour lesquels l'analyse a pu être effectuée (100 %). Il n'y a qu'un seul patient opéré à 2 reprises au niveau cérébral qui présente une perte d'expression de PTEN. Cette perte d'expression est présente à la fois au niveau de la tumeur primitive colorectale et au niveau des 2 métastases cérébrales.

Une perte d'expression d'amphiréguline est observée chez un patient au niveau de la tumeur colorectale. Par contre, pour ce patient, il n'y a pas de perte d'expression d'amphiréguline au niveau de la métastase cérébrale. Il n'y a aucun patient qui présente une perte d'expression d'amphiréguline au niveau d'une métastase cérébrale. Il existe une concordance du niveau d'expression d'amphiréguline entre la tumeur primitive colorectale et les métastases cérébrales dans 18 des 19 cas (94,7 %).

### *Probabilité de réponse à un traitement ciblant l'EGFR*

Il a été démontré que les patients présentant une mutation de KRAS ou de BRAF ou une perte d'expression de PTEN ou de l'amphiréguline ne répondent pas à un traitement par anticorps monoclonal ciblant l'EGFR.

Le tableau 11 montre la répartition des patients en fonction de ces différentes altérations moléculaires.

Ainsi, pour 38 patients ayant un cancer colorectal métastatique, l'analyse du statut KRAS permet d'exclure 21 patients (55,3 %) pour lesquels un traitement par anticorps anti-EGFR sera inefficace. Pour les 17 patients restants, l'analyse du statut BRAF permet d'exclure 2 autres patients (11,8 %). Pour les 15 patients ayant à la fois un statut KRAS et BRAF sauvage, l'analyse du niveau d'expression de PTEN exclue 7 autres patients (46,7 %). Enfin pour les 8 patients restants, l'existence d'une perte d'expression d'amphiréguline exclue 1 patient (12,5 %).

Au total, à partir de 38 patients, il n'y a plus que 7 patients (18,4 %) qui sont susceptibles de recevoir un traitement ciblant l'EGFR.

# DISCUSSION

## Caractéristiques cliniques

Différentes études ont décrit les caractéristiques cliniques des patients atteints de cancer colorectal métastatique<sup>11, 12, 14-23, 42</sup>. Elles sont résumées dans les tableaux 12A et 12B.

Les métastases cérébrales des cancers colorectaux sont rares, avec une incidence estimée suivant les études entre 2 et 4 %<sup>12, 17, 20, 22</sup>. Le pronostic de ces patients est sombre, y compris pour ceux pouvant avoir une résection chirurgicale d'une métastase cérébrale unique. Il existe néanmoins quelques patients ayant une survie prolongée.

Dans notre étude, les caractéristiques cliniques des patients ne sont pas différentes de celles décrites dans les autres études.

## *Données démographiques*

Le cancer colorectal a une légère prédominance masculine. Le sex-ratio varie suivant les études entre 0,7 et 3,25. Dans 6 des 9 études il est entre 1,1 et 1,9. Ces résultats sont concordants avec le sex-ratio de la population de notre étude qui est à 1,6.

Le cancer colorectal survient dans la sixième ou septième décennie le plus souvent. L'âge médian au diagnostic varie entre 57,5 ans et 63 ans. L'âge médian de la population de l'étude actuelle, 63 ans, est concordant avec les données de la littérature.

Les métastases cérébrales des adénocarcinomes colorectaux surviennent environ 2 ans après le diagnostic de cancer colorectal. Dans la littérature, la médiane d'intervalle entre le diagnostic de cancer colorectal et la survenue de métastases cérébrales varie entre 21 et 28,7

mois. Dans une étude<sup>22</sup>, la médiane de cet intervalle est de 40 mois. Dans l'étude présentée ici, la médiane de cet intervalle est de 23,5 mois.

### *Localisation de la tumeur primitive*

Dans les différentes études, la localisation de la tumeur primitive varie. Dans la présente étude, il existe une prédominance de cancer du rectum (49 %) par rapport aux cancers du sigmoïde (23 %) ou du côlon (28 %). Dans les autres études, les données sont très contradictoires. Dans certaines études<sup>12, 17, 18, 20</sup>, il y a également une prédominance de cancer du rectum. Dans d'autres études<sup>19, 23</sup> il y a une prédominance de cancer colique.

### *Stade tumoral au diagnostic de cancer colorectal*

Dans la présente étude, plus de la moitié des patients (54 %) a des métastases synchrones au diagnostic de cancer colorectal. Dans les autres études retrouvées dans la littérature, il n'y a pas plus d'un tiers des patients dans ce cas là<sup>19, 20</sup>.

### *Evolution métastatique cérébrale*

L'existence de métastase cérébrale dès le diagnostic de cancer colorectal est rare, estimée entre 4 et 11 % suivant les études. Dans l'étude présentée ici, 16 % des patients ont une évolution métastatique cérébrale synchrone du carcinome colorectal.

Lors de l'évolution métastatique cérébrale, des métastases pulmonaires sont fréquemment retrouvées. Dans 2 études<sup>19, 23</sup> elles ne sont présentes que dans 41 et 47 % des cas respectivement. Dans les autres études, des métastases pulmonaires sont objectivées dans 57 à

82 % des cas. Dans la présente étude, 63 % des patients ont des métastases pulmonaires lors de la survenue des métastases cérébrales.

Des métastases hépatiques sont présentes dans environ 70 % des adénocarcinomes colorectaux métastatiques à un stade évolué<sup>43</sup>. Dans cette étude<sup>43</sup> des métastases cérébrales sont présentes dans 2 % des cas.

Dans les études portant sur les patients ayant des métastases cérébrales d'un adénocarcinome colorectal, les métastases hépatiques sont moins fréquentes, estimées entre 18 et 52 % des cas. Dans notre étude, les résultats sont similaires puisque lors de la survenue des métastases cérébrales, 46 % des patients ont des métastases hépatiques.

La proportion importante de métastases pulmonaires et la faible proportion de métastases hépatiques dans ces études suggèrent peut-être l'existence d'un shunt de la circulation portale. Cela pourrait aboutir au développement des métastases cérébrales.

L'existence de métastase cérébrale sans métastase extracérébrale est rare. Dans la littérature, entre 0 et 18 % des patients sont dans ce cas-là. Dans la présente étude, 17 % des patients ont des métastases cérébrales sans métastase extracérébrale.

Les métastases cérébrales sont localisées dans la région sus-tentorielle dans 43 à 69 % des cas dans les études. Les métastases cérébrales sont plus rarement de localisation sous-tentorielle avec des variations de 18 à 44 % des cas. Enfin l'existence concomitante de métastases sus et sous-tentorielle est très variable entre 0 et 34 % des cas.

L'existence d'un nombre plus élevé de localisation sus-tentorielle peut s'expliquer par le fait que l'étage sus-tentoriel est plus volumineux que l'étage sous-tentoriel.

Dans notre étude, les résultats sont concordants. Cinquante et un pour cent des métastases sont situées dans l'espace sus-tentoriel. Il n'y a que 19 % des métastases situées dans l'espace sous-tentoriel. Enfin, 17 % des métastases sont à la fois sus et sous-tentorielles.

## *Survie*

Dans les études, lors du diagnostic de cancer colorectal, la médiane de survie est supérieure à 24 mois. Elle est estimée entre 28,4 et 38,5 mois. Néanmoins, dans ces études, plus de deux tiers des patients n'ont aucune métastase lors du diagnostic de cancer colorectal. Dans notre étude, la moitié des patients n'a pas de métastase lors du diagnostic de cancer colorectal. La médiane de survie est de 33,5 mois.

Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, la médiane de survie a doublé ces vingt dernières années. Ainsi, alors qu'elle était de 12 mois environ dans les années 1990-1997, elle est supérieure à 24 mois en 2006<sup>13</sup>.

Lors de la survenue des métastases cérébrales, la médiane de survie est inférieure à 1 an. Dans les différentes études, elle est évaluée entre 2,4 et 8,7 mois. Dans 6 de ces 8 études, elle est inférieure à 6 mois. Dans la présente étude, elle est de 6 mois. L'existence de métastase cérébrale constitue donc un facteur de mauvais pronostic, responsable d'un nombre important de décès à court terme.

## *Longs survivants*

L'équipe de Farnell<sup>15, 42</sup> a étudié rétrospectivement les patients ayant une survie prolongée après prise en charge d'un cancer colorectal métastatique cérébral. Parmi les 150 patients ayant un cancer colorectal métastatique au niveau cérébral, ils ont identifié 24 patients (16 %) ayant une survie supérieure à 1 an après la découverte des métastases cérébrales. Parmi ceux-ci, 5 patients (3,3 %) ont survécu plus de 2 ans. Parmi ces 5 patients, 2 sont toujours en vie à 11 et 12,8 ans du diagnostic d'évolution métastatique cérébrale d'un adénocarcinome colorectal. Ils n'avaient qu'une seule métastase cérébrale traitée par exérèse pour les 2

patients et radiothérapie pour l'un. Un de ces patients avait également des métastases pulmonaires alors que l'autre n'avait aucune métastase extracranienne. Dans cette étude, l'âge jeune (inférieur à 65 ans), l'existence d'une métastase cérébrale unique, l'absence de métastase extracérébrale ou osseuse et l'absence de troubles de la mémoire sont associés à une meilleure survie.

Dans la présente étude, 22 patients (31,4 %) ont une survie supérieure ou égale à 1 an après le diagnostic de métastase cérébrale et 5 patients (7,1 %) ont une survie de plus de 2 ans. Parmi ces 5 patients, 3 sont encore en vie à 88, 35 et 29 mois du diagnostic de métastase cérébrale. Si l'on considère les 22 patients ayant une survie d'au moins 1 an au diagnostic de métastase cérébrale dans cette étude, 18 patients (81,8 %) ont un âge inférieur ou égal à 65 ans (médiane 61 ans, intervalle 43 à 65 ans) au diagnostic de cancer colorectal. Quatre patients (18,2 %) ont plus de 65 ans (médiane 75 ans, intervalle 66 à 80 ans). Par contre, plus de la moitié de ces patients (13 patients, 59,1 %) ont présenté une deuxième métastase cérébrale. Six patients (27,3 %) ont eu une troisième évolution métastatique cérébrale. Parmi ces patients longs survivants, lors de l'évolution métastatique cérébrale, seulement 5 d'entre eux (22,7 %) n'avaient pas de métastase extracérébrale. Aucun n'avait que des métastases hépatiques. Neuf patients (40,9 %) n'avaient que des métastases pulmonaires. Six patients avaient à la fois des métastases hépatiques et pulmonaires. Enfin 2 patients (9,1 %) avaient soit des métastases ganglionnaires, soit des métastases surrenaliennes sans autre métastase viscérale.

Dans la présente étude, parmi les critères décrits par Farnell comme associés à une meilleure survie, on ne peut retenir que l'âge jeune (< 65 ans). Néanmoins, dans l'étude actuelle, plus de la moitié des longs survivants ont plus de 60 ans au diagnostic de cancer colorectal, le paramètre de l'âge doit donc être considéré avec précaution.

De plus, Sundermeyer et al.<sup>16</sup> a démontré que le risque de survenue de métastase cérébrale est directement lié à l'existence de métastase pulmonaire ou inversement lié à l'existence de

métastase hépatique ou péritonéale. Par contre, il n'a pas mis en évidence de relation entre la survenue de métastase cérébrale et le nombre de traitements reçus ou à l'utilisation d'Oxaliplatine ou d'Irinotecan au cours de la prise en charge. Cependant dans cette étude, le faible nombre de patients ayant des métastases cérébrales (33 patients sur un total de 1 020 patients inclus dans l'étude) rend cette conclusion d'interprétation difficile. Dans notre étude, au diagnostic de métastase cérébrale, une majorité de patients (44 patients, 62,9 %) ont des métastases pulmonaires et 32 patients (45,7 %) ont des métastases hépatiques.

## Biomarqueurs

### *Oncogènes KRAS et BRAF*

Les mutations de KRAS sont décrites dans 35 à 45 % des cas alors que dans l'étude actuelle, elles sont retrouvées dans 55,3 % des tumeurs. Les mutations de BRAF sont plus rares, identifiées dans moins de 15 % des cas alors que dans notre série elles ne sont objectivées que dans 5,3 % des cas. Mais en ne prenant en compte que les patients ayant un statut KRAS sauvage, les mutations de BRAF sont présentes chez 11,8 % des patients.

L'équipe de Tie<sup>44</sup> a recherché si la prévalence des mutations de KRAS, BRAF, NRAS et PIK3CA était différente en fonction du site métastatique du cancer colorectal. Ils ont donc comparé 3 séries de patients : une première cohorte de 148 patients atteints de métastases réséquées de cancer colorectal (65 métastases hépatiques, 50 métastases pulmonaires et 46 métastases cérébrales) dont 12 patients ayant eu plus d'une résection d'un site métastatique. La deuxième cohorte comporte 604 patients suivis pour un adénocarcinome colorectal tous stades confondus. La troisième cohorte est constituée de 859 patients suivis dans le protocole VICTOR (Vioxx in colorectal cancer therapy : definition of optimal regime, étude de phase

III chez des patients ayant un stade II ou III). Dans la première cohorte, les mutations de KRAS sont identifiées dans 48,4 % des cas, BRAF dans 3,1 % des cas, NRAS dans 6,2 % des cas et PIK3CA dans 16,1 % des métastases. Au moins une mutation est retrouvée dans 63,4 % des métastases et 11,2 % des métastases ont plus d'une mutation. Les mutations de KRAS, BRAF et NRAS sont exclusives mais peuvent coexister avec des mutations de PIK3CA. Ensuite, ils démontrent que les mutations de KRAS et PIK3CA varient suivant les sites métastatiques. Il y a davantage de mutations dans les métastases pulmonaires et cérébrales (Mutations de KRAS : poumon 62,0 %, cerveau 56,5 % et foie 32,3 % ; mutations de PIK3CA : poumon 20,0 %, cerveau 23,9 % et foie 7,7 %). Par contre, pour BRAF et NRAS, il n'y a pas de différence du statut mutationnel suivant le site métastatique, mais ces mutations sont rares.

Pour les 12 personnes de la première cohorte ayant eu au moins 2 métastases réséquées, les statuts mutationnels étaient concordants entre les différents sites métastatiques. Dans cette première cohorte, les mutations ont été comparées entre la tumeur primitive et les métastases, elles sont concordantes pour KRAS à 91,8 %, BRAF à 100 %, NRAS à 99,0 % et PIK3CA à 95,9 %.

Dans la deuxième cohorte, les mutations de KRAS sont retrouvées dans 34,9 % des cas, ce qui correspond à la fréquence des mutations de KRAS identifiées dans les métastases hépatiques de la première cohorte (32,3 %,  $p = 0,784$ ) mais pas dans les métastases pulmonaires et cérébrales (respectivement 62,0 % et 56,5 %,  $p < 0,001$  et  $p = 0,004$  respectivement). L'existence d'une mutation de KRAS au niveau de la tumeur colorectale semble être associée avec une augmentation du risque de survenue de métastase pulmonaire ou cérébrale. Par contre, il ne semble pas y avoir d'augmentation du risque de survenue de métastase hépatique lorsque la tumeur primitive présente un statut KRAS muté.

Dans la troisième cohorte, les mutations de KRAS sont présentes dans 33,8 % des cas et sont associées à un risque de survenue de métastases pulmonaires.

Les mutations de KRAS sont retrouvées chez 55,3 % des patients de notre série, ce qui est nettement supérieur à ce qui est retrouvé dans les études (35 à 45 %). Plusieurs éléments peuvent expliquer cela. Tout d'abord, la majorité des patients (44/70 soit 62,9 % de l'ensemble des patients et 22 des 38 patients soit 57,9 % pour lesquels le statut KRAS a pu être déterminé) présente des métastases pulmonaires au diagnostic de métastase cérébrale et l'équipe de Tie a démontré que ces patients ont plus souvent des mutations de KRAS. Mais également, il semble que les patients qui développeront des métastases cérébrales ont plus souvent un statut KRAS muté.

Ces données mériteraient d'être confirmées. Il suffirait de suivre les patients ayant un cancer colorectal avec un statut KRAS muté. Cela permettrait de déterminer s'ils sont plus à risque de développer des métastases cérébrales par rapport à une population témoin de patients atteints de cancer colorectal avec un statut KRAS sauvage. Néanmoins, étant donné le faible nombre de métastases cérébrales dans les cancers colorectaux, une telle différence risque d'être difficile à mettre en évidence. De plus, il conviendra également de définir la stratégie de surveillance cérébrale de ces patients qu'il ne faudra pas exposer inutilement à des radiations ionisantes.

## *PTEN*

Dans notre étude, environ la moitié des tumeurs présentent une perte d'expression de PTEN (51,2 %). Cela est plus élevé que dans d'autres études. Dans une étude portant sur 162 patients atteints de cancer colorectal métastatique<sup>36</sup>, seulement 19 % des tumeurs ont une perte d'expression de PTEN. Dans une autre étude concernant 132 patients atteints de cancer colorectal métastatique<sup>45</sup>, une perte d'expression de PTEN est identifiée dans 36 % des cas. Ces deux études ne précisent pas la localisation des métastases.

Peut-être qu'à l'instar du statut KRAS, plus fréquemment muté lorsque les patients présentent des métastases pulmonaires ou cérébrales existe-t-il des variations d'expression de PTEN en fonction des sites métastatiques. Cela demande à être confirmé en étudiant le niveau d'expression de PTEN en fonction des métastases présentées par les patients.

## *Amphiréguline*

Dans notre étude, une perte d'expression d'amphiréguline est identifiée chez 4 patients (8,9 %). Dans une étude portant sur 73 patients atteints de cancer colorectal, le nombre de patients présentant une perte d'expression d'amphiréguline est estimé à 30 %<sup>46</sup>. Dans cette étude, l'absence de perte d'expression d'amphiréguline est associée à la survenue de métastases. Dans notre étude, 91,1 % des tumeurs n'ont pas de perte d'expression d'amphiréguline. Ce taux élevé peut s'expliquer par le fait que la totalité des patients sont métastatiques.

Dans une autre étude<sup>47</sup>, 54,7 % des tumeurs primitives colorectales réséquées ne présentent pas de perte d'expression d'amphiréguline. Dans cette étude, il existe une corrélation entre l'expression d'amphiréguline et la survenue de métastases hépatiques ( $p=0,0296$ ). Ainsi, 81,6 % des métastases hépatiques expriment l'amphiréguline. Les auteurs supposent que les

cellules tumorales exprimant l'amphiréguline ont une forte affinité pour le foie, ce qui explique le taux élevé de métastases hépatiques exprimant l'amphiréguline.

Dans notre étude, il semble que l'existence d'une expression d'amphiréguline au niveau d'une tumeur colorectale est prédictive de la survenue de métastases cérébrales puisque 100 % des métastases cérébrales et 91,1 % des tumeurs primitives colorectales expriment l'amphiréguline.

### *Concordance des biomarqueurs entre la tumeur primitive et les métastases cérébrales*

Une revue de la littérature a récemment étudié la concordance des statuts KRAS, BRAF, PIK3CA et perte d'expression de PTEN entre des tumeurs primitives colorectales et leurs métastases<sup>48</sup>. Le statut KRAS était concordant dans 93 % des cas, le statut BRAF dans 98 % des cas et le niveau d'expression de PTEN dans 68 % des cas. Néanmoins, il n'existe pas encore de méthode standardisée pour l'analyse de PTEN ce qui peut expliquer ces discordances.

Notre série montre que les statuts mutationnels de KRAS et BRAF et le niveau d'expression de PTEN ne varient pas entre la tumeur primitive et la ou les métastases cérébrales. La concordance dans 100 % des cas suggère que ces mutations sont acquises avant la dissémination métastatique. Ces anomalies moléculaires sont donc un événement précoce dans l'oncogénèse. Ces résultats sont concordants avec ceux déjà trouvés dans différentes études<sup>49-52</sup> confirmant que déterminer le statut mutationnel de KRAS ou BRAF ou le niveau d'expression de PTEN sur une tumeur primitive colorectale est un élément important dans la décision de traitement au stade métastatique en épargnant une biopsie au patient. Le niveau

d'expression d'amphiréguline est discordant dans un cas entre la tumeur primitive et les métastases cérébrales ce qui représente 5,2 % des cas. Il convient donc d'étudier la concordance du niveau d'expression d'amphiréguline sur une plus grande série afin de déterminer si cette différence est significative. L'équipe de Jacobs<sup>38</sup> a montré qu'il existait une conservation du niveau d'expression des ligands de l'EGFR (amphiréguline et épiréguline) entre la tumeur primitive colorectale et les métastases.

### *Probabilité de réponse à un traitement ciblant l'EGFR*

L'équipe de De Roock<sup>31</sup> a étudié rétrospectivement les statuts KRAS, BRAF, NRAS et PIK3CA de 649 patients traités par Cetuximab entre 2001 et 2008. Le taux de réponse de l'ensemble des patients de l'étude est de 24,4 %. Par contre, dans le sous-groupe de patients ayant un statut « quadruple sauvage » c'est-à-dire KRAS sauvage, BRAF sauvage, NRAS sauvage et PIK3CA sauvage, le taux de réponse est de 41,2 %. Les auteurs concluent qu'il conviendrait d'étudier d'autres facteurs prédictifs de l'absence de réponse au Cetuximab comme la perte d'expression de PTEN ou le niveau d'expression d'amphiréguline et d'épiréguline.

Dans notre étude, les analyses de KRAS, BRAF, PTEN et Amphiréguline limiterait de 38 à 7 le nombre de patients éligibles à un traitement par Cetuximab ou Panitumumab.

Dans le futur, l'analyse de ces 4 biomarqueurs permettra-t-elle d'éviter de traiter inutilement des patients avec un traitement toxique et coûteux alors qu'ils ne répondront pas à un tel traitement ? L'analyse d'autres marqueurs comme PIK3CA ou NRAS permettrait peut-être de réduire encore ce nombre de patients.



## CONCLUSION

Les métastases cérébrales des cancers colorectaux sont rares, survenant dans moins de 5 % des cas.

Dans cette étude, 70 patients atteints d'adénocarcinome colorectal métastatique au niveau cérébral ont été identifiés. Ces tumeurs ont des caractéristiques cliniques et biologiques différentes des adénocarcinomes colorectaux métastatiques uniquement au niveau extracérébral. En effet, environ la moitié des patients a une tumeur primitive située au niveau du colon (48,6 % des patients). Le taux de métastase pulmonaire est plus élevé chez les patients ayant des métastases cérébrales (62,8 %) par rapport aux patients n'ayant pas de métastase cérébrale (15 à 20 %).

Un nombre élevé de patients (15,7 %) a présenté des métastases cérébrales synchrones au diagnostic d'adénocarcinome colorectal alors que cette proportion est estimée inférieure à 10 % dans les différentes études. Les métastases cérébrales sont de localisation sus-tentorielle dans plus de la moitié des cas.

