



## **COHORTE ARCAD METACER**

**Prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales des patients atteints de cancers gastro-intestinaux**

**1 - RATIONNEL**

**2- OBJECTIFS**

**3- SELECTION DES PATIENTS**

**4- METHODOLOGIE**

***1/TYPE D'ETUDE***

***2/ RECUEIL DE DONNEES***

***3/ DONNEES DE SUIVI***

**5- ASPECTS LEGAUX**

**6- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## 1- RATIONNEL :

Les métastases cérébrales représentent 50% des tumeurs cérébrales. Elles apparaissent habituellement à un stade avancé de la maladie mais peuvent être révélatrices du cancer.

La prévalence des métastases cérébrales (MC) est estimée aux USA à 170 000 <sup>1</sup>cas par an, l'incidence variant de 10 à 15 %.

Une étude de cohorte réalisée par Schouten, comportant 2724 patients traités pour un cancer de 1986 à 1995, recensés dans le registre des tumeurs de Maastricht, évalue l'incidence des MC à 8.5% (N= 720) avec une incidence cumulée à 5ans de 16.3 % pour les tumeurs pulmonaires, 9.8 % pour les tumeurs rénales, 7.4 % pour les mélanomes, 5% pour les tumeurs du sein, 1.2 % pour les tumeurs colorectales<sup>2</sup>. L'âge médian de diagnostic est de 50 à 70 ans.

Depuis les progrès récents des thérapeutiques, notamment le développement des thérapies ciblées,<sup>34</sup> l'histoire naturelle des cancers digestifs s'est modifiée, avec une augmentation de la survie à long terme et l'apparition de plus en plus fréquente, de métastases dans des sites inhabituels notamment, cérébral.

Actuellement, quelques études rétrospectives, évaluent cette incidence dans le cancer colorectal entre 3 à 5 %.

Une étude prospective, réalisée par Sundermeyer <sup>5</sup>de 1993 à 2002, comportant 1020 patients a évalué cette incidence à 3% (95% CI, 2.2-4.5%).

Les patients comportant une évolution métastatique pulmonaire étaient plus à risque de développer des MC (6.2 vs 1.2 % ; p<0.0001).

La survie médiane de ces patients métastatiques cérébraux, varie :

- selon la prise en charge thérapeutique, qui a évolué considérablement au cours des années : de l'abstention thérapeutique, avec une survie globale catastrophique entre 4 à 6 semaines à une survie de 4 à 6 mois<sup>67</sup> par l'utilisation de la radiothérapie cérébrale et la neurochirurgie.

- En fonction de facteurs de bon pronostic tels que l'âge, l'état Général, le contrôle de la maladie primaire, le délai entre le diagnostic de la tumeur primaire et la survenue de MC.

Une étude réalisée par le groupe RTOG <sup>8</sup>(Radiation Therapy Oncology Group) de 1979 à 1993, poolant 3 essais thérapeutiques, évaluant pour des MC de tous types de cancer, l'effet de différentes doses de radiothérapie.

Cette analyse poolée comportant 1176 patients, a défini 3 facteurs de bon pronostic en terme de survie définissant une classification RPA (Recursive Partitioning Analysis) : l'âge <65 ans; l'état général conservé (Karnofsky >70) et l'absence de métastases extra-cérébrales. Selon la présence de 3, 2 ou 1 critères, la survie médiane est respectivement de 7,1 ; 4,2 ; 2,3 mois.

WRONSKI et al ont réalisé plusieurs études rétrospectives à partir d'un registre de 709 patients, de 1974 à 1993, traités pour un cancer. Les patients avec MC, étaient sélectionnés en fonction du type histologique de la tumeur primaire :

- Cancer pulmonaire (1995)<sup>9</sup>, comportant 231 patients, survie globale médiane à 11 mois.

- Cancer du rein (1996<sup>10</sup>) avec 50 patients et une survie globale médiane à 12,6 mois.
- Cancer du sein (1998<sup>11</sup>) avec 70 patients et une survie globale médiane à 16,2 mois.
- Adénocarcinome colorectal (1999<sup>12</sup>), comportant 73 patients (44 au niveau du colon et 29 au niveau du rectum) dont 14 ont eu une exérèse chirurgicale de leur MC, ont une survie globale médiane de 8.3 mois.

Une étude rétrospective réalisée par HALL et al<sup>13</sup>, a étudié une population de 740 patients avec MC et a sélectionné un sous groupe de patients ayant une survie globale supérieure à 2 ans et afin de définir des facteurs pronostiques. Les meilleurs taux de survie à 5ans étaient respectivement de 7,8 ; 2,9 ; 2,3 ; 1,3 % pour les cancers ovariens, les poumons non à petites cellules, mélanomes, reins et sein. Pour les cancers pulmonaires à petites cellules, les cancers de primitifs inconnus et les cancers digestifs, la survie à 5 ans était de 0%.

Ces principales études rétrospectives sont résumées dans le tableau 1.

