



Référentiels de prise en charge des cancers en région Centre

Neuro-oncologie

2010

Groupe de travail

Responsables du groupe de travail : Dr Thierry WACHTER , Dr Patrick FRANCOIS

Ont également participé au groupe de travail les docteurs : Anne-Marie BERGEMER-FOUQUET, Sophie CHAPET, Jean-Philippe COTTIER, Thierry DUFOUR, Claire FERQUEL, Jérôme GRIMAUD, Anne HEITZMANN, Sophie LEPAGE, Claude LINASSIER, Luc MALISSARD, Gilles METRARD, Jean STECKEN

Sommaire

1. Qualité des RCP
2. Epidémiologie des tumeurs primitives
3. Examen anatomo-pathologique
4. Biologie moléculaire
5. Moyens thérapeutiques
6. Imagerie et évaluation de la réponse au traitement
7. Propositions thérapeutiques
8. Suivi post-thérapeutique
9. Traitements symptomatiques

Annexe 1 : Bibliographie

Annexe 2 : Fiche de recensement national des tumeurs cérébrales

1. Qualité des RCP

Pour qu'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) concernant la neuro-oncologie soit valide, il faut réunir les compétences :

- D'un neurochirurgien
- D'un onco-radiothérapeute
- D'une troisième spécialité parmi neurologue, radiologue, oncologue médical ou anatomo-pathologiste

La présence d'un médecin compétent en soins palliatifs peut être utile.

2. Epidémiologie des tumeurs primitives

Les tumeurs primitives du système nerveux central constituent, malgré leur rareté relative, une source importante de morbidité et de mortalité et représentent dans leur prise en charge un problème majeur de Santé Publique. Les études consacrées aux tumeurs du système nerveux central se heurtent à de multiples difficultés méthodologiques (rareté globale, différence dans le système de diagnostic et d'enregistrement des données, grandes diversités des types histologiques, pronostic incertain de certaines variétés). La mise en évidence d'anomalie moléculaire dans les tumeurs, en plein essor, permet de mieux comprendre les mécanismes intimes de la tumorigénèse. Les points d'actualité concernent l'augmentation récente de l'incidence des tumeurs du système nerveux central, en particulier des gliomes du sujet âgé et des lymphomes cérébraux. L'identification de plusieurs gènes de prédisposition permet d'envisager une meilleure prise en charge thérapeutique.

Epidémiologie descriptive :

Les tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) sont estimées à 2% de l'ensemble des cancers et sont nettement moins fréquentes que les tumeurs secondaires. Leur incidence globale est de 10 cas pour 100 000 habitants dans les pays industrialisés. Il est constaté une augmentation de 1 à 3% de l'incidence globale des tumeurs du SNC au cours des dernières décennies. Cette augmentation est particulièrement nette pour les tumeurs survenant chez les personnes âgées. L'incidence globale des tumeurs primitives du SNC a triplé chez les patients de 85 ans et plus entre 1975 et 1991 dans l'étude américaine de la SEER.

Variations épidémiologiques :

L'incidence globale des tumeurs primitives du SNC croît avec le niveau socio-économique et d'une manière générale, elles sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes de 1,1 à 1,7 fois pour l'ensemble des types tumoraux majeurs, jusqu'à 2,2 pour les lymphomes et 3,3 pour les tumeurs à cellules germinales. Les méningiomes représentent une exception notable puisqu'ils sont deux fois plus fréquents chez la femme. Leur incidence annuelle varie de 2 à 6%.

Les **lymphomes malins** voient leur incidence augmenter d'une manière importante depuis 20 ans passant de 0,8 à 1,5 % des tumeurs primitives jusqu'à 6,6% dans certaines séries récentes. Ils sont de type B dans 98% des cas et se voient à tout âge. Ils se révèlent plus précocement chez les patients atteints par le VIH.

Recensement national des tumeurs cérébrales (Voir [annexe 2](#) et bibliographie [annexe 1](#) - N°1 et 2).

En 2,5 ans : 10 093 tumeurs cérébrales primitives collectées dans toute la France : Gliomes (49,6 %) Autres tumeurs neuro-épithéliales (3,8 %), Méningiomes (30,9 %), Neurinomes (8,7 %), Lymphomes (2,9 %)

Incidence estimée des tumeurs cérébrales primitives du système nerveux central : 15,8 / 100 000/ an

3. Examen anatomo-pathologique

Il est essentiel pour les décisions thérapeutiques. Il doit être réalisé avec le matériel le plus représentatif de la lésion, en quantité suffisante, avec les techniques les plus adaptées, par un anatomo-pathologiste expérimenté.

Les techniques de biologie moléculaire sont d'un apport majeur pour l'évaluation pronostique et il est recommandé, dans la mesure du possible, de conserver du matériel en tumorothèque pour des études rétrospectives éventuelles.