La survenue de métastases cérébrales constitue un tournant évolutif des adénocarcinomes colorectaux avec une médiane de survie de 6 mois.

Au niveau biologique, il existe une concordance dans 100 % des cas des statuts KRAS et BRAF et du niveau d'expression de PTEN entre la tumeur primitive et la ou les métastases cérébrales. Il n'y a qu'un seul patient (5,2 %) qui présente une discordance dans le niveau d'expression d'amphiréguline entre la tumeur primitive et les métastases cérébrales. Les biomarqueurs sont donc stables dans le temps.

Les patients développant des métastases cérébrales ont le plus souvent un statut KRAS muté (55,3 %) alors que dans les études, les patients ayant un adénocarcinome colorectal métastatique au niveau extracérébral uniquement ont un statut KRAS muté dans 35 à 45 % des cas. Un taux important de mutations de KRAS a également été décrit dans une cohorte de patients ayant un adénocarcinome colorectal métastatique au niveau pulmonaire (mutations de KRAS dans 62 % des cas).

De plus, une perte d'expression de PTEN est retrouvée chez plus de la moitié des patients présentant des métastases cérébrales alors que dans les études portant sur des tumeurs colorectales métastatiques (sans précision sur la localisation des métastases) une perte d'expression de PTEN n'est retrouvée que dans 19 à 35 % des cas.

Enfin, l'expression d'amphiréguline au niveau de la tumeur colorectale est positive dans plus de 90 % des cas dans cette étude alors qu'elle est estimée à environ 50 % des cas lorsque les patients n'ont pas de métastases.

Ainsi, lorsqu'un patient présente un adénocarcinome colorectal avec un statut KRAS muté ou une perte d'expression de PTEN ou une expression positive d'amphiréguline au niveau de la tumeur primitive, il faut être vigilant sur le moindre symptôme neurologique, car ce patient est à risque de développer des métastases cérébrales.

Une autre étude pourrait-être menée sur une cohorte de patients ayant une tumeur présentant une de ces altérations biologiques. Il faudrait alors déterminer l'incidence des métastases pulmonaires ou cérébrales d'un adénocarcinome colorectal chez ces patients.

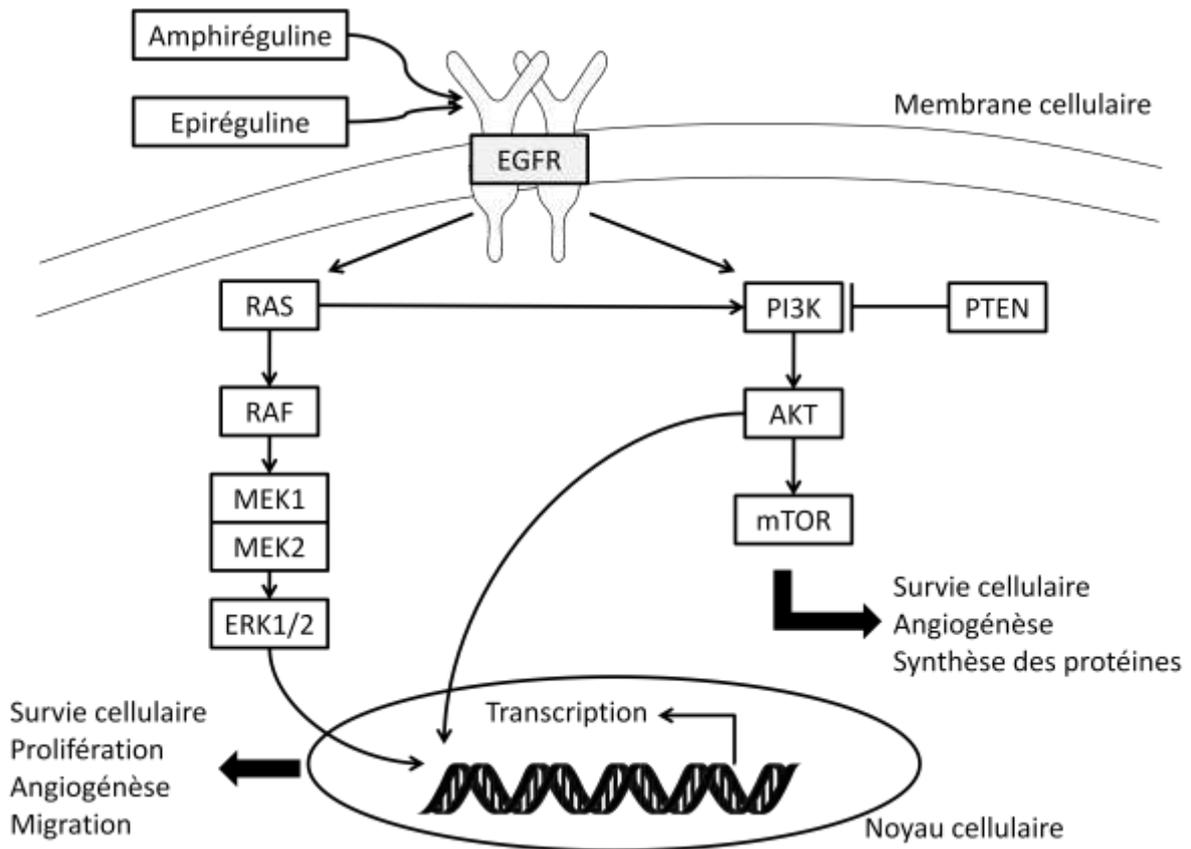
L'existence d'une mutation de KRAS ou de BRAF est prédictive de l'absence de réponse à un traitement ciblé contre l'EGFR. Cette absence de réponse est également notée lorsque les

tumeurs présentent une perte d'expression de PTEN ou un faible niveau d'expression des ligands de l'EGFR épiréguline et amphiréguline.

L'analyse de ces 4 biomarqueurs limiterait à 18 % le nombre de patients susceptibles de répondre à un traitement par anticorps monoclonal anti-EGFR. Cela permettrait d'éviter de traiter 31 patients (82 %) avec un traitement qui sera inefficace, toxique et coûteux.

# ANNEXES

Figure 1 : Principales voies moléculaires impliquées dans le cancer colorectal



EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ERK : Extracellular signal-regulated kinase

PI3K : Phospho-inositide 3-kinase

PTEN : Phosphatase and tensin homolog

mTOR : Mammalian Target of Rapamycine

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Nombre total de patients :	n = 70	%
Sexe :		
Homme	43	61,4%
Femme	27	38,6%
Age médian au diagnostic de cancer colorectal	63 ans	38 - 84 ans

Localisation de la tumeur primitive :	n = 70	%
rectum	34	48,6%
sigmoïde et charnière	16	22,9%
côlon gauche	5	7,1%
reste du cadre colique	14	20,0%
côlon non précisé	1	1,4%

Stade au diagnostic initial :	n = 70	%
Stade I (T1-T2 N0 M0)	6	8,6%
Stade II (T3-T4 N0 M0)	8	11,4%
Stade III	15	21,4%
dont stade III A (T1-T2 N1 M0)	0	0,0%
dont stade III B (T3-T4 N1 M0)	13	18,6%
dont stade III C (T1-T4 N2 M0)	1	1,4%
Stade IV (T1-T4 N1-N3 M1)	38	54,3%
Stade inconnu	3	4,3%

Traitement adjuvant :	n = 70	%
Aucun	52	74,3%
Chimiothérapie seule	12	17,1%
Radiothérapie seule	0	0,0%
Radio-chimiothérapie	2	2,9%
Non précisé	4	5,7%

Chirurgie colorectale :	n = 70	%
Oui	60	85,7%
Non	10	14,3%
Chirurgie parmi les stades IV d'emblée (n=36)	26	72,2%

Tableau 2 : Cancers du rectum

Nombre total de patients	n = 34	%
Stade préthérapeutique :		
Stade I (us T1–T2 N0 M0)	4	11,8%
Stade II (us T3-T4 N0 M0)	3	8,8%
Stade III	14	41,2%
dont stade us T1–T2 N+ M0	1	2,9%
dont stade us T3-T4 N+ M0	12	35,3%
Stade IV (us T1-T4 N1-N3 M1)	12	35,3%
Stade non précisé	1	2,9%

Traitement néoadjuvant	n = 34	%
Aucun	9	26,5%
Radio-chimiothérapie	8	23,5%
Radiothérapie seule	10	29,4%
Chimiothérapie seule	1	2,9%
Non précisé	6	17,6%

Tableau 3 : Métastases cérébrales synchrones du diagnostic d'adénocarcinome colorectal

	n = 70	%
Métastases cérébrales synchrones	11	15,7%
dont rectum	4	36,4%
dont sigmoïde	3	27,3%
dont côlon gauche	3	27,3%
dont reste du cadre colique	1	9,1%

Au diagnostic d'adénocarcinome colorectal, 11 patients (15,7 %) avaient d'emblée des métastases cérébrales.

Tableau 4 : Sites métastatiques au moment de la survenue des métastases cérébrales

	n = 70	%
Métastases pulmonaires et cérébrales	19	27,1%
dont rectum	12	63,2%
dont sigmoïde	4	21,1%
dont côlon gauche	0	0,0%
dont reste du cadre colique	3	15,8%
Métastases hépatiques et cérébrales	7	10,0%
Métastases hépatiques, pulmonaires et cérébrales	25	35,7%
Métastases viscérales (non hépatiques, non pulmonaires) et cérébrales	7	10,0%
Métastases cérébrales sans métastase extracérébrale	12	17,1%

Lors de la survenue des métastases cérébrales, 19 patients (27,1 %) avaient des métastases pulmonaires sans autre métastase viscérale, 7 patients (10,0 %) des métastases hépatiques sans autre métastase viscérale. Vingt-cinq patients (35,7 %) avaient des métastases hépatiques et pulmonaires et 7 patients (10,0 %) avaient des métastases extracérébrales (métastases ganglionnaires ou surrénaliennes ou osseuses ou au niveau des séreuses) sans métastase hépatique ni pulmonaire. Douze patients (17,1 %) n'avaient aucune métastase extracérébrale.

Tableau 5 : Chimiothérapie métastatique

Nombre de lignes	n = 70	%
0	17	24,3%
1	19	27,1%
2	16	22,9%
3	12	17,1%
≥4	6	8,6%

Traitement par anticorps antiEGFR	n = 70	%
Cetuximab	7	10,0%
Panitumumab	1	1,4%
Autre molécule (essai)	1	1,4%
Pas	61	87,1%

*Tableau 6 : Première évolution métastatique cérébrale*

Localisation	n = 70	%
sus-tentorielle uniquement	36	51,4%
sous-tentorielle uniquement	13	18,6%
sus et sous-tentorielle	12	17,1%
non précisée	9	12,9%
Résection chirurgicale	20	28,6%

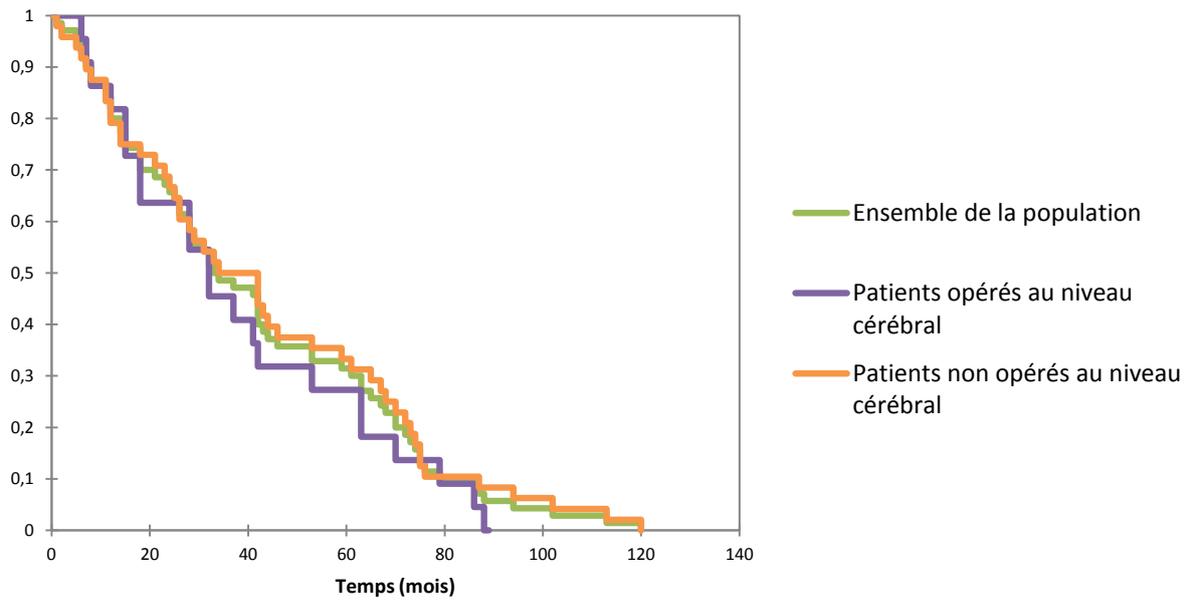
*Tableau 7 : Deuxième évolution métastatique cérébrale*

Localisation	n = 24	%
sus-tentorielle uniquement	13	54,2%
sous-tentorielle uniquement	4	16,7%
sus et sous-tentorielle	4	16,7%
non précisée	3	12,5%
Résection chirurgicale	7	29,2%

*Tableau 8 : Troisième évolution métastatique cérébrale*

Localisation	n = 7	%
sus-tentorielle uniquement	6	85,7%
sous-tentorielle uniquement	0	0,0%
sus et sous-tentorielle	0	0,0%
non précisée	1	14,3%
Résection chirurgicale	1	14,3%

Figure 2 : Survie au diagnostic de cancer colorectal



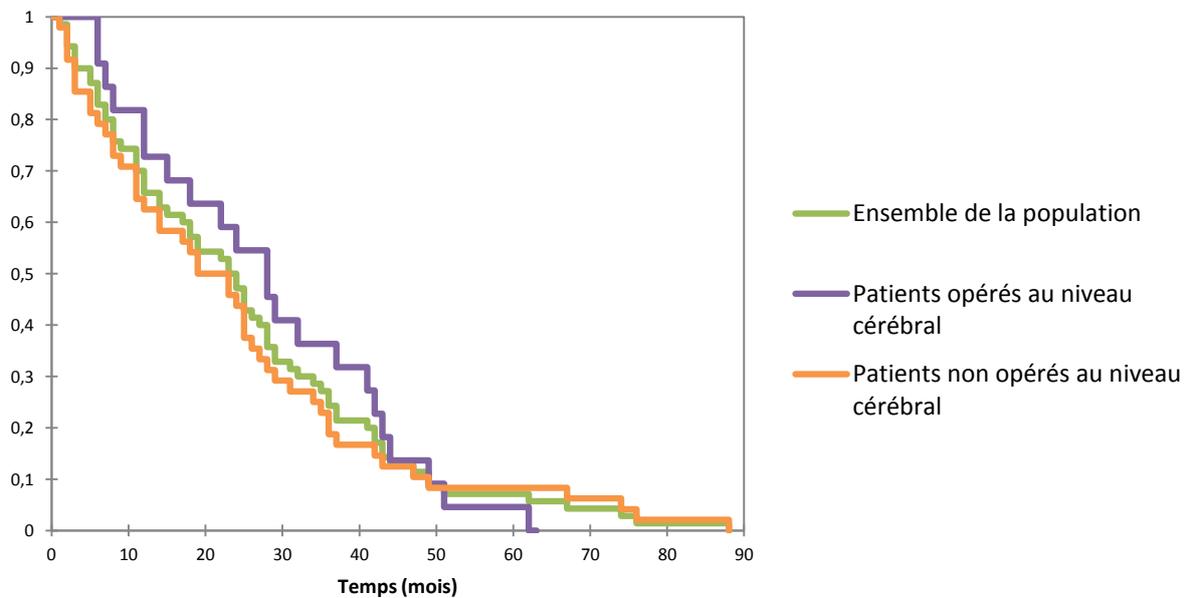
Médianes de survie globale :

Ensemble de la population : 33,5 mois (1 - 120 mois)

Patients non opérés au niveau cérébral : 38 mois (1 - 120 mois)

Patients opérés au niveau cérébral : 32 mois (6 - 88 mois)

Figure 3 : Survie au diagnostic de métastases



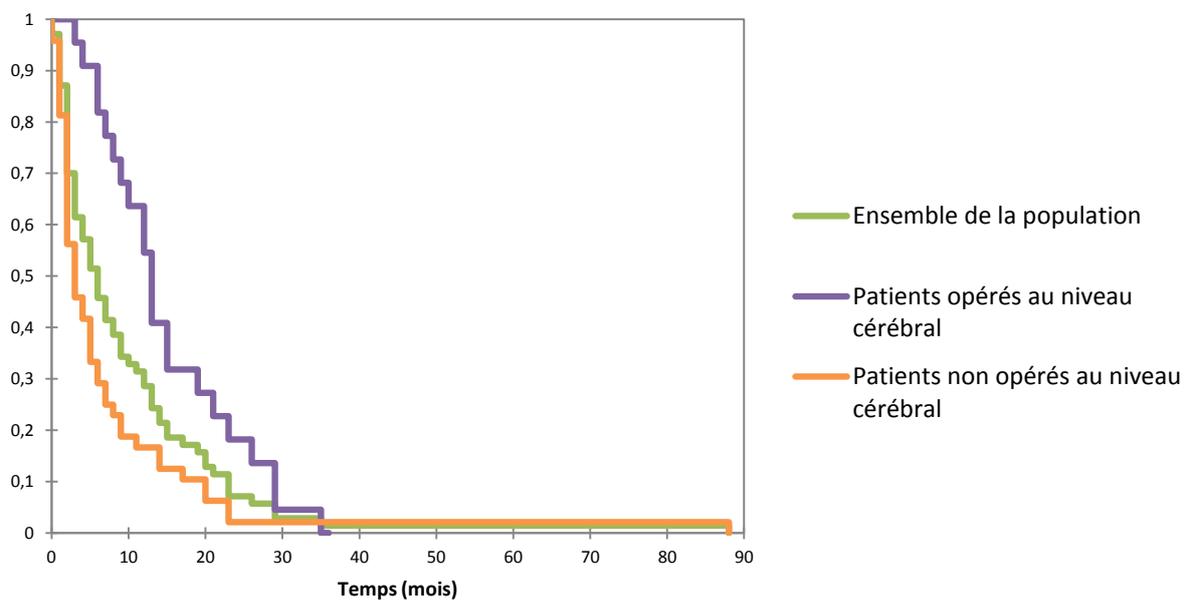
Médianes de survie globale :

Ensemble de la population : 23,5 mois (1 - 88 mois)

Patients non opérés au niveau cérébral : 21 mois (1 - 88 mois)

Patients opérés au niveau cérébral : 28 mois (6 - 62 mois)

Figure 4 : Survie au diagnostic de métastases cérébrales



Médianes de survie globale :

Ensemble de la population : 6 mois (0,3 - 88 mois)

Patients non opérés au niveau cérébral : 3 mois (0,3 - 88 mois)

Patients opérés au niveau cérébral : 13 mois (3,5 - 35 mois)

Tableau 9 : Biomarqueurs

Biomarqueur	Statut	n=	Pourcentage
KRAS	Total	38	
	wt	17	44,7%
	Muté	21	55,3%
	codon 12	17	44,7%
	G12V (35G>T)	7	18,4%
	G12D (35G>A)	6	15,8%
	G12A (35G>C)	3	7,9%
	G12C (34G>T)	1	2,6%
	codon 13	4	10,5%
	G13D (38G>A)	3	7,9%
G13C (37G>T)	1	2,6%	
BRAF	Total	38	
	wt	36	94,7%
	muté	2	5,3%
	V600E	2	5,3%
PTEN	Total	43	
	Absence de perte d'expression	21	48,8%
	Perte d'expression	22	51,2%
Amphiréguline	Total	45	
	Absence de perte d'expression	41	91,1%
	Perte d'expression	4	8,9%

wt : sauvage

Tableau 10 : Concordance des biomarqueurs entre la tumeur primitive et la métastase cérébrale

	Tumeur primitive colorectale				Métastase cérébrale			
	KRAS	BRAF	PTEN	AREG	KRAS	BRAF	PTEN	AREG
1	G12D	wt	+	+	G12D	wt	++	+
2	G12V	wt	++	++	G12V	wt	++	++
3	wt	wt	+	+++	wt	wt	++	+
4	G12A	wt	+++	++	G12A	wt	+++	++
5	G13D	wt	-	++	G13D	wt	-	++
6	G12A	wt	-	+	G12A	wt	-	+
7	G12V	wt	++	+++	G12V	wt	++	++
8	G12D	wt	+	++	G12D	wt	++	+++
9	G12V	wt	NINT	++	G12V	wt	++	+
10	G12A	wt	+	++	G12A	wt	+	+
11	wt	wt	-	+	wt	wt	-	+++
12	wt	wt	NINT	+	wt	wt	+	+
13	wt	wt	+	-	wt	wt	+	+
14	G12V	wt	-	+++	G12V	wt	-	++
15	G13D	wt	-	+	G13D	wt	-	+
16	G12V	wt	-	++	G12V	wt	-	+++
17	wt	V600E	-	+++	wt	V600E	-	+++
18	wt	wt	++	+++	wt	wt	+	+++
19	G12D	wt	+++	++	G12D	wt	+++	+

wt : sauvage

AREG : Amphiréguline

Tableau 11 : Nombre de patients susceptibles de répondre à un traitement ciblant l'EGFR

KRAS		BRAF		PTEN		AREG	
muté	21	muté	0	perte	0	perte	0
				normal	0	normal	0
		wt	21	perte	11	perte	2
				normal	10	normal	9
				perte	0	perte	0
				normal	10	normal	10
wt	17	muté	2	perte	2	perte	0
				normal	0	normal	2
		wt	15	perte	7	perte	0
				normal	8	normal	0
				perte	7	perte	1
				normal	8	normal	6
				perte	1	normal	7

wt : sauvage

AREG : Amphiréguline

Tableau 12 A : Résumé des différentes études portant sur les métastases cérébrales des cancers colorectaux

Etude	Mongan <sup>12</sup>	Wronski <sup>14</sup>	Farnell <sup>15</sup>	Jung <sup>17</sup>	Tan <sup>18</sup>
Nombre de patients					
total	1620	73	150	8732	4378
avec métastases cérébrales	39	73	150	126	27
Sex ratio Homme / Femme	1,2	0,7	1,4	1,8	1,1
Age médian au diagnostic					
cancer colorectal	59	57,5	ND	ND	63
métastase cérébrale	ND	61,4	65	62	66
Intervalle diagnostic CCR/Métastase SNC (médiane en mois)	25	27,6	ND	28,7	27,5
Tumeur primitive					
Rectum	43%	40%	29%	63%	56%
Sigmoïde	31%	19%	29%	13%	15%
Côlon	26%	41%	38%	24%	26%
Stade initial					
T1-T2 N0 M0	0	1%	3%	ND	0
T3 - T4 N0 M0	13%	11%	27%	ND	33%
T1-4 N1 - N2 M0	77%	55%	39%	ND	41%
T1-4 N1-3 M1	8%	8%	24%	ND	26%
Inconnu	2%	25%	7%	ND	0
Métastase cérébrale synchrone	8%	8%	8%	11%	7%
Localisation					
sus-tentorielle	56%	64%	43%	48%	44%
sous-tentorielle	44%	36%	18%	18%	26%
sus et sous-tentorielle	0	0	18%	34%	30%
inconnue	0	0	21%	0	0
Sites métastatiques lors de la survenue des métastases cérébrales					
pulmonaires	78%	74%	57%	72%	82%
hépatiques	18%	42%	29%	33%	52%
absence de métastase extracérébrale	0	ND	18%	9%	7%
Nombre de chirurgie					
tumeur colorectale	ND	100%	ND	ND	100%
métastase cérébrale	ND	100%	33%	16%	26%
Médiane de survie au diagnostic					
cancer colorectal	ND	38,5	ND	ND	ND
métastase cérébrale	ND	8,7	4,8	5,4	2,4

Tableau 12 B : Résumé des différentes études portant sur les métastases cérébrales des cancers colorectaux

Etude	Fowler <sup>19</sup>	Onodera <sup>20</sup>	Byrne <sup>22</sup>	Kruser <sup>23</sup>	Etude actuelle
Nombre de patients					
total	32	1077	1304	49	70
avec métastases cérébrales	32	17	52	49	70
Sex ratio Homme / Femme	1,9	3,25	1,3	2,1	1,6
Age médian au diagnostic					
cancer colorectal	61,7	58,6	60,9	ND	63
métastase cérébrale	65,5	ND	ND	66	65
Intervalle diagnostic CCR/Métastase SNC (médiane en mois)	27,6	21	40	23,2	23,5
Tumeur primitive					
Rectum	31%	71%	ND	14%	49%
Sigmoïde	0	29%	ND	0	23%
Côlon	53%	0	ND	86%	28%
Stade initial					
T1-T2 N0 M0	0	0	0	4%	9%
T3 - T4 N0 M0	6%	12%	0	8%	11%
T1-4 N1 - N2 M0	22%	53%	56%	25%	22%
T1-4 N1-3 M1	34%	35%	0	22%	54%
Inconnu	38%	0	44%	41%	4%
Métastase cérébrale synchrone	ND	ND	ND	4%	16%
Localisation					
sus-tentorielle	69%	ND	50%	64%	51%
sous-tentorielle	31%	29%	25%	35%	19%
sus et sous-tentorielle	0	ND	17%	0	17%
inconnue	0	71%	8%	1%	13%
Sites métastatiques lors de la survenue des métastases cérébrales					
pulmonaires	41%	76%	81%	47%	63%
hépatiques	44%	47%	29%	33%	46%
absence de métastase extracérébrale	ND	12%	10%	18%	17%
Nombre de chirurgie					
tumeur colorectale	ND	100%	ND	ND	86%
métastase cérébrale	88%	6%	12%	31%	31%
Médiane de survie au diagnostic					
cancer colorectal	29,8	ND	ND	28,4	33,5
métastase cérébrale	7,5	4,5	3,3	5,1	6

## BIBLIOGRAPHIE

1. Guerin S & Hill C. Cancer epidemiology in France in 2010, comparison with the USA. *Bull Cancer* 2010 **97** 47-54.
2. Ottaiano A, Franco R, Aiello Talamanca A, Liguori G, Tatangelo F, Delrio P, Nasti G, Barletta E, Facchini G, Daniele B, Di Blasi A, Napolitano M, Ierano C, Calemma R, Leonardi E, Albino V, De Angelis V, Falanga M, Boccia V, Capuozzo M, Parisi V, Botti G, Castello G, Vincenzo Iaffaioli R & Scala S. Overexpression of both CXC chemokine receptor 4 and vascular endothelial growth factor proteins predicts early distant relapse in stage II-III colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006 **12** 2795-2803.
3. Culliford ATt, Brooks AD, Sharma S, Saltz LB, Schwartz GK, O'Reilly EM, Ilson DH, Kemeny NE, Kelsen DP, Guillem JG, Wong WD, Cohen AM & Paty PB. Surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy for established peritoneal metastases from colon and appendix cancer. *Ann Surg Oncol* 2001 **8** 787-795.
4. Berge T, Ekelund G, Mellner C, Pihl B & Wenckert A. Carcinoma of the colon and rectum in a defined population. An epidemiological, clinical and postmortem investigation of colorectal carcinoma and coexisting benign polyps in Malmo, Sweden. *Acta Chir Scand Suppl* 1973 **438** 1-86.
5. Cedermark BJ, Blumenson LE, Pickren JW, Holyoke DE & Elias EG. The significance of metastases to the adrenal glands in adenocarcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1977 **144** 537-546.
6. Abrams MS & Lerner HJ. Survival of patients at Pennsylvania Hospital with hepatic metastases from carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1971 **14** 431-434.

7. Shindo K. Recurrence of carcinoma of the large intestine. A statistical review. *Am J Proctol* 1974 **25** 80-90.
8. Welch JP & Donaldson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 1979 **189** 496-502.
9. Goya T, Miyazawa N, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T & Suemasu K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up. *Cancer* 1989 **64** 1418-1421.
10. Pihl E, Hughes ES, McDermott FT, Johnson WR & Katrivessis H. Lung recurrence after curative surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987 **30** 417-419.
11. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA & Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002 **94** 2698-2705.
12. Mongan JP, Fadul CE, Cole BF, Zaki BI, Suriawinata AA, Ripple GH, Tosteson TD & Pipas JM. Brain metastases from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clin Colorectal Cancer* 2009 **8** 100-105.
13. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM & McWilliams RR. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009 **27** 3677-3683.
14. Wronski M & Arbit E. Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients. *Cancer* 1999 **85** 1677-1685.

15. Farnell GF, Buckner JC, Cascino TL, O'Connell MJ, Schomberg PJ & Suman V. Brain metastases from colorectal carcinoma. The long term survivors. *Cancer* 1996 **78** 711-716.
16. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, Wang H & Cohen SJ. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005 **5** 108-113.
17. Jung M, Ahn JB, Chang JH, Suh CO, Hong S, Roh JK, Shin SJ & Rha SY. Brain metastases from colorectal carcinoma: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 2010.
18. Tan WS, Ho KS & Eu KW. Brain metastases in colorectal cancers. *World J Surg* 2009 **33** 817-821.
19. Fowler A, Cook R, Biggs M, Little N, Assaad N & McDonald K. Survival of patients following neurosurgical treatment of colorectal adenocarcinoma metastasis in the Northern Sydney-Central Coast area. *J Clin Neurosci* 2008 **15** 998-1004.
20. Onodera H, Nagayama S, Tachibana T, Fujimoto A & Imamura M. Brain metastasis from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2005 **20** 57-61.
21. Nieder C, Pawinski A & Balteskard L. Colorectal cancer metastatic to the brain: time trends in presentation and outcome. *Oncology* 2009 **76** 369-374.
22. Byrne B, Geddes T, Welsh F, John T, Chandrakumaran K & Rees M. The incidence and outcome of brain metastases after liver resection for colorectal cancer metastases. Accepted article. *Colorectal Dis* 2011.
23. Kruser TJ, Chao ST, Elson P, Barnett GH, Vogelbaum MA, Angelov L, Weil RJ, Pelley R & Suh JH. Multidisciplinary management of colorectal brain metastases: a retrospective study. *Cancer* 2008 **113** 158-165.

24. Cante D, Girelli G, La Porta MR, Sciacero P, La Sala S & Ozzello F. Late brain metastases from colorectal cancer a case report and review of the literature. *Tumori* 2005 **91** 280-282.
25. Attili VS, Rama Chandra C, Dadhich HK, Sahoo TP, Anupama G & Bapsy PP. Unusual metastasis in colorectal cancer. *Indian J Cancer* 2006 **43** 93-95.
26. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ & Zalberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008 **359** 1757-1765.
27. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD & Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 **26** 1626-1634.
28. Laurent-Puig P, Lievre A & Blons H. Mutations and response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin Cancer Res* 2009 **15** 1133-1139.
29. Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Balfour J & Bardelli A. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009 **101** 1308-1324.
30. Barault L, Veyrie N, Jooste V, Lecorre D, Chapusot C, Ferraz JM, Lievre A, Cortet M, Bouvier AM, Rat P, Roignot P, Faivre J, Laurent-Puig P & Piard F. Mutations in the RAS-MAPK, PI(3)K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *Int J Cancer* 2008 **122** 2255-2259.

31. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Cappuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, De Dosso S, Martini M, Bardelli A, Siena S, Sartore-Bianchi A, Tabernero J, Macarulla T, Di Fiore F, Gangloff AO, Ciardiello F, Pfeiffer P, Qvortrup C, Hansen TP, Van Cutsem E, Piessevaux H, Lambrechts D, Delorenzi M & Tejpar S. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010 **11** 753-762.
32. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Cote JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F & Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006 **66** 3992-3995.
33. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, Celik I, Schlichting M & Koralewski P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011 **22** 1535-1546.
34. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A & Koralewski P. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009 **27** 663-671.
35. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, Veronese S, Nichelatti M, Artale S, Di Nicolantonio F, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S & Bardelli A.

PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009 **69** 1851-1857.

36. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, Rougier P, Lievre A, Landi B, Boige V, Ducreux M, Ychou M, Bibeau F, Bouche O, Reid J, Stone S & Penault-Llorca F. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009 **27** 5924-5930.

37. Frattini M, Saletti P, Romagnani E, Martin V, Molinari F, Ghisletta M, Camponovo A, Etienne LL, Cavalli F & Mazzucchelli L. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2007 **97** 1139-1145.

38. Jacobs B, De Roock W, Piessevaux H, Van Oirbeek R, Biesmans B, De Schutter J, Fieuws S, Vandesompele J, Peeters M, Van Laethem JL, Humblet Y, Penault-Llorca F, De Hertogh G, Laurent-Puig P, Van Cutsem E & Tejpar S. Amphiregulin and epiregulin mRNA expression in primary tumors predicts outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2009 **27** 5068-5074.

39. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, Wong TW, Huang X, Takimoto CH, Godwin AK, Tan BR, Krishnamurthi SS, Burris HA, 3rd, Poplin EA, Hidalgo M, Baselga J, Clark EA & Mauro DJ. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007 **25** 3230-3237.

40. Lievre A & Laurent-Puig P. Predictive factors of response to anti-EGFR treatments in colorectal cancer. *Bull Cancer* 2008 **95** 133-140.

41. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL & Trotti A. *AJCC cancer staging manual (7th ed)*. 2010.
42. Lee KC. Brain metastases from colorectal carcinoma: the long term survivors. *Cancer* 1997 **79** 1842.
43. Patanaphan V & Salazar OM. Colorectal cancer: metastatic patterns and prognosis. *South Med J* 1993 **86** 38-41.
44. Tie J, Lipton L, Desai J, Gibbs P, Jorissen RN, Christie M, Drummond KJ, Thomson BN, Usatoff V, Evans PM, Pick AW, Knight S, Carne PW, Berry R, Polglase A, McMurrick P, Zhao Q, Busam D, Strausberg RL, Domingo E, Tomlinson IP, Midgley R, Kerr D & Sieber OM. KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011 **17** 1122-1130.
45. Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Nichelatti M, Molinari F, De Dosso S, Saletti P, Martini M, Cipani T, Marrapese G, Mazzucchelli L, Lamba S, Veronese S, Frattini M, Bardelli A & Siena S. Multi-determinants analysis of molecular alterations for predicting clinical benefit to EGFR-targeted monoclonal antibodies in colorectal cancer. *PLoS One* 2009 **4** e7287.
46. Li XD, Miao SY, Wang GL, Yang L, Shu YQ & Yin YM. Amphiregulin and epiregulin expression in colorectal carcinoma and the correlation with clinicopathological characteristics. *Onkologie* 2010 **33** 353-358.
47. Yamada M, Ichikawa Y, Yamagishi S, Momiyama N, Ota M, Fujii S, Tanaka K, Togo S, Ohki S & Shimada H. Amphiregulin is a promising prognostic marker for liver metastases of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008 **14** 2351-2356.

48. Baas JM, Krens LL, Guchelaar HJ, Morreau H & Gelderblom H. Concordance of Predictive Markers for EGFR Inhibitors in Primary Tumors and Metastases in Colorectal Cancer: A Review. *Oncologist* 2011 **16** 1239-1249.
49. Al-Mulla F, Going JJ, Sowden ET, Winter A, Pickford IR & Birnie GD. Heterogeneity of mutant versus wild-type Ki-ras in primary and metastatic colorectal carcinomas, and association of codon-12 valine with early mortality. *J Pathol* 1998 **185** 130-138.
50. Zauber P, Sabbath-Solitare M, Marotta SP & Bishop DT. Molecular changes in the Ki-ras and APC genes in primary colorectal carcinoma and synchronous metastases compared with the findings in accompanying adenomas. *Mol Pathol* 2003 **56** 137-140.
51. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, Gambi V, Sarnataro CS, Gambacorta M, Lauricella C & Siena S. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 **26** 4217-4219.
52. Etienne-Grimaldi MC, Formento JL, Francoual M, Francois E, Formento P, Renee N, Laurent-Puig P, Chazal M, Benchimol D, Delpero JR, Letoublon C, Pezet D, Seitz JF & Milano G. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. *Clin Cancer Res* 2008 **14** 4830-4835.

## **CANCER COLORECTAL ET METASTASES CEREBRALES : ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 70 CAS**

---

### **RESUME**

**INTRODUCTION.** L'objectif de cette étude rétrospective est d'étudier les caractéristiques des patients ayant des métastases cérébrales d'un adénocarcinome colorectal.

**METHODES.** Depuis 1999, 70 patients ont été suivis pour des métastases cérébrales d'un adénocarcinome colorectal à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest – Site René Gauducheau.

**RESULTATS.** Lors de la survenue des métastases cérébrales, 62,8 % des patients avaient des métastases pulmonaires, 17,1 % n'avaient aucune métastase extracérébrale. La médiane de survie au diagnostic de métastase cérébrale est de 6 mois.

Les mutations de KRAS et BRAF sont présentes dans 68,4 % et 5,2 % des cas respectivement, une perte d'expression de PTEN et d'AREG est retrouvée dans 51,2 % et 8,9 % des cas respectivement. Il y a une concordance dans 100 % des cas entre la tumeur primitive et la métastase cérébrale pour KRAS, BRAF et PTEN. Pour AREG la concordance est de 94,7 %.

**CONCLUSION.** Le taux de métastase pulmonaire est élevé dans cette série. Les patients développant des métastases cérébrales ont le plus souvent un statut KRAS muté avec une perte d'expression de PTEN et une expression positive d'AREG. Les altérations de ces biomarqueurs sont concordantes entre la tumeur primitive et les métastases. Elles surviennent précocement dans l'oncogénèse.

---

### **MOTS CLES**

Adénocarcinome colorectal - Métastase cérébrale - KRAS – BRAF – PTEN - AREG