



HAL
open science

Étude de l'expression de LAT1 dans les métastases cérébrales

Caroline Papin-Michault

► **To cite this version:**

Caroline Papin-Michault. Étude de l'expression de LAT1 dans les métastases cérébrales. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00916519

HAL Id: dumas-00916519

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00916519>

Submitted on 10 Dec 2013

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

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

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

Faculté de médecine

ANNEE 2013

N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Caroline PAPIN-MICHAULT

Née le 12/11/1981 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2013

TITRE :

Etude de l'expression de LAT1 dans les métastases cérébrales

Président de thèse : Monsieur le Professeur Jean-François MICHIELS

Directeur de thèse : Madame le Docteur Fanny BUREL-VANDENBOS

Membres du jury : Monsieur le Professeur Philippe PAQUIS

Monsieur le Professeur Jacques DAR COURT

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Assesseurs

M. BOILEAU Pascal
M. HÉBUTERNE Xavier
M. LEVRAUT Jacques

Conservateur de la bibliothèque

M. SCALABRE Grégory

Chef des services administratifs

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DAR COURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLES AKIS Jean-André
M. LALANNE Claude-Michel

M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)

M.		BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle		BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand		Médecine Interne (53.01)
M.		CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.		CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.		CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.		CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.		DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.		FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.		FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.		FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle		GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.		GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.		HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.		IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.		JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.		LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.		PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.		PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.		PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.		ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.		ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.		RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
M.		SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.		STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.		THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.		TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.		VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. SAUTRON Jean-Baptiste Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)

Mme		BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme (42.03)		BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.		DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.		DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme Reproduction (54.05)		DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la
M.		FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.		FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.		GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme HINAULT Charlotte			Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle		LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme		LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme		MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra			Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.		NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.		PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme POMARES Christelle			Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle		PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.		ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. (46.01)		TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention
M.		TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
M.	MAKRIS Démosthènes	Pneumologie
M.	PITTET Jean-François	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme		CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale	
Mme		MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale	

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne

M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie

M. CHEVALLIER Daniel Urologie

Mme		FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et
Réadaptation			

M.		MAGNÉ Jacques	Biophysique
----	--	---------------	-------------

M.		QUARANTA Jean-François	Santé Publique
----	--	------------------------	----------------

*Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles
sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries*

Marcel Proust

A mon président de thèse**Pr Jean-François MICHIELS**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et que je remercie tout particulièrement pour l'enseignement de rigueur et d'humilité qu'il m'a dispensé durant mes années d'internat. J'ai eu la chance de profiter au quotidien de son honnêteté intellectuelle et de sa bienveillance. Un homme attentif et disponible malgré ses nombreuses charges. Qu'il trouve ici le témoignage de ma haute considération et de mon profond respect.

A mes juges

Pr Philippe PAQUIS

Qui a bien voulu me faire l'honneur de faire partie du jury de cette thèse.
Qu'il soit assuré de mes plus sincères remerciements et de mon profond respect.

Pr Jacques DARCOURT

Qui me fait l'honneur de s'intéresser à ce travail. Qu'il trouve ici le
témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A ma directrice de thèse

Dr Fanny BUREL-VANDENBOS

Qui m'a guidée avec patience et qui me fait l'honneur de juger ce travail. Qu'elle trouve ici mes plus vifs remerciements pour la pertinence de ses remarques et la justesse de ses corrections. J'espère que ce travail apparaîtra comme un modeste reflet de ses grandes qualités humaines et scientifiques.

A mon mari Guillaume

A qui plus que tout autre je tiens à dédier ce travail. Je voudrais te remercier pour ton soutien dans mes périodes de doute, pour ton écoute et ton amour. J'aime savoir que les plus belles années sont devant nous.

A mes parents

Pour leur intarissable et précieux soutien. Votre confiance, votre tendresse, votre amour me portent et me guident tous les jours. Merci pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous aime.

A tous les techniciens du laboratoire d'anatomie pathologique du Pr JF Michiels

Pour leur indispensable concours et leur bonne humeur dans les moments difficiles. Merci à vous tous qui dans l'ombre ont contribué à mon travail.

A toute l'équipe du laboratoire d'anatomie pathologique de l'Archet et de Pasteur

Pour le climat sympathique dans lequel il m'a été permis de travailler sereinement. Les nombreuses discussions que j'ai pu avoir avec chacun d'entre vous m'ont beaucoup apporté.

A toute l'équipe du Laboratoire de Pathologie Clinique et Expérimentale et du Centre Antoine Lacassagne

Pour leur enseignement, leur encadrement. Merci pour votre accueil.

A Christelle

Pour son amitié indéfectible. Ta justesse mathématique n'a d'égal que ta joie de vivre.

A mes amis d'ici et d'ailleurs qui se reconnaîtront dans ces remerciements

Pour toutes ces années, merci.

EXPRESSION DE LAT1 DANS LES METASTASES CEREBRALES

SOMMAIRE

INTRODUCTION	page 19
OBJECTIF DE LA THESE	page 75
MATERIELS ET METHODES	page 78
RESULTATS	page 83
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	page 97
BIBLIOGRAPHIE	page 102
ANNEXES	page 117
TABLE DES ILLUSTRATIONS	page 122
LISTE DES ABREVIATIONS	page 126
TABLE DES MATIERES	page 130

INTRODUCTION

I- METASTASES CEREBRALES

A- Epidémiologie :

Selon l'OMS, une métastase cérébrale (MC) est une tumeur dont l'origine est externe au système nerveux central et qui s'étend secondairement au système nerveux central, par voie hématogène ou par invasion directe des tissus adjacents.

Chez l'adulte, les métastases cérébrales sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes. Elles représentent 30 à 40% des tumeurs cérébrales de l'adulte [157]. Vingt à 45% des patients ayant un cancer développent une ou plusieurs métastases cérébrales au cours de l'évolution de leur maladie. Elles apparaissent souvent à un stade avancé de la maladie mais peuvent être révélatrices du cancer (on parle alors de métastase prévalente). Des séries autoptiques ont montré la présence de MC dans 25% des cas de patients décédés de cancer [78].

Une récente étude menée aux Etats-Unis dans le Massachusetts évaluait l'incidence des MC à 11 cas pour 100 000 habitants par an [195]. L'incidence varie selon l'âge des patients : elle est inférieure à 1 cas pour 100 000 habitants âgés de moins de 25 ans et atteint 30 cas pour 100 000 habitants de plus de 60 ans [195]. L'incidence des MC tend à augmenter depuis ces dernières années et ce pour plusieurs raisons : principalement, l'allongement de l'espérance de vie qui expose au risque de développer un ou plusieurs cancers ; l'augmentation constante de l'incidence des cancers pulmonaires au fort potentiel métastatique cérébral et l'amélioration des traitements allongeant la survie du patient.

Les métastases cérébrales du carcinome bronchique sont les plus fréquentes (40 à 50%) avec essentiellement le cancer à petites cellules et l'adénocarcinome. Les autres cancers primitifs sont mammaires (15 à 25%), colo-rectaux (6%), rénaux (5 à 10%), cutanés (5 à 20% pour le mélanome) ou inconnus dans environ 10% des cas [157]. Chez l'enfant, les MC sont plus rares, ne touchant que 6 à 10% des enfants avec un cancer systémique et sont surtout l'apanage des sarcomes et des tumeurs germinales.

La probabilité de développer une métastase cérébrale varie en fonction de la tumeur primitive (tableau 1). Le mélanome est la tumeur à plus haut risque de MC, devant le cancer du poumon et du sein.

Tumeur primitive	Probabilité de survenue de métastases cérébrales (% par tumeur primitive)	fréquence des tumeurs primitives en présence d'une métastase cérébrale inaugurale (%)
Poumon	32	46
Sein	21	10
Mélanome	48	4
Colon	6	3
Foie, pancréas	5	2
Prostate	6	2
Leucémie	8	1
Rein	11	1
Lymphome	5	1
Sarcome	15	1
Organes génitaux féminins	2	1
Thyroïde	17	0.2
Autres/inconnus	19	28

Tableau 1 : Fréquence des métastases cérébrales en fonction de la tumeur primitive.

1- Délai d'apparition des métastases cérébrales :

En moyenne, il s'écoule 12 mois entre le diagnostic de la tumeur primitive et celui de la métastase cérébrale. Ce délai reste très variable d'un primitif à l'autre : de moins de 3 mois pour le carcinome bronchique non à petites cellules [153] et plus de 2 ans pour le cancer du sein [18]. L'intervalle médian entre le diagnostic initial de mélanome et une évolution cérébrale est fréquemment de deux à quatre ans [19] [67]. Le délai moyen d'apparition de métastases cérébrales pour le cancer colorectal est de 36 mois après le traitement chirurgical [119] et de 9 mois à partir du diagnostic de cancer métastatique [98].

Le délai d'apparition des MC dépend de la localisation de la tumeur primitive. Les cellules drainées par voies lymphatique et veineuse à partir de la région de la tumeur primitive passent généralement le poumon comme premier filtre capillaire, elles donnent donc souvent en premier des métastases pulmonaires ou hépatiques et

secondairement seulement des métastases cérébrales, par la voie artérielle pulmonaire. Le moment de l'apparition de ces métastases cérébrales dépend donc aussi de la localisation et de l'origine de la tumeur primitive. Si la tumeur primitive est située dans le poumon, elle se manifeste souvent en même temps que ses métastases ; et c'est même parfois le diagnostic de la métastase cérébrale qui fait rechercher le primitif pulmonaire (on parle alors de métastase prévalente). Mais si par contre, la tumeur primitive est à distance du filtre capillaire pulmonaire (sein, tractus uro-génital ou cutanée), l'intervalle entre le diagnostic de la tumeur primitive et l'apparition des métastases cérébrales est souvent plus long, ou ces métastases sont moins probables. Les carcinomes intra-abdominaux, dont la dissémination nécessite de traverser deux filtres (poumon et foie), font donc moins souvent des métastases cérébrales, et plus tardivement.

2- Nombre et la localisation anatomique des MC :

Parmi les patients ayant une atteinte métastatique cérébrale, 49% n'ont qu'une seule métastase (MC unique), 21% en ont deux, 10% en ont trois et 20% ont plus de 3 métastases cérébrales. Plus rarement la MC est solitaire (une seule métastase dans l'organisme). Dans son étude portant sur 336 patients atteints de MC, Mehta et al. (Tableau 2) ont trouvé que près de la moitié des patients avaient plus de 3 MC, avec une moyenne de 6,4 MC sur l'ensemble de la population. Lors du diagnostic de métastase cérébrale, on retrouve dans 75% des cas d'autres localisations métastatiques.

Nombre de MC	N (total=336 patients)	Pourcentage
1	65	19,3
2	54	16,1
3	45	13,4
Supérieur ou égal à 3	154	50
4	35	10,4
5 et plus	133	39,6

Tableau 2 : Nombre de métastases cérébrales.

Le nombre de métastases cérébrales dépend également du type de cancer primitif. Par exemple, les mélanomes qui métastasent fréquemment au cerveau, génèrent de multiples lésions cérébrales et souvent de petite taille alors que les métastases uniques sont plutôt l'apanage des adénocarcinomes du tractus gastro-intestinal.

La répartition anatomique des MC est dominée par les localisations supratentorielles pour 80% des cas (principalement au niveau de la jonction substance blanche/substance grise et au contact des gros vaisseaux) et cérébelleuse pour 15%. Seules 5% des métastases sont localisées dans les noyaux gris centraux et leptoméningées. Cette répartition s'explique par les données anatomiques de la vascularisation cérébrale par les artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures.

3- Facteurs de risque de développer des MC :

Nous avons vu plus haut que la probabilité de développer des MC était dépendante du type histologique de la tumeur primitive. Pour chaque type de tumeur primitive, des facteurs de risque de développer des MC ont été identifiés et nous les rapportons ici.

La mise en évidence d'altérations moléculaires dans les cellules cancéreuses a permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, puis de développer des thérapies ciblées contre celles-ci. La caractérisation moléculaire d'une tumeur devient ainsi un critère déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique en plus du type histologique et du stade. Les principales anomalies moléculaires à valeur théranostique concernant les primitifs les plus impliqués dans la survenue de MC sont récapitulées dans le tableau 3. Cette caractérisation moléculaire, qui est de plus en plus réalisée en routine en raison de ses implications thérapeutiques, permet également d'identifier de nouveaux facteurs de risque de développer des MC. Au-delà de la valeur théranostique de ces altérations, nous nous sommes donc également intéressés à leur signification en terme de risque métastatique cérébral.

Pathologie	Marqueur moléculaire	Thérapies ciblées
		Inhibiteurs de protéines kinases
Cancer du sein	Amplification de HER2	Trastuzumab Lapatinib
Cancer colorectal	Mutations de KRAS	Panitumumab Cetuximab
Cancer bronchique non à petites cellules	Mutations d'EGFR	Gefitinib ou Erlotinib
	Translocation d'ALK	Crizotinib
Mélanome	Mutation V600 de BRAF	Vémurafenib

Tableau 3 : Altérations moléculaires et biothérapies ciblées en fonction de la tumeur primitive.

Pour le cancer du poumon [193], le risque de développer des MC est majeur pour les carcinomes à petites cellules (CPC), incitant à proposer une radiothérapie prophylactique du cerveau. Dans le cas du cancer bronchique non à petites cellules (CNPC), le risque de développer des MC pour les patients en stade IIIa ayant bénéficié d'une exérèse complète du primitif dépend du type histologique (non-épidermoïde) et de l'existence de métastases ganglionnaires. Pour les patients ayant un cancer de stade moins élevé, le risque est le jeune âge, la taille de la tumeur, l'invasion lymphatique [54].

On estime à environ 15% le pourcentage de patients avec un CNPC présentant une mutation du gène *EGFR* en Europe. Ces mutations sont dites activatrices car elles confèrent une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase de EGFR (TKI) et sont, de ce fait, recherchées systématiquement. Les CNPC présentant une mutation pour *EGFR* seraient associés à un risque plus élevé de développer des métastases cérébrales que ceux non-mutés, avec une fréquence d'apparition de MC de 64% et 31% respectivement, et leur nombre serait plus élevé en cas de mutation *EGFR* [55]. Il a été montré que l'expression des micro-ARN miR-328 et miR-330-3p dans les CNPC était associée à un risque plus élevé de MC [9].

L'incidence des métastases cérébrales dans le cancer du sein varie de 5,1 à 20% [18] [141] selon les études. Différents facteurs prédictifs de la survenue de MC dans les cancers du sein ont été identifiés : l'âge jeune [59] avec un seuil fixé le plus souvent à 50 ans ; un haut grade histologique [193]; l'absence d'expression des récepteurs hormonaux sur la tumeur primitive [59] [189]. Environ 15% des cancers du sein s'accompagnent d'une surexpression d'*HER2*. La surexpression d'*HER2* est un facteur de risque de survenue de MC [23], avec une incidence de 35% de métastases cérébrales dans le sous-type *HER2* positif [132] ; le statut triple négatif qui est non seulement associé à une forme agressive de cancer du sein mais également à une incidence importante de métastases cérébrales [131] [155] ; la présence d'une mutation *BRCA1* [6] et la présence de nombreuses métastases extra-crâniennes [189] [193]. Une récente étude a d'ailleurs publié une signature génomique de 17 gènes impliqués dans le tropisme cérébral du cancer du sein dont *COX2*, *ANGPTL4* et le ligand HB-EGF d'*EGFR* [81].

Dans les mélanomes, les facteurs de risques d'une évolution métastatique cérébrale en cas de mélanome sont le sexe masculin, les mélanomes primitifs muqueux, les mélanomes de la tête et du cou et ayant un indice de Breslow supérieur à 1mm importante, et les mélanomes ulcérés [230]. Plus de 37% des mélanomes ont une mutation identifiée pour le gène *BRAF* (dont les mutations V600E et V600K sont les plus fréquentes) qui leur confère une sensibilité au vémurafenib. Les mutations du gène *BRAF* semblent constituer un élément précoce dans l'évolution du mélanome, la progression métastatique de la maladie [187] et la prolifération vasculaire associée au développement tumoral [183]; A ce jour, aucune étude n'a permis d'établir une corrélation entre le statut *BRAF* et la propension à métastaser au cerveau.

En cas de cancer colo-rectal, le risque de survenue de MC est l'existence d'autres métastases, en particulier pulmonaires [119] [147]. Parmi les cancers colorectaux, 37% portent une mutation activatrice de *KRAS*. Cette mutation entraîne une activation de la voie de signalisation *EGFR*. Ce gène étant situé en aval de la voie de signalisation de l'*EGFR*, les mutations sont associées à une inefficacité des traitements anti-*EGFR* (diminution du taux de réponse aux anticorps monoclonaux ciblant *EGFR*). Il s'agit d'un facteur prédictif sans valeur pronostique propre. Seuls les patients ayant une tumeur avec un gène *KRAS* non muté sont susceptibles de

bénéficier d'un traitement par anti-EGFR. Les patients développant des métastases cérébrales ont dans 55,3 % des cas un statut *KRAS* muté contre 37% pour les patients non métastatiques suggérant que la mutation de *KRAS* favorise la survenue de MC. Un taux important de mutation *KRAS* a été également décrit dans les adénocarcinomes colorectaux avec une atteinte métastatique pulmonaire (62% des cas). D'autres mutations ont également été identifiées comme la mutation *BRAF* présente dans près de 15% des cas avec une valeur pronostique péjorative (c'est-à-dire une non-réponse aux anti-EGFR). Les patients avec MC ont un statut *BRAF* muté dans 5,3% des cas. La présence d'une mutation de *BRAF* est corrélée à un nombre plus élevé de métastases cérébrales mais à un moindre nombre de métastases des tissus mous, rétropéritonéales ou pulmonaires [95]. Enfin, la mutation *PIK3CA* a été observée dans près de 20% des cas, sans corrélation avec la présence ou non de métastases cérébrales.

Pour les cancers du rein, il n'y a pas de facteur de risque de MC reconnu dans la littérature.

B- Physiopathologie des métastases cérébrales :

1- Rappel sur la barrière hémato-encéphalique :

Le système nerveux central est constitué de neurones, de cellules gliales, de la matrice extracellulaire (MEC) et de capillaires sanguins.

Les capillaires sanguins constituent **la barrière hémato-encéphalique (BHE)**. Ces capillaires sont dits continus, c'est-à-dire qu'ils sont constitués de cellules endothéliales jointives entourées par une membrane basale continue se dédoublant par endroit pour envelopper les prolongements cytoplasmiques astrocytaires qui gainent le capillaire (Figure 1). Ces capillaires cérébraux se distinguent des autres capillaires continus par l'absence de pore et par la présence de jonctions d'ancrage intercellulaires (jonctions endothéliales serrées) type zona occludens et de jonctions adhérentes de type caténines. Ce sont ces jonctions serrées qui sont principalement responsables de la faible perméabilité paracellulaire.

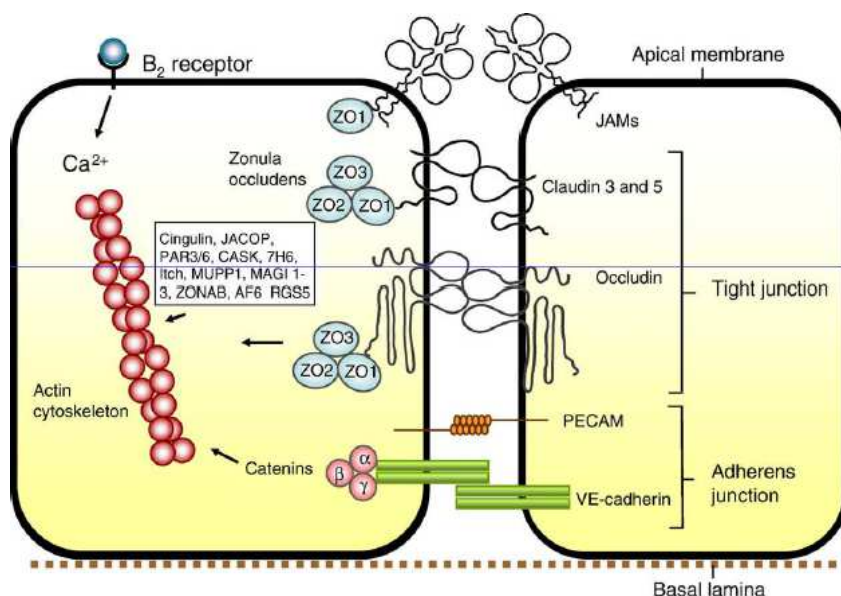


Figure 1 : Jonctions endothéliales serrées [1].

Les cellules endothéliales sont polarisées (entre le pôle luminal au contact de la circulation plasmatique et le pôle abluminal au contact des astrocytes). Cette polarisation est déterminante. En effet, elle joue le rôle de filtre biologique permettant un transport sélectif d'éléments plasmatiques vers le tissu cérébral. Le transport s'effectue soit directement à travers la membrane plasmique, soit via l'utilisation de canaux, soit à l'aide de transporteurs.

Parmi les principaux systèmes de transport direct, on retrouve le transport paracellulaire (passage de petites molécules au travers des jonctions serrées) et la diffusion libre (équilibre des concentrations de molécules lipophiles).

Les systèmes utilisant des canaux concernent les molécules polarisées, hydrophiles ou trop volumineuses. L'ouverture dépend principalement de la différence de pression osmotique de part et d'autre de la membrane.

Certaines molécules de par leur charge ou leur taille (acides aminés, glucose) ne peuvent traverser la membrane via ces canaux. Elles utilisent des transporteurs membranaires spécifiques. Les 2 principaux modes de transport sont la diffusion facilitée (sans contribution énergétique) et le transport actif (contre le gradient de concentration nécessitant une dépense énergétique et identifiant les molécules par leur forme).

La diffusion facilitée concerne principalement le glucose et les acides aminés. Pour le glucose, le transporteur nommé GLUT1 (glucose transporter 1) est codé par le gène *SLC2A1* situé sur le chromosome 1 (locus 1p35-p31.1). Un des transporteurs

peptidiques est le LAT1 (Large neutral amino acid transporter 1) codé par le gène *SLC7A5* situé sur le chromosome 16 (locus q24.3). Il existe d'autres transporteurs d'acides aminés par diffusion facilitée comme LAT-2 (codé par le gène *SLC7A8* situé sur locus q11.23 du chromosome 7) ou CAT-1 (Cationic Amino Acid Transporter situé sur le chromosome 13 codé par le gène *SLC7A1*). Le transport des acides aminés peut se faire également par efflux actif, dont le principal effecteur est le EAAT1 (Excitatory Amino Acid Transporter-1).

Le rôle principal de la BHE consiste à protéger le système nerveux central tout en répondant à ses besoins énergétiques et fonctionnels. Elle agit également comme une barrière immunologique et dynamique. Elle permet une activité cérébrale optimale en maintenant une extrême stabilité homéostatique tant sur le plan électrochimique que biochimique.

Cette barrière joue un rôle important au cours des MC. A la fois elle représente un obstacle à la colonisation du tissu cérébral par les cellules tumorales métastatiques, et d'autre part, elle constitue une barrière pour la diffusion des molécules de chimiothérapie. Ces deux aspects sont discutés dans les chapitres suivants.

2- Processus métastatique :

Il s'agit d'une cascade de réactions schématiquement divisée en 2 étapes principales ; la migration vers la circulation générale et la colonisation d'un autre tissu (Figure 2).

Chacune de ces étapes est très spécifique et certains auteurs ont comparé la lésion tumorale primitive à des groupes de plusieurs cellules génétiquement programmés pour une action spécifique. Ainsi, certains seraient spécifiquement impliqués dans les processus d'invasion, tandis que d'autres auraient plutôt un rôle dans les phénomènes d'angiogénèse ou bien d'adhésion.

Cette séquence permet de filtrer un certain nombre de cellules tumorales circulantes. Une très faible proportion des cellules tumorales circulantes est capable de former une métastase ; moins d'une cellule tumorale sur 10 000 quittant la tumeur primitive échappe au système de défense de l'organisme et fonde une nouvelle tumeur. Le succès de cette cascade dépend de facteurs cruciaux tels que la réaction immunitaire de l'hôte, le microenvironnement local et la plasticité des cellules tumorales. La plasticité cellulaire est favorisée par des mécanismes de transition épithélio-mésenchymateuse (EM), qui permettent à la cellule tumorale de se

dédifférencier puis de se redifférencier. La transition épithélio-mésenchymateuse désigne le passage d'un groupe de cellules épithéliales à une forme mésenchymateuse. Elle commence par une dédifférenciation réversible facilitant ainsi la migration cellulaire jusqu'à un foyer tissulaire à distance. Elle se poursuit par une redifférenciation des cellules tumorales, permettant aux cellules d'interagir avec leur nouveau microenvironnement et de former une nouvelle lésion cancéreuse. Le phénomène de transition EM joue un rôle important à la fois dans la migration des cellules tumorales et dans la colonisation du site métastatique.

La migration et la colonisation ont également d'autres mécanismes en commun, notamment les mécanismes d'invasion qui associent la perte d'adhésion cellules-cellules par une diminution de l'expression des cadhérines, l'acquisition de propriétés adhésives nouvelles vis-à-vis de la matrice extracellulaire (par l'expression d'un nouveau répertoire d'intégrines), la capacité à dégrader la MEC et les membranes basales grâce à la sécrétion de métalloprotéases.

a- La migration :

Elle est favorisée par une pression interstitielle élevée dans le milieu extracellulaire, par la proximité des vaisseaux sanguins et par une immaturité du système vasculaire local.

Initialement, la cellule tumorale doit quitter la lésion primitive. Cette dernière se dédifférencie puis interagit avec la matrice extracellulaire par l'activation d'un arsenal enzymatique pour rejoindre la circulation sanguine en franchissant la paroi vasculaire : c'est l'intravasation. De là, elle doit survivre dans ce milieu aux agressions mécaniques (élongation et friction dans les capillaires) et hémodynamiques (pression sanguine). Pour résister à ces contraintes, les cellules tumorales ont tendance à s'agréger entre elles formant des embolus néoplasiques. Ces cellules entrent aussi en contact avec les cellules circulantes du système immunitaire qui lysent une grande partie d'entre elles. Les cellules tumorales ont la capacité de s'agréger avec les plaquettes en formant des complexes qui les protègent des agressions mécaniques et des cellules cytotoxiques.

Au niveau moléculaire, l'adhésion cellule-plaquette repose principalement sur les P et L sélectines plaquettaires qui sont capables de fixer les mucines membranaires tumorales [217] [29]. Les plaquettes activées relâchent de l'acide lysophosphatidique

(LPA) qui agirait comme un facteur de croissance sur les cellules tumorales [30]. Les cellules tumorales circulantes forment ainsi des micro-thrombi en «s'enveloppant» des plaquettes activées. Ce processus d'agrégation plaquettaire favorise aussi l'adhésion des cellules tumorales aux parois vasculaires qui doivent ensuite quitter la circulation générale : c'est l'extravasation. Selon une récente étude portant sur des cellules cancéreuses colorectales, une protéine de la MEC (béta-ig-h3) synthétisée par les cellules tumorales initierait l'extravasation en induisant la dissociation des jonctions inter-cellulaires endothéliales. Sa présence induirait la diminution de l'expression et la réorganisation des VE-cadhérines endothéliales responsables des jonctions serrées entre cellules endothéliales [134]. Ainsi, cette rétraction des cellules endothéliales mettrait à nu les protéines de la membrane basale permettant à la cellule tumorale de s'y fixer. Ensuite, la cellule tumorale utilise son arsenal enzymatique pour dégrader les protéines de la membrane basale jusqu'à atteindre la matrice extracellulaire et pénétrer dans le tissu sous-jacent.

b- La colonisation :

La colonisation correspond à l'invasion du site métastatique. C'est un phénomène actif complexe par lequel les cellules tumorales qui ont quitté la circulation sanguine envahissent les tissus. C'est une des étapes limitantes car peu de cellules y parviennent. Un écosystème favorable est indispensable à leur survie et à leur prolifération dans leur nouveau microenvironnement.

Cette colonisation génère un remodelage de la matrice extra-cellulaire. Les cytokines sécrétées par les cellules tumorales vont activer les fibroblastes de la MEC. Ils libèrent ainsi des métalloprotéases qui vont modifier les molécules d'adhésion de la cellule tumorale et lui faire sécréter des facteurs de croissance et d'angiogénèse. La croissance locale est favorisée par des facteurs de prolifération comme HER2 [162].

Les cellules tumorales doivent aussi se protéger de la réponse immunitaire du nouveau site colonisé et générer une néovascularisation pour les amas de plus de 3 mm.

À ce stade, la majorité des cellules cancéreuses meurent par apoptose, certaines restent en dormance (pas de prolifération, pas d'apoptose) ou donnent des micrométastases indétectables (équilibre entre prolifération et apoptose). Seule une minorité de cellules donnera naissance à des métastases actives détectables.

Comme au sein de la tumeur primitive, la stroma réaction et l'angiogénèse vont pouvoir jouer leur rôle. Des cellules tumorales pourront à leur tour s'échapper et former ailleurs de nouvelles métastases.

c- Colonisation du système nerveux central :

La dissémination métastatique cérébrale se distingue de celle des autres organes par la présence de la barrière hématoencéphalique. La colonisation du SNC par les cellules tumorales circulantes nécessite de traverser la BHE. Ce passage n'a pas encore été complètement décrit. Cependant, certaines pistes sont déjà relativement documentées. Une récente étude suggère que l'extension de la maladie au SNC serait liée à une rupture de la BHE par l'intermédiaire d'une diminution de l'expression de certaines protéines impliquées dans les jonctions serrées, telles que Claudine-3 [192] [1] et Occludine. La perte d'expression de protéines des jonctions serrées, parmi lesquelles la claudine-3 et l'occludine, a été mise en évidence également dans des modèles expérimentaux de tumeurs cérébrales primitives et dans des tumeurs cérébrales humaines [163].

Des études récentes montrent que le VEGF, un facteur angiogénique produit à un niveau élevé par les tumeurs favorise l'endocytose de la molécule VE-cadhérine au niveau des cellules endothéliales, entraînant un dysfonctionnement de la barrière endothéliale, accompagné d'une augmentation de la perméabilité paracellulaire [221]. Ces phénomènes induiraient une perméabilité de l'endothélium en créant des fenestrations. Ces aspects sont également retrouvés dans les pathologies cérébrales inflammatoires comme la sclérose en plaque, la maladie d'Alzheimer ou dans les encéphalites virales.

D'autre part, certaines cellules tumorales sécrètent des neurotrophines. Ces neurotrophines stimulent la sécrétion d'héparinases qui ont la capacité de détruire la barrière hématoencéphalique et la matrice extracellulaire locale, favorisant ainsi la prolifération tumorale cérébrale.

Dans le cerveau, certaines études en cours tendent à prouver que les cellules tumorales utiliseraient préférentiellement la vascularisation préexistante plutôt que la production de néovaisseaux. En effet, les cellules tumorales initieraient le processus de dissémination métastatique en adhérant et en progressant sur la paroi vasculaire formant des « niches périvasculaires ».

Une fois au niveau du parenchyme cérébral, elles interagiraient avec les astrocytes en formant un contact de type synaptique [172] qui pourrait avoir un effet promoteur dans le phénomène métastatique. Le contact astrocyte-cellule tumorale induit l'expression de gènes de survie par les cellules cancéreuses (*bcl2LL*, *GSTA5*, *TWIST1*), favorisant la croissance cellulaire locale et également la chimiorésistance [116]. Les astrocytes répondent à des stimulations de la cellule tumorale en sécrétant des cytokines et des facteurs de croissance modulant la prolifération tumorale. Les principaux stimuli tumoraux identifiés sont l'interleukine-8, le MIF et le PAI-1. Dans le cas du cancer du sein, les astrocytes stimulés répondent par une sécrétion d'IL-6, de TGF-beta et d'IGF-1, d'IL1-bêta et de TGF-alpha [154] [178]. Dans le carcinome pulmonaire, les produits de sécrétion identifiés sont l'IL-6, le TNF-alpha et l'IL-1beta [178].

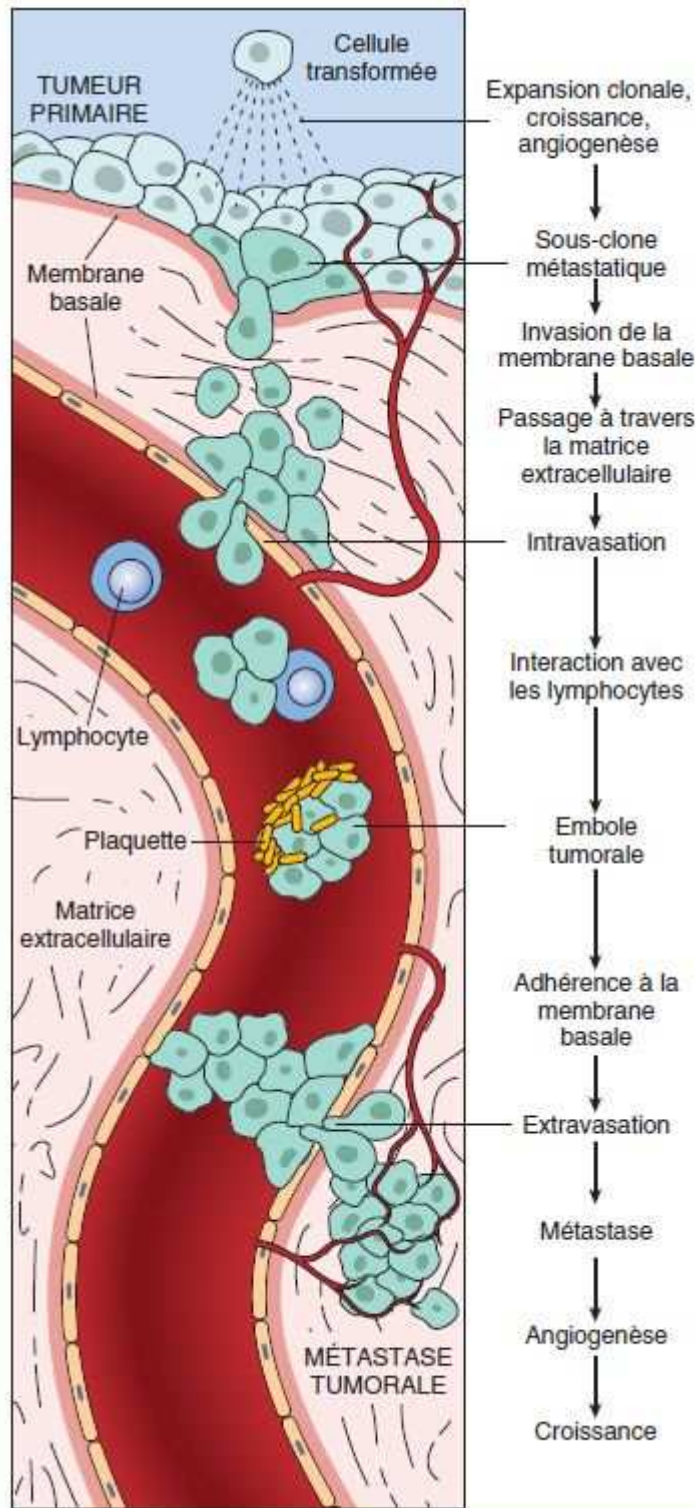


Figure 2 : Etapes de la dissémination métastatique par voie hématogène.

C- Diagnostic :

1- Clinique :

La symptomatologie ne permet pas de faire la différence entre une métastase et une tumeur primitive. Les aspects cliniques sont liés à leur localisation, à leur volume et à leur vitesse d'expansion.

Les manifestations épileptiques sont les plus fréquentes (20%) avec souvent des crises focalisées dépendantes du lobe concerné. Des troubles psychiques à type de ralentissement idéo-moteur, de désintérêt voire d'idées délirantes sont également fréquents. Des signes d'hypertension intracrânienne sont également fréquents avec troubles de la marche et ralentissement idéomoteur. Dans 15% des cas, la symptomatologie est aiguë, souvent liée à des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques [77]. Un syndrome méningé peut également être observé plus ou moins associé à une méningite carcinomateuse. Chez les patients atteints de métastases cérébrales, une étude cytologique du liquide céphalorachidien (LCR) retrouve des cellules carcinomateuses dans 50% à 90% des cas selon les conditions de réalisation [111].

Parfois, les lésions peuvent être asymptomatiques et ne sont diagnostiquées que lors des examens de contrôle systématiques.

2- Imagerie :

On utilise principalement le scanner avec injection d'iode et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de gadolinium. L'IRM avec injection de gadolinium est actuellement la méthode de choix. Elle est plus sensible que la tomodensitométrie dans la détection des lésions. En effet, l'IRM permet de mettre en évidence des lésions intraparenchymateuses de 3 à 5 mm et une éventuelle atteinte de la méninge. A l'inverse, des lésions d'une taille inférieure à 3 mm ne sont pas repérées, ce qui explique que l'IRM ne permet pas d'exclure formellement l'existence d'une métastase cérébrale.

En IRM, les lésions tumorales sont le plus souvent faiblement hypo-intenses en T1 et hyper-intenses en T2. L'œdème périlésionnel est plutôt hypo-intense en T1 et hyper-intense en T2. Les remaniements hémorragiques sont hyper-intenses en T1.

La prise de contraste en T1 est liée à la vascularisation tumorale, à la réaction inflammatoire qui en découle et également aux remaniements hémorragiques. Dans les métastases, la captation du produit de contraste est généralement importante et

homogène (si la perfusion tumorale est régulière), mais parfois aussi en anneau et hétérogène s'il y a de la nécrose centrale. Les métastases cérébrales sont la plupart du temps entourées d'une large couronne d'œdème pérítumorale.

Dans le cadre des métastases cérébrales prévalentes, certains aspects à l'imagerie peuvent orienter sur l'origine de la lésion primitive. En effet, les métastases de mélanomes de par la présence de pigment sont hyper-denses au scanner tandis qu'à l'IRM, elles sont hyper-intenses en T1 (en rapport également avec leur caractère hémorragique) et hypo-intenses en T2 [213]. Les carcinomes mucosécrotants ont plutôt tendance à être en hypo-signal T2. Les métastases calcifiées sont surtout fréquentes dans les cancers du sein ou dans les cancers mucosécrotants.

Il existe des variantes morphologiques selon la nature histologique. Les métastases hémorragiques sont le plus souvent l'apanage des mélanomes, des choriocarcinomes et des tumeurs thyroïdiennes ou rénales. Les métastases de cancers du sein, du rein et de mélanomes sont souvent mal limitées tandis que les métastases de cancer du poumon sont souvent nécrotiques.

D- Pronostic :

Le pronostic des patients atteints de MC est globalement mauvais. La survie est généralement brève, 4 mois en moyenne. Elle est variable, allant de quelques semaines à plus d'un an. Les données recueillies par le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ont permis de déterminer 3 groupes de patients appelés **RPA** (Recursive Partitioning Analysis) (annexe 1), selon 6 critères. Il s'agit de l'âge (plus ou moins de 65 ans), de l'index de Karnofsky ou KPS (annexe 2) (supérieur ou inférieur à 70%), de la topographie, du nombre des MC, du type histologique et du contrôle de la tumeur primitive [77] [218].

Le groupe 1, correspond aux patients avec le pronostic de survie le plus favorable. Il regroupe les patients dont le KPS est au moins égal à 70, d'âge inférieur à 65 ans et dont la tumeur initiale est contrôlée sans autre localisation métastatique. Leur médiane de survie est évaluée à 7,1 mois. Les patients du groupe 3 ont un KPS inférieur à 70. Leur médiane de survie est de 2,3 mois. Le groupe 2 concerne tous les autres patients et la médiane de survie est évaluée à 4,2 mois.

Certains auteurs ajoutent en cas de cancer du sein ou de cancer bronchique non à petites cellules, l'intervalle entre le diagnostic du cancer primitif et celui des MC

[170]. Un intervalle de plus d'un an entre le diagnostic du cancer primitif et le diagnostic de la métastase cérébrale serait de bon pronostic.

Par ailleurs, d'autres facteurs pronostiques sont couramment utilisés tels que la sensibilité au traitement entrepris ou l'existence d'autres localisations cérébrales et leur nombre [77] [111] [213]. La survie est un peu plus longue pour les métastases solitaires et beaucoup plus courte pour les métastases multiples (Tableau 4).

RPA	Médiane de survie (mois)
RPA I MC unique	13,5
MC multiples	6
RPA II MC unique	8,1
MC multiples	4,1
RPA III	2,3

Tableau 4 : Evaluation de la survie selon le statut RPA.

La classification SIR (Score Index for Radiosurgery) tient compte en plus des 3 critères du RPA, du nombre de métastases et du volume de la plus grande d'entre elles [218], elle reste actuellement peu utilisée.

Créé en 2008 et révisé en 2009 [190], **le GPA** (Graded Prognostic Assessment) (annexe 3) a été proposé comme outil d'évaluation pronostique mais reste encore peu utilisé. Il inclut différentes variables selon la tumeur primitive permettant ainsi d'évaluer une médiane de survie.

1- Pronostic en fonction du type histologique :

La médiane de survie dépend donc du type histologique de la tumeur primitive, du statut GPA du patient et du traitement entrepris (Tableau 5). Ainsi, quel que soit le GPA, la médiane de survie sans traitement est évaluée à 4,9 mois pour les carcinomes à petites cellules et à 5,4 mois pour les adénocarcinomes gastriques. La survie la plus longue (11,9 mois) est observée pour les carcinomes mammaires.

Median OS Survival (months)

GPA Score	NSCLC	SCLC	Melanoma	Renal cell	Breast	GI
0-1	3.0	2.8	3.4	3.3	6.1	3.1
1.5-2.5	6.5	5.3	4.7	7.3	9.4	4.4
3.0	11.3	9.6	8.8	11.3	16.9	6.9
3.5-4.0	14.8	17.0	13.2	14.8	18.7	13.5
Overall	7.0	4.9	6.7	9.6	11.9	5.4

Tableau 5 : Médiane de survie selon le type histologique.

Concernant le cancer colorectal métastatique, la survie médiane au moment du diagnostic de métastases cérébrales est de 6 mois [223]. Elle atteint 24 mois grâce aux progrès thérapeutiques [122].

2- Pronostic en fonction du traitement :

La médiane de survie varie selon les possibilités thérapeutiques. Sans traitement, la médiane de survie est évaluée à 1 mois. Sous corticothérapie et/ou antiépileptiques, elle oscille entre 2 à 3 mois et peut atteindre jusqu'à un an avec les thérapeutiques oncologiques. (Tableaux 6 et 7).

Traitement	Survie
Chirurgie seule [77]	3 mois
Chirurgie puis radiothérapie [77]	3,6 mois
Radiothérapie seule	15 mois
Radiothérapie puis chirurgie [218]	40 mois
Radiochirurgie seule [213]	RPA 1 : 14 mois RPA 2 : 8,2 mois RPA 3 : 5,3 mois
Irradiation encéphale <i>in toto</i> + radiochirurgie [213]	RPA 1 : 15,2 mois RPA 2 : 7 mois RPA 3 : 5,5 mois

Tableau 6 : Survie selon le traitement.

Voici, par exemple les données de survie, pour le mélanome, en fonction des traitements (tableau 7) :

Modalité thérapeutique	Survie
Abstention thérapeutique	1 mois
Corticothérapie seule	2 mois
Radiothérapie+/-corticothérapie	3 à 6 mois
Chirurgie+/-radiothérapie	6 à 12 mois

Tableau 7 : Evaluation de la survie selon traitement dans le mélanome [126].

3- Pronostic en fonction des anomalies moléculaires :

Les cancers à l'origine de MC sont parfois porteurs d'anomalies moléculaires leur conférant une sensibilité à certains traitements. Ces traitements, dits ciblés, peuvent avoir un impact plus ou moins important sur le pronostic des patients atteints de MC. Nous n'évoquerons ici que les anomalies les plus fréquentes ayant un impact potentiel sur le pronostic.

Concernant les mélanomes, on sait aujourd'hui que 15% des mélanomes à extension superficielle (SSM) sont porteurs d'une mutation du gène *NRAS* et que 50 à 60% d'entre eux ont une mutation sur le gène *BRAF* codant pour une kinase [47]. Des traitements inhibiteurs de *BRAF* ont démontré leur efficacité dans la prise en charge de patients atteints de mélanomes métastatiques porteurs de la mutation V600E [36]. La survie dans le mélanome métastatique à 6 mois sous traitement ciblé est en moyenne de 84% contre 64% sous dacarbazine. Ainsi, la présence de mutations est un facteur de meilleur pronostic du fait de la sensibilité aux traitements ciblés.

Dans le cas des carcinomes pulmonaires, la présence de mutation activatrice pour *EGFR* est un critère pronostique important.

Les mutations *EGFR* sont principalement retrouvées chez les femmes, non-fumeuses, d'Asie de l'Est. Elles sont également majoritaires dans les adénocarcinomes (40%) et dans les carcinomes adénoquameux (30%) et rares dans les autres sous-types histologiques (moins de 5% des carcinomes épidermoïdes et des carcinomes à grandes

cellules). En cas de CNPC métastatique avec mutation d'*EGFR*, le traitement par TKI est indiqué et présente un bénéfice en termes de réponse (73,7% versus 30,7%) et de survie (10,8 mois versus 5,4 mois) [136] [168].

Les mutations du gène *EGFR* dans les cellules tumorales des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules sont trouvées au sein des 4 premiers exons du domaine tyrosine kinase, les exons 18 à 21 (figure 3). Elles impliquent des éléments clefs du site de fixation de l'ATP, qui est aussi celui de l'erlotinib et du gefitinib. Les mutations de l'*EGFR* sont soit des délétions dans l'exon 19, maintenant le cadre de lecture ; soit des mutations ponctuelles faux sens dans les exons 18 à 21 soit des duplications et/ou insertions dans l'exon 20, maintenant le cadre de lecture [199]. Les délétions au sein de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R, située dans l'exon 21, représentent à elles seules 85 % des mutations de l'*EGFR* et confèrent une grande sensibilité des cellules au gefitinib et à l'erlotinib [179] (Tableau 8).

EXON	MUTATION	FREQUENCE
Exon 18	G719X (X = A, C ou S)	4 %
Exon 19	Délétions dans l'exon 19	44 %
Exon 21	L858R	41 %
Exon 20	Duplications et/ou insertions	5 %
	Autres mutations faux sens	6 %

Tableau 8 : Mutations de l'*EGFR* dans le cancer pulmonaire [186].

D'autre part, toutes les mutations ne confèrent pas la même sensibilité aux TKI-EGFR, certaines confèrent au contraire une résistance à ces inhibiteurs. En effet, les tumeurs des patients traités par le gefitinib et l'erlotinib acquièrent une résistance secondaire à ces traitements qui peut être liée à l'apparition de la mutation de T790M,

située dans l'exon 20. Celle-ci est retrouvée chez environ 50 % des patients ayant acquis une résistance aux TKI [184]. Il est probable que cette mutation apparaisse sous l'effet d'une pression de sélection car elle est rarement détectée chez les patients non traités. Une autre mutation de résistance, la mutation D761Y dans l'exon 19, est retrouvée de façon beaucoup plus rare [184]. Les insertions ponctuelles dans l'exon 20 sont associées elles aussi à une mauvaise réponse aux TKI-EGFR. Une étude récente confirme que la sensibilité des cellules tumorales aux TKI-EGFR varie fortement selon la mutation trouvée et que certaines mutations confèrent une sensibilité différente à l'erlotinib ou au gefitinib [110].

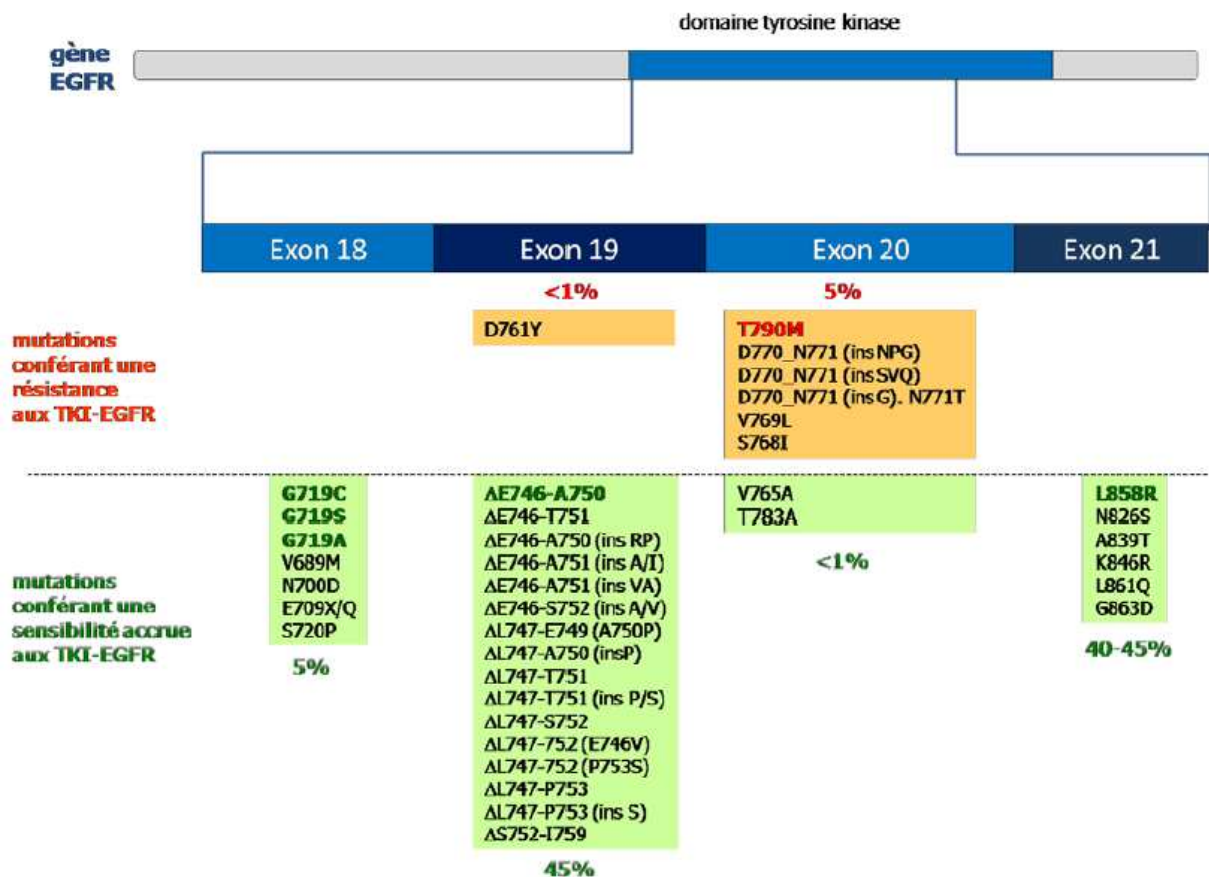


Figure 3: Mutations de l'*EGFR* conférant une sensibilité accrue ou une résistance aux TKI-EGFR [110].

Avec des thérapies ciblées anti-EGFR, il a été observé des taux de réponse de l'atteinte cérébrale de 70 à 89%. Y étaient associées une augmentation de la survie globale de

12,9 à 19,8 mois et une augmentation de la survie sans progression de 6,6 à 23,3 mois [224] [114].

Par exemple, dans l'étude de Hsiao et al. [92], la présence de mutations activatrices d'*EGFR* dans les CNPC avec MC est associée à un meilleur pronostic (survie de 13,8 mois contre 6,8 mois en l'absence de mutation) et à une meilleure réponse aux traitements des MC (TKI et radiothérapie), le taux de réponse étant de 84% en cas de mutation contre 48% en l'absence de mutation [202].

La présence de la mutation *EGFR* est considérée comme un facteur pronostique indépendant [55]. Enfin, une surexpression de l'*EGFR* est observée chez plus de 60% des patients atteint d'un CNPC métastatique et corrélée à un mauvais pronostic [79].

Les mutations du gène *HER2*, récemment décrites dans le CNPC, sont retrouvées dans un peu moins de 2% des cas. Toutefois, elles représentent environ 6% de la population des "triples négatifs" (absence de mutation de l'*EGFR*, de mutation de *KRAS* et de réarrangement d'*ALK*). Ces mutations sont essentiellement des insertions au niveau de l'exon 20 du gène. Elles entraînent, sur le plan biologique, une activation constitutive du récepteur transmembranaire. Elles sont retrouvées majoritairement chez des patients de sexe féminin (65%) et non-fumeurs (52%), tous souffrant d'un adénocarcinome. Chez des patients métastatiques, ces mutations *HER2* sont associées à un meilleur pronostic, avec une médiane de survie globale de l'ordre de 23 mois.

La présence de mutations d'*HER2* dans les métastases cérébrales des cancers du poumon atteint 12% des cas et semble liée à un plus mauvais pronostic. Il a également été démontré une concordance entre le statut *HER2* du primitif avec celui de la métastase cérébrale [8].

Les réarrangements de *ALK* aboutissent à une fusion du gène *ALK* avec un autre gène (Figure 4).

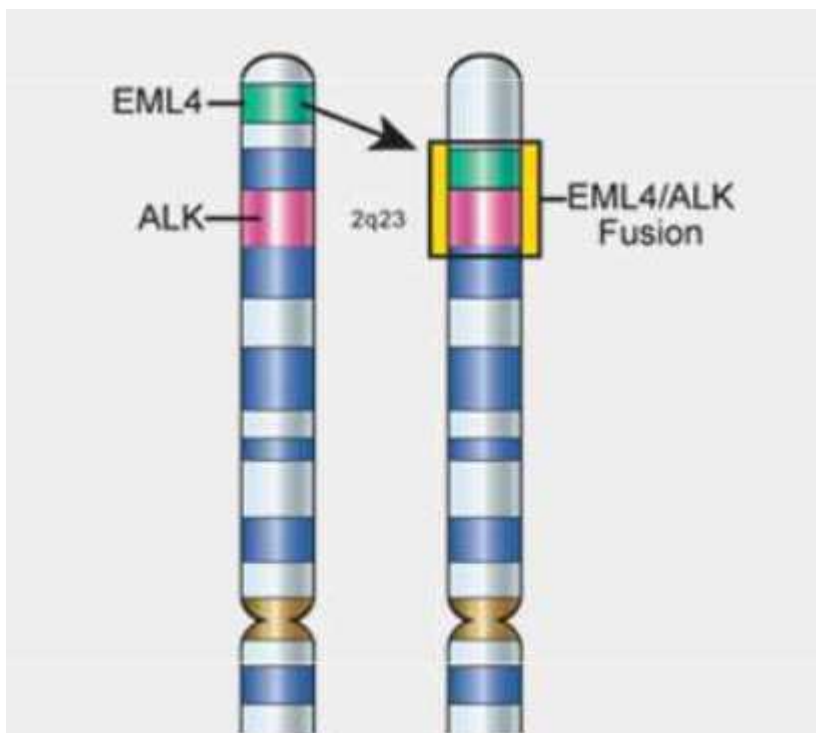


Figure 4 : Réarrangement de *ALK*.

Ce réarrangement concerne 5 à 7% des adénocarcinomes et est le plus souvent retrouvé chez les patients jeunes (<55 ans) et non-fumeurs mais autant chez les hommes que les femmes. Il confère une sensibilité au traitement ciblé par crizotinib. Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase spécifique de trois récepteurs (HGFR, ALK et RON) permettant dans des CNPC métastatiques d'obtenir un taux de survie à 1 an de 70% versus 44% en l'absence de réarrangement. Les tumeurs réarrangées *ALK* développent souvent une résistance au Crizotinib (un à deux ans), les récurrences cérébrales sont fréquentes [185].

Une mutation du gène *KRAS* (principalement la mutation *KRAS* G12V) est retrouvée dans 20 à 25% des adénocarcinomes et surtout chez des patients tabagiques actifs ou sevrés. Sa présence serait liée à une sensibilité réduite aux inhibiteurs d'*EGFR*. Le rôle de *KRAS* comme facteur pronostique ou prédictif dans le CNPC est actuellement mal connu. Très peu d'études randomisées prospectives ont été menées en utilisant *KRAS* comme biomarqueur pour codifier les options thérapeutiques en situation métastatique.

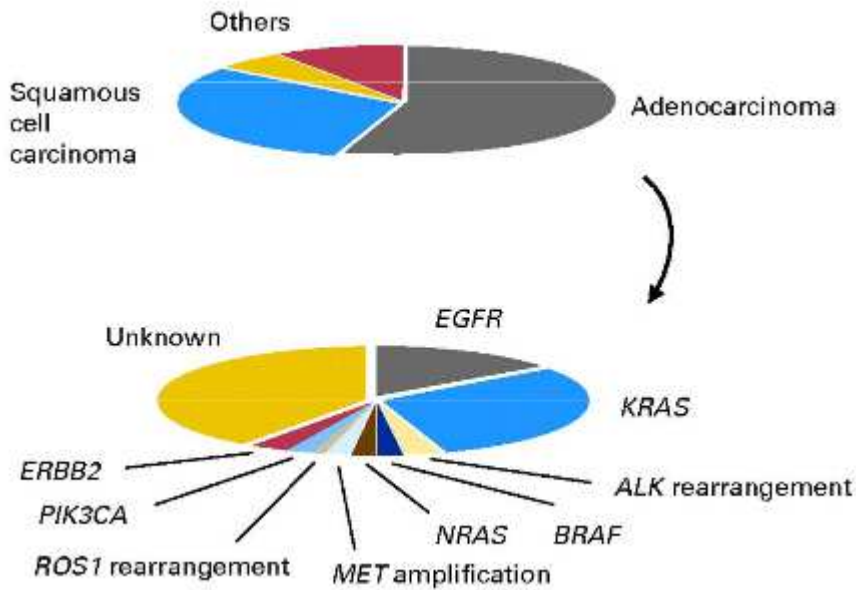


Figure 5 : Altérations moléculaires des CNPC.

Pour le cancer du sein, les métastases cérébrales sont le plus souvent multiples [59] avec un fort impact sur le pronostic et sur la qualité de vie [133] [80] [191]. On estime une probable augmentation de l'incidence de ces localisations métastatiques en raison de l'utilisation de nouvelles molécules avec une mauvaise pénétration à travers la BHE [84]. Chez les patientes au cancer *HER2* amplifié, l'incidence des MC varie entre 25 et 40% dans un délai de 14 à 16 mois [194] [132] [10] avec une survie allant de 5,5 à 17,5 mois. Une des particularités des cancers du sein *HER2* amplifié est dans l'incidence élevée de MC (51%) avec une maladie systémique stable au moment du diagnostic de MC [161]. Ce fait peut être lié à l'amélioration de la survie des patientes *HER2*⁺ depuis l'existence du trastuzumab ou par les difficultés du trastuzumab à franchir la BHE en l'absence de localisation cérébrale identifiée (site sanctuaire) et/ou par une affinité des cellules *HER2*⁺ pour le SNC. L'incidence des MC est identique dans les cancers *HER2*⁺ traités ou non par trastuzumab mais le délai d'apparition varie de 13,1 mois pour les *HER*⁺ traités à 2,1 mois pour les *HER2*⁺ non traités. Il est de 8,9 mois pour les *HER2*⁻ [48].

Certains cancers du sein sont dits « triples négatifs » (négativité des récepteurs hormonaux et absence de surexpression de *HER2*) et sont de très mauvais pronostic. Parmi les cohortes « triples négatifs », l'incidence des MC est évaluée à 14% dans un délai moyen de 28 mois [131] [10] avec une survie allant de 3,7 à 6,6 mois [155] [10].

Dans le cadre des cancers colorectaux, la mutation **KRAS** favorise le développement de métastases cérébrales (figure 5). Il existe davantage de mutation **KRAS** dans les métastases pulmonaires et cérébrales avec respectivement 62% et 56,5% de mutations contre 32,2% de mutations au niveau hépatique. De plus, une concordance de 93% entre la tumeur primitive et la métastase cérébrale a été établie [13]. La présence de cette mutation rendant donc inefficaces les traitements anti-EGFR, la médiane de survie des patients porteurs de métastases cérébrales varie essentiellement en fonction de la prise en charge chirurgicale cérébrale. La survie au diagnostic de métastases cérébrales chez les patients non opérés au niveau cérébral est de 3 mois (0,3-88 mois). Chez les patients opérés au niveau cérébral, la médiane de survie est de 13 mois (3,5-35 mois) [208].

E- Traitement :

Le choix du traitement, non univoque, tient compte de différents facteurs. Il dépend de la nature de la tumeur primitive, de l'état neurologique fonctionnel du patient et la présence ou non d'une méningite carcinomateuse, du bilan systémique appréciant la dissémination de la maladie et la localisation et le nombre de métastases cérébrales, ainsi que du contrôle ou non des lésions extracrâniennes.

Les objectifs thérapeutiques sont l'allongement de la survie, l'amélioration de la qualité de vie, le tout avec une toxicité neurologique modérée.

Le traitement des MC est souvent un traitement palliatif. Une prise en charge symptomatique doit être entreprise dès que nécessaire et est principalement basée sur la corticothérapie et les anti-épileptiques.

La chirurgie ou la radiochirurgie sont des traitements localisés habituellement réservés aux formes oligo-métastatiques (pas plus de 4 MC). Les formes plus disséminées sont classiquement traitées par radiothérapie encéphalique *in toto*.

1- Chirurgie d'exérèse : [153] [127] [100] [164] [210]

L'abstention chirurgicale peut être proposée lorsque les lésions sont multiples, inaccessibles ou situées dans des zones où le risque de séquelles est trop important.

L'indication chirurgicale nécessite l'évaluation fine du terrain et des risques de morbi-mortalité, toujours en évaluant la balance bénéfice-risque.

En dehors du traitement d'une urgence neurologique (engagement cérébral) ou de la nécessité d'une preuve histologique, cette intervention est principalement proposée pour les lésions uniques chez des patients classés en RPA 1 et dont le volume tumoral n'excède pas 10cc.

Il n'y a actuellement pas de publication quant au risque de dissémination de cellules tumorales pendant le geste chirurgical.

Pour limiter les risques de récurrences locales, les berges de la cavité opératoire font parfois l'objet d'une irradiation par une technique de radiochirurgie.

2- Radiochirurgie : [121] [160] [151] [139]

C'est une alternative à la chirurgie, elle peut aussi être administrée en complément de la chirurgie sur le lit opératoire, ou en complément de l'irradiation encéphalique *in toto*.

La radiochirurgie est une technique de radiothérapie permettant de délivrer une forte dose d'irradiation de manière ciblée sur la lésion.

La radiochirurgie est une irradiation conformationnelle en une seule séance par des mini faisceaux convergeant vers un volume cible intra cérébral protégeant ainsi les tissus sains avoisinants. La radiochirurgie peut être fractionnée (radiothérapie stéréotaxique) délivrant la dose en 2 à 5 fractions en général. Le fractionnement permet de contourner la radio-résistance intrinsèque de certaines tumeurs, comme le mélanome par exemple.

Le patient doit alors porter un casque de stéréotaxie. Il existe 3 principaux appareils utilisant différentes sources d'énergie : l'accélérateur linéaire à particule utilise les photons, le gamma knife utilise les rayons gamma et le cyclotron utilise les protons. Les schémas thérapeutiques sont spécifiques des machines utilisées.

Ces techniques d'irradiation focalisées sont surtout réservées aux patients oligométastatiques ne nécessitant pas un traitement en urgence, ni une histologie et dont la taille de la lésion ne dépasse pas 3 à 4 cm de grand axe. Elles peuvent être associées à l'irradiation encéphale *in toto* (IET) permettant ainsi le contrôle local mais sans incidence sur la médiane de survie. Elle peut aussi être couplée à la chirurgie, certaines MC étant traitées par chirurgie, d'autres par radiochirurgie, l'indication étant souvent liée à la taille des MC à traiter.

Son efficacité dépend principalement du type histologique de la lésion. Ainsi, certaines tumeurs sont plus ou moins radiosensibles. Principalement, les métastases de cancer du rein, les mélanomes et les sarcomes sont peu radiosensibles tandis que les carcinomes à petites cellules du poumon le sont plus.

3- Radiothérapie encéphale *in toto* : [139]

Il s'agit d'une irradiation de tout l'encéphale en son intégralité.

Ce traitement est principalement réservé aux patients avec des métastases cérébrales multiples ou avec un terrain défavorable. Elle est également proposée en cas de pathologie tumorale évolutive, d'atteinte méningée ou encore dans un contexte palliatif. L'irradiation encéphale *in toto* réalisée après le traitement local ne semble pas modifier la survie mais améliore le contrôle local et la survie sans récurrence [165]. Cette technique associée aux corticostéroïdes a été la plus utilisée. La survie médiane associée était de 3 à 4 mois, soit 3 mois de plus que sans traitement et 2 mois de plus qu'avec les corticostéroïdes seuls. La radiothérapie seule montrait des taux de progression de la pathologie neurologique chez 63% des patients dont 45,5% présentant une progression locale, 40,9% avec l'apparition de nouvelles métastases et 13,6% avec à la fois une progression de la lésion initiale et l'apparition de nouvelles métastases [135].

Le traitement palliatif des métastases cérébrales consiste en une irradiation de 30 Gy en 10 fractions ou de 20Gy en 5 fractions. Ces doses s'adaptent en fonction de l'état général du patient et du contrôle de la maladie primitive.

Pour un traitement prophylactique, c'est-à-dire avant l'apparition de métastases dans le cadre de tumeurs primitives à haut risque métastatique (poumon et sein) les doses délivrées sont généralement de 24Gy en 10 fractions.

Par ailleurs, de nombreuses études n'ont pas démontré de différence significative entre les différents protocoles d'irradiation. De nombreux schémas thérapeutiques existent. Par exemple, le schéma post-opératoire utilisé est de 40Gy en 20 fractions. Celui avec la meilleure médiane de survie est de 37,5 Gy répartis en 15 séances de 2.5 Gy préférentiellement pour les patients RPA1. Pour les patients RPA2, le fractionnement consensuel est de 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy. Pour les patients RPA3, une dose de 20 Gy est délivrée en 5 fractions de 4 Gy [88].

Certaines études rétrospectives ont mis en évidence un avantage significatif en termes de contrôle de la dissémination métastatique cérébrale lorsque la radiothérapie pan cérébrale était associée à la radiochirurgie [203], surtout pour les métastases d'origine pulmonaire [11], et en termes de survie lorsqu'il s'agissait d'une radiothérapie pan céphalique postopératoire.

L'irradiation cérébrale totale est parfois suivie d'une surimpression ou boost (en radiochirurgie ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques). L'IET est alors complétée par un supplément de dose dans la ou les lésion(s) secondaire(s) en place, en cas de lésions < 3 (8 x 2 Gy après 40 Gy en 20 fractions, ou 4 x 2,5 Gy après 37,5 Gy en 15 fractions ou 3 x 3 Gy après 30 Gy en 10 fractions).

Les critères d'évaluation sont le contrôle local (défini par l'absence de progression), l'amélioration de la symptomatologie neurologique et le taux de complications.

Aucune étude récente n'a démontré l'intérêt de la radiothérapie cérébrale prophylactique sur la morbi-mortalité.

L'analyse de la littérature permet de dégager un consensus : la radiochirurgie pour des patients jeunes, avec des volumes tumoraux faibles (moins de 10cc) et peu de localisations n'a pas à être associée à l'irradiation encéphalique totale. Cette dernière n'augmente pas la survie ni le contrôle de la lésion cérébrale [96]. Pour les séries chirurgicales, la même constatation est retrouvée [219]. Il faut tout de même rappeler que l'allongement de la survie expose à terme à des lésions de toxicité chronique.

4- Chimiothérapie :

La chimiothérapie a relativement peu de place dans le traitement des MC car elle souffre d'une mauvaise réputation en rapport avec des problèmes de diffusibilité à travers la BHE. Mais les réponses des MC à la chimiothérapie sont très variables.

Par exemple, dans le cas du mélanome métastatique, les chimiothérapies ne donnaient que 3 à 5% de réponse tumorale avec peu ou pas d'impact sur la survie [5] [28]. L'efficacité du vemurafénib contre les métastases cérébrales est encore inconnue. Cependant, les propriétés physicochimiques de vemurafenib laissent suggérer qu'il aurait des difficultés à passer la BHE. Le muphoran semble efficace [12]. Des drogues telles que le temozolomide (témodal) et la fotémustine sont capables de traverser la

BHE. Ces produits n'ont pas de visée curative et ne servent qu'à ralentir la croissance des MC.

Dans le cadre de métastases cérébrales de CNPC, les taux de réponse cérébrale varient de 12% à 50% selon les études [45] [44] [25] [178] [71] [69] [46] [143] [197]. Une étude de 2009 [20] montrait que les métastases restaient chimiosensibles après radiochimiothérapie.

Le taux de réponse des chimiothérapies dans les métastases cérébrales de cancer du sein varie entre 18 et 68% selon les séries et les protocoles [198]. Dans des petites cohortes, la capécitabine aurait une activité antitumorale sur les MC de cancers du sein avec des réponses complètes et durables [56] [63] [214] [188]. En revanche, le témozolomide (TMZ) aurait un bon passage de la BHE mais pas de réponse significative en monothérapie chez les patientes avec un cancer du sein avec MC [3] [83]. Le Topotecan aurait aussi un bon passage de la BHE et avec des concentrations efficaces de son métabolite actif dans le LCR [27].

La place de la chimiothérapie dépend de l'accès de la molécule à la métastase et de la chimiosensibilité de la métastase. La capacité de traverser la BHE selon les différentes drogues de chimiothérapie est résumée dans le tableau ci-dessous [123] (Tableau 9).

Très bonne	Bonne	Faible	Absente
ACNU	Dacarbazine	VR-16	Taxane
BCNU (Gliadel)	MTX	VR-26	Gemcitabine
CCNU	Ara-C	Cisplatine	Irinotecan
PCZ	Capecitabine	Carboplatine	Cyclophosphamide
OH-Urée		VCR	Doxorubicine
Topotecan		Vinorelbine	Cytokines
Temozolomide		Trastuzulmab	

Tableau 9 : Capacité des drogues à traverser la barrière hématoencéphalique.

L'efficacité thérapeutique d'une molécule implique qu'elle atteigne sa cible à une concentration suffisante. La BHE ne peut être franchie que par des molécules très liposolubles et de faible poids moléculaire (inférieur à 500Dalton). La quasi-totalité des drogues de chimiothérapie ne peuvent la franchir. En effet, des protéines membranaires de transport actif comme les transporteurs d'efflux protègent et détoxifient le SNC en limitant l'entrée ou en facilitant la sortie de molécules potentiellement toxiques [43]. Pour contourner cet obstacle, il existe 2 stratégies principales : l'augmentation de la perméabilité de la BHE et l'action sur les pompes à efflux sont les 2 pistes principales étudiées pour les chimiothérapies des métastases cérébrales.

La première consiste à contourner la BHE. Des injections intrathécales ou intracérébro-ventriculaires ont été proposées mais la problématique est similaire avec l'épithélium des plexus choroïdes [49].

La chimiothérapie *in situ* a été proposée pour contourner les problèmes de diffusion à travers la BHE. La carmustine (BiCNU ou gliadel) est un antinéoplasique cytostatique alkylant de la famille des nitroso-urées. Elle engendre l'alkylation de l'ADN et de l'ARN et la carbamylation des protéines. Son intérêt particulier vient de sa grande solubilité dans les graisses qui favorise son passage au travers de la barrière hémato-encéphalique. Son administration se fait soit sous forme intraveineuse soit sous la forme d'implants intra-cérébraux. [118] [212]. Des études préliminaires à la fois chez l'animal et chez l'homme suggèrent que les implants de carmustine permettraient de diminuer les récurrences métastatiques cérébrales locales. De plus, des études sur l'animal montrent un bénéfice en termes de survie avec ces implants [58] [59]. Ces études tendant à démontrer ces résultats chez l'homme sont en cours. Dans sa forme actuelle, la carmustine est une option thérapeutique pour des patients mono ou oligométastatiques récidivant après une première ligne de traitement par chirurgie et radiothérapie [2]. La chimiothérapie *in situ* par carmustine peut modifier les aspects radiologiques (scanner ou IRM) de la lésion. Les implants de carmustine sont visibles sur les bords de la cavité opératoire pendant au moins un mois et peuvent montrer une prise de contraste péri-opératoire liée à un œdème ou une inflammation pouvant être difficile à distinguer d'une progression tumorale. Il existe une toxicité spécifique locale se traduisant le plus souvent par de la nécrose tissulaire, de l'hypertension intracrânienne corticorésistante ou de fuite de liquide céphalo-rachidien.

La deuxième stratégie consiste en l'augmentation de la perméabilité paracellulaire de la BHE. Dans cette perspective, il existe 3 mécanismes distincts. Il s'agit de l'ouverture osmotique de la BHE par perfusion intra-artérielle de substances hyperosmolaires comme le mannitol. Cet agent crée une ouverture transitoire de la BHE permettant ainsi le passage de certaines molécules comme le méthotrexate. Un autre mécanisme consiste en l'utilisation de médiateurs vasoactifs connus pour réguler la perméabilité endothéliale comme le RMP-7 (analogue de la bradykinine qui joue un rôle dans la modulation des jonctions serrées) [215] [171]. Cette méthode est encore en cours d'évaluation.

Le troisième mécanisme utilise des inhibiteurs des transporteurs d'efflux (comme le vérapamile, la quinidine ou la ciclosporine). Une récente étude utilisant le paclitaxel avec un inhibiteur d'efflux montre une augmentation de la concentration de paclitaxel au niveau des cellules tumorales cérébrales [50] [62].

La radiothérapie augmenterait la perméabilité de la BHE et améliorerait la diffusion dans le SNC des chimiothérapies et des thérapies ciblées (par réduction de l'expression de la P-gp) [173] [142] [207]. Des données précliniques seraient en faveur d'une synergie entre les chimiothérapies et la radiothérapie [38] [7] [124] [4] [144] [137]. Des résultats encourageants en termes de réduction volumétrique des MC et de survie, ont également été démontrés avec les traitements ciblés associés à la radiothérapie [37].

Dans le cas des micro-métastases (inférieure à 0.25 mm), la BHE est intacte. Les cellules tumorales se nourrissent par diffusion. Ceci explique l'inaccessibilité des drogues de chimiothérapie. En revanche, pour des métastases cérébrales de plus de 0.25 mm, on observe une modification de l'architecture de la BHE. La croissance de la métastase cérébrale induit une ectasie des vaisseaux existants avec division des cellules endothéliales. La néoangiogénèse induite par les cellules tumorales génère des vaisseaux ayant perdu leur propriétés structurelles et fonctionnelles : c'est la rupture de la BHE [66]. Des études récentes montrent que le VEGF (facteur angiogénique produit par les tumeurs) favorise l'endocytose de la molécule VE-cadhérine au niveau des cellules endothéliales, entraînant un dysfonctionnement de la barrière endothéliale, accompagné d'une augmentation de la perméabilité paracellulaire [221]. Cette rupture constitue donc une accessibilité à la chimiothérapie. Ces aspects sont confirmés par l'imagerie montrant une accumulation du contraste utilisé en scannographie et en IRM dans les lésions secondaires cérébrales. De même, Zucchetti et al en 1991 [231] ont

montré que les concentrations de VP16 et de VM26 administrés avant neurochirurgie sont plus élevées dans les lésions cérébrales et nulles dans le cerveau sain.

5- Thérapies ciblées :

Depuis quelques années ont été développés des traitements ciblés sur des anomalies moléculaires dans de multiples cancers (Tableau 3). Ces thérapies ciblées suscitent un intérêt croissant en raison de leur efficacité. Depuis peu, on s'intéresse à leur effet potentiel sur les métastases cérébrales. Les résultats préliminaires de récentes études permettent de croire en l'efficacité de thérapies ciblées dans le traitement des métastases cérébrales de cancers solides.

Dans le cancer du poumon, pour les CNPC de stade IV, il existe 3 thérapies ciblées associées à la chimiothérapie (erlotinib ou tarceva, bevacizumab ou avastin et gefitinib ou iressa). L'erlotinib et le géfitinib ciblent une protéine présente à la surface des cellules appelée récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), qui participe au développement des cellules cancéreuses et sont administrés en cas de mutation activatrice d'*EGFR*. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal «humanisé» qui empêche la formation de néovaisseaux sanguins tumoraux. Des essais de phase II et des études rétrospectives sur le gefitinib et l'erlotinib montrent que ces molécules ont à la fois un rôle dans la prévention de l'atteinte métastatique cérébrale et en association avec l'irradiation encéphale *in-toto* dans le traitement des métastases cérébrales de CNPC. Dans le cancer du poumon, de nombreuses études ont montré une bonne réponse des métastases leptoméningées de CNPC muté pour *EGFR*. L'apparition de MC de CNPC *EGFR*-mutés en cours de traitement par inhibiteurs de tyrosine-kinase malgré un bon contrôle de la maladie primitive peut s'expliquer par la mauvaise diffusion de la drogue dans le LCR aux doses tolérables.

Dans le cas du mélanome, le système immunitaire joue aussi un rôle important dans leur développement ou leur régression. Une récente étude menée en 2011 visait à démontrer l'effet de l'ipilimumab sur l'induction d'une réponse immune cellulaire et sur la capacité des cellules T activées à franchir la barrière hémato-encéphalique. L'immunothérapie et l'utilisation de petites molécules telles que les inhibiteurs de thréonine kinase montrent des résultats prometteurs pour la prévention et le traitement des métastases cérébrales de mélanome avec de faibles effets secondaires. Bien que

l'ipilimumab ne puisse traverser la BHE, les lymphocytes T activés migrant au sein du parenchyme cérébral et exercent une activité anti-tumorale [176]. Lors d'un récent essai clinique de phase II, le dabrafenib et d'autres inhibiteurs de *BRAF* ont montré une amélioration de la survie globale chez des patients avec métastases cérébrales de mélanomes [174]. En 2012, une étude de phase II menée chez des patients porteurs d'un mélanome avec métastases cérébrales traités par radiothérapie associée à un inhibiteur de la protéine kinase BRAF (vémurafenib) montrait une survie globale médiane de 13,7 mois et un taux de survie sans progression à 6 mois de 92% et un taux de survie sans nouvelle métastase cérébrale à 6 mois de 57% [152]. En cas de mutation de *BRAF* le vemurafenib (zelboraf) permet une réduction importante des métastases chez plus de 50% des patients avec un gain en termes de survie globale et de réponse cérébrale [222].

L'immunothérapie par anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab), est un nouveau traitement efficace du mélanome métastatique utilisé en monothérapie ou associé à la chimiothérapie (dacarbazine). Son activité ne s'observe que chez 10 à 20% des patients mais a un effet bénéfique sur la survie globale avec des réponses cliniques retardées et durables [175].

Dans les cancers du sein, le développement de thérapies ciblées a permis d'améliorer la survie des patientes et d'allonger le délai avant l'apparition des MC [114]. Selon les séries, le délai de survie depuis le diagnostic de MC chez les patientes traitées par trastuzumab atteignait jusqu'à 26 mois contre 3 mois chez les patientes non traitées [129] [169]. Un essai clinique randomisé de phase III a récemment montré que le traitement anti-HER2 par lapatinib et capecitabine dans les métastases cérébrales de cancers du sein *HER2* amplifié limitait la récurrence cérébrale et diminuait la fréquence d'atteinte cérébrale. Une récente étude menée sur des modèles murins de métastases cérébrales de cancer du sein *HER2* amplifié a démontré l'effet du lapatinib tant sur la réduction du volume de la métastase cérébrale (de 50 à 53%) que sur l'intensité du marquage immunohistochimique de l'anti-HER2 [82].

Dans le cancer colique avec métastase cérébrale, une étude réalisée en 2010 a évalué les statuts *KRAS* de patients traités par cetuximab et retrouvait des taux de réponse de 24,4% dans la population non sélectionnée. Dans la population *KRAS* sauvage, le taux de réponse au cetuximab était de 36,3%. En revanche, dans la

population *KRAS* muté, le taux de réponse était de 6,7%. Les patients présentant la forme sauvage de l'exon 20 des gènes *BRAF* *NRAF* et *PIK3CA* avaient un taux de réponse moyen respectifs de 38%, 38,1% et de 36,8% contre 8,3%, 7,7% et 0% pour les formes mutées [50].

Les résultats observés sur les MC avec les thérapies ciblées sont encourageants et incitent à prendre en compte aujourd'hui ces traitements dans les décisions concernant la prise en charge des MC.

La prise en charge des MC est rendue parfois difficile par l'hétérogénéité des traitements et la multiplicité des filières de soins [60]. L'objectif reste malgré les progrès thérapeutiques réalisés, essentiellement palliatif et doit donc privilégier la qualité de vie. Lorsqu'un traitement (non limité à la seule corticothérapie) est possible, l'amélioration neurologique post-thérapeutique est maintenue une fois sur deux jusqu'au décès [77] [126].

F- Récidive :

Elle fait partie des principaux risques évolutifs des lésions secondaires cérébrales. Leur apparition et leur cinétique sont difficilement prévisibles. Cependant, il est possible d'évaluer grossièrement ce risque en interprétant deux facteurs principaux jouant un rôle dans le processus de récurrence métastatique. D'une part, il s'agit du profil histologique de la tumeur et notamment de son caractère agressif vis-à-vis du tissu cérébral. En effet, certains types histologiques comme les mélanomes ou certains cancers du sein (surtout ceux de phénotype dit basal, c'est-à-dire négatifs pour les récepteurs hormonaux et négatifs pour HER2) ou du poumon comme les carcinomes à petites cellules ont un potentiel métastatique très important via les phénomènes de transition épithélio-mésenchymateuse outrepassant la limite anatomique que forme la barrière hémato-encéphalique. D'autre part, la qualité de résection chirurgicale est déterminante. Une résection R0, c'est-à-dire passant en tissu sain, bénéficie d'un risque de récurrence nettement moindre que pour une exérèse en milieu lésionnel. Une exérèse incomplète ne permet pas de réduire le risque de récurrence. Le risque de récurrence dépend des traitements utilisés. Après chirurgie seule, la récurrence locale atteint 46% contre 10% après chirurgie associée à la radiothérapie, mais sans amélioration de la survie [165]. Après radiothérapie seule, 52% présentent une récurrence locale contre

20% après association radiothérapie et chirurgie avec dans ce cas une amélioration de la survie passant de 15 mois à 40 mois [166]. Les résultats des différentes études sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 10).

Traitement	Récidive cérébrale locale
Chirurgie seule	70% tout site 46% sur le site initial
Chirurgie puis radiothérapie	18% tout site 10% sur le site initial
Radiothérapie seule	52%
Radiothérapie puis chirurgie	20%
Radiochirurgie seule	38% 48% pour le poumon
Irradiation encéphale <i>in toto</i> seule	29%
Irradiation encéphale <i>in toto</i> + radiochirurgie	18%

Tableau 10 : Récidive cérébrale locale et traitement [165] [166] [41] [190].

1- Diagnostic différentiel de la récurrence :

Selon les cas, les récurrences peuvent encore être accessibles à des traitements oncologiques, comme la chirurgie ou l'irradiation [167]. Le diagnostic de récurrence est donc important à établir afin de proposer un traitement adapté. Les traitements initiaux de la MC entraînent souvent des remaniements du tissu cérébral péri-tumoral, le plus classique étant la nécrose radio-induite, dont les aspects en imagerie peuvent simuler une récurrence. D'autres remaniements liés aux traitements peuvent également gêner l'interprétation des données de l'IRM, ils sont décrits dans les paragraphes suivants.

2- Aspects post-thérapeutiques à l'imagerie :

a- Sous corticothérapie :

La corticothérapie a pour objectif de contrôler les signes d'hypertension intracrânienne. Et peut être à l'origine d'erreurs d'évaluation de la réponse tumorale en

IRM. En effet, la mesure de la tumeur par la prise de contraste dans les deux semaines suivant la prise du traitement est surévaluée. Il est donc recommandé d'obtenir une IRM de référence préthérapeutique au bout de deux semaines de corticothérapie [216].

b- Après la chirurgie :

L'imagerie post opératoire a deux buts. Elle recherche des complications post-opératoires immédiates (le plus souvent hémorragiques ou infectieuses) et évalue s'il existe un reliquat tumoral. En IRM, un hypersignal du lit opératoire visible sur les séquences T1 après injection est dû à une prise de contraste ou à la présence de méthémoglobine (produit de dégradation de l'hémoglobine présent dans les processus thrombotiques) qui peut interférer avec l'appréciation du volume tumoral résiduel. Certains auteurs recommandent donc de réaliser l'IRM post-opératoire entre J3 et J5 [140]. Cette prise de contraste peut persister jusqu'à un an au niveau du lit tumoral et jusqu'à plusieurs années même au niveau méningé [57] [32]. L'interprétation des images doit aussi tenir compte du matériel mis en place par le chirurgien (tampons hémostatiques, matériel pour combler les cavités).

c- Après radiothérapie :

Les modifications cérébrales post-radiques forment un large éventail lésionnel allant des anomalies infracliniques (uniquement visibles à l'IRM) à des déficits neurologiques ou intellectuels liés à une nécrose cérébrale. Ces lésions peuvent être aiguës (au décours du traitement), retardées précoces (quelques semaines à quelques mois) et le plus souvent transitoires ou retardées tardives généralement définitives. Les tumeurs radio-induites sont relativement rares et surviennent avec un intervalle de latence d'une vingtaine d'années et correspondent le plus souvent à des méningiomes ou des gliomes. Les réactions post-radiques aiguës sont réactionnelles à l'œdème vasogénique secondaires aux lésions endothéliales. Les lésions retardées peuvent être locales ou diffuses et correspondent histologiquement à des foyers de démyélinisation et/ou de nécrose. Cette démyélinisation génère une augmentation du contenu en eau se traduisant à l'IRM par un hypersignal en T2).

Les lésions de gliose ou de nécrose induites par la radiothérapie en association ou non avec une chimiothérapie ont en IRM un aspect similaire aux récurrences [17] (Figure 6). Ces lésions apparaissent plus tard (en moyenne 10 mois après la fin du traitement) que les récurrences (en moyenne 5 mois). Les lésions focales de radionécrose concernent préférentiellement la substance blanche et surviennent le plus souvent sur le lit tumoral. Elles sont souvent multiples, elles peuvent être décalées par rapport au lit tumoral voire même controlatérales.

A l'IRM, ces lésions correspondent à des nodules prenant le contraste et devenant au fur et à mesure annulaires. Cette prise de contraste est liée à l'atteinte de la barrière hémato-encéphalique. Elles prédominent au niveau du corps calleux, dans les régions sous épendymaires, dans la substance blanche ou dans la jonction cortico-médullaire [125]. Au niveau du cervelet, ces aspects sont trompeurs formant des lésions nodulaires multiples pouvant faire croire à tort à une dissémination tumorale [17].

Au vu de l'existence de traitements de deuxième ligne dans les cas de récurrence tumorale, il apparaît nécessaire d'avoir une bonne fiabilité diagnostique sur ces aspects. Cette problématique se pose dans 2 cas de figure principaux. Dans le cas d'une détérioration clinique associée à une progression lésionnelle à l'imagerie quelques mois après radiothérapie ou dans le cas d'aspects IRM stables chez un patient sous chimiothérapie avec dégradation cognitive.

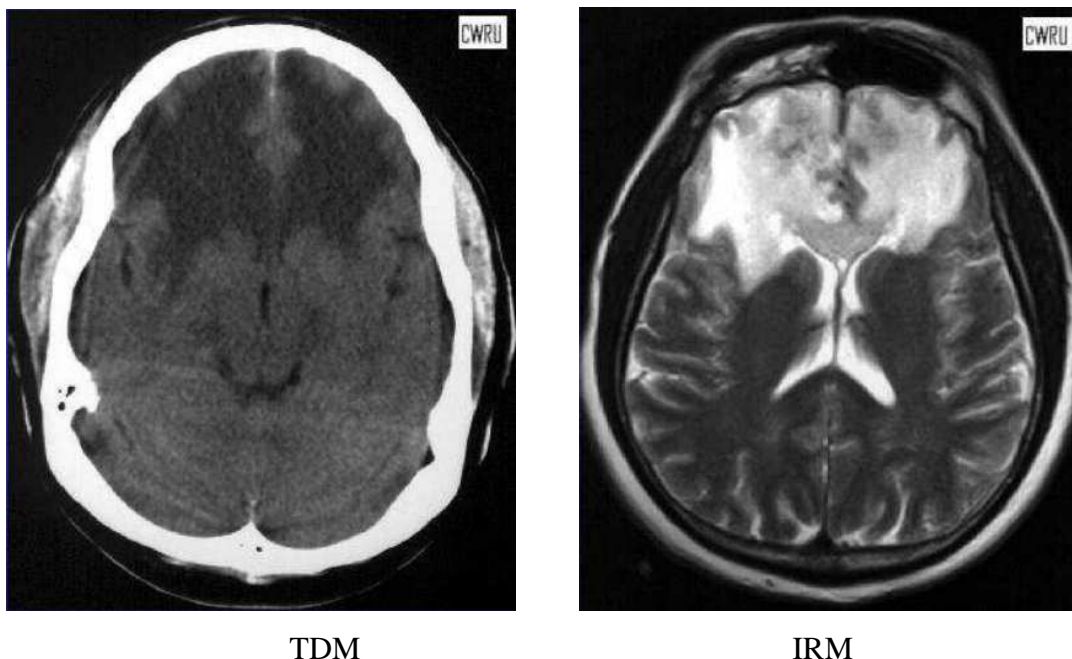


Figure 6 : Nécrose cérébrale à l'imagerie.

Les séquelles vasculaires sont responsables de lésions de type infarctus, ischémie, hémorragie et/ou microangiopathie (se traduisant par des microcalcifications prédominant au niveau des noyaux gris centraux et de la jonction entre la substance blanche et la substance grise).

Après la radiothérapie stéréotaxique, les aspects IRM sont beaucoup plus limités et le plus souvent transitoires [14] [200].

Certains protocoles associent de façon concomitante radiothérapie externe et chimiothérapie et peuvent provoquer des lésions plus extensives que celle décrites après radiothérapie conventionnelle [125].

Le diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence de métastase cérébrale est difficile. Il n'existe pas de consensus radiologique et plusieurs études réalisées sur ce point montrent des résultats parfois contradictoires devant l'hétérogénéité des populations et des techniques d'imagerie. Le délai de survenue de radionécrose est en moyenne d'un an après radiothérapie à 50 Gy. Son importance varie en fonction du fractionnement de l'irradiation et de l'association à d'autres thérapeutiques comme les chimiothérapies. Le diagnostic final se fera soit sur l'histologie par exérèse ou biopsie soit selon l'évolutivité clinico-radiologique de la lésion. Une stabilité des images ou une régression sans traitement sera plutôt en faveur de radionécrose tandis qu'une

augmentation progressive de taille avec une altération clinique fera évoquer une récurrence tumorale. En spectroscopie la radionécrose se traduit par une diminution des pics de NAA(+) et de choline alors que les récurrences de métastases cérébrales montrent un pic de Choline mais avec une diminution du pic de NAA(+). La perfusion dans le cas des tumeurs cérébrales est d'un grand apport. Il s'agit d'établir le rapport entre le volume sanguin cérébral de la zone pathologique avec celui de la zone saine. Un rapport inférieur à 0,6 est en faveur de lésions de radionécrose tandis qu'un rapport supérieur à 2,6 est en faveur d'une récurrence tumorale.

Dans ce contexte la valeur diagnostique de l'IRM de perfusion et de la spectroscopie par résonance magnétique ont été évaluées dans de nombreuses études [90] [16] [145] [201] [117]. Dans ces études, la sensibilité de l'IRM de perfusion allait de 70 à 100% et la spécificité allait de 95 à 100% respectivement. Chernov et al ont montré une sensibilité et une spécificité de 100% avec la spectroscopie par résonance magnétique dans une série de 9 patients [40]. Cependant, il faut noter que ces résultats prometteurs avec ces techniques d'IRM sont obtenus sur un nombre restreint de patients et sans confirmation histologique du diagnostic.

De plus, ces dernières techniques d'IRM mentionnées peuvent être limitées par des contraintes techniques. Par exemple, une lésion de petite taille ou aux contours irréguliers peut négativer les résultats. Un positionnement inadéquat des ROI (région d'intérêt) en cas de tumeur hétérogène (nécrose ou kyste) ou des artefacts liés à la présence d'air ou de structures osseuses peuvent gêner l'interprétation des résultats [201] [87]. De plus, pour évaluer les petites lésions (<2ml) en spectroscopie, le ratio signal/bruit de fond nécessite un temps de lecture trop important pour être réalisé en routine [149]. Dans une précédente étude, le nombre d'examen d'imagerie non contributifs en raison de ces artefacts était de 7% [146].

3- Limites de l'IRM et perspectives sur la PET :

Le diagnostic différentiel entre récurrence et remaniements post-thérapeutiques, en particulier la radionécrose, est un problème qui se pose de manière très fréquente dans la prise en charge des patients car les techniques d'IRM (IRM standard, spectroscopie IRM, IRM de perfusion et IRM de diffusion), qui sont le gold standard de l'imagerie des tumeurs cérébrales, sont parfois insuffisantes pour établir un

diagnostic de certitude dans ces situations [31]. D'autres examens sont nécessaires pour augmenter la fiabilité du diagnostic. Nous allons voir dans le chapitre suivant quelle aide peut apporter la tomographie à émission de positons (PET) dans le diagnostic de récurrence de métastase cérébrale.

II- Place de l'imagerie par émission de positons dans le diagnostic des métastases cérébrales et de leurs récurrences :

Depuis quelques années, l'imagerie métabolique par tomographie par émission de positons (PET) occupe une place grandissante dans le bilan des cancers, en particulier dans leur bilan d'extension [225]. Cette technique est basée sur l'utilisation d'un traceur marqué par un isotope radioactif, en particulier les isotopes ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{15}O , et permet d'étudier la distribution de ce traceur dans l'organisme. Les vecteurs émetteurs de positons utilisés sont soit des remplaçants d'un atome naturel comme le carbone 11, l'azote 13 et l'oxygène 15, soit un substitut d'une molécule d'hydrogène comme le fluor 18. Ces vecteurs permettent de conserver les propriétés biochimiques des traceurs [209] [68].

En 2013, 4 traceurs TEP ont l'AMM en France. Il s'agit du F-FDG pour le métabolisme glucidique, du F-Na pour le métabolisme osseux, du F-Dopa pour le métabolisme de la Dopamine et du F-Choline pour l'évaluation de la synthèse membranaire fixant les composant des phospholipides membranaires (Figure 7).

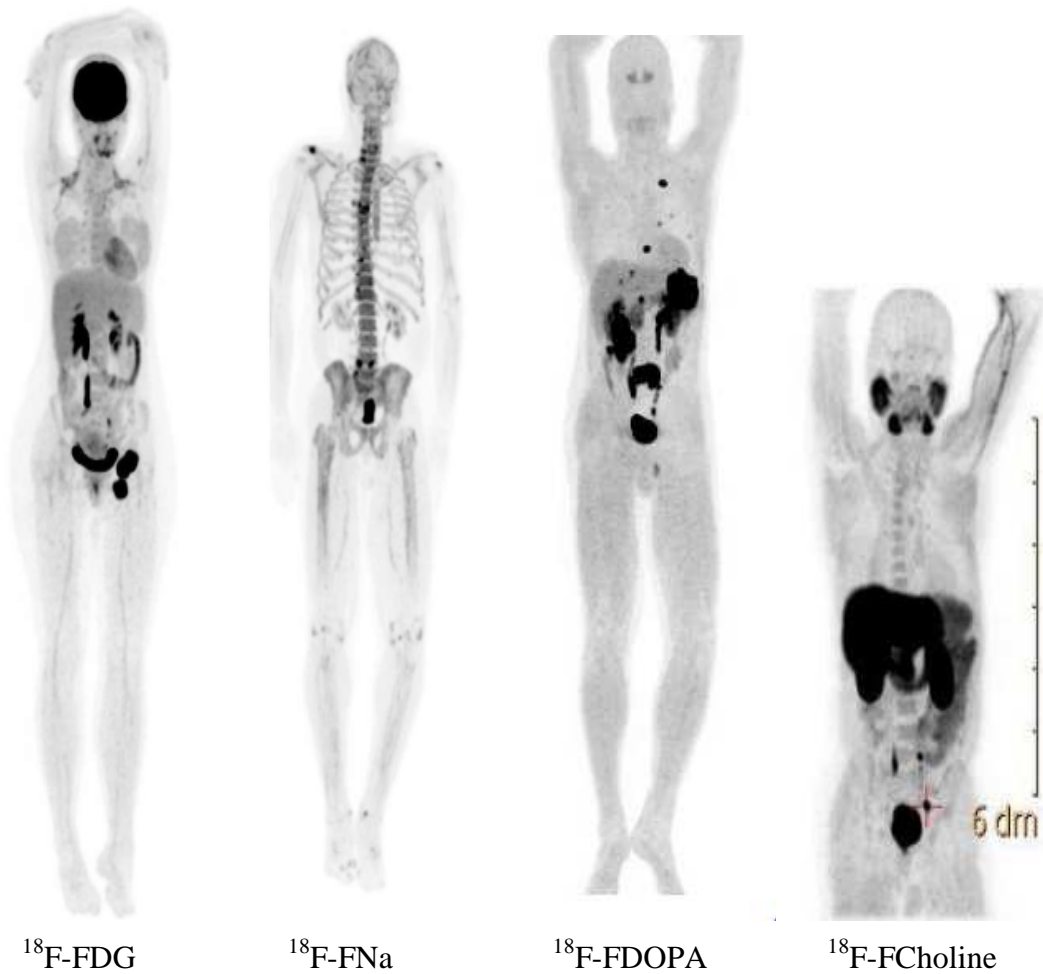


Figure 7 : Corrélation anatomique des radiotraceurs.

Le choix du traceur dépend de la demi-vie des isotopes et de leur lieu de production. Ayant une demi-vie courte (2 à 20 min), les isotopes ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O nécessitent un acheminement rapide et donc d'être utilisés à proximité de leur lieu de production. Le ^{18}F a une demi-vie de 110 min et est plus facile à distribuer. Le traceur le plus utilisé est le glucose, et en particulier le ^{18}F -fluorodesoxyglucose (^{18}F -FDG). Il permet de mettre en évidence les tissus présentant un hypermétabolisme du glucose, tels que le cerveau, le cœur, le muscle ou la vessie mais également au niveau des tissus tumoraux. Les cellules ayant une forte activité de croissance et de prolifération étant de fortes consommatrices de glucose, la PET au ^{18}F -FDG est vite apparue comme un outil intéressant pour visualiser les cellules tumorales.

En effet, les cellules tumorales métabolisent fortement le glucose pour leur croissance et présentent une surexpression des transporteurs de glucose (GLUT-1). L'utilisation de glucose marqué (radioactif) ne subit pas de glycolyse et s'accumule

donc dans les tissus. Ceci permet ainsi de visualiser ce métabolisme glucidique tumoral sous forme d'une hyperfixation dont l'intensité varie en fonction de la prolifération, de la viabilité cellulaire, du degré d'hypoxie et de la vascularisation tumorale. Cette hyperfixation correspond à l'intensité du captage du produit (ou SUV). Il s'agit du rapport de l'activité au niveau de la lésion tumorale sur l'activité totale injectée au patient après ajustement à son poids ou à sa surface corporelle.

L'imagerie PET permet d'établir un diagnostic précoce (localisation et volume tumoraux), de faire la distinction entre une tumeur et ses principaux diagnostics différentiels tels que la nécrose ou les abcès, de grader la tumeur (grade métabolique), d'évaluer son index de prolifération (valeur pronostique) et d'établir un suivi post thérapeutique (rémission, récurrence ou nécrose tumorale). L'imagerie par PET est ainsi devenue un gold standard dans le bilan des lésions tumorales.

Cependant, alors que la PET au ^{18}F -FDG est largement reconnu pour son utilité dans le bilan des cancers périphériques, son apport est limité pour l'étude des tumeurs cérébrales, en raison de la fixation physiologique du glucose par le cerveau. D'autre part, le FDG manque de spécificité car il peut fixer des cellules non tumorales ayant un hypermétabolisme du glucose, en particulier les foyers inflammatoires. A l'inverse, dans une étude portant sur 48 patients, avec des MC de cancer pulmonaire, 33% des MC ne présentaient pas d'hyperfixation [128]. Une autre étude montrait que la PET au ^{18}F -FDG après radiochirurgie par gamma-knife n'était pas assez sensible pour différencier les récurrences des radionécroses [22]. Dans cette étude, la sensibilité du PET au ^{18}F -FDG n'était que de 75%. Selon les études, la sensibilité et la spécificité de cet examen varie de 50% à 75% [182] [204] [196] [75] [91] [35] [22] [40] [16] [97] [97] [58] et de 80 à 94% respectivement. Le couplage de la PET au ^{18}F -FDG avec l'IRM permet d'augmenter la sensibilité à 86% [35]. Une étude récente a montré l'intérêt des mesures tardives de la fixation du ^{18}F -FDG pour améliorer la valeur diagnostique de l'examen, mais la limite de cette approche reste le long intervalle nécessaire entre les clichés précoces et les clichés tardifs (2 à 5,7heures) [91].

C'est la raison pour laquelle d'autres traceurs ont été développés, notamment pour permettre l'exploration cérébrale [85] [33]. Parmi les autres traceurs, les acides aminés (AA) ou leurs analogues sont des candidats intéressants car, d'une part, ils sont fortement métabolisés par les cellules tumorales afin d'assurer la synthèse protéique nécessaire à leur croissance et leur prolifération, d'autre part, leur fixation par le

cerveau est beaucoup moins importante que celle du glucose, permettant d'avoir un ratio tissu tumoral/tissu normal plus élevé.

Des AA ou analogues marqués proposés comme radiotraceurs sont : [^{11}C]methionine (MET), [^{18}F]fluorothymidine (FLT), [^{18}F]fluoro-L-tyrosine (FET), [^{18}F]fluoro- α -methyltyrosine (FMT), [^{18}F]fluoromisonidazole (F-MISO), 6-[^{18}F]fluoro-dihydroxy-L-phenylalanine (F-DOPA) et [^{11}C] choline (CHO). Les plus utilisés pour la détection des tumeurs cérébrales sont la ^{11}C -MET, la ^{18}F -FET, la ^{11}C -CHO, la ^{18}F -FLT, et la ^{18}F -DOPA [85]. Ils ont surtout été étudiés dans les gliomes, beaucoup plus rarement dans les MC. La MET-PET et la FET-PET sont considérées comme de bons examens pour l'étude des tumeurs cérébrales primitives, avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 100% [85]. L'intérêt de ces traceurs, ainsi que celui de la PET à la F-DOPA, pour distinguer une récurrence de gliome d'une radionécrose a été démontré, il est supérieur aux résultats de l'IRM et à ceux de la PET au ^{18}F -FDG. Des études récentes ont démontré que la MET-PET était efficace pour différencier une récurrence de métastase cérébrale d'une radionécrose avec une sensibilité de 78%-79% et une spécificité de 75% à 100% [204] [196].

Dans un cas clinique, Kickingereder et al. ont observé la supériorité de la PET à la ^{11}C -Methionine sur l'IRM de perfusion et la spectro-IRM pour le diagnostic différentiel entre récurrence de métastase post radiochirurgie et radionécrose [112]. Cependant, l'utilisation de la ^{11}C -Methionine est limitée par la courte demi-vie du ^{11}C (20 minutes) nécessitant des centres situés à proximité d'un cyclotron. Le O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine (^{18}F -FET) est un traceur très stable et n'est que peu métabolisé par les lésions inflammatoires.

De récentes études menées sur ce traceur ont démontré son intérêt dans le diagnostic des récurrences cérébrales de la radionécrose avec respectivement une sensibilité et une spécificité de 74% et 90% dans l'étude de Norbert et al [75] et de 95% et 91% dans l'étude de Galdiks et al [74] (Tableau 11).

Etudes	Examens d'imagerie	Nombre de patients (méta-stases)	Traite-ment (n)	Récidive de métastases / Altérations radio-induites		Confirmation du diagnostic (n)		Sensi-bilité	Spéci-ficité
						Histo	Suivi		
Serizawa et al., 2005 [182]	²⁰¹ Thallium SPECT	70 (72)	SRS	7	30/42	10	62	90%	91%
Tsuyuguchi et al., 2003 [204]	MET PET	21 (21)	SRS	12	9/12	11	10	78%	100%
Terakawa et al., 2008 [196]	MET PET	51 (56)	SRS (47), RE (4)	17	24/32	56	0	79%	75%
Galldiks et al., 2012 [75]	FET PET	31 (40)	SRS (16), SRS+IET (15)	12	19/21	11	29	95%	91%
Horky et al., 2010 [91]	Double phase FDG PET	25 (27)	SRS/RE (22), CT (3)	18,15	n.r.	16	11	95%	100%
Chao et al., 2001 [35]	FDG PET	32 (36)	SRS	6	18/18	n.r.	n.r.	65%	80%
	FDG PET + IP	32 (36)	SRS	6	18/18	n.r.	n.r.	86%	80%
Belohlavek	FDG-PET	25 (57)	SRS	8	8/49	3	54	75%	94%

Etudes	Examens d'imagerie	Nombre de patients (méta-stases)	Traite-ment (n)	Récidive de métastases / Altérations radio-induites		Confirmation du diagnostic (n)		Sensi-bilité	Spéci-ficité
						Histo	Suivi		
et al., 2003 [22]									
	FDG-PET	9 (9)	SRS	11	4/5	5	4	50%	80%
	SRM spectroscopie localisée	9 (9)	SRS	11	4/5	5	4	50%	100%
Chernov et al., 2005 [40]	SRM tri-dimensionnelle	9 (9)	SRS	11	4/5	5	4	100%	100%
Kimura et al., 2003 [117]	SRM spectroscopie localisée	36 (43)	SRS	6-12	0/6	5	1	100%*	
Barajas et al., 2009 [15]	IP	27 (30)	SRS	10	20/10	22	8	96%	100%
Hoefnagels et al., 2009 [90]	IP	31 (34)	SRS	8/9	20/14	11	23	70%	100%

Etudes	Examens d'imagerie	Nombre de patients (méta-stases)	Traite-ment (n)	Récidive de métastases / Altérations radio-induites		Confirmation du diagnostic (n)		Sensi-bilité	Spéci-ficité
						Histo	Suivi		
Mitsuya et al., 2010 [145]	IP	27 (28)	SRS	12	7/21	2	26	100%	95%
Truong et al., 2006 [201]	IP	12**	SRS	9	10/2	12	0	VPP 80%	
	SRM tri-dimension-nelle	9***	SRS	9	7/2	9	0	VPP 83%	

Tableau 11 : Valeur diagnostique des différentes techniques d'imagerie dans le diagnostic différentiel de radionécrose versus récurrence métastatique cérébrale après radiothérapie stéréotaxique.

* La radionécrose était correctement diagnostiquée dans tous les cas, **3 patients exclus du fait des artefacts, ***2 patients ont été exclus. *CT* = Chimiothérapie; *IP* = IRM de perfusion; *RE* = Radiothérapie externe; *FDG* = 2-deoxy-[¹⁸F]fluoro-D-glucose; *FET* = O-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-tyrosine; *FLAIR* = fluid attenuated inversion recovery; *Suivi* = confirmation du diagnostic lors du suivi IRM; *Histo* = Confirmation diagnostique sur l'histologie; *MET* = ¹¹C-méthyl-L-méthionine; *SRM* = Spectroscopie par résonance magnétique; *n.r.* = non rapporté; *VPP* = Valeur prédictive positive de récurrence cérébrale; *SPECT* = single photon emission computed tomography; *SRS* = Radiochirurgie stéréotaxique; *IET* = Irradiation encéphale *in toto*.

La PET à la ¹⁸F-fluoro-DOPA utilise comme traceur un analogue d'AA, le L 3,4- dihydroxy-L-phenylalanine. Il se comporte comme un acide aminé neutre (comme par exemple la méthionine) et s'accumule dans les tumeurs cérébrales (primitive ou

secondaire) en utilisant le même transporteur. La PET à la ^{18}F -fluoro-DOPA a initialement été utilisée pour les bilans de la maladie de Parkinson. Ce n'est que plus récemment qu'elle a été proposée pour le bilan des gliomes, et particulièrement pour aider à faire la distinction entre progression tumorale et radionécrose. La fixation sur la tumeur cérébrale est rapide avec un pic obtenu entre 15 et 30 minutes après injection [26]. On obtient un meilleur contraste qu'avec le ^{18}F -FDG car la ^{18}F -FDOPA fixe faiblement le tissu cérébral normal [39] et traverse la barrière hémato-encéphalique (Figure 8). Dans l'étude de Chen W et al. [39], la sensibilité et la spécificité de cet examen pour la détection des gliomes étaient meilleures que celles de la PET au ^{18}F -FDG. Il montrait également une différence significative de fixation de la F-DOPA entre récurrence de gliome et radionécrose.

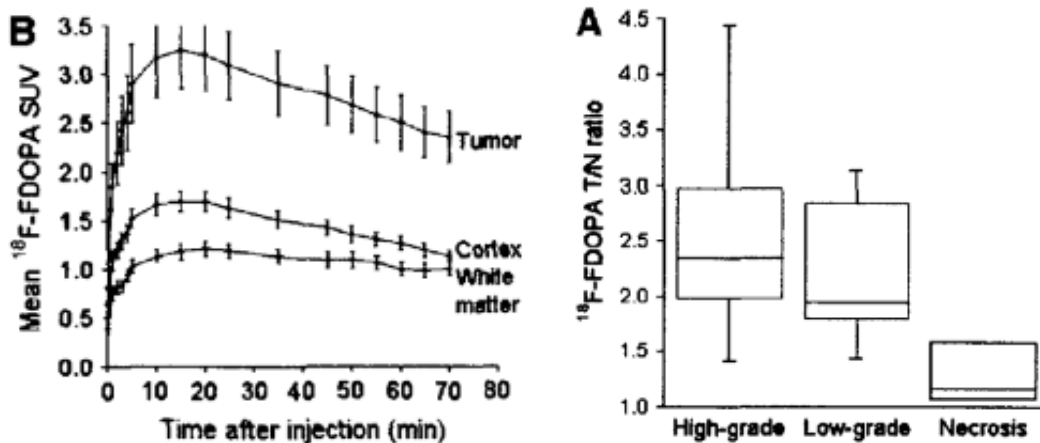


Figure 8 : Comparaison des concentration entre tissu tumoral, tissu sain et nécrose.

En 2008, Payer établissait la distinction entre récurrence et nécrose (avec comme référence le diagnostic histologique ou le suivi clinique et l'IRM) chez 25 patients avec des tumeurs cérébrales récurrentes ou des nécroses. Le critère de jugement était l'accumulation de F-DOPA dans la tumeur. La PET à la F-DOPA a permis de différencier de manière statistiquement significative les récurrences de haut grade (n=17) des nécroses (n=7). Une étude comparative entre la PET à la F-DOPA et la PET à la ^{11}C -MET menée en 2003 portant essentiellement sur des gliomes [21] montrait que les résultats de la PET à la F-DOPA étaient strictement superposables à ceux de la PET à la ^{11}C -MET et les auteurs suggéraient que la PET à la F-DOPA représentait une bonne alternative à la PET à la ^{11}C -MET.

L'intérêt de la PET à la F-DOPA dans le diagnostic des récurrences de métastases cérébrales versus la radionécrose a été rapporté dans de petites séries de patients [33]. Les résultats dans ce contexte sont prometteurs mais restent à confirmer à plus grande échelle.

Ainsi, pour le diagnostic différentiel entre récurrence de métastase cérébrale et radionécrose, les résultats des PET aux AA semblent très encourageants [85] [33], mais les séries sont limitées et nécessitent d'être complétées. D'autre part, une meilleure compréhension des mécanismes qui sous-tendent la fixation de ces traceurs AA par les cellules métastatiques, et par le tissu cérébral réactionnel, permettra de mieux comprendre les données fournies par les PET aux AA marqués dans le bilan des MC.

III- LAT1 :

A- Structure protéique :

Les transporteurs des acides aminés (AA) permettent d'apporter les nutriments nécessaires à la croissance, la régénération et la différenciation cellulaire. Ces apports se font via des systèmes de transport dont le nom varie en fonction du type de réarrangement entre les 2 sous-unités protéiques qui les composent. Chaque système est spécifique d'un type d'acide aminé transporté, d'un mode de transport et d'une localisation. A ce jour, il existe 5 systèmes différents (système L, système y^+L , système asc, système x^-c et le système $b^{0,+}$).

Les acides aminés traversent la membrane plasmique via un transporteur d'acides aminés situé dans la membrane plasmique. Ces transporteurs d'acides aminés ont d'abord été décrits comme des « systèmes » de transport [42]. Parmi eux, le système L, transporteur d'acides aminés neutres indépendant du Na^+ , est une voie prépondérante pour la captation des acides aminés neutres ou aromatiques par la cellule. Deux formes ont été décrites par clonage, LAT1 (L-type amino-acid transporter 1, SLC7A5) [109] et LAT2 (L-type amino-acid transporter 2, SLC7A8) [181]. C'est ce système, et plus particulièrement LAT1, qui est impliqué dans le transport des AA marqués lors des PET aux AA.

LAT1 et LAT2 forment des hétérodimères avec la chaîne lourde de l'antigène 4F2 (4F2hc ou CD98) via un pont disulfure [211] (Figure 9).

Bien que LAT1 et LAT2 aient 50% d'homologie de séquence de leur ADNc, une des principales différences entre LAT2 et LAT1 réside au niveau de la sélectivité du substrat. Le complexe LAT2/CD98, également indépendant du Na⁺, a une moins grande sélectivité que LAT1/CD98. En effet, il participe au transport de tous les acides aminés neutres. L'ARNm de LAT2 a été retrouvé dans de nombreux tissus humains comme le rein, le placenta, le cerveau, le testicule, le foie, la rate, le muscle strié. LAT1 est impliqué dans le transport de larges AA neutres dotés de longues chaînes latérales ou de chaînes aromatiques tels que la leucine, l'isoleucine, la valine, la phénylalanine, le tryptophane, la méthionine et l'histidine [76] [70] [109] et accepte comme substrat l'alpha-méthyl-L-tyrosine, l'alpha-méthyl-L-phénylalanine et l'alpha-méthyl-L-DOPA alors que LAT2 n'interagit pas avec les acides aminés aromatiques [205] [148] [113].

LAT1 est une glycoprotéine de 55kDa, à 12 domaines transmembranaires avec ses extrémités NH₂ et COOH terminales intracellulaires. La sous-unité 4F2hc (ou CD98) est une glycoprotéine de 80kDa à 1 seul domaine transmembranaire. Il s'agit d'une protéine ubiquitaire qui ne présente aucune activité intrinsèque mais elle est indispensable à LAT1. En effet, elle permet à LAT1 de se configurer au sein de la membrane plasmique de façon à être apte au transport des acides aminés.

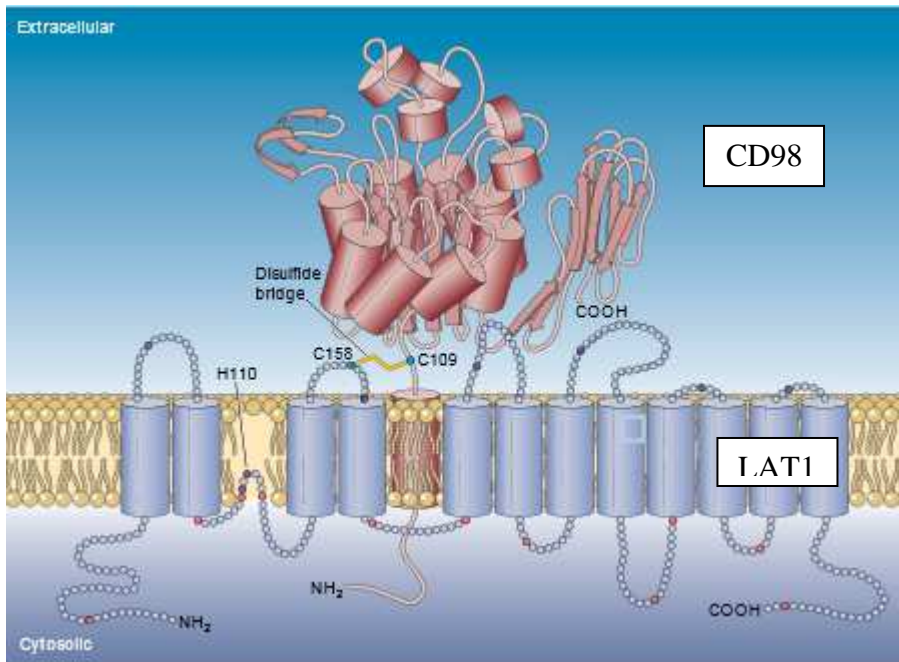


Figure 9 : Structure protéique tridimensionnelle du système de transport L.

Dans les tissus sains, l'ARNm de LAT1 a été détecté au niveau cérébral, des ovaires, du testicule et du placenta tandis que sa protéine n'a été retrouvée qu'au niveau de la barrière hémato-encéphalique, des plexus choroïdes et de la barrière hémato-placentaire [109] [211] [227] [138] [53] [177]. Les études immunohistochimiques avec un anticorps anti-LAT1 ont démontré que LAT1 était principalement exprimé au niveau des microvaisseaux du système nerveux central. LAT1 participe au transport des AA au niveau de la BHE. L'étude de Kayegama et al. a montré, notamment, que le transport de la L-DOPA au travers de la barrière hémato-encéphalique se faisait grâce au complexe LAT1/CD98 [101].

B- Expression de LAT1 au niveau tumoral :

De multiples études ont montré que LAT1 et de CD98 étaient surexprimés dans de nombreuses tumeurs. Cette surexpression serait expliquée par l'hypermétabolisme des cellules tumorales et la nécessité qu'elles ont à absorber les AA pour la production de protéines indispensables à leur croissance et leur prolifération. D'autre part, de

multiples travaux montrent que la surexpression de LAT1 et CD98 dans les tumeurs est corrélée à une plus grande agressivité tumorale et à un plus mauvais pronostic.

Une étude immunohistochimique réalisée en 2006 [150] mettait en évidence une expression de LAT1 au niveau des cellules bronchiques ciliées (marquage intracytoplasmique), des cellules séreuses des glandes, des chondrocytes et des macrophages alvéolaires. La comparaison de lésions adénomateuses atypiques et de carcinomes bronchiolo-alvéolaires non mucineux montrait une surexpression de LAT1 croissante avec le grade de la lésion. Ces aspects tendent à montrer l'existence d'un gradient d'expression entre le poumon normal, l'hyperplasie adénomateuse atypique et le carcinome bronchiolo-alvéolaire non mucineux. Ainsi, LAT1 serait corrélé à l'activité métabolique, à la prolifération cellulaire et à la progression tumorale.

Un gradient d'expression de LAT1 a également été mis en évidence dans les tumeurs neuro-endocrines avec une expression de LAT1 qui augmentait avec le grade allant de la négativité dans les tumeurs carcinoïdes à une positivité croissante depuis les tumeurs carcinoïdes atypiques aux carcinomes à petites cellules puis aux tumeurs neuro-endocrines à grandes cellules. Il a également été démontré l'implication de LAT1 dans l'invasion métastatique ganglionnaire, le considérant ainsi comme un facteur de mauvais pronostic [104].

Dans une récente étude de 2009 [94], 40% des cancers bronchiques non à petites cellules présentaient une surexpression de LAT1. Le taux de tumeurs surexprimant LAT1 variait en fonction du type histologique, la surexpression étant observée dans 19% des adénocarcinomes, 63% des carcinomes à grandes cellules et 83% des carcinomes épidermoïdes. L'expression de LAT1 était significativement et proportionnellement associée au stade et à l'index de prolifération. Elle était considérée comme un facteur indépendant de mauvais pronostic avec une survie à 5 ans en cas de tumeurs exprimant LAT1 de 69,1% contre 89,4% en cas de lésions sans surexpression. Au niveau des carcinomes épidermoïdes et plus précisément pour ceux de grade I, la surexpression de LAT1, CD98 et du complexe LAT1/CD98 était respectivement de 87%, 65% et 62%. A 5 ans, seulement 59% des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde exprimant LAT1 étaient encore en vie. Il augmentait pour atteindre 88% chez les patients dont la tumeur n'exprimait pas LAT1 [105]. Ces résultats tendent à montrer que la surexpression de LAT1 est un facteur de mauvais pronostic dans le cadre de carcinomes épidermoïdes. Une étude sur les CNPC de stade

III retrouvait des chiffres similaires avec une surexpression de LAT1 dans 58% des cas et de CD98 dans 50% des cas [102].

Comme celle d'Imai *et al.* en 2009 [94], cette étude retrouve une forte proportion de surexpression dans les carcinomes à grandes cellules (100%) et dans les carcinomes épidermoïdes (90%) et moindre dans les adénocarcinomes (40%). La surexpression combinée du complexe LAT1/CD98 était détectée dans 74% des carcinomes épidermoïdes, 75% des carcinomes à grandes cellules et 34% des adénocarcinomes [102]. Le taux de survie à 5 ans était de 27,9% en cas de tumeur LAT1+ versus 40,6% en cas de tumeur LAT1- et était de 24,1% en cas de tumeur CD98+ versus 43,6% en cas de tumeur CD98-. Ces résultats permettaient de confirmer que la surexpression de LAT1 par la tumeur est un facteur indépendant de mauvais pronostic. De plus, une augmentation de l'expression de LAT1 dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules était corrélée avec une atteinte métastatique ganglionnaire.

Au niveau mammaire, une étude sur les adénocarcinomes montrait une surexpression de LAT1 dans 43,4% des cas et de CD98 dans 31,8% des cas [73]. Cette surexpression était significativement liée à la taille de la tumeur, à son grade nucléaire et à l'index de prolifération mitotique. Elle était significativement plus fréquente dans le groupe des carcinomes triples négatifs, dans les adénocarcinomes surexprimant HER2, et dans les adénocarcinomes dépourvus de récepteurs hormonaux. La survie à 5 ans était respectivement de 100% et 77,3% chez les patients sans et avec une surexpression de CD98 et respectivement de 100% et 84,4% chez les patientes sans et avec surexpression de LAT1. Le taux de survie à 5 ans était de 76,2% en cas de surexpression du complexe LAT1/CD98. La co-expression de ce complexe était également un facteur indépendant de récurrence tumorale. Dans les adénocarcinomes gastriques, l'expression de LAT1 augmentait avec l'index de prolifération cellulaire, l'extension métastatique ganglionnaire et était un facteur indépendant de mauvais pronostic [93].

Dans les carcinomes hépatocellulaires, la surexpression de LAT1 était directement corrélée à la taille de la tumeur, à son degré de différenciation et à son stade [130].

Une étude sur les tumeurs urothéliales montrait une surexpression respective de LAT1 et de CD98 dans 79,8% et 87,8% des cas et cette surexpression était liée au stade de la tumeur [150].

Au niveau du col utérin [206] comme au niveau de l'œsophage [120], LAT1 était exprimé dans la couche basale de l'épithélium normal et sa surexpression était corrélée avec le degré d'invasion (carcinomes épidermoïdes invasifs) et à la taille de la tumeur. Elle était également significativement associée aux lésions bien différenciées.

Dans les adénocarcinomes du pancréas, LAT1 et CD98 étaient respectivement surexprimés dans 52,6% et 56,7% des cas. L'expression de LAT1 dans les cellules tumorales était associée au stade, à la taille, à l'index de prolifération, à la présence de marqueurs angiogéniques (VEGF) et à la présence d'embolies vasculaires (mis en évidence par CD34).

Une étude sur les gliomes démontrait que LAT1 et CD98 étaient exprimés au niveau des cellules endothéliales indiquant que le complexe LAT1/CD98 joue un rôle prépondérant dans le transport des acides aminés neutres au travers de la barrière hémato-encéphalique. En revanche, l'intensité et la localisation du signal n'étaient pas complètement superposables entre LAT1 et CD98 [86].

C- Expression de LAT1 dans les métastases cérébrales :

Plusieurs études citées dans le précédent chapitre rapportent que les surexpressions de LAT1 et de CD98 sont associées à la progression tumorale et à l'existence de métastases, suggérant un lien entre ces surexpressions et une plus grande agressivité tumorale. Les études comparant l'expression de LAT1 et de CD98 entre les tumeurs primitives et leurs métastases sont beaucoup plus rares.

En 2008 Kaira et al. [102] a étudié 93 paires de tumeurs primitives d'origine diverses (45 carcinomes du colon, 9 carcinomes mammaires, 8 carcinomes de la tête et du cou, 11 carcinomes gynécologiques, 14 sarcomes, 6 autres) et leurs métastases pulmonaires. L'expression de LAT1 et de CD98 était significativement plus élevée dans les métastases que dans les primitifs avec une expression moyenne dans la lésion primitive de 40% et de 24% respectivement pour LAT1 et CD98 et de 65% et 45% dans la lésion métastatique. Ces résultats suggèrent un rôle de ces protéines dans le processus métastatique.

A ce jour, il n'existe aucune donnée concernant l'expression de ces 2 protéines dans les métastases cérébrales.

D- Inhibition de LAT1 : une perspective thérapeutique :

LAT1 est considéré comme un oncogène car le blocage de ce système de transport par l'acide 2-aminobicyclo-(2,2,-)heptane-2-carboxylique (BCH) diminue la viabilité des cellules tumorales et potentialise les effets des drogues de chimiothérapies comme le gefitinib, la bestatine et le cisplatine [64] [94] [226]. De plus, la suppression expérimentale de LAT1 dans des lignées de cellules tumorales humaines a montré *in vitro* une diminution de la croissance de ces cellules tout en maintenant la croissance du tissu sain via LAT2 [115] et l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-LAT1 humain *in vivo* inhibait la croissance tumorale chez les souris [115] [158]. Enfin, une étude portant sur des mélanomes chez le chien a montré que l'inhibition de LAT1 réduisait la croissance tumorale et potentialisait les effets des chimiothérapies. Les auteurs ont rapporté des résultats similaires dans une autre étude sur les carcinomes mammaires du chien [72]. Ainsi, LAT1 est considéré à la fois comme un facteur pronostique et comme une cible thérapeutique potentielle.

E- Rôle de LAT1 dans la fixation à la PET-scan aux acides aminés :

La fixation des AA marqués utilisés dans les PET est dépendante de LAT1, comme le montrent à la fois les études *in vitro* et les études cliniques. Une étude de 2004 menée *in vitro*, montrait que différentes lignées de cellules tumorales captaient la F-DOPA et que le transport de la F-DOPA se faisait exclusivement à partir du système de transport LAT1, ce qui pouvait laisser supposer que la F-DOPA avait les propriétés d'un bon marqueur de cellules tumorales [24]. La F-DOPA est un dérivé du métabolisme de la tyrosine et est considérée comme un analogue d'acide aminé. La ¹⁸F-DOPA est un radiotracer initialement développé pour l'exploration du système dopaminergique. Des études expérimentales ont démontré l'utilité de ce radiotracer comme marqueur tumoral dans les lésions tumorales cérébrales, essentiellement les gliomes [85].

Plusieurs études ont démontré que de nombreux types de cellules tumorales fixaient la F-DOPA et que cette fixation était effectivement dépendante de LAT1 [101] [24]. Au niveau cérébral, il a été mis en évidence que le passage de la F-DOPA à travers la BHE était dépendant de LAT1 [101]. L'étude de Youland [229] montre que, *in vitro*, dans des cellules de glioblastome, la fixation de F-DOPA est corrélée à l'expression endogène de LAT1, et que l'inhibition de LAT1 réduit la fixation de F-

DOPA. Il a montré aussi, dans une étude clinique, que les régions de glioblastome surexprimant LAT1 en immunohistochimie étaient corrélées aux régions fixant à la PET à la F-DOPA.

Toujours dans les glioblastomes, la fixation à la PET à la ^{11}C -MET, un autre AA transporté par LAT1, est corrélée à l'immunomarquage anti-LAT1 [99] [159] mais pas à celle du CD98.

La fixation du ^{18}F MT (méthyltyrosine), était également corrélée à l'expression de LAT1 dans des carcinomes épidermoïdes ORL [156] et *in vitro* dans des cellules rénales humaines [220].

L'ensemble de ces résultats démontre que LAT1 est déterminant pour la fixation aux PET-AA.

OBJECTIFS DE LA THESE

HYPOTHESES ET BUTS DE LA THESE :

Les MC sont des complications graves des cancers. Lorsqu'il est possible, leur traitement oncologique repose sur l'exérèse chirurgicale et/ou la radiothérapie, plus rarement sur la chimiothérapie. La récurrence des MC après traitement est très fréquente et selon les cas, les récurrences peuvent encore être accessibles à des traitements oncologiques, comme la chirurgie ou l'irradiation. Le diagnostic de récurrence est donc important à établir afin de proposer un traitement adapté. Les traitements initiaux de la MC entraînent souvent des remaniements du tissu cérébral péri-tumoral, le plus classique étant la nécrose radio-induite, dont les aspects en imagerie peuvent simuler une récurrence. Le diagnostic différentiel entre récurrence et remaniements post-thérapeutiques est un problème qui se pose de manière très fréquente dans la prise en charge des patients car les techniques d'IRM (IRM standard, spectroscopie IRM, IRM de perfusion et IRM de diffusion), qui sont le gold standard de l'imagerie des tumeurs cérébrales, peuvent être insuffisantes pour établir un diagnostic de certitude dans ces situations [31].

Depuis quelques années, l'imagerie métabolique par tomographie par émission de positons (PET) occupe une place grandissante dans le bilan des cancers, en particulier dans leur bilan d'extension [225]. La plus utilisée dans cette indication est la PET au ^{18}F -FDG. Cependant, la PET au ^{18}F -FDG manque de spécificité pour la détection des MC. L'imagerie par PET aux acides aminés marqués a démontré sa supériorité sur l'IRM et la PET au ^{18}F -FDG dans la discrimination entre les récurrences de gliomes et les radionécroses. Bien que prometteur, son intérêt dans le diagnostic différentiel entre récurrence de métastases cérébrales et radionécrose au cours du suivi des patients, problème fréquemment rencontré en pratique, reste à démontrer. Une meilleure compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans la fixation des traceurs acides aminés par les métastases cérébrales devrait permettre une meilleure compréhension des résultats de ce type de PET. LAT1 est un transporteur d'AA majeur, impliqué dans la fixation de nombreux traceurs AA marqués, utilisés pour l'imagerie PET. Sa surexpression dans de nombreux types de cancer a été rapportée, et apparaît corrélée à l'agressivité tumorale et au pronostic.

De ce fait, nous avons émis l'hypothèse que l'expression de LAT1 pouvait être fréquente dans les formes évoluées de cancer, et en particulier dans les MC. A ce jour, il n'existe aucune donnée concernant l'expression de LAT1 et de son co-facteur, le

CD98, dans les MC. Le premier objectif de cette thèse a donc été de déterminer la fréquence et le niveau d'expression de ces 2 protéines dans une série de MC de types histologiques variés. Le deuxième objectif est d'étudier également l'expression de LAT1 dans le tissu cérébral non tumoral, atteint de gliose ou de radionécrose, afin de savoir si l'augmentation d'expression de LAT1 est spécifique du tissu tumoral. Enfin, nous avons voulu savoir si l'irradiation pouvait entraîner une modification d'expression de LAT1 et du CD98, en comparant l'expression de ces 2 protéines entre tissu cérébral non tumoral irradié et non irradié. Les résultats devraient nous permettre ainsi de déterminer certaines bases biologiques de la fixation des MC aux PET-AA et de mieux comprendre les résultats de cet examen dans le bilan des MC.

MATERIEL ET METHODES

I- METASTASES CEREBRALES ET TISSU CEREBRAL NON TUMORAL :

A- Métastases cérébrales :

L'étude portait sur une série rétrospective de 67 métastases cérébrales, opérées dans le service de neurochirurgie du CHU de Nice (Pr Paquis), recueillies à partir de la base de données APIX du Laboratoire d'Anatomie Pathologique du CHU de Nice (Pr Michiels) entre novembre 2007 et septembre 2012. Les échantillons correspondaient à des pièces d'exérèse. Quarante-neuf cas consécutifs de métastases non traitées préalablement par radiothérapie ont été sélectionnés entre novembre 2007 et février 2009. Les cas de récurrence de MC après radiothérapie ont été sélectionnés sur une période plus longue, allant de novembre 2007 à septembre 2012 afin d'obtenir un nombre de cas suffisant. La notion d'irradiation ou non était déterminée à partir du dossier informatisé des patients (Clinicom CHU). Ainsi 18 cas de récurrences post-radiothérapie ont pu être sélectionnés. Au total, 55 cas étaient des métastases cérébrales de cancers pulmonaires incluant 32 adénocarcinomes, 12 carcinomes épidermoïdes, 6 carcinomes à grandes cellules, 3 carcinomes non à petites cellules indifférencié et 2 carcinomes à petites cellules (selon la classification OMS 2010), 5 cas étaient des métastases de cancers coliques (type adénocarcinomes lieberkühniens), 2 cas étaient des métastases de mélanome, 1 cas était une métastase d'un carcinome à cellules claires du rein, 1 cas était une métastase d'un adénocarcinome mammaire, 1 cas une métastase d'origine prostatique et enfin 2 métastases étaient d'origine inconnue. Les cas de récurrence post-radiothérapie étaient d'origine pulmonaire pour 17 d'entre eux (10 adénocarcinomes, 4 carcinomes épidermoïdes et 3 carcinomes à grandes cellules) et d'origine colique pour 1 cas (adénocarcinome lieberkuhnien). L'ensemble des cas ont été relus par deux anatomo-pathologistes (Caroline Papin-Michault et Fanny Burel-Vandenbos).

B- Tissu cérébral non tumoral :

Le tissu cérébral non tumoral correspondait soit aux territoires sains qui entouraient les métastases préalablement sélectionnées (37 cas), soit à des territoires de gliose associée à des abcès cérébraux (14 cas), à des hématomes (1 cas) ou à de la radionécrose (1 cas). Les cas de gliose et de radionécrose ont été sélectionnés à partir de la base de données APIX du laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Nice

entre mars 2009 et janvier 2013. Le tissu non tumoral irradié correspondait aux territoires non tumoraux entourant les récurrences de métastase après radiothérapie préalablement sélectionnées (12 cas) et à 1 cas de radionécrose sans tumeur cérébrale associée.

II- ETUDE IMMUNOHISTOCHEMIE :

A- Technique :

Des coupes tissulaires de 2µm étaient réalisées à partir du matériel cérébral sain et tumoral inclus en paraffine. Elles étaient étalées à l'aide d'eau albuminée à 1% sur lames traitées positivement et silanisées, permettant une adhésion maximale des coupes en paraffine pour la technique immunohistochimique et séchées 1 nuit à 37° à l'étuve. Les étapes de déparaffinage et de pré-traitement étaient réalisées avec l'automate PT-Link Dako. Les étapes d'incubation, d'amplification, de révélation et de contre-coloration étaient effectuées à l'aide d'un automate Autostainer Link 48 DAKO, assurant des résultats homogènes et limitant les risques d'erreur de manipulation.

Les lames étaient tout d'abord déparaffinées grâce à l'action combinée de la chaleur, d'une solution légèrement détergente (solution DAKO) et d'une agitation douce. Un prétraitement de démasquage était réalisé à l'aide d'un tampon pour hydrolyser les liaisons covalentes formées par le formol dans les tissus (DAKO EnVision™ Flex Target Retrieval Solution). La durée du prétraitement ainsi que le tampon utilisé seront précisés plus loin pour chaque anticorps.

La première étape de la technique consistait à bloquer l'activité peroxydase endogène (DAKO EnVision FLEX Peroxydase-Blocking Reagent). Les lames étaient alors mises en contact avec de l'eau oxygénée pendant 5 minutes. Suivait parfois une étape d'amplification de la réaction grâce à des anticorps anti-anticorps secondaires. Les lames étaient ensuite incubées avec les anticorps primaires. Les données relatives aux différents anticorps utilisés, aux dilutions et aux temps d'incubation, seront précisées par la suite.

Ces anticorps primaires étaient ensuite détectés par des anticorps secondaires biotinylés (DAKO EnVision Flex/HRP). Il s'agit d'un réactif de détection comportant une chaîne de dextrane sur laquelle un grand nombre de molécules de peroxydase (HRP) et de molécules d'anticorps secondaire ont été couplées. Puis, la révélation de

la réaction se faisait à l'aide d'une solution (DAKO EnVision™ Flex Substrate Working Solution) comportant le chromogène (DAKO Flex DAB+ Chromogen) donnant un précipité brun vif et le tampon (DAKO EnVision™ Flex Substrate Buffer). Entre chaque étape, les rinçages étaient effectués avec le tampon (DAKO EnVision™ Flex Wash Buffer dilué au 1/20^{ème}). Les lames étaient ensuite contre-colorées à l'hématoxyline (Hematox Labonord). Les coupes étaient déshydratées puis passées dans le xylène et enfin montée au Pertex (HistoLab).

B- Anticorps anti-LAT1 et anti-CD98 :

L'anticorps primaire anti-LAT1 était un anticorps monoclonal de lapin (OriGene Technologies, dilution 1:250^{ème}), clone EPR3492, immunogène contre un antigène LAT1 de 37kDa présent à la surface des cellules endothéliales au niveau de la partie COOH-terminale de la protéine. L'anticorps primaire anti-CD98 était un anticorps polyclonal de lapin (Thermo Scientific, dilution 1 :100^{ème}), d'isotype IgG, immunogène contre les acides aminés 89 à 433 de la protéine CD98. Pour les 2 anticorps primaires anti-LAT1 et anti-CD98, un prétraitement était réalisé à l'aide de la solution EnVision™ Flex Target Retrieval Solution (dilué à 1 :50^{ème} à l'eau distillée) à 97° pendant 20 minutes, à pH6 et pH9 respectivement. L'anticorps primaire était incubé à température ambiante pendant 20 minutes. Seul l'anticorps anti-CD98 nécessitait une étape d'amplification du signal des anticorps primaires de lapin. Cette étape de 15 minutes utilisait une solution tampon contenant une protéine stabilisante et un agent antimicrobien (DAKO EnVision™ Flex+Rabbit Linker) fournissant une amplification du signal de 2 à 3 fois. Les anticorps secondaires utilisés étaient des anticorps polyclonaux anti-lapin (DAKO EnVision Flex/HRP).

Pour chaque réaction, les contrôles positifs internes, correspondant au marquage des cellules endothéliales étaient vérifiés. Les contrôles négatifs correspondaient aux lames dépourvues de l'anticorps primaire.

C- Quantification :

Nous avons réalisé une estimation semi-quantitative des immunomarquages dans le tissu tumoral et dans le tissu non tumoral. La positivité des marquages était définie par la présence d'un marquage membranaire et/ou cytoplasmique sur plus de 10% des cellules. L'intensité du marquage était notée : I0 pour absence de marquage, I1 pour faible intensité, I2 pour intensité modérée, I3 pour forte intensité. Pour chaque

cas l'intensité du marquage et le pourcentage de cellules marquées permettaient d'établir un score, basé sur les principes du score de Hirsch [89]: intensité de marquage prédominante (coefficient 1 pour I0, 2 pour I1, 3 pour I2 et 4 pour I3) x pourcentage de cellules marquées quelque soit leur intensité de marquage. Ainsi, ce score pouvait varier de 0 (aucune cellule marquée) à 400 (100% des cellules marquées avec une intensité I3 soit 100×4).

D- Analyse statistique :

Cette analyse comprenait une étude descriptive et comparative. La première consistait en une description du marquage LAT1 et CD98, en terme d'intensité du marquage, de localisation cellulaire (membranaire et/ou cytoplasmique), de pourcentage de cellules marquées et de score au niveau des métastases cérébrales et dans le tissu cérébral réactionnel. Ensuite, une analyse comparative recherchait l'existence d'une différence significative de marquage de LAT1 et de CD98, en terme d'intensité, de localisation, de pourcentage de cellules marquées et de score entre le tissu cérébral métastatique et le tissu cérébral réactionnel puis entre les différents types histologiques de métastases cérébrales.

Cette même comparaison était analysée entre les métastases cérébrales préalablement traitées par radiothérapie versus celles non irradiées, entre le tissu cérébral réactionnel irradié versus non irradié, et entre métastases préalablement traitées par radiothérapie et tissu non tumoral irradié.

L'étude statistique reposait essentiellement sur deux tests, le test exact de Fisher et le test de Wilcoxon. Ces deux tests non paramétriques ont été sélectionnés étant donné que les variables de l'étude ne suivaient pas une loi normale.

Le test exact de Fisher était utilisé afin d'observer s'il existait des différences significatives entre deux petits échantillons (test de χ^2 non applicable) pour des variables qualitatives.

Le test de Wilcoxon en unilatéral était utilisé pour étudier les différences entre deux groupes pour des variables quantitatives.

Pour chacun des tests, le risque d'erreur accepté était de 0,05%.

RESULTATS

I- DESCRIPTION DE L'EXPRESSION DE LAT1 ET DE CD98 DANS LES METASTASES CEREBRALES :

La première étape de ce travail a été de décrire l'expression de LAT1 et de CD98 dans les MC, à partir d'une étude immunohistochimique portant sur 67 MC.

A- Expression de LAT1 :

Dans les métastases cérébrales, le marquage anti-LAT1 était présent quel que soit son intensité dans 66 cas sur 67 soit 98,5% des cas (figures 10 et 11). L'expression dans les cellules tumorales était généralement cytoplasmique et membranaire, plus rarement cytoplasmique seule. L'intensité de marquage était faible dans 24,25% des cas (16/66 cas), modérée dans 42,42% des cas (28/66 cas) et forte dans 33,33% des cas (22/66 cas). En cas d'expression, le pourcentage de cellules marquées pour LAT1 était variable selon les cas, allant de 2% à 100%, avec un pourcentage moyen de cellules tumorales marquées de 63%. Le score variait de 0 à 400, avec un score moyen de 202.

Dans le tissu métastatique, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les différents types histologiques, ni entre les origines du primitif (poumon versus autres) en termes d'intensité, de pourcentage de cellules marquées et de score de marquage anti-LAT1.

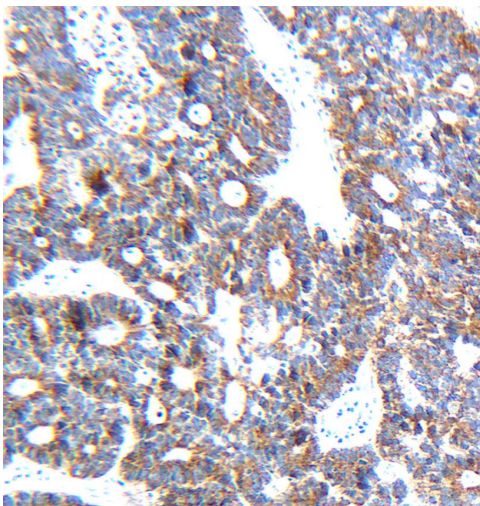


Figure 10: Anticorps anti-LAT1 x 10 dans les métastases cérébrales

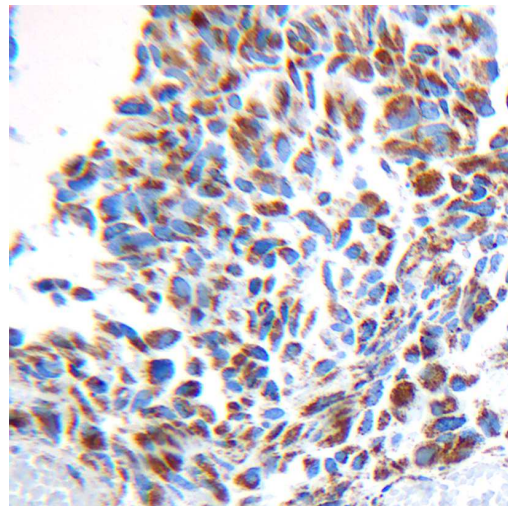


Figure 11: Anticorps anti-LAT1 x 20 dans les métastases cérébrales

B- Expression de CD98 :

Dans les métastases cérébrales, le marquage du CD98 était présent, quel que soit son intensité, dans 60,6% des cas (40/66 cas) (figures 12 et 13). L'expression de CD98 au niveau des cellules tumorales était essentiellement membranaire, rarement cytoplasmique. L'intensité de marquage des cas positifs dans le tissu tumoral était faible dans 62,5% des cas (25/40), modérée dans 27,5% des cas (11/40) et forte dans 10% des cas (4/40). En cas d'expression, le pourcentage de cellules marquées pour CD98 était variable selon les cas, allant de 1% à 100%, avec un pourcentage moyen de cellules tumorales marquées de 29,5%. Le score variait de 0 à 392, avec un score moyen de 79,67.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les différents types histologiques, ni entre les origines du primitif (poumon versus autres) en termes d'intensité, de pourcentage de cellules marquées et de score de marquage anti-CD98.

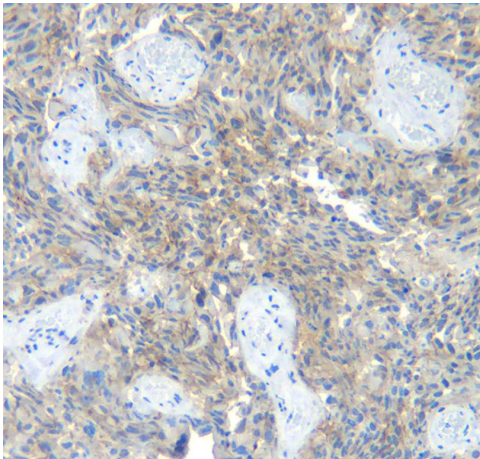


Figure 12: Anticorps anti-CD98 x 10 dans les métastases cérébrales

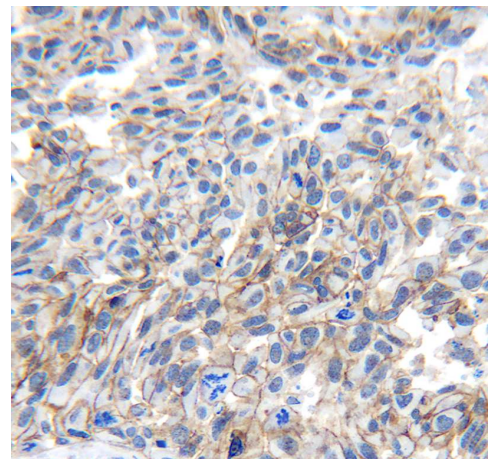


Figure 13: Anticorps anti-CD98 x 20 dans les métastases cérébrales

Une co-expression de LAT1 et CD98 était observée dans 43% des cas.

D'après le test de Fisher, il n'existait pas de corrélation entre LAT1 et CD98 en termes d'intensité et de localisation ($p < 0,0001$). D'après le test de Wilcoxon, il n'existait pas de corrélation entre LAT1 et CD98 en termes de pourcentages de

cellules marquées et de score ($p < 0,0001$). Ces résultats indiquent que LAT1 et CD98 sont deux marquages indépendants l'un de l'autre.

C- Conclusion :

En conclusion, nous avons montré que l'expression de LAT1 dans les métastases cérébrales était très fréquente (la quasi-totalité des cas), avec un score de marquage, reflétant l'intensité et le pourcentage de cellules marquées, souvent élevé. L'expression du CD98 concernait près de 2/3 des MC avec une proportion de cellules marquées et une intensité de marquage plus faibles que pour LAT1. L'expression de LAT1 et celle du CD98 étaient toutes deux indépendantes du type histologique et de l'origine primitive de la tumeur.

II-COMPARAISON DE L'EXPRESSION DE LAT1 ET DE CD98 EN FONCTION DU STATUT RECIDIVANT OU NON DES METASTASES :

L'expression de LAT1 et celle du CD98 étant corrélées à une plus grande agressivité tumorale dans la littérature, nous avons également recherché s'il existait une différence d'expression de LAT1 et de CD98 entre les métastases récidivantes et celles qui ne correspondaient pas à des récidives. La comparaison a été faite par immunohistochimie sur 18 MC récidivantes et 49 MC « non récidives ».

A- LAT1 :

L'expression de LAT1 était aussi fréquente dans les MC « non récidives » (48/49 cas) que dans les récidives (18/18 cas). Il n'y avait pas non plus de différence d'intensité de marquage. Il existait une différence significative en terme de pourcentage de cellules marquées ($p=0,003$) et de score ($p=0,034$), qui étaient plus élevés dans les récidives par rapport aux non-récidives, avec des moyennes de cellules marquées de 78% versus 57,5%, et de score de 252,22 versus 184,27 respectivement.

B- CD98 :

Il n'existait aucune différence d'expression de CD98 entre les récidives et les non-récidives en terme de fréquence (61,1% des cas versus 61,2%), d'intensité de

marquage ($p=0,45$), de pourcentage de cellules marquées (moyenne de 38,4% versus 26,2%, $p=0,23$), et de score (score moyen de 105,2 versus 70,8, $p=0,2$).

C- Conclusion :

Nos résultats montrent donc une surexpression de LAT1 dans les récurrences de MC par rapport aux MC « non récurrences » liée à une augmentation de la proportion de cellules marquées et du score, alors que l'expression du CD98 reste inchangée.

III- COMPARAISON DE L'EXPRESSION DE LAT1 ET DE CD98 ENTRE LES METASTASES CEREBRALES ET LE TISSU CEREBRAL NON TUMORAL :

LAT1 et CD98 font partie d'un complexe protéique requis pour le transport d'AA dans les cellules et leur expression est augmentée dans les cellules tumorales pour répondre à leurs importants besoins métaboliques. Afin de savoir si l'expression de ces 2 protéines que nous avons observée dans les MC était spécifique du tissu tumoral, nous l'avons comparée à celle du tissu non tumoral. L'étude immunohistochimique a été réalisée sur 53 échantillons de tissu non tumoral correspondant aux territoires périmétastatiques lorsqu'ils étaient visibles (37 cas) et à des territoires de gliose associée à des lésions non tumorales (16 cas).

A- LAT1 :

Dans le tissu non tumoral (figure 14a et 14b), le marquage anti-LAT1 était observé dans 64,2% des cas (34/53 cas). Les cellules marquées correspondaient à des astrocytes (figure 15), le marquage était localisé au niveau cytoplasmique, très rarement membranaire. L'intensité de marquage de l'anticorps anti-LAT1 était faible dans 58,8% des cas (20/34 cas), modérée dans 38,2% (13/34 cas) et élevée dans 3% des cas (1/34 cas). Elle était significativement plus faible que l'intensité du marquage LAT1 dans les MC ($p<0,001$) (Figure 16). Le pourcentage de cellules marquées variait de 1% à 90% selon les cas, avec une moyenne de cellules marquées de 18,1% (Figure 17). Il y avait significativement moins de cellules marquées dans le tissu non tumoral

que dans les MC (18,1% versus 63%, $p < 0,001$). Le score dans le tissu non tumoral, qui s'échelonnait de 0 à 270 avec un score moyen de 46,17, était également plus faible que celui des MC (46,17 versus 202, $p < 0,001$).

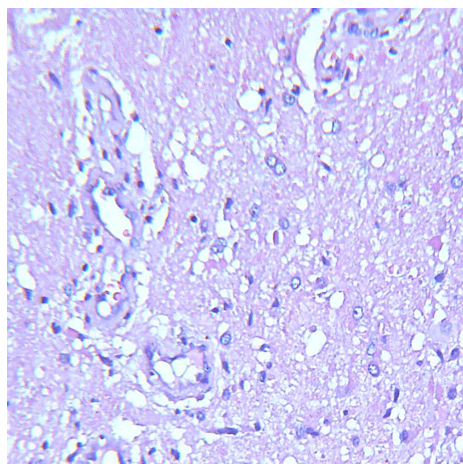


Figure 14a : Nécrose HES x 20

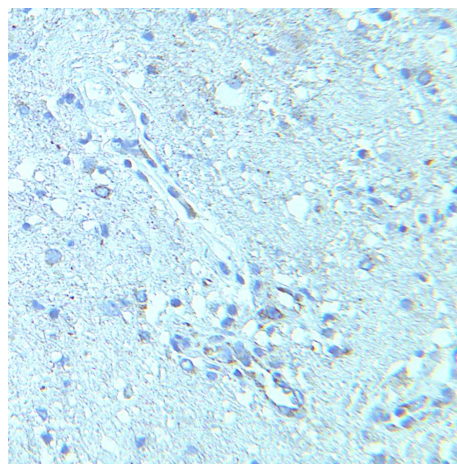


Figure 14b : Nécrose LAT1 x 20

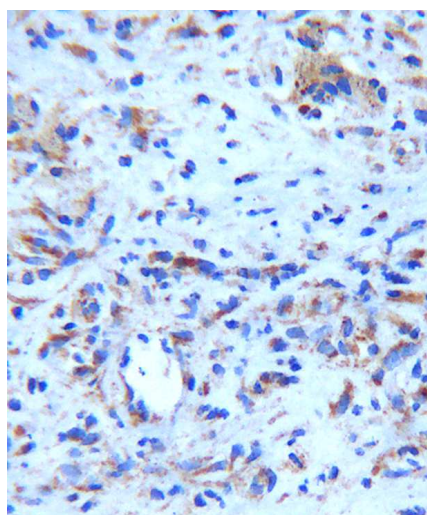


Figure 15 : Expression de LAT1 dans les astrocytes x 20 dans le tissu non tumoral.

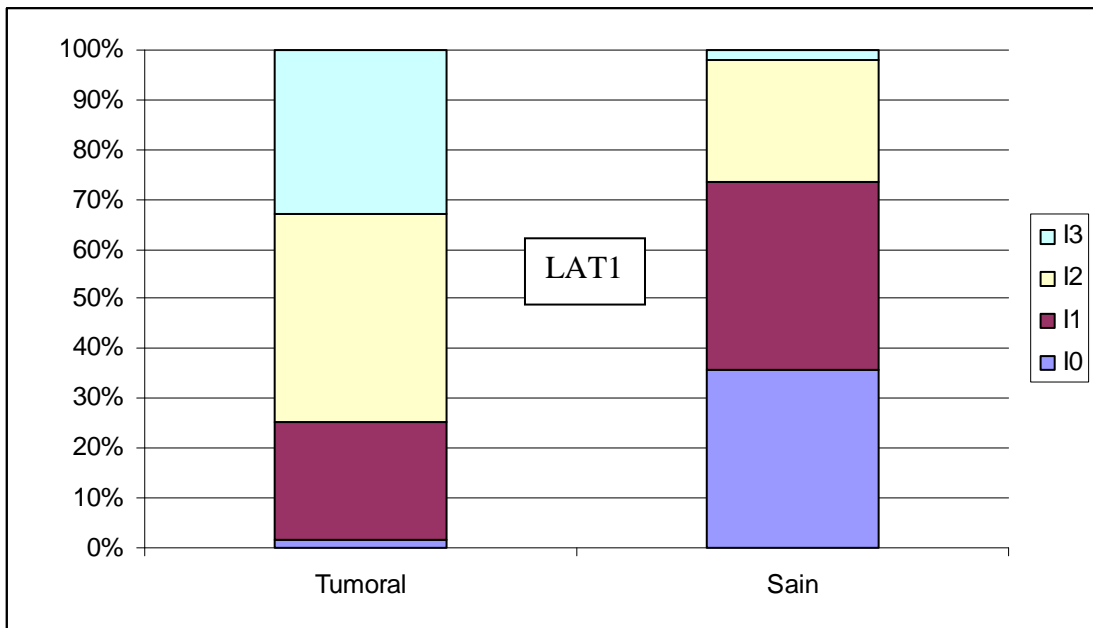


Figure 16 : Intensité de marquage de l'anticorps anti-LAT 1 (tissu tumoral versus tissu sain).

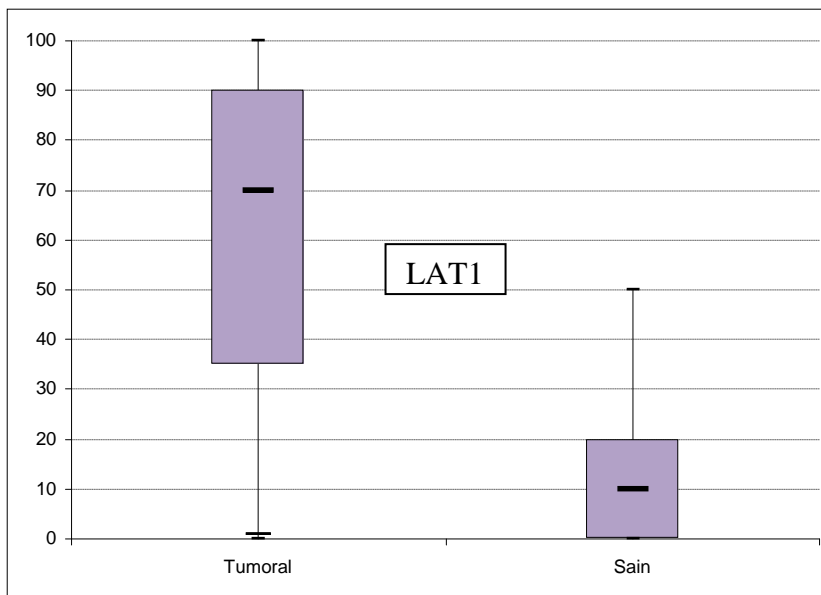


Figure 17 : Pourcentage de cellules marquées par l'anticorps anti-LAT1 (box plot).

B- CD98 :

Dans le tissu non tumoral, le marquage du CD98 était observé dans seulement 9,4% des cas (5/53). Les cellules marquées correspondaient à des astrocytes, le marquage était soit cytoplasmique, soit membranaire. L'intensité de marquage du CD98 était faible (3/5 cas) à modérée (2/5 cas) et était significativement plus faible que celle observée dans les MC ($p < 0,001$) (Figure 18). Le pourcentage de cellules marquées variait de 0 à 20% selon les cas, avec une moyenne de cellules marquées de 0,94% (Figure 19). Il y avait significativement moins de cellules marquées par le CD98 dans le tissu non tumoral que dans les MC (0,94% versus 29,5%, $p < 0,001$). Le score de marquage de CD98 dans le tissu non tumoral, qui s'échelonnait de 0 à 60 avec un score moyen de 2,35, était également plus faible que celui des MC (2,35 versus 79,67, $p < 0,001$).

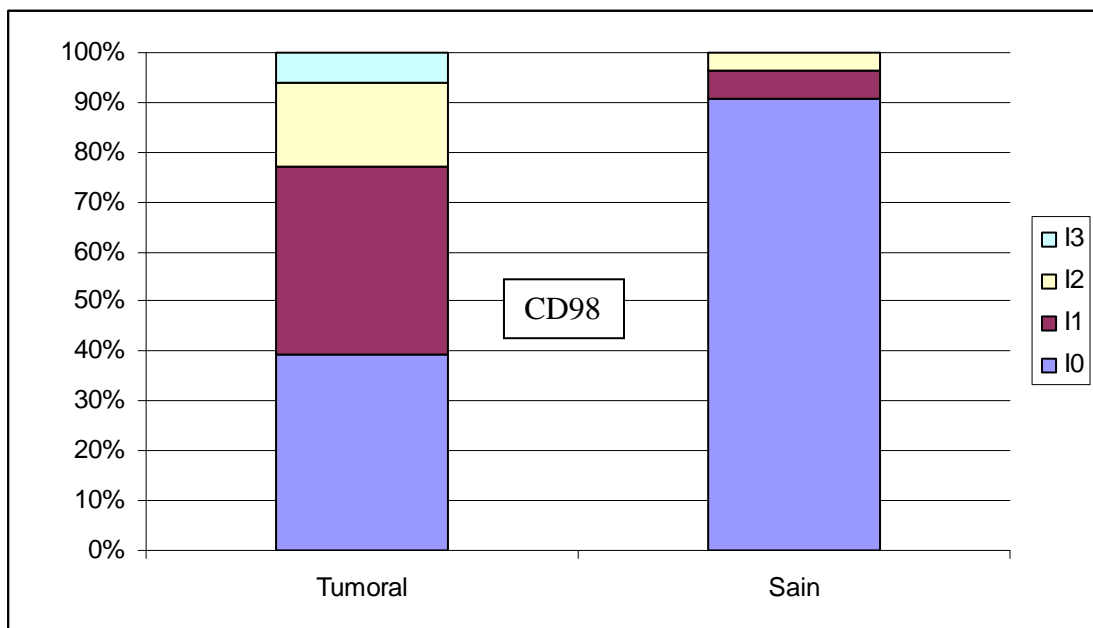


Figure 18 : Intensité de marquage de l'anticorps anti-CD98 (tissu tumoral versus tissu sain).

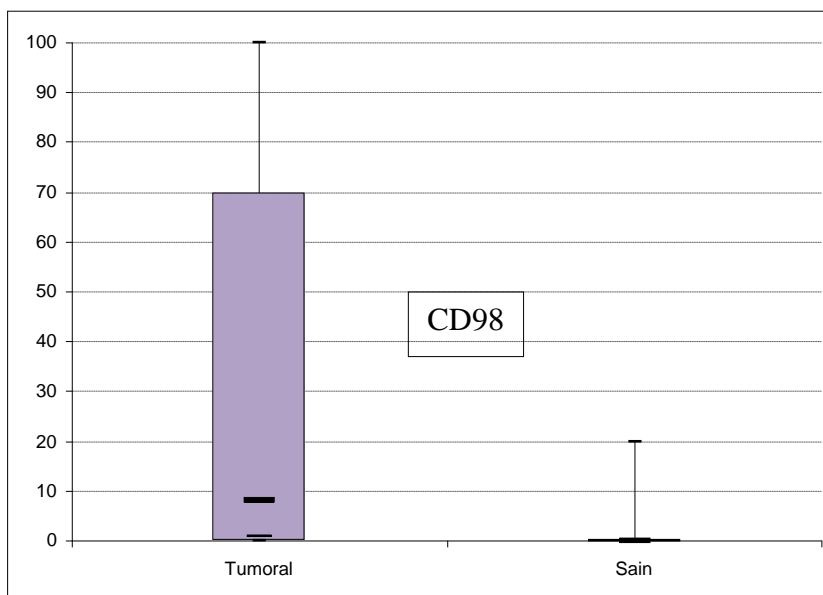


Figure 19 : Pourcentage de cellules marquées par l'anticorps anti-CD98 (box plot).

C- Conclusion :

Nos résultats permettent de mettre en évidence une expression de LAT1 au niveau du tissu non tumoral dans 2/3 des cas. Cette expression est cependant significativement moins fréquente, et plus faible en intensité, en proportion de cellules positives et en score de marquage que celle des MC. L'expression du CD98 dans le tissu non tumoral est beaucoup plus rare (moins de 10%) et plus faible que celle des MC. L'ensemble de ces résultats suggèrent qu'une forte expression de LAT1, ainsi que l'expression de CD98, sont spécifiques du tissu tumoral.

IV- EXPRESSION DE LAT1 ET DE CD98 DANS LE TISSU CEREBRAL NON TUMORAL IRRADIÉ :

A- Comparaison de l'expression de LAT1 et de CD98 dans le tissu cérébral non tumoral irradié versus non irradié :

L'irradiation est une modalité thérapeutique fréquemment utilisée dans le traitement des MC. Le diagnostic de récurrence tumorale pose régulièrement le problème du diagnostic différentiel avec des remaniements post-radiques. Dans ce contexte, la PET cérébrale est donc souvent effectuée sur des lésions préalablement irradiées. Afin

de déterminer si l'irradiation peut modifier l'expression de LAT1 et du CD98, nous avons comparé l'expression de ces 2 protéines entre du tissu cérébral non tumoral irradié et du tissu cérébral non tumoral non irradié. La comparaison a été faite par immunohistochimie sur 40 échantillons de tissu non irradié (correspondant à 25 cas de tissu périmétastatique n'ayant pas été préalablement irradiés et 15 cas de gliose associée à des lésions non tumorales) et sur 13 échantillons de tissu préalablement irradié (12 cas de tissu périmétastatique sur récurrence post-irradiation et 1 cas de radionécrose sans lésion tumorale associée).

1- LAT1 :

L'expression de LAT1 dans le tissu non tumoral irradié était plus fréquente (76,9% versus 60% des cas) et plus intense (61,5% versus 15% des cas avec une intensité modérée à forte) que celle du tissu non irradié ($p=0,004$) (Figure 20).

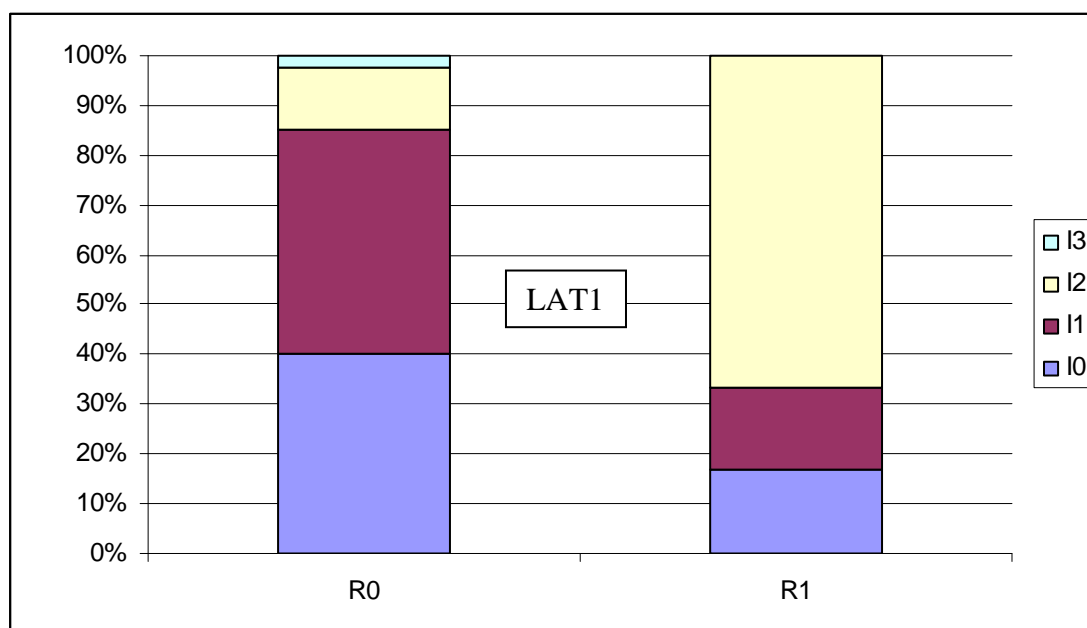


Figure 20 : Intensité de marquage de LAT1 dans le tissu sain non irradié (R0) versus irradié (R1).

Dans le tissu irradié, le pourcentage de cellules marquées et le score étaient aussi significativement plus élevés avec une moyenne de cellules marquées à 38,69% contre 11,35% dans le tissu non irradié ($p=0,01$), et un score moyen de 106,85 contre 26,45 ($p=0,007$) (Figure 21).

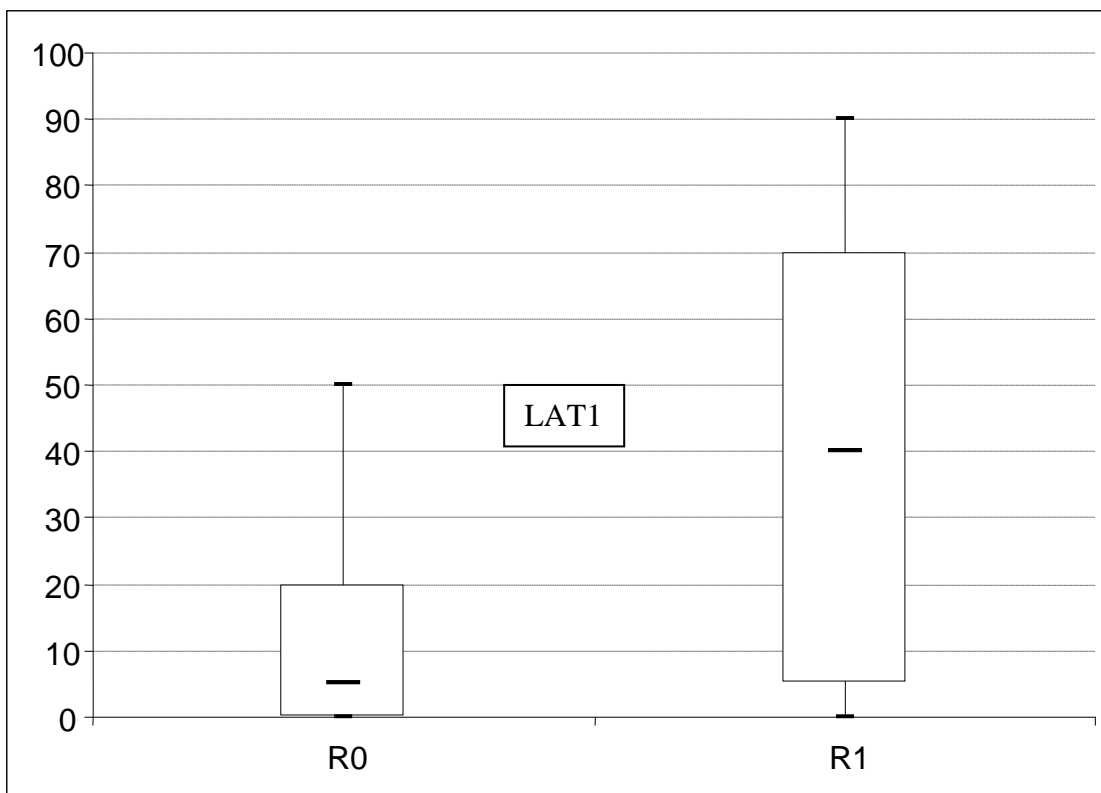


Figure 21 : Pourcentage de cellules marquées par LAT1 dans le tissu sain non irradié (R0) versus irradié (R1).

2- CD98 :

Le CD98 était plus fréquemment exprimé dans les tissus irradiés (3 cas sur 13 soit 23%) que dans les tissus non irradiés (2 cas sur 40 soit 5%). Il n'y avait pas de différence significative en terme d'intensité de marquage ($p=0,11$), le marquage étant généralement faible à modéré. Bien que significativement plus élevés dans les tissu irradiés, le pourcentage de cellules marquées et le score étaient très faibles : pourcentage moyen de 1,15% dans les tissus irradiés versus 0,84% dans les tissus non irradiés ($p=0,038$) et score moyen de 2,69 versus 2,25 ($p=0,038$).

3- Conclusion :

Nos résultats montrent que LAT1 est surexprimé dans le tissu non tumoral irradié par rapport au tissu non irradié. Il n'y a pas de différence évidente pour le CD98.

B- Comparaison de l'expression de LAT1 et de CD98 dans les récurrences de métastases avec celle du tissu non tumoral irradié :

En pratique, les problèmes de diagnostic différentiel se posent entre remaniements post-radiques et récurrence de métastase, ayant souvent reçu de la radiothérapie dans leur protocole de traitement. Comme, d'après nos précédents résultats, l'expression de LAT1 est augmentée à la fois dans le tissu non tumoral irradié et dans les MC récidivantes, nous avons voulu savoir s'il existait quand même une différence d'expression de la protéine entre les deux types de tissu. Pour cela, nous avons comparé l'expression de LAT1, ainsi que celle de CD98, par immunohistochimie entre les 13 échantillons de tissu non tumoral irradié et les 18 MC traitées par radiothérapie.

1- LAT1 :

Pour LAT1, il existait une différence d'expression significative au niveau de l'intensité de marquage, du pourcentage de cellules marquées et du score qui étaient plus élevés dans les MC récidivantes par rapport au tissu non tumoral. Une forte intensité de marquage était présente dans 7 cas de MC récidivantes sur 18 (38,8%) alors qu'elle n'était jamais observée dans le tissu non tumoral irradié ($p=0,014$) (figure 22).

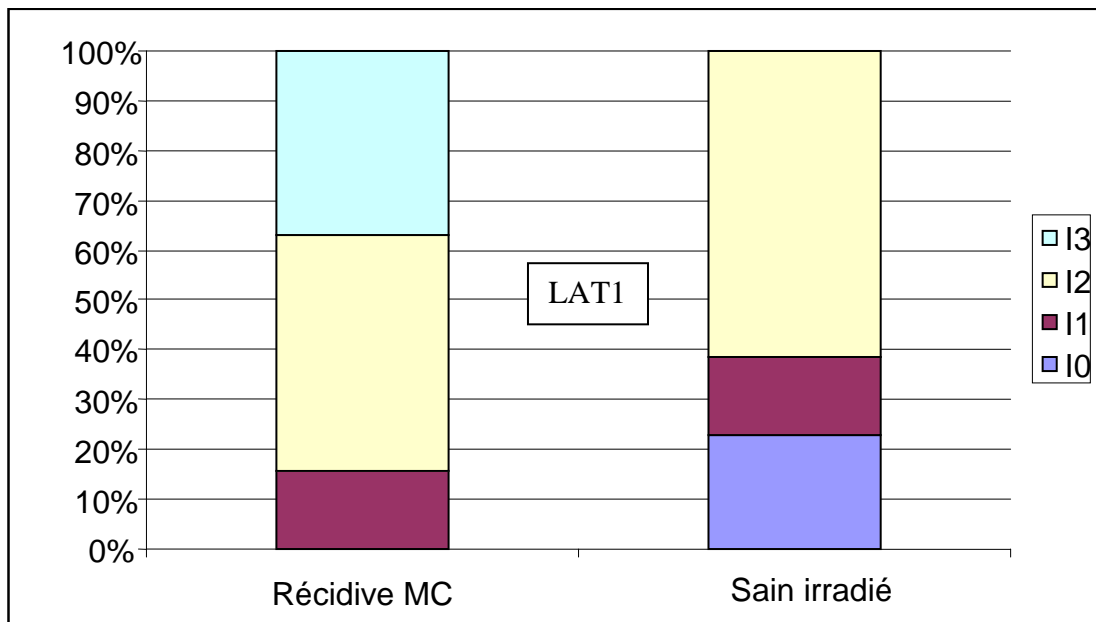


Figure 22 : Comparaison de l'intensité de marquage de LAT1 entre récurrence de métastase et tissu non tumoral irradié.

Le pourcentage moyen de cellules marquées était de 78% dans les MC récidivantes versus 38,7% dans le tissu non tumoral irradié ($p=0,003$) et le score moyen de 252,22 versus 106 ($p=0,003$) (Figure 23).

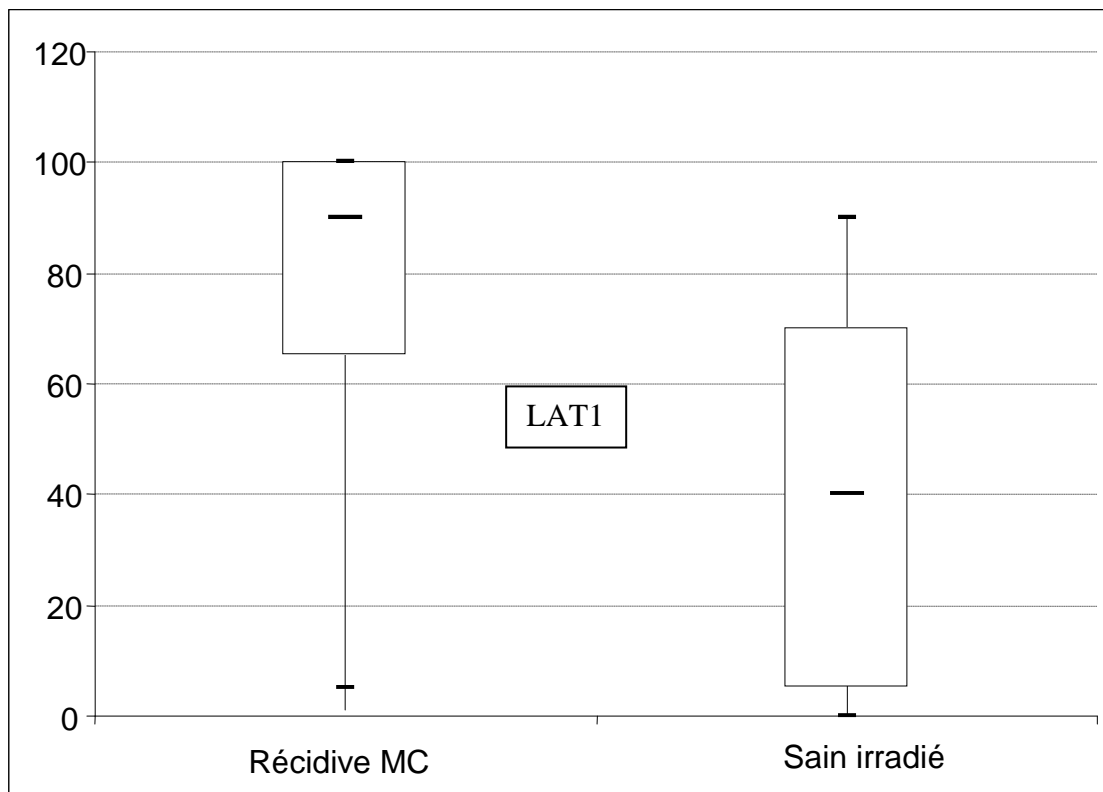


Figure 23 : Pourcentage de cellules marquées par LAT1 dans les récidives de métastases versus non tumoral irradié.

2- CD98 :

Pour CD98, son expression était plus fréquemment détectée dans les MC récidivantes (11 cas sur 18 soit 61,1% des cas) que dans le tissu non tumoral irradié (3 cas sur 13 soit 23% des cas). Le pourcentage de cellules marquées et le score étaient supérieurs dans les MC récidivantes comparativement au tissu non tumoral irradié, avec un pourcentage moyen de cellules marquées de 38,4% contre 1,15% dans le non tumoral ($p=0,008$), et un score moyen de 105,22 contre 2,7 dans le tissu non tumoral ($p=0,008$). Il n'y avait pas de différence d'intensité de marquage ($p=0,16$).

3- Conclusion :

Nos résultats montrent donc que l'expression de LAT1 et du CD98 est significativement plus importante dans les MC récidivantes par rapport au tissu non tumoral irradié et que cette surexpression est liée à une augmentation de la proportion de cellules marquées pour LAT1 et CD98 ainsi qu'à une majoration de l'intensité de l'expression pour LAT1.

DISCUSSION

Dans le suivi des métastases cérébrales, le diagnostic différentiel entre récurrence et radionécrose liée au traitement est un problème fréquent, et les techniques d'IRM, qui représentent le gold standard dans cette pathologie, s'avèrent souvent insuffisantes pour faire la distinction avec certitude. Les imageries par PET aux acides aminés suscitent un intérêt croissant, avec des résultats encourageants mais encore préliminaires dans la prise en charge des MC. Une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans la fixation des MC à la PET-AA est nécessaire pour mieux comprendre les résultats de ces examens dans ce contexte. Le transport des AA marqués utilisés pour les PET-AA est assuré par LAT1 et son co-facteur, le CD98 et il a été montré que la fixation était corrélée au niveau d'expression de LAT1 [103] [254] [156] [220] [99] [159].

A ce jour, il n'existe aucune donnée concernant leur expression dans les MC. Notre étude a permis de montrer que LAT1 était surexprimé de manière quasi constante par les MC, que le CD98 était surexprimé dans près de 2/3 des cas et que l'expression de ces protéines était indépendante du type histologique et de l'origine primitive de la tumeur. L'expression de LAT1 et celle du CD98 dans les MC étaient significativement plus élevées que celles observées dans le tissu cérébral non tumoral. Ainsi, la surexpression de ces protéines serait plus spécifique du tissu tumoral, ce qui permet de mieux comprendre pourquoi la fixation du tissu tumoral au PET-AA est plus importante que celle du tissu cérébral sain. Néanmoins, nous avons pu montrer que l'expression de LAT1 augmentait significativement dans le tissu non tumoral irradié ce qui peut laisser supposer la possibilité de faux positifs aux PET-AA après irradiation, notamment en cas de radionécrose, et donc que la fixation au PET-AA en post-irradiation pourrait ne pas être absolument spécifique d'une récurrence tumorale. Cependant, dans notre étude, les métastases récidivantes exprimaient significativement plus LAT1 et CD98 par rapport au tissu cérébral non tumoral irradié. Seule une étude comparative entre fixation au PET-AA et expression de LAT1 et du CD98 dans les différentes conditions permettra de savoir si cette différence d'expression est discriminante.

Notre étude est la première à apporter des informations sur l'expression de ce transporteur d'AA dans les MC. Nous avons sélectionné une cohorte de 67 métastases cérébrales d'origines et de types histologiques variés, reflétant l'épidémiologie normale des MC, afin d'avoir une idée générale de l'expression de LAT1 dans le tissu métastatique, quelle que soit sa nature, comparativement au tissu cérébral normal. Nous avons observé une surexpression de LAT1 et du CD98 indépendamment des types de MC étudiés, ce qui peut s'expliquer par la nécessité qu'ont les cellules tumorales, quelle que soit leur origine, à

métaboliser les AA pour leur croissance et leur prolifération [73]. Il est cependant possible qu'il existe des différences entre les types histologiques, que nous n'ayons pas pu mettre en évidence en raison de l'hétérogénéité et du faible effectif de notre cohorte. Par exemple, il a été montré que l'expression de LAT1, dans les tumeurs primitives du poumon, varie en fonction des types histologiques, avec une surexpression plus fréquente dans les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules par rapport aux adénocarcinomes [102], ce que nous ne retrouvons pas dans les MC de ces différents types histologiques.

Nous avons choisi l'immunohistochimie comme technique d'évaluation car cette technique simple, rapide et de faible coût, permet de corrélérer l'expression des protéines avec la morphologie du tissu et des cellules. L'expression des protéines détectées par immunomarquage se définit d'une part sur la proportion de cellules marquées et d'autre part sur l'intensité du marquage. Afin de tenir compte de ces deux paramètres dans nos comparaisons, nous avons choisi de définir, pour chaque cas, un score de marquage, basé sur les principes du score de Hirsch, qui intègre ces deux données. La technique d'immunohistochimie ne permet cependant pas de savoir si les protéines étudiées sont fonctionnelles ou non. Le CD98 étant indispensable à l'activité de LAT1, nous avons choisi d'étudier les 2 protéines afin d'obtenir un maximum de données sur l'expression du transporteur à l'état fonctionnel. Bien que l'expression de LAT1 soit très élevée, l'expression combinée de LAT1 et du CD98 n'est que de 43% dans notre série de MC. Ce résultat ne nous permet cependant pas d'exclure la possibilité d'une activité fonctionnelle du transporteur en l'absence de co-expression pour plusieurs raisons. D'une part, le seuil de marquage utilisé dans notre étude pour définir l'expression d'une protéine (plus de 10% de cellules marquées), repris à partir des données de la littérature, a été définie de manière arbitraire et aucune donnée ne permet de savoir à quel niveau d'activité du transporteur ce seuil correspond. D'autre part, il a été montré que la surexpression isolée de LAT1 pouvait être associée à une augmentation de l'activité du transporteur, en particulier dans les cellules épithéliales [34]. Encore une fois, seule la comparaison entre expression du transporteur et fixation des AA, *in vitro* et *in vivo*, pourrait répondre sur le caractère fonctionnel ou non de ce transporteur.

Dans notre étude, nous observons une surexpression de LAT1 dans la quasi-totalité des cas de MC. Cette fréquence est bien plus élevée que celle détectée dans les tumeurs primitives du poumon (de 36,8% [107], à 88,3% [103] ou dans les cancers du sein (43,4% [73]). Bien que nous ayons choisi le même seuil de positivité que dans la plupart des études dans la littérature, une différence pourrait s'expliquer par l'utilisation d'anticorps différents. Néanmoins, il a été montré que l'expression de LAT1 augmentait avec l'agressivité tumorale

et le stade [94] [102] [105], ce qui pourrait expliquer la forte surexpression de LAT1 dans les MC comparativement aux primitifs.

Dans une étude comparant des paires de primitifs et de métastases, Kaira et al [105] avait déjà observé une surexpression de LAT1 plus importante dans les métastases. Cette corrélation entre agressivité et expression de LAT1 pourrait aussi expliquer pourquoi nous avons observé une plus forte expression de LAT1 dans les récurrences de MC par rapport aux métastases ne correspondant pas à des récurrences. Il a d'ailleurs été montré par Kaira et al [106] que l'expression de LAT1 dans le cancer du poumon non à petites cellules était un facteur pronostique indépendant. C'est le cas aussi pour d'autres primitifs tels que le cancer du sein [73], l'hépatocarcinome [130], le cancer du pancréas [228] [108], le cancer de la prostate [180]. De rares études ont également rapporté que LAT1 était corrélée à une plus grande résistance à la chimiothérapie dans les CNPC du poumon [107] et à la radiochimiothérapie dans les cancers du rectum [54], bien que les mécanismes à l'origine de cette résistance ne soient pas connus.

Ainsi la surexpression de LAT1 dans les récurrences de MC pourrait être le témoin d'une plus grande agressivité tumorale et d'une plus grande résistance aux traitements. Afin de pouvoir mieux comprendre le rôle de LAT1 dans les récurrences de MC, il serait intéressant de comparer l'expression de LAT1 dans des paires de MC avant et après récurrence.

Nos résultats montrent que la forte surexpression de LAT1 est spécifique du tissu métastatique par rapport au tissu cérébral sain et c'est la première fois que des bases biologiques sont mises en évidence pour expliquer les différences de fixation aux PET-AA entre MC et cerveau. Pris tels quels, ces résultats pourraient également suggérer que les PET-AA soient parfaitement discriminants pour différencier les récurrences de MC des lésions radio-induites. Mais, dans cette étude, nous avons montré que le tissu sain préalablement irradié présentait, lui aussi une surexpression significative de LAT1, ce qui peut laisser envisager la possibilité de faux positifs aux PET-AA. Cette surexpression n'était pas associée à une augmentation du CD98, donc on ne sait pas si elle est fonctionnellement active. Dans notre expérience niçoise, 5 cas de MC ont été explorés par PET-AA (PET à la F-DOPA réalisées par le service de Médecine Nucléaire dirigé par le Pr Darcourt au Centre Antoine Lacassagne) et par histologie, et nous avons constaté effectivement un cas de faux positif à la PET correspondant histologiquement à de la radionécrose. Dans ce dernier cas de radionécrose, LAT1 était surexprimé, ce qui suggère un probable lien entre l'expression de LAT1 et fixation à la PET.

Des études à plus grande échelle seraient indispensables pour confirmer ces observations et déterminer la réelle proportion de faux positifs. Les mécanismes permettant d'expliquer la surexpression de LAT1 dans le tissu irradié sont encore totalement inconnus. En effet, il n'existe aucune donnée à ce sujet dans la littérature. Ces résultats ouvrent donc une nouvelle piste à explorer concernant le rôle potentiel de LAT1 en cas d'irradiation.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude est la première à montrer que les MC présentent une surexpression quasi constante de LAT1. Cette surexpression, spécifique du tissu métastatique, peut expliquer le différentiel de fixation entre MC et cerveau sain à la PET-AA. Néanmoins la surexpression de LAT1, également retrouvée dans le tissu cérébral irradié, pourrait être à l'origine de faux positifs, limitant le potentiel de la PET-AA pour discriminer les récidives de MC des lésions radio-induites.

Il reste à savoir si cette surexpression en cas d'irradiation est fonctionnelle. Afin de mettre en évidence le rôle potentiel de LAT1 dans les mécanismes de réponse des astrocytes à l'irradiation, il serait intéressant d'étudier l'expression de LAT1 dans des astrocytes *in vitro* avant et après irradiation, pour déterminer si l'irradiation induit effectivement la surexpression de LAT1, puis de mesurer la fixation des AA dans chaque condition.

Seule une étude clinique de corrélation entre l'expression de LAT1 et la fixation aux PET-AA des MC et des foyers de radionécrose, peut permettre d'évaluer la réelle signification de nos résultats. Il serait intéressant notamment de déterminer la fréquence des faux positifs et de savoir s'ils sont effectivement associés à la surexpression de LAT1. Dans notre étude, la surexpression de LAT1 dans les MC récidivantes était significativement plus importante que celle détectée dans le tissu cérébral irradié. Il serait intéressant de déterminer si cette différence d'expression est associée à une différence de fixation à la PET-AA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abbott, N. J., A. A. Patabendige, et al. "Structure and function of the blood-brain barrier." Neurobiol Dis **37**(1): 13-25.
2. Abel, T. J., T. Ryken, et al. "Gliadel for brain metastasis." Surg Neurol Int **4**(Suppl 4): S289-93.
3. Abrey, L. E., J. D. Olson, et al. (2001). "A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases." J Neurooncol **53**(3): 259-65.
4. Addeo, R., C. De Rosa, et al. (2008). "Phase 2 trial of temozolomide using protracted low-dose and whole-brain radiotherapy for nonsmall cell lung cancer and breast cancer patients with brain metastases." Cancer **113**(9): 2524-31.
5. Agarwala, S. S., J. M. Kirkwood, et al. (2004). "Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study." J Clin Oncol **22**(11): 2101-7.
6. Albiges, L., F. Andre, et al. (2005). "Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers: highly increased incidence of brain metastases." Ann Oncol **16**(11): 1846-7.
7. Antonadou, D., M. Paraskevidis, et al. (2002). "Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases." J Clin Oncol **20**(17): 3644-50.
8. Aprile, G., G. De Maglio, et al. "HER-2 Expression in Brain Metastases from Colorectal Cancer and Corresponding Primary Tumors: A Case Cohort Series." Int J Mol Sci **14**(2): 2370-87.
9. Arora, S., A. R. Ranade, et al. "MicroRNA-328 is associated with (non-small) cell lung cancer (NSCLC) brain metastasis and mediates NSCLC migration." Int J Cancer **129**(11): 2621-31.
10. Arslan, U. Y., B. Oksuzoglu, et al. "Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases." Breast **20**(6): 562-7.
11. Asai, A., M. Matsutani, et al. (1989). "Subacute brain atrophy after radiation therapy for malignant brain tumor." Cancer **63**(10): 1962-74.
12. Avril, M. F., S. Aamdal, et al. (2004). "Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study." J Clin Oncol **22**(6): 1118-25.
13. Baas, J. M., L. L. Krens, et al. "Concordance of predictive markers for EGFR inhibitors in primary tumors and metastases in colorectal cancer: a review." Oncologist **16**(9): 1239-49.
14. Bakardjiev, A. I., P. D. Barnes, et al. (1996). "Magnetic resonance imaging changes after stereotactic radiation therapy for childhood low grade astrocytoma." Cancer **78**(4): 864-73.
15. Barajas, R. F., Jr., J. S. Chang, et al. (2009). "Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging." Radiology **253**(2): 486-96.
16. Barajas, R. F., J. S. Chang, et al. (2009). "Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging." AJNR Am J Neuroradiol **30**(2): 367-72.

17. Barcikowska, M., M. Chodakowska, et al. (1995). "A case of radionecrosis mimicking metastatic tumor of the cerebral hemisphere." Folia Neuropathol **33**(1): 55-7.
18. Barnholtz-Sloan, J. S., A. E. Sloan, et al. (2004). "Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System." J Clin Oncol **22**(14): 2865-72.
19. Barth, A., L. A. Wanek, et al. (1995). "Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases." J Am Coll Surg **181**(3): 193-201.
20. Bearz, A., I. Garassino, et al. "Activity of Pemetrexed on brain metastases from Non-Small Cell Lung Cancer." Lung Cancer **68**(2): 264-8.
21. Becherer, A., G. Karanikas, et al. (2003). "Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18F]fluorodopa and [11C]methionine." Eur J Nucl Med Mol Imaging **30**(11): 1561-7.
22. Belohlavek, O., G. Simonova, et al. (2003). "Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression?" Eur J Nucl Med Mol Imaging **30**(1): 96-100.
23. Bendell, J. C., S. M. Domchek, et al. (2003). "Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma." Cancer **97**(12): 2972-7.
24. Bergmann, R., J. Pietzsch, et al. (2004). "3-O-methyl-6-18F-fluoro-L-dopa, a new tumor imaging agent: investigation of transport mechanism in vitro." J Nucl Med **45**(12): 2116-22.
25. Bernardo, G., Q. Cuzzoni, et al. (2002). "First-line chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, and carboplatin in the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: a phase II study." Cancer Invest **20**(3): 293-302.
26. Beuthien-Baumann, B., J. Bredow, et al. (2003). "3-O-methyl-6-[18F]fluoro-L-DOPA and its evaluation in brain tumour imaging." Eur J Nucl Med Mol Imaging **30**(7): 1004-8.
27. Blaney, S. M., D. E. Cole, et al. (1993). "Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic study of topotecan in nonhuman primates." Cancer Res **53**(4): 725-7.
28. Boogerd, W., G. C. de Gast, et al. (2007). "Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation?" Cancer **109**(2): 306-12.
29. Borsig, L., R. Wong, et al. (2001). "Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(6): 3352-7.
30. Boucharaba, A., C. M. Serre, et al. (2004). "Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer." J Clin Invest **114**(12): 1714-25.
31. Brandes, A. A., A. Tosoni, et al. (2008). "Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology." Neuro Oncol **10**(3): 361-7.
32. Burke, J. W., A. E. Podrasky, et al. (1990). "Meninges: benign postoperative enhancement on MR images." Radiology **174**(1): 99-102.
33. Calabria, F., A. Chiaravalloti, et al. "Molecular imaging of brain tumors with 18F-DOPA PET and PET/CT." Nucl Med Commun **33**(6): 563-70.

34. Campbell, W. A. and N. L. Thompson (2001). "Overexpression of LAT1/CD98 light chain is sufficient to increase system L-amino acid transport activity in mouse hepatocytes but not fibroblasts." J Biol Chem **276**(20): 16877-84.
35. Chao, S. T., J. H. Suh, et al. (2001). "The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery." Int J Cancer **96**(3): 191-7.
36. Chapman, P. B., A. Hauschild, et al. "Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation." N Engl J Med **364**(26): 2507-16.
37. Chargari, C., H. R. Idrissi, et al. "Preliminary results of whole brain radiotherapy with concurrent trastuzumab for treatment of brain metastases in breast cancer patients." Int J Radiat Oncol Biol Phys **81**(3): 631-6.
38. Chargari, C., Y. M. Kirova, et al. (2009). "Progressive inflammatory breast cancer in patient receiving chemotherapy: the importance of radiotherapy as a part of locoregional treatment." Radiother Oncol **90**(1): 160-1.
39. Chen, W., D. H. Silverman, et al. (2006). "18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy." J Nucl Med **47**(6): 904-11.
40. Chernov, M., M. Hayashi, et al. (2005). "Differentiation of the radiation-induced necrosis and tumor recurrence after gamma knife radiosurgery for brain metastases: importance of multi-voxel proton MRS." Minim Invasive Neurosurg **48**(4): 228-34.
41. Chidel, M. A., J. H. Suh, et al. (2000). "Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases." Int J Radiat Oncol Biol Phys **47**(4): 993-9.
42. Christensen, H. N. (1990). "Role of amino acid transport and countertransport in nutrition and metabolism." Physiol Rev **70**(1): 43-77.
43. Cordon-Cardo, C., J. P. O'Brien, et al. (1989). "Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites." Proc Natl Acad Sci U S A **86**(2): 695-8.
44. Cortes, J., J. Rodriguez, et al. (2003). "Front-line paclitaxel/cisplatin-based chemotherapy in brain metastases from non-small-cell lung cancer." Oncology **64**(1): 28-35.
45. Cortot, A. B., L. Geriniere, et al. (2006). "Phase II trial of temozolomide and cisplatin followed by whole brain radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: a GLOT-GFPC study." Ann Oncol **17**(9): 1412-7.
46. Crino, L., G. V. Scagliotti, et al. (1999). "Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project." J Clin Oncol **17**(11): 3522-30.
47. Davies, H., G. R. Bignell, et al. (2002). "Mutations of the BRAF gene in human cancer." Nature **417**(6892): 949-54.
48. Dawood, S., N. T. Ueno, et al. "Incidence of and survival following brain metastases among women with inflammatory breast cancer." Ann Oncol **21**(12): 2348-55.
49. de Boer, A. G., I. C. van der Sandt, et al. (2003). "The role of drug transporters at the blood-brain barrier." Annu Rev Pharmacol Toxicol **43**: 629-56.

50. De Roock, W., B. Claes, et al. "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 **11**(8): 753-62.
51. Deeken, J. F. and W. Loscher (2007). "The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses." Clin Cancer Res **13**(6): 1663-74.
52. Devriese, L. A., M. Mergui-Roelvink, et al. "Eribulin mesylate pharmacokinetics in patients with solid tumors receiving repeated oral ketoconazole." Invest New Drugs **31**(2): 381-9.
53. Duelli, R., B. E. Enerson, et al. (2000). "Expression of large amino acid transporter LAT1 in rat brain endothelium." J Cereb Blood Flow Metab **20**(11): 1557-62.
54. Ebara, T., K. Kaira, et al. "L-type amino-acid transporter 1 expression predicts the response to preoperative hyperthermo-chemoradiotherapy for advanced rectal cancer." Anticancer Res **30**(10): 4223-7.
55. Eichler, A. F., K. T. Kahle, et al. "EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer." Neuro Oncol **12**(11): 1193-9.
56. Ekenel, M., A. M. Hormigo, et al. (2007). "Capecitabine therapy of central nervous system metastases from breast cancer." J Neurooncol **85**(2): 223-7.
57. Elster, A. D. and D. A. DiPersio (1990). "Cranial postoperative site: assessment with contrast-enhanced MR imaging." Radiology **174**(1): 93-8.
58. Erasmus, J. J., R. F. Munden, et al. (2006). "Preoperative chemo-radiation-induced ulceration in patients with esophageal cancer: a confounding factor in tumor response assessment in integrated computed tomographic-positron emission tomographic imaging." J Thorac Oncol **1**(5): 478-86.
59. Evans, A. J., J. J. James, et al. (2004). "Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group." Clin Oncol (R Coll Radiol) **16**(5): 345-9.
60. Ewend, M. G., S. Elbabaa, et al. (2005). "Current treatment paradigms for the management of patients with brain metastases." Neurosurgery **57**(5 Suppl): S66-77; discussion S1-4.
61. Ewend, M. G., P. Sampath, et al. (1998). "Local delivery of chemotherapy prolongs survival in experimental brain metastases from breast carcinoma." Neurosurgery **43**(5): 1185-93.
62. Ewend, M. G., J. A. Williams, et al. (1996). "Local delivery of chemotherapy and concurrent external beam radiotherapy prolongs survival in metastatic brain tumor models." Cancer Res **56**(22): 5217-23.
63. Fabi, A., A. Vidiri, et al. (2006). "Dramatic regression of multiple brain metastases from breast cancer with Capecitabine: another arrow at the bow?" Cancer Invest **24**(4): 466-8.
64. Fan, X., D. D. Ross, et al. "Impact of system L amino acid transporter 1 (LAT1) on proliferation of human ovarian cancer cells: a possible target for combination therapy with anti-proliferative aminopeptidase inhibitors." Biochem Pharmacol **80**(6): 811-8.
65. Fellner, S., B. Bauer, et al. (2002). "Transport of paclitaxel (Taxol) across the blood-brain barrier in vitro and in vivo." J Clin Invest **110**(9): 1309-18.
66. Fidler, I. J., S. Yano, et al. (2002). "The seed and soil hypothesis: vascularisation and brain metastases." Lancet Oncol **3**(1): 53-7.
67. Fife, K. M., M. H. Colman, et al. (2004). "Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases." J Clin Oncol **22**(7): 1293-300.

68. Foehrenbach, H., J. L. Alberini, et al. (2003). "[Positron emission tomography in clinical oncology]." *Presse Med* **32**(6): 276-83.
69. Franciosi, V., G. Cocconi, et al. (1999). "Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study." *Cancer* **85**(7): 1599-605.
70. Fuchs, B. C. and B. P. Bode (2005). "Amino acid transporters ASCT2 and LAT1 in cancer: partners in crime?" *Semin Cancer Biol* **15**(4): 254-66.
71. Fujita, A., S. Fukuoka, et al. (2000). "Combination chemotherapy of cisplatin, ifosfamide, and irinotecan with rhG-CSF support in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer." *Oncology* **59**(4): 291-5.
72. Fukumoto, S., K. Hanazono, et al. "L-type amino acid transporter 1 (LAT1): A new therapeutic target for canine mammary gland tumour." *Vet J*.
73. Furuya, M., J. Horiguchi, et al. "Correlation of L-type amino acid transporter 1 and CD98 expression with triple negative breast cancer prognosis." *Cancer Sci* **103**(2): 382-9.
74. Galldiks, N., G. Stoffels, et al. "Role of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis." *J Nucl Med* **53**(9): 1367-74.
75. Galldick 11C MET PET imaging of biologic activity
76. Ganapathy, V., M. Thangaraju, et al. (2009). "Nutrient transporters in cancer: relevance to Warburg hypothesis and beyond." *Pharmacol Ther* **121**(1): 29-40.
77. Gaspar, L., C. Scott, et al. (1997). "Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **37**(4): 745-51.
78. Gavrilovic, I. T. and J. B. Posner (2005). "Brain metastases: epidemiology and pathophysiology." *J Neurooncol* **75**(1): 5-14.
79. Gazdar, A. F. (2009). "Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors." *Oncogene* **28 Suppl 1**: S24-31.
80. Geyer, C. E., Jr., S. J. Green, et al. (1998). "Expanded phase II trial of paclitaxel in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group study." *Breast Cancer Res Treat* **51**(2): 169-81.
81. Gril, B., L. Evans, et al. "Translational research in brain metastasis is identifying molecular pathways that may lead to the development of new therapeutic strategies." *Eur J Cancer* **46**(7): 1204-10.
82. Gril, B., D. Palmieri, et al. (2008). "Effect of lapatinib on the outgrowth of metastatic breast cancer cells to the brain." *J Natl Cancer Inst* **100**(15): 1092-103.
83. Grossi, P. M., H. Ochiai, et al. (2003). "Efficacy of intracerebral microinfusion of trastuzumab in an athymic rat model of intracerebral metastatic breast cancer." *Clin Cancer Res* **9**(15): 5514-20.
84. Groves, A. M., M. Shastry, et al. "(1)(8)F-FDG PET and biomarkers for tumour angiogenesis in early breast cancer." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **38**(1): 46-52.
85. Gulyas, B. and C. Halldin "New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging." *Q J Nucl Med Mol Imaging* **56**(2): 173-90.
86. Haining, Z., N. Kawai, et al. "Relation of LAT1/4F2hc expression with pathological grade, proliferation and angiogenesis in human gliomas." *BMC Clin Pathol* **12**: 4.

87. Haroon, H. A., T. F. Patankar, et al. (2007). "Comparison of cerebral blood volume maps generated from T2* and T1 weighted MRI data in intra-axial cerebral tumours." *Br J Radiol* **80**(951): 161-8.
88. Hickey, R. C., M. M. Romsdahl, et al. (1982). "Recurrent cancer and metastases." *World J Surg* **6**(5): 585-95.
89. Hirsch, F. R., M. Varella-Garcia, et al. (2003). "Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis." *J Clin Oncol* **21**(20): 3798-807.
90. Hoefnagels, F. W., F. J. Lagerwaard, et al. (2009). "Radiological progression of cerebral metastases after radiosurgery: assessment of perfusion MRI for differentiating between necrosis and recurrence." *J Neurol* **256**(6): 878-87.
91. Horky, L. L., E. M. Hsiao, et al. "Dual phase FDG-PET imaging of brain metastases provides superior assessment of recurrence versus post-treatment necrosis." *J Neurooncol* **103**(1): 137-46.
92. Hsiao, S. H., H. C. Lin, et al. "Impact of epidermal growth factor receptor mutations on intracranial treatment response and survival after brain metastases in lung adenocarcinoma patients." *Lung Cancer* **81**(3): 455-61.
93. Ichinoe, M., T. Mikami, et al. "High expression of L-type amino-acid transporter 1 (LAT1) in gastric carcinomas: comparison with non-cancerous lesions." *Pathol Int* **61**(5): 281-9.
94. Imai, H., K. Kaira, et al. (2009). "L-type amino acid transporter 1 expression is a prognostic marker in patients with surgically resected stage I non-small cell lung cancer." *Histopathology* **54**(7): 804-13.
95. Janku, F., J. J. Wheler, et al. "PIK3CA mutations in advanced cancers: characteristics and outcomes." *Oncotarget* **3**(12): 1566-75.
96. Jawahar, A., R. E. Matthew, et al. (2004). "Gamma knife surgery in the management of brain metastases from lung carcinoma: a retrospective analysis of survival, local tumor control, and freedom from new brain metastasis." *J Neurosurg* **100**(5): 842-7.
97. Jingu, K., H. Ariga, et al. "Focal dose escalation using FDG-PET-guided intensity-modulated radiation therapy boost for postoperative local recurrent rectal cancer: a planning study with comparison of DVH and NTCP." *BMC Cancer* **10**: 127.
98. Jung, M., J. B. Ahn, et al. "Brain metastases from colorectal carcinoma: prognostic factors and outcome." *J Neurooncol* **101**(1): 49-55.
99. Jung, T. Y., S. Jung, et al. "Pathologic analysis of glioblastoma via multiple stereotactic biopsies of active tumor and necrosis." *Oncol Rep* **27**(3): 707-13.
100. Kaal, E. C., C. G. Niel, et al. (2005). "Therapeutic management of brain metastasis." *Lancet Neurol* **4**(5): 289-98.
101. Kageyama, T., M. Nakamura, et al. (2000). "The 4F2hc/LAT1 complex transports L-DOPA across the blood-brain barrier." *Brain Res* **879**(1-2): 115-21.
102. Kaira, K., N. Oriuchi, et al. "Prognostic significance of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) and 4F2 heavy chain (CD98) expression in surgically resectable stage III non-small cell lung cancer." *Exp Ther Med* **1**(5): 799-808.
103. Kaira, K., N. Oriuchi, et al. (2007). "Fluorine-18-alpha-methyltyrosine positron emission tomography for diagnosis and staging of lung cancer: a clinicopathologic study." *Clin Cancer Res* **13**(21): 6369-78

104. Kaira, K., N. Oriuchi, et al. (2008). "Expression of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) in neuroendocrine tumors of the lung." Pathol Res Pract **204**(8): 553-61.
105. Kaira, K., N. Oriuchi, et al. (2008). "L-type amino acid transporter 1 and CD98 expression in primary and metastatic sites of human neoplasms." Cancer Sci **99**(12): 2380-6.
106. Kaira, K., N. Oriuchi, et al. (2008). "Prognostic significance of L-type amino acid transporter 1 expression in resectable stage I-III nonsmall cell lung cancer." Br J Cancer **98**(4): 742-8.
107. Kaira, K., T. Takahashi, et al. "Relationship between LAT1 expression and response to platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence." Anticancer Res **31**(11): 3775-82.
108. Kaira, K., Y. Sunose, et al. "Prognostic significance of L-type amino-acid transporter 1 expression in surgically resected pancreatic cancer." Br J Cancer **107**(4): 632-8.
109. Kanai, Y., H. Segawa, et al. (1998). "Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98)." J Biol Chem **273**(37): 23629-32.
110. Kancha, R. K., N. von Bubnoff, et al. (2009). "Functional analysis of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and potential implications for EGFR targeted therapy." Clin Cancer Res **15**(2): 460-7.
111. Khuntia wbrt in the management of brain metastases j clin oncol 2006
112. Kickingereder, P., F. Dorn, et al. "Differentiation of local tumor recurrence from radiation-induced changes after stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastasis: case report and review of the literature." Radiat Oncol **8**: 52.
113. Kim, D. K., Y. Kanai, et al. (2002). "Characterization of the system L amino acid transporter in T24 human bladder carcinoma cells." Biochim Biophys Acta **1565**(1): 112-21.
114. Kim, J. E., D. H. Lee, et al. (2009). "Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis." Lung Cancer **65**(3): 351-4.
115. Kim, S. G., H. H. Kim, et al. (2006). "Differential expression and functional characterization of system L amino acid transporters in human normal osteoblast cells and osteogenic sarcoma cells." Anticancer Res **26**(3A): 1989-96.
116. Kim, S. J., J. S. Kim, et al. "Astrocytes upregulate survival genes in tumor cells and induce protection from chemotherapy." Neoplasia **13**(3): 286-98.
117. Kimura, T., K. Sako, et al. (2003). "Diagnosis and treatment of progressive space-occupying radiation necrosis following stereotactic radiosurgery for brain metastasis: value of proton magnetic resonance spectroscopy." Acta Neurochir (Wien) **145**(7): 557-64; discussion 564.
118. Kleinberg, L. R., J. Weingart, et al. (2004). "Clinical course and pathologic findings after Gliadel and radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma: implications for patient management." Cancer Invest **22**(1): 1-9.

119. Ko, F. C., J. M. Liu, et al. (1999). "Risk and patterns of brain metastases in colorectal cancer: 27-year experience." Dis Colon Rectum **42**(11): 1467-71.
120. Kobayashi, H., Y. Ishii, et al. (2005). "Expression of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) in esophageal carcinoma." J Surg Oncol **90**(4): 233-8.
121. Kondziolka, D., A. Patel, et al. (1999). "Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases." Int J Radiat Oncol Biol Phys **45**(2): 427-34.
122. Kopetz, S., G. J. Chang, et al. (2009). "Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy." J Clin Oncol **27**(22): 3677-83.
123. Kortmann, R. D., B. Jeremic, et al. (2003). "Radiochemotherapy of malignant glioma in adults. Clinical experiences." Strahlenther Onkol **179**(4): 219-32.
124. Kouvaris, J. R., A. Miliadou, et al. (2007). "Phase II study of temozolomide and concomitant whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases from solid tumors." Onkologie **30**(7): 361-6.
125. Kumar, A. J., N. E. Leeds, et al. (2000). "Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment." Radiology **217**(2): 377-84.
126. Lagerwaard, F. J., P. C. Levendag, et al. (1999). "Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients." Int J Radiat Oncol Biol Phys **43**(4): 795-803.
127. Langer, C. J. and M. P. Mehta (2005). "Current management of brain metastases, with a focus on systemic options." J Clin Oncol **23**(25): 6207-19.
128. Lee, H. Y., J. K. Chung, et al. (2008). "Comparison of FDG-PET findings of brain metastasis from non-small-cell lung cancer and small-cell lung cancer." Ann Nucl Med **22**(4): 281-6.
129. Leyland-Jones, B. (2009). "Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases." J Clin Oncol **27**(31): 5278-86.
130. Li, J., J. Qiang, et al. "The impact of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) in human hepatocellular carcinoma." Tumour Biol.
131. Lin, N. U., E. Claus, et al. (2008). "Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases." Cancer **113**(10): 2638-45.
132. Lin, N. U. and E. P. Winer (2007). "Brain metastases: the HER2 paradigm." Clin Cancer Res **13**(6): 1648-55.
133. Liu, M. T., C. Y. Hsieh, et al. (2007). "Prognostic factors affecting the outcome of brain metastases from breast cancer." Support Care Cancer **15**(3): 349.
134. Ma, C., Y. Rong, et al. (2008). "Extracellular matrix protein betaig-h3/TGFBI promotes metastasis of colon cancer by enhancing cell extravasation." Genes Dev **22**(3): 308-21.
135. Maclean, J., N. Fersht, et al. "Multi-disciplinary management for patients with oligometastases to the brain: results of a 5 year cohort study." Radiat Oncol **8**: 156.
136. Maemondo, M., A. Inoue, et al. "Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR." N Engl J Med **362**(25): 2380-8.

137. Maraveyas, A., J. Sgouros, et al. (2005). "Gemcitabine twice weekly as a radiosensitiser for the treatment of brain metastases in patients with carcinoma: a phase I study." Br J Cancer **92**(5): 815-9.
138. Matsuo, H., S. Tsukada, et al. (2000). "Expression of a system L neutral amino acid transporter at the blood-brain barrier." Neuroreport **11**(16): 3507-11.
139. McDermott, M. W. and P. K. Sneed (2005). "Radiosurgery in metastatic brain cancer." Neurosurgery **57**(5 Suppl): S45-53; discussion S1-4.
140. Megyesi, J. F., E. Kachur, et al. (2004). "Imaging correlates of molecular signatures in oligodendrogliomas." Clin Cancer Res **10**(13): 4303-6.
141. Miller, K. D., T. Weathers, et al. (2003). "Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival." Ann Oncol **14**(7): 1072-7.
142. Mima, T., S. Toyonaga, et al. (1999). "Early decrease of P-glycoprotein in the endothelium of the rat brain capillaries after moderate dose of irradiation." Neurol Res **21**(2): 209-15.
143. Minotti, V., L. Crino, et al. (1998). "Chemotherapy with cisplatin and teniposide for cerebral metastases in non-small cell lung cancer." Lung Cancer **20**(2): 93-8.
144. Mirmiran, A., E. McClay, et al. (2007). "Phase I/II study of IV topotecan in combination with whole brain radiation for the treatment of brain metastases." Med Oncol **24**(2): 147-53.
145. Mitsuya, K., Y. Nakasu, et al. "Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery." J Neurooncol **99**(1): 81-8.
146. Moller-Hartmann, W., S. Herminghaus, et al. (2002). "Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions." Neuroradiology **44**(5): 371-81.
147. Mongan, J. P., C. E. Fadul, et al. (2009). "Brain metastases from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines." Clin Colorectal Cancer **8**(2): 100-5.
148. Morimoto, E., Y. Kanai, et al. (2008). "Establishment and characterization of mammalian cell lines stably expressing human L-type amino acid transporters." J Pharmacol Sci **108**(4): 505-16.
149. Nafe, R., S. Herminghaus, et al. (2004). "Morphology of proliferating and non-proliferating tumor cell nuclei in glioblastomas correlates with preoperative data from proton-MR-spectroscopy." Neuropathology **24**(3): 172-82.
150. Nakanishi, K., H. Matsuo, et al. (2006). "LAT1 expression in normal lung and in atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the lung." Virchows Arch **448**(2): 142-50.
151. Nam, T. K., J. I. Lee, et al. (2005). "Gamma knife surgery for brain metastases in patients harboring four or more lesions: survival and prognostic factors." J Neurosurg **102** Suppl: 147-50.
152. Narayana, A., M. Mathew, et al. "Vemurafenib and radiation therapy in melanoma brain metastases." J Neurooncol **113**(3): 411-6.
153. Nieder, C., O. Spanne, et al. "Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years?" Cancer.

154. Nishizuka, I., T. Ishikawa, et al. (2002). "Analysis of gene expression involved in brain metastasis from breast cancer using cDNA microarray." Breast Cancer **9**(1): 26-32.
155. Niwinska, A., M. Murawska, et al. "Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT)." Ann Oncol **21**(5): 942-8.
156. Nobusawa, A., M. Kim, et al. "Diagnostic usefulness of F-FAMT PET and L-type amino acid transporter 1 (LAT1) expression in oral squamous cell carcinoma." Eur J Nucl Med Mol Imaging.
157. Nussbaum, E. S., H. R. Djalilian, et al. (1996). "Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival." Cancer **78**(8): 1781-8.
158. Ohkawa, M., Y. Ohno, et al. "Oncogenicity of L-type amino-acid transporter 1 (LAT1) revealed by targeted gene disruption in chicken DT40 cells: LAT1 is a promising molecular target for human cancer therapy." Biochem Biophys Res Commun **406**(4): 649-55.
159. Okubo, S., H. N. Zhen, et al. "Correlation of L-methyl-11C-methionine (MET) uptake with L-type amino acid transporter 1 in human gliomas." J Neurooncol **99**(2): 217-25.
160. O'Neill, B. P., N. J. Iturria, et al. (2003). "A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases." Int J Radiat Oncol Biol Phys **55**(5): 1169-76.
161. Ono, M., M. Ando, et al. (2009). "Brain metastases in patients who receive trastuzumab-containing chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer." Int J Clin Oncol **14**(1): 48-52.
162. Palmieri, D., J. L. Bronder, et al. (2007). "Her-2 overexpression increases the metastatic outgrowth of breast cancer cells in the brain." Cancer Res **67**(9): 4190-8.
163. Papadopoulos, M. C., S. Saadoun, et al. (2001). "Occludin expression in microvessels of neoplastic and non-neoplastic human brain." Neuropathol Appl Neurobiol **27**(5): 384-95.
164. Patchell, R. A. and W. F. Regine (2003). "The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases." Technol Cancer Res Treat **2**(2): 111-5.
165. Patchell, R. A., P. A. Tibbs, et al. (1998). "Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial." Jama **280**(17): 1485-9.
166. Patchell, R. A., P. A. Tibbs, et al. (1990). "A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain." N Engl J Med **322**(8): 494-500.
167. Patel, S. H., J. R. Robbins, et al. "ACR Appropriateness Criteria(R) follow-up and retreatment of brain metastases." Am J Clin Oncol **35**(3): 302-6.
168. Paz-Ares, L., D. Soulieres, et al. "Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis." J Cell Mol Med **14**(1-2): 51-69.
169. Pienkowski, T. and C. C. Zielinski "Trastuzumab treatment in patients with breast cancer and metastatic CNS disease." Ann Oncol **21**(5): 917-24.
170. Pieper, D. R., K. R. Hess, et al. (1997). "Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer." Ann Surg Oncol **4**(6): 481-90.

171. Prados, M. D., S. J. S. Schold, et al. (2003). "A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of RMP-7 in combination with carboplatin administered intravenously for the treatment of recurrent malignant glioma." Neuro Oncol **5**(2): 96-103.
172. Pukrop, T., F. Dehghani, et al. "Microglia promote colonization of brain tissue by breast cancer cells in a Wnt-dependent way." Glia **58**(12): 1477-89.
173. Qin, D. X., R. Zheng, et al. (1990). "Influence of radiation on the blood-brain barrier and optimum time of chemotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **19**(6): 1507-10.
174. Renfrow, J. J. and G. J. Lesser "Molecular Subtyping of Brain Metastases and Implications for Therapy." Curr Treat Options Oncol.
175. Robert, C. and C. Mateus "[Anti-CTLA-4 monoclonal antibody: a major step in the treatment of metastatic melanoma]." Med Sci (Paris) **27**(10): 850-8.
176. Robert, C., L. Thomas, et al. "Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma." N Engl J Med **364**(26): 2517-26.
177. Roberts, L. M., D. S. Black, et al. (2008). "Subcellular localization of transporters along the rat blood-brain barrier and blood-cerebral-spinal fluid barrier by in vivo biotinylation." Neuroscience **155**(2): 423-38.
178. Robinet, G., P. Thomas, et al. (2001). "Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1." Ann Oncol **12**(1): 59-67.
179. Rosell, R., T. Moran, et al. (2009). "Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer." N Engl J Med **361**(10): 958-67.
180. Sakata, T., G. Ferdous, et al. (2009). "L-type amino-acid transporter 1 as a novel biomarker for high-grade malignancy in prostate cancer." Pathol Int **59**(1): 7-18.
181. Segawa, H., Y. Fukasawa, et al. (1999). "Identification and functional characterization of a Na⁺-independent neutral amino acid transporter with broad substrate selectivity." J Biol Chem **274**(28): 19745-51.
182. Serizawa, T., N. Saeki, et al. (2005). "Diagnostic value of thallium-201 chloride single-photon emission computerized tomography in differentiating tumor recurrence from radiation injury after gamma knife surgery for metastatic brain tumors." J Neurosurg **102** **Suppl**: 266-71.
183. Sharma, A., N. R. Trivedi, et al. (2005). "Mutant V599EB-Raf regulates growth and vascular development of malignant melanoma tumors." Cancer Res **65**(6): 2412-21.
184. Sharma, S. V., D. W. Bell, et al. (2007). "Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer." Nat Rev Cancer **7**(3): 169-81.
185. Shaw, A. T., D. W. Kim, et al. "Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer." N Engl J Med **368**(25): 2385-94.
186. Shigematsu, H. and A. F. Gazdar (2006). "Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers." Int J Cancer **118**(2): 257-62.
187. Shinozaki, M., A. Fujimoto, et al. (2004). "Incidence of BRAF oncogene mutation and clinical relevance for primary cutaneous melanomas." Clin Cancer Res **10**(5): 1753-7.

188. Siegelmann-Danieli, N., M. Stein, et al. (2003). "Complete response of brain metastases originating in breast cancer to capecitabine therapy." Isr Med Assoc J **5**(11): 833-4.
189. Slimane, K., F. Andre, et al. (2004). "Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer." Ann Oncol **15**(11): 1640-4.
190. Sperduto, P. W., S. T. Chao, et al. "Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients." Int J Radiat Oncol Biol Phys **77**(3): 655-61.
191. Stea, B., E. Shaw, et al. (2006). "Efaproxiral red blood cell concentration predicts efficacy in patients with brain metastases." Br J Cancer **94**(12): 1777-84.
192. Steeg, P. S., K. A. Camphausen, et al. "Brain metastases as preventive and therapeutic targets." Nat Rev Cancer **11**(5): 352-63.
193. Stelzer, K. J. "Epidemiology and prognosis of brain metastases." Surg Neurol Int **4**(Suppl 4): S192-202.
194. Stemmler, H. J., S. Kahlert, et al. (2006). "Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer." Breast **15**(2): 219-25.
195. Suki, D (2008) The epidemiology of Brain Metastasis, in Intracranial Metastases: Current Management Strategies (ed R. Sawaya), Blackwell Publishing, Inc., Malden, Massachusetts, USA. Doi: 10.1002/9780470753064.ch2.
196. Terakawa, Y., N. Tsuyuguchi, et al. (2008). "Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy." J Nucl Med **49**(5): 694-9.
197. Thomas, P., A. Herkert, et al. (1990). "[Chemotherapy of cerebral metastasis of lung cancer]." Rev Pneumol Clin **46**(1): 5-9.
198. Tomasello, G., P. L. Bedard, et al. "Brain metastases in HER2-positive breast cancer: the evolving role of lapatinib." Crit Rev Oncol Hematol **75**(2): 110-21.
199. Toyooka, S., M. Tokumo, et al. (2006). "Mutational and epigenetic evidence for independent pathways for lung adenocarcinomas arising in smokers and never smokers." Cancer Res **66**(3): 1371-5.
200. Tranchida, J. V., C. J. Mehall, et al. (1997). "Imaging of arteriovenous malformation following stereotactic radiosurgery." Pediatr Radiol **27**(4): 299-304.
201. Truong, M. T., E. G. St Clair, et al. (2006). "Results of surgical resection for progression of brain metastases previously treated by gamma knife radiosurgery." Neurosurgery **59**(1): 86-97; discussion 86-97.
202. Tsai, C. M., J. T. Chen, et al. "Combined epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitor and chemotherapy in non-small-cell lung cancer: Chemo-refractoriness of cells harboring sensitizing-EGFR mutations in the presence of gefitinib." Lung Cancer.
203. Tsao, M. N., N. Lloyd, et al. "Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases." Cochrane Database Syst Rev **4**: CD003869.
204. Tsuyuguchi, N., I. Sunada, et al. (2003). "Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after

- stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible?" J Neurosurg **98**(5): 1056-64.
205. Uchino, H., Y. Kanai, et al. (2002). "Transport of amino acid-related compounds mediated by L-type amino acid transporter 1 (LAT1): insights into the mechanisms of substrate recognition." Mol Pharmacol **61**(4): 729-37.
206. Uno, K., H. Kuwabara, et al. "Divergent expression of L-type amino acid transporter 1 during uterine cervical carcinogenesis." Hum Pathol **42**(11): 1660-6.
207. van Vulpen, M., H. B. Kal, et al. (2002). "Changes in blood-brain barrier permeability induced by radiotherapy: implications for timing of chemotherapy? (Review)." Oncol Rep **9**(4): 683-8.
208. Vansteene, Damien. Cancer colorectal et métastases cérébrales : étude rétrospective à propos de 70 cas. Thèse : Oncologie médicale. Archive du service commun de la Documentation de l'Université de Nantes 2011.
209. Vaylet, F., O. de Dreuille, et al. (2001). "[Interest in 18-FDG positron emission tomography in radiotherapy planning: example of lung cancer radiotherapy]." Cancer Radiother **5**(5): 685-90.
210. Vecht, C. J., H. Haaxma-Reiche, et al. (1993). "Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?" Ann Neurol **33**(6): 583-90.
211. Verrey, F., E. I. Closs, et al. (2004). "CATs and HATs: the SLC7 family of amino acid transporters." Pflugers Arch **447**(5): 532-42.
212. Virrey, J. J., E. B. Golden, et al. (2009). "Glioma-associated endothelial cells are chemoresistant to temozolomide." J Neurooncol **95**(1): 13-22.
213. Vogelbaum, M. A. and J. H. Suh (2006). "Resectable brain metastases." J Clin Oncol **24**(8): 1289-94.
214. Wang, M. L., W. K. Yung, et al. (2001). "Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer." Am J Clin Oncol **24**(4): 421-4.
215. Warren, K., R. Jakacki, et al. (2006). "Phase II trial of intravenous lobradimil and carboplatin in childhood brain tumors: a report from the Children's Oncology Group." Cancer Chemother Pharmacol **58**(3): 343-7.
216. Watling, C. J., D. H. Lee, et al. (1994). "Corticosteroid-induced magnetic resonance imaging changes in patients with recurrent malignant glioma." J Clin Oncol **12**(9): 1886-9.
217. Wei, M., G. Tai, et al. (2004). "Modified heparin inhibits P-selectin-mediated cell adhesion of human colon carcinoma cells to immobilized platelets under dynamic flow conditions." J Biol Chem **279**(28): 29202-10.
218. Weltman, E., J. V. Salvajoli, et al. (2000). "Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis." Int J Radiat Oncol Biol Phys **46**(5): 1155-61.
219. Winking, M., N. Brauer, et al. (2002). "[Influence of postoperative radiation therapy of cerebral metastases on survival time and disease related to living condition]." Zentralbl Neurochir **63**(4): 163-9.
220. Wiriyasermkul, P., S. Nagamori, et al. "Transport of 3-fluoro-L-alpha-methyl-tyrosine by tumor-upregulated L-type amino acid transporter 1: a cause of the tumor uptake in PET." J Nucl Med **53**(8): 1253-61.
221. Wolburg, H., K. Wolburg-Buchholz, et al. (2003). "Localization of claudin-3 in tight junctions of the blood-brain barrier is selectively lost during

- experimental autoimmune encephalomyelitis and human glioblastoma multiforme." Acta Neuropathol **105**(6): 586-92.
222. Wood, K. C., D. J. Konieczkowski, et al. "MicroSCALE screening reveals genetic modifiers of therapeutic response in melanoma." Sci Signal **5**(224): rs4.
223. Wronski, M. and E. Arbit (1999). "Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients." Cancer **85**(8): 1677-85.
224. Wu, C., Y. L. Li, et al. (2007). "Gefitinib as palliative therapy for lung adenocarcinoma metastatic to the brain." Lung Cancer **57**(3): 359-64.
225. Xu, G., L. Zhao, et al. "Performance of whole-body PET/CT for the detection of distant malignancies in various cancers: a systematic review and meta-analysis." J Nucl Med **53**(12): 1847-54.
226. Yamauchi, K., H. Sakurai, et al. (2009). "System L amino acid transporter inhibitor enhances anti-tumor activity of cisplatin in a head and neck squamous cell carcinoma cell line." Cancer Lett **276**(1): 95-101.
227. Yanagida, O., Y. Kanai, et al. (2001). "Human L-type amino acid transporter 1 (LAT1): characterization of function and expression in tumor cell lines." Biochim Biophys Acta **1514**(2): 291-302.
228. Yanagisawa, N., M. Ichinoe, et al. "High expression of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) predicts poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinomas." J Clin Pathol **65**(11): 1019-23.
229. Youland, R. S., G. J. Kitange, et al. "The role of LAT1 in (18)F-DOPA uptake in malignant gliomas." J Neurooncol **111**(1): 11-8.
230. Zakrzewski, J., L. N. Geraghty, et al. "Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival." Cancer **117**(8): 1711-20.
231. Zucchetti, M., C. Rossi, et al. (1985). "[Analysis of the concentration of VP 16 and VM 26 in human brain neoplasms]." G Ital Chemioter **32**(1): 83-6.

ANNEXES

ANNEXE 1

Groupes RPA dans les métastases cérébrales

Groupes	Caractéristiques	Médiane de survie (mois)
I	IK>70% + âge<65 ans + tumeur primitive contrôlée + absence de métastase extra-cranienne	7,1
II	Autres que I et III	4,2
III	IK<70%	2,3

ANNEXE 2

INDEX DE KARNOFSKY

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importants
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	Décédé

ANNEXE 3

GPA Criteria For Brain Metastases

Variable	0 Points	0.5 Points	1 Point	2 Points	3 Points	4 Points
NSCLC/SCLC						
Age	>60	50-59	<50	-	-	-
KPS	<70	70-80	90-100	-	-	-
No. Cranial Mets	>3	2-3	1	-	-	-
Extra-cranial Mets	Present	-	Absent	-	-	-
Renal/Melanoma						
KPS	<70	-	70-80	90-100	-	-
No. Cranial Mets	>3	-	2-3	1	-	-
Breast/GI						
KPS	<70	-	70	80	90	100

ANNEXE 4

Classification de SCARFF BLOOM RICHARDSON

Paramètre	Score 1	Score 2	Score 3
Différenciation glandulaire	Bien marquée	Modérée	Faible ou nulle
Noyau	Homogène bien régulier	Inégalités nucléaires modérées	Polymorphisme marqué
Activité mitotique	1 mitose ou 1 noyau hyperchromatique par champ	2 mitoses ou 2 noyaux hyperchromatiques par champ	3 ou plus

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX :

Tableau 1 : Fréquence des métastases cérébrales en fonction de la tumeur primitive.	page 21
Tableau 2 : Nombre de métastases cérébrales.	page 22
Tableau 3 : Altérations moléculaires et biothérapies ciblées en fonction de la tumeur primitive.	page 24
Tableau 4 : Evaluation de la survie selon le statut RPA.	page 36
Tableau 5 : Survie médiane selon le type histologique.	page 37
Tableau 6 : Survie selon le traitement.	page 37
Tableau 7 : Evaluation de la survie selon le traitement dans le mélanome.	page 38
Tableau 8 : Mutations de l' <i>EGFR</i> dans le cancer pulmonaire.	page 39
Tableau 9 : Capacité des drogues à traverser la barrière hémato-encéphalique.	page 48
Tableau 10 : Récidive cérébrale locale et traitement.	page 54
Tableau 11 : Valeur diagnostique des différentes techniques d'imagerie dans le diagnostic différentiel de radionécrose versus récidive métastatique cérébrale après radiothérapie stéréotaxique.	page 63

FIGURES

Figure 1 : Jonctions endothéliales serrées.	page 27
Figure 2 : Etapes de la dissémination métastatique par voie hématogène.	page 33
Figure 3 : Mutation de l' <i>EGFR</i> conférant une sensibilité accrue ou une résistance aux TKI-EGFR.	page 40
Figure 4 : Réarrangement de <i>ALK</i> .	page 42
Figure 5 : Altérations moléculaires des CNPC.	page 43
Figure 6 : Nécrose cérébrale à l'imagerie.	page 57
Figure 7 : Corrélation anatomique des radiotraceurs.	page 60
Figure 8 : Comparaison des concentration entre tissu tumoral, tissu sain et nécrose.	page 66
Figure 9 : Structure protéique tridimensionnelle du système de transport L.	page 69
Figure 10 : Anticorps anti-LAT1 x 10 dans les métastases cérébrales	page 84
Figure 11 : Anticorps anti-LAT1 x 20 dans les métastases cérébrales	page 84
Figure 12 : Anticorps anti-CD98 x 10 dans les métastases cérébrales	page 85
Figure 13: Anticorps anti-CD98 x 20 dans les métastases cérébrales	page 85

Figure 14a: Nécrose HES x 20	page 88
Figure 14b: Nécrose LAT1 x 20	page 88
Figure 15: Expression de LAT1 dans les astrocytes dans le tissu non tumoral x 20	page 88
Figure 16 : Intensité de marquage de l'anticorps anti-LAT1 (tissu normal versus tissu sain).	page 89
Figure 17 : Pourcentage de cellules marquées par l'anticorps anti-LAT1 (box plot).	page 89
Figure 18 : Intensité de marquage de l'anticorps anti-CD98 (tissu tumoral versus tissu sain).	page 90
Figure 19 : Pourcentage de cellules marquées par l'anticorps anti-CD98 (box plot).	page 91
Figure 20 : Intensité de marquage de LAT1 dans le tissu sain non irradié (R0) versus irradié (R1).	page 92
Figure 21 : Pourcentage de cellules marquées par LAT1 dans le tissu sain non irradié (R0) versus irradié (R1).	page 93
Figure 22 : Comparaison de l'intensité de marquage de LAT1 entre le tissu tumoral irradié versus non tumoral irradié.	page 94
Figure 23 : Pourcentage de cellules marquées par LAT1 entre le tissu tumoral irradié versus non tumoral irradié.	page 95

LISTE DES ABREVIATIONS

¹⁸F-FDG: ¹⁸F-FluoroDesoxyGlucose
4F2hc: 4F2 Heavy Chain
AA: Acide Aminé
ACNU: Nimustine
ADK: Adénocarcinome
ADN(c): Acide DésoxyriboNucléique (complémentaire)
ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
ANGPTL-4: ANGIOPOIETIN-Like 4
ARN: Acide Ribonucléique
ATP: Adénosine Tri-Phosphate
Bcl2: B-cell lymphoma 2
BCNU: Carmustine
BHE: Barrière Hémato-Encéphalique
BRAF: B isoform of the RAF kinase
CCNU: Lomustine
CCR: Cancer ColoRectal
CD : Cluster de Différenciation
CHO: [¹¹C] choline
CNPC: Carcinome Non à Petites Cellules
COX : Cyclo-OXYgénase
CPC: Carcinome à Petites Cellules
CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
Da: Dalton
DDR2: Discoidin Domain-containing Receptor 2
EAAT1: Excitatory Amino Acid Transporter 1
EGF: Epidermal Growth Factor
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
EML4: Echinoderm Microtubule associated protein Like 4
F-DOPA: 6-[¹⁸F]fluoro-dihydroxy-L-phenylalanine
FET: [¹⁸F]fluoro-L-tyrosine
FISH: Fluorescence In Situ Hybridization
FLAIR: FLuid Attenuated Inversion Recovery

FLT: [¹⁸F]fluorothymidine
 F-MISO: [¹⁸F]fluoromisonidazole
 FMT: [¹⁸F]fluoro- α -methyltyrosine
 GLUT: GLUcose Transporter
 GPA: Graded Prognostic Assessment
 GSTA5: Glutathione S-Transferases Alpha 5
 Gy: Gray
HB-EGFR: Heparin-Binding EGF-like Growth Factor Receptor
HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor
HGFR: Hepatocyte Growth Factor Receptor
 IET: Irradiation Encéphale *in toto*
IGF: Insulin-like Growth Factor
 IL: Inter-Leukine
 INCa : Institut National du Cancer
 IP: IRM de Perfusion
 IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
 KPS: Karnofski Performans Status
KRAS: Kirsten RAt Sarcoma
 LAT1: Large Amino-Acid Transporter
 LCR: Liquide Céphalo-Rachidien
 LPA : Acide LysoPhosphatidique
 MAP-kinase: Mitogen-Activated Protein kinases
 MC : Métastase Cérébrale
 MEC: Matrice Extra-Cellulaire
 MET: [¹¹C]méthionine
 MIF: Macrophage migration Inhibitory Factor
 MTX: Méthotrexate
 NAA: N-AcetylAspartate
NRAS : Neuroblastome-RAS
 OMS: Organisation Mondiale de la Santé
 PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1
 PCZ: Posaconazole
 PIK3CA : PhosphatidylInositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase, Catalytic subunit Alpha.
 RON: Récepteur d'Origine Nantais

RPA: Recursive Partitioning Analysis
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group
SLC: Solute L Carrier
SNC: Système Nerveux Central
SPECT: Single-Photon Emission Computed Tomography
SRM: Spectroscopie par Résonance Magnétique
SRS: Stereotaxic RadioSurgery
SSM: Superficially Spreading Melanoma
SUV: Standardized Uptake Value
TDM: TomoDensitoMétrie
TEM: Transition Epithélio-Mésenchymateuse
TEP: Tomographie par Emission de Positons
TGF: Transforming Growth Factor
TKI: Inhibiteur de Tyrosine Kinase
TMZ: Temozolomide
TNF: Tumor Necrosis Factor
TNM: Tumor Node Metastasis
TWIST1: TWIST-related protein 1
VE-Cadhérine: Vascular Endothelial-Cadhérine
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
WBRT: Whole Brain radioTherapy

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	page 19
I- Métastase cérébrale	page 20
A- Epidémiologie	page 20
1- Délai d'apparition des métastases cérébrales	page 21
2- Nombre et localisations anatomiques	page 22
3- Facteurs de risque de développer des MC	page 23
B- Physiopathologie des métastases cérébrales	page 26
1- Rappels sur la barrière hémato-encéphalique	page 26
2- Processus métastatique	page 28
a- La migration	page 29
b- La colonisation	page 30
c- Colonisation du système nerveux central	page 31
C- Diagnostic	page 34
1- Clinique	page 34
2- Imagerie	page 34
D- Pronostic	page 35
1- Pronostic en fonction du type histologique	page 36
2- Pronostic en fonction du traitement	page 37
3- Pronostic en fonction des anomalies moléculaires	page 38
E- Traitement	page 44
1- Chirurgie d'exérèse	page 44
2- Radiochirurgie	page 45
3- Radiothérapie encéphale <i>in toto</i>	page 46
4- Chimiothérapie	page 47

5- Thérapies ciblées	page 51
F- Récidive :	page 53
1- Diagnostic différentiel de la récidive	page 54
2- Aspects post-thérapeutiques à l'imagerie	page 54
a. Sous corticothérapie	page 54
b. Après la chirurgie	page 55
c. Après la radiothérapie	page 55
3- Limites de l'IRM et perspectives sur la PET	page 58
II- Place de l'imagerie par émission de positons dans le diagnostic des métastases cérébrales et de leurs récives	page 59
III-LAT1	page 67
A- Structure protéique	page 67
B- Expression de LAT1 au niveau tumoral	page 69
C- Expression de LAT1 dans les métastases cérébrales	page 72
D- Inhibition de LAT1 : une perspective thérapeutique	page 73
E- Rôle de LAT1 dans la fixation au PET-scan aux acides aminés	page 73
OBJECTIF DE LA THESE	page 75
MATERIELS ET METHODES	page 78
I- Métastases cérébrales et tissu cérébral non tumoral	page 79
A- Métastases cérébrales	page 79
B- Tissu cérébral non tumoral	page 79
II- Etude immunohistochimique	page 80
A- Technique	page 80
B- Anticorps anti-LAT1 et anti-CD98	page 81

C- Quantification	page 81
D- Analyse statistique	page 82
RESULTATS	page 83
I- Description de l'expression de LAT1 et de CD98 dans les métastases cérébrales.	page 84
A- Expression de LAT1	page 84
B- Expression de CD98	page 85
C- Conclusion	page 86
II- Comparaison de l'expression de LAT1 et de CD98 en fonction du statut récidivant ou non des métastases	page 86
A- LAT1	page 86
B- CD98	page 86
C- Conclusion	page 87
III-Comparaison de l'expression de LAT1 et CD98entre les métastases cérébrales et le tissu cérébral non tumoral	page 87
A- LAT1	page 87
B- CD98	page 90
C- Conclusion	page 91
IV-Expression de LAT1 et de CD98 dans le tissu cérébral non tumoral irradié	page 91
A- Comparaison de l'expression de LAT1 et de CD98 dans le tissu cérébral non tumoral irradié versus non irradié	page 91
1. LAT1	page 92
2. CD98	page 93
3. Conclusion	page 93

B- Comparaison de l'expression de LAT1 et de CD98 dans les récurrences de métastases avec celle du tissu non tumoral irradié	page 94
1. LAT1	page 94
2. CD98	page 95
3. Conclusion	page 96
DISCUSSION	page 97
BIBLIOGRAPHIE	page 104
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	page 102
ANNEXES	page 119
TABLE DES ILLUSTRATIONS	page 124
LISTE DES ABREVIATIONS	page 128
TABLE DES MATIERES	page 132

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

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

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

RESUME :

Introduction : Le diagnostic différentiel par IRM entre récurrence de métastase cérébrale et radionécrose reste encore difficile. Des études récentes ont montré que la PET aux acides aminés (AA) était plus discriminante dans cette indication. Le transporteur d'acide aminé LAT1 associé à son co-facteur CD98 est impliqué dans la fixation des traceurs AA et est surexprimé dans de nombreux cancers. A ce jour, il n'existe aucune donnée concernant l'expression de ce transporteur dans les métastases cérébrales (MC). L'objectif de notre étude était d'étudier l'expression de LAT1 et du CD98 par les MC et par le tissu cérébral non tumoral, afin de mieux comprendre les mécanismes biologiques de fixation des traceurs AA et son rôle potentiellement discriminant entre récurrence métastatique et radionécrose.

Méthodes : A partir de 67 MC dont 18 récurrences après radiothérapie et 53 tissus cérébraux contrôles non tumoraux (périmétastatique, péri-abcès, radionécrose) dont 13 cas post-radiques, nous avons étudié l'expression de LAT1 et de CD98 en immunohistochimie, en termes d'intensité de marquage et proportions de cellules marquées.

Résultats : Les expressions de LAT1 et de CD98 étaient détectées dans 98,5% et 60,6% des MC respectivement. L'intensité de marquage était à prédominance modérée à forte pour LAT1, et faible pour CD98. La proportion de cellules positives était en moyenne de 63% pour LAT1 et de 29,5% pour CD98. Leur expression dans le tissu non tumoral était significativement moindre, détectée dans 64,2% des cas pour LAT1 et 9,4% des cas pour CD98, avec une plus faible intensité de marquage ($p < 0,001$), et moins de cellules marquées (en moyenne 18,1% pour LAT1, $p < 0,001$ et 0,94% pour CD98, $p < 0,001$). L'expression de LAT1 mais pas celle du CD98 était significativement augmentée dans le tissu non tumoral irradié par rapport au tissu non irradié, en termes de fréquence (76,9% des cas versus 60%), d'intensité (61,5% versus 15% des cas avec une intensité modérée à forte, $p = 0,004$) et de proportion de cellules positives (38,69% contre 11,35%, $p = 0,01$). L'expression de LAT1 dans le tissu non tumoral irradié restait toutefois moins élevée que celle des récurrences de MC, détectée dans 18/18 cas, avec une forte intensité de marquage dans 7 cas (38,8%) et une moyenne de cellules marquées de 78% ($p = 0,003$).

Conclusion : La surexpression de LAT1 semble être spécifique des MC par rapport au tissu non tumoral et pourrait expliquer la fixation tumorale spécifique lors du PET aux AA. Néanmoins, l'augmentation de son expression dans le tissu non tumoral irradié suggère la possibilité de faux positifs en cas d'irradiation préalable. Ces résultats sont à corréler avec les données d'imagerie métabolique.

Mots clés : LAT1 ; métastases cérébrales ; radionécrose ; récurrence