Au total, peu d'études ont comporté des patients avec MC d'origine gastro-intestinales et lorsqu'elles existent, elles sont toutes rétrospectives.

Il semble que l'incidence des MC des tumeurs digestives soit en progression ces dernières années, du fait de la modification de l'histoire naturelle de ces cancers par les progrès thérapeutiques.

Nous proposons une étude nationale prospective de cohorte afin d'évaluer le devenir des MC d'origine colorectale et des autres cancers digestifs non colorectaux (Œsogastrique, Biliopancréatique, hépatique, duodénojéjunal et canal anal).

Nous analyserons le profil évolutif de ces patients avec notamment le délai de survenue des MC en essayant d'identifier des facteurs prédictifs.

Nous recueillerons aussi l'ensemble des thérapeutiques proposées pour les MC.

1-Tableau Principales études rétrospectives incluant des cancers digestifs

Références	N Nb de patients avec MC (tumeur primaire)	Facteurs pronostiques	Age médian au diagnostic (ans)	Métastases extra cérébrales	Médiane de survie (Mois)	P (log rank)
Aprile 2009 JCancerRes-ClinOncol	30 (CCR)			87 % MH et/ou M P	5	
Fowler 2008 J Clin Neuro-science	32 (CCR)	RT( 16) Vs pas RT(11) KPS ≤ 70 (19) Vs KPS > 70 (13)	61.8	> 40% MP	7.5 10.6 Vs 5.2  6.83 Vs 9.8	0.016   0.016
Kruser 2008 Cancer	49 (CCR)	Délai < 1an (16) Vs Délai ≥ 1 (33)	66		5.1 Vs 6.9 Vs 4.5	0.01
Bartelt 2004 WorldJGastro-enterol	57 (10G + 47 CCR)	1 MC ( Vs >MC KPS ≥ 70 Vs KPS <70			3.2  5.8 Vs 2.7 5.5 Vs 2.1	< 0.01   < 0.01
Jeffrey 2003 Cancer	27 (o)				3.8	
York J 1999 AnnSurgOncol	24 (G)				2.5	
Lagerwaard FJ 1999 IntJRadiatOncol-BiolPhys	1292 721(P) 213 (S) 48 (R) 102 (IND)				3.4 3.2 4.5 4.3 5.5 2.8	

	208 autres	ECOG 0 1 2 3 1-2MC Vs ≥3 MC			7.8 4.5 2.3 1.4 4 Vs 2.7	P<0.0001  P<0.0001
Wronski M 1998 AmericanCancer- Society	73 (CCR)				8.3	
Wronski M 1997 Cancer	70 (S)				16.2	
Wronski M 1996 Urology	50 (R)	1 MC Vs > 1 MC			12.6 3 Vs 7.6	
Hammoud 1995 AnnSurgOncol	100 (CCR)	Chir (36) Vs RT(57)			5 9 Vs 3	
Wronski M 1976 JNeuroSurg	231 (NSLC) 200 31	1 MC (200) Vs > 1 MC (31)			11 11.1 Vs 8.5	

CCR: cancer colorectal  
O : cancer de l'œsophage  
G : cancer gastrique  
S cancer sein  
R : cancer du rein  
NSLC : cancer pulmonaire non à petites  
cellules  
P : Cancer pulmonaire

IND cancer origine indéterminée  
MH : métastases hépatiques  
MP : métastases Pulmonaires  
  
KPS : KArnofsky  
\* Delai : delai entre le diagnostic de la  
tumeur laire et le diagnostic des MC  
RT : radiothérapie  
Chir : Chirurgie

## 2- OBJECTIFS DE LA COHORTE ARCAD METACER

### **Objectif Principal :**

Evaluer la survie globale des patients avec MC dans les cancers gastro-intestinaux à partir du diagnostic de la MC.

### **Objectifs secondaires :**

- 1/ Evaluer la survie globale selon la prise en charge thérapeutique
- 2/ Evaluer les facteurs pronostiques de la survie globale et de la survie sans progression des MC.
- 3/ Etudier les facteurs prédictifs de survenue des MC d'origine digestive. Différencier en fonction de l'origine colorectale ou non colorectale.

## 3- SELECTION DES PATIENTS

### **Critères d'inclusions**

- Patients âgés de 18 ans et plus
- Tumeurs gastro-intestinales prouvées histologiquement :
  1. Cancer colorectal
  2. Cancer non colorectal :
    1. Carcinome épidermoïde de l'œsophage
    2. Adénocarcinome oeso-gastrique
    3. Adénocarcinome biliopancréatique et vésiculaire
    4. Hépatocarcinome
    5. Adénocarcinome du duodénum, jéjunum, grêle, appendiculaire
    6. Carcinome épidermoïde du canal anal

Avec une évolution métastatique cérébrale métachrone ou synchrone, prouvée histologiquement ou dont le diagnostic est évident à l'imagerie dans un contexte évocateur

### **Critères de non inclusions**

- Tumeurs cérébrales primitives
- Patients qui pour des raisons psychologiques, sociales, familiales ou géographiques ne pourraient pas être suivi régulièrement.

## 4- METHODOLOGIE :

### **1) Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective et multicentrique dont le nombre de patients n'est pas limité

## ***HYPOTHESES STATISTIQUES***

La survie globale est le délai entre la date de diagnostic des MC et la date de décès.  
La survie sans progression est le délai entre la date de début de traitement de la MC et la date de progression définie par les critères RECIST ou la date de décès.

Sur l'hypothèse de l'estimation de la survie globale médiane à 5 mois,

Hypothèse H0 : 4 mois, H1 : 5 mois

Puissance de 90 % et risque alpha bilatéral de 5 %

Il est requis d'inclure 127 patients.

Périodes d'étude planifiées

Date de début de l'étude : dernier trimestre 2009

Durée d'inclusion : 36 mois

Date de début de l'inclusion : --/--/--

Date de fin d'inclusion : --/--/--

## ***2/ Recueil de données:***

- Âge, sexe

### **- Descriptif de la tumeur primaire, hors métastases cérébrales :**

Date du diagnostic

Examens réalisés à visée diagnostique

Topographie

Type histologique, stade à l'inclusion (TNM)

Statut Kras ?

Traitements anti-tumoraux antérieurs : Chirurgie, Radiothérapie, chimiothérapie

### **- Descriptif des métastases cérébrales :**

Date du diagnostic

Symptômes révélateurs

Localisation des métastases cérébrales et nombres

Bilan réalisé à visée diagnostic : scanner et / ou IRM cérébrale

### **- Examen clinique :**

Indice de performance OMS

Poids, Taille

Examen clinique

### **- Examens biologiques :**

Marqueurs tumoraux spécifiques de la tumeur primaire

### **- Prise en charge thérapeutique des MC :**

Traitement à visée antioedémateux : Corticothérapie et / ou mannitol...  
Exérèse chirurgicale  
Radiothérapie stéréotaxique ou pan encéphalique.

### **3/ Données de suivi**

Durée : suivi pendant 5 ans ou jusqu'au Décès avec des intervalles tous les 6 mois avec des examens laissés libres au choix de l'investigateur.

## **5- ASPECTS LEGAUX**

### **1/ Considérations générales :**

Cette étude s'inscrit dans le cadre des recommandations concernant la prise en charge des patients atteints de carcinome d'origine ou pas colorectales. Elle ne comporte donc pas de modification de la prise en charge des patients liés à la réalisation d'aucun examen supplémentaire, n'entraîne la réalisation d'aucun examen supplémentaire et ne modifie pas la relation médecin-malade. Elle n'entre donc pas dans le cadre de la loi de recherche biomédicale modifiée dite Huriet-Sérusclat du 9 août 2004.

Une déclaration de l'étude sera faite auprès de la Commission National Informatique et libertés (CNIL).

Le Comité de Protection des Personnes de la Pitié Salpêtrière a émis un avis le 9 janvier 2009.

Information du patient

La prise en charge des patients sera précédée d'une information de la part de leur médecin

Concernant :

le but de cette recherche,

la possibilité d'une étude biologique ultérieure

la confidentialité des données, et le fait que leur participation est volontaire.

L'ensemble de ces informations sera résumé sur une notice d'information qui sera remise à chaque patient.

### **2/ Déclaration CNIL :**

La loi prévoit que la déclaration du fichier informatisé des données personnelles collectées pour la recherche doit être faite avant le début effectif de la recherche

---

## **6- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

<sup>1</sup> Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin 1999;49:8-31.

<sup>2</sup> Schouten LJ, Rutten J, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. Cancer 94 : 2698-2705.

- 
- <sup>3</sup> Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; **351**: 337-345.
- <sup>4</sup> Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 May 20; **23**(15):3502-8.
- <sup>5</sup> Sundermeyer ML Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2005 Jul; **5**(2):108-13 .
- <sup>6</sup> Nussbaum ES, Djallilian HR et al. Brain metastases : histology, multiplicity, surgery and survival. *Cancer* 1996; **78** : 1781-1788
- <sup>7</sup> Pattchell Ra et al. Metastatic brain tumors. *Neurol Clin* 1995; **13** : 915-925.
- <sup>8</sup> Gaspar L, Scott C et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials.
- <sup>9</sup> Wroński M, Arbit E, et al .Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: a follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991. *J Neurosurg*. 1995 Oct; **83**(4):605-16.
- <sup>10</sup> Wroński M, Arbit E, et al. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology*. 1996 Feb; **47**(2):187-93.
- <sup>11</sup> Wroński M, Arbit E, et al. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer*. 1998 Feb **15**; **82**(4):1746-54 .
- <sup>12</sup> Wroński M, Arbit E, et al. Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients. *Cancer*. 1999 Apr **15**; **85**(8):1677-85 .
- <sup>13</sup> Hall WA, Djallian HR, et al. Long term survival with cancer to the brain. *Med Oncol*. 2000 Nov ; **17** (4) : 279-86.