La méthode de prise en charge des tumeurs du système nerveux dans les structures d'Anatomie et cytologie pathologiques (ACP) de la Région Centre (CHR d'Orléans et CHU de Tours) n'est pas d'une grande complexité, mais elle nécessite l'application de quelques règles de base simples qui sont exposées ici. Les principes généraux de cette prise en charge peuvent aussi bien s'appliquer aux tumeurs du système nerveux central (SNC), objet de ce document, qu'à celles du système nerveux périphérique (SNP), qui ne seront pas envisagées ici.

3.1. Types de prélèvements

Deux grands types :

- Biopsies : chirurgicales, stéréotaxiques, par neuronavigation, par voie endoscopique (ventriculoscopie), autres ...
- Pièces opératoires : exérèse tumorale, lobectomie, recoupes, ...

Ces prélèvements doivent être corrélés aux données de l'imagerie et *représentatifs de la lésion*.

Dans tous les cas, ils doivent être acheminés sans délai vers la structure d'ACP.

3.2. Transmission des prélèvements à la structure d'ACP

Les prélèvements sont transmis accompagnés du formulaire de demande d'examen ACP habituel et de la *fiche de recensement national des tumeurs du SNC (ANOCEF – annexe 2)*, correctement renseignés : identification du patient, des prélèvements et de leur siège (sur le bon et chaque récipient), renseignements pertinents concernant la clinique et l'imagerie, identification du prescripteur, etc ...

Si possible, les prélèvements doivent parvenir à *l'état frais (non fixés)*. Le médecin ACP est averti immédiatement de leur arrivée (comme pour un examen extemporané).

3.3. Prise en charge des prélèvements dans la structure d'ACP

3.3.1. Prélèvements non fixés (à l'état frais) : étape avant fixation

Macroscopie

Identification, nombre et taille des prélèvements (éventuellement poids si quantité importante), description, repérage des zones anormales susceptibles d'être utiles à prélever (congélation, cytologie, extemporané, ...).

Cytologie

Techniques simples, possibles à réaliser à partir de petits fragments (biopsies), tant en *extemporané* (technique des smears, appositions), que comme *contrôle de qualité du matériel à congeler* (apposition à partir du fragment destiné à la congélation). Colorations : MGG (May-Grünwald

Giemsa), HE (Hémalun-Eosine) ou HP (Hémalun-Phloxine) (de base). Avantage : rapidité et morphologie cellulaire de bonne qualité, préservation du matériel pour l'examen définitif.

Examen extemporané

Prélèvements non fixés.

Cytologie (smears, appositions) et/ou coupes de tissu congelé (selon les habitudes du pathologiste).

Lorsqu'il est *indiqué*, cet examen, réalisé dans des conditions moins bonnes que l'examen anatomopathologique d'un prélèvement inclus en paraffine, repose tout comme celui-ci sur la confrontation anatomo-radio-clinique : le pathologiste doit disposer de renseignements pertinents sur la clinique et l'imagerie (transmis lors de l'intervention de la manière qui convient le mieux aux intervenants : téléphone, bon de demande, fiche ANOCEF ...).

Congélation

Étape qui *devrait être envisagée si possible pour tout prélèvement de tumeur du SNC*, certaines techniques de *génétique moléculaire* n'étant pas adaptées aux prélèvements fixés et inclus en paraffine.

Elle est *conditionnée par la quantité de matériel disponible* : sa réalisation ne doit en aucun cas être préjudiciable au diagnostic. En pratique, le pathologiste estime ce qu'il peut faire en fonction du volume du prélèvement : en général, on ne congèle pas d'échantillon provenant de petits prélèvements (par exemple biopsies stéréotaxiques ou obtenues par ventriculoscopie).

Chaque fragment destiné à la congélation est identifié, puis congelé (si possible au moins 2 en tissu pathologique et le cas échéant en tissu « sain ») . *La qualité du matériel doit être contrôlée avant congélation* (méthode à l'appréciation du pathologiste : cytologie par apposition du fragment à congeler, coupe au cryostat, ...). Les fragments congelés sont archivés (système informatique anapath et congélateur dédié à -80° C) et conservés selon les règles des tissuthèques-tumorothèques (structure d'ACP ou CRB).

Leur utilisation à des fins de recherche est soumise au consentement éclairé du patient et doit préserver au moins 1 fragment à usage diagnostique au bénéfice de ce dernier.

Autres

Il est actuellement exceptionnel d'avoir recours à une étude ultrastructurale pour le diagnostic des tumeurs du SNC.

3.3.2. Fixation des prélèvements

Fixateur utilisé en routine : *formol acétique*.

Très bon compromis pour la qualité de la morphologie cellulaire et celle de l'immunohistochimie, nettement meilleur que le formol-zinc ou le formol ordinaire ou tamponné. Il est à évaluer en ce qui concerne les études en biologie moléculaire, car certaines ne semblent pas réalisables avec ce fixateur. La congélation reste donc indiquée ou à défaut la fixation d'un fragment dans le formol à 4% (qui préserve moins bien la cytologie mais permet d'appréhender l'architecture tissulaire).

3.3.3. Prélèvements fixés : étapes après fixation

Macroscopie

Utile pour diriger les prélèvements en cas de pièce volumineuse. On doit préciser si le prélèvement a été inclus en totalité ou non et indiquer le nombre de blocs réalisés.

Techniques ACP « de routine »

Inclusion en paraffine

Comme tout prélèvement tissulaire.

Coloration « de base »

C'est l'HES (Hémalun-Eosine-Safran) ; d'autres colorations sont parfois utiles, mais ne sont pas systématiques (par exemple PAS ou rouge Sirius : meilleure visualisation des vaisseaux, MGG : lymphomes...)

Immunohistochimie

Si nécessaire, sur tissu inclus en paraffine le plus souvent.

Pour les tumeurs primitives : anticorps anti-GFAP, -neurofilament, -synaptophysine (et autres éventuels), marqueurs pronostiques (prolifération comme Ki-67), p53 (gliomes, diagnostic, pronostic), etc ...

Pour les méningiomes : Ki-67 et récepteurs à la progestérone (pronostic).

Autres marqueurs : selon les types de tumeurs (lymphomes et marqueurs leucocytaires, par exemple).

Autres techniques : biologie moléculaire, ...

Le pathologiste conserve et transmet du matériel tissulaire dans des conditions permettant son étude éventuelle en biologie moléculaire, soit à visée diagnostique/pronostique/prédictive (statut 1p19q et gliomes de bas grade par exemple), soit dans le cadre de protocoles de recherche, accompagné dans tous les cas de la fiche de consentement signée par le patient transmise par le chirurgien.

3.4. Compte rendu d'examen ACP

Mention de la prise en charge technique des prélèvements.

Classification utilisée : *classification de l'OMS 2007* (dont la mention doit être faite dans la conclusion).

On peut lui associer celle de Sainte-Anne.

4. Biologie moléculaire

Chapitre en cours de rédaction

5. Moyens thérapeutiques

5.1. CHIRURGIE

La confirmation histologique est essentielle, fondamentale pour le diagnostic car les examens neuroradiologiques ne sont pas suffisamment spécifiques (standard, accord d'experts).

Les critères d'opérabilité dépendent de l'âge du patient, de son état général, de son « performance status » ainsi que des données anatomiques et fonctionnelles, du type tumoral présumé et des supports techniques disponibles pour la chirurgie (accord d'experts). Le patient doit être informé ; il est impliqué dans la prise de décision thérapeutique.

Quand elle est proposée, l'exérèse tumorale doit être optimale, c'est-à-dire aussi large que possible, sans risque fonctionnel majeur (standard, accord d'experts).

L'exérèse chirurgicale est le meilleur moyen d'obtenir des fragments représentatifs de l'ensemble de la lésion et de réduire l'effet de masse quand il est présent (standard).

Des aides techniques (Aspirateur ultra sonore, microscope opératoire, cartographie per-opératoire, neuronavigation, échographie, IRM per-opératoire, laser, fluorescence, etc.) peuvent optimiser cette exérèse chirurgicale.

Une biopsie (stéréotaxique, à ciel ouvert, sous neuronavigation, sous endoscopie) est proposée quand l'exérèse chirurgicale n'est pas retenue (standard). Le contingent de plus haut grade est prélevé correspondant à la zone de prise de contraste. Plusieurs biopsies (3,4) étagées sont pratiquées.

Dans des situations exceptionnelles, par exemple pour des patients âgés présentant un mauvais état général ou neurologique avec des lésions situées en profondeur, le clinicien peut considérer que le risque d'établir un diagnostic erroné est plus faible que le risque lié à la biopsie et peut décider de ne pas pratiquer de biopsie (option, accord d'experts). Cela doit rester une exception.

5.2. RADIOTHERAPIE

(réf guide des procédures de radiothérapie SFRO 2007) :

1) Radiothérapie externe :

L'indication de radiothérapie a été posée conformément aux bonnes pratiques cliniques, notamment dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Le radiothérapeute assure la définition des volumes d'intérêt, la prescription des doses, coordonne et dirige l'ensemble du traitement en liaison avec le radiophysicien et les autres membres de l'équipe soignante de radiothérapie.

La seule technique de traitement est la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D). Elle nécessite un masque thermoformé, une acquisition des données anatomiques avec un scanner injecté par coupe de 3mm. Une fusion est souhaitée avec d'autres imageries diagnostiques IRM (TEP éventuellement).

- Détermination des volumes d'intérêt (contourage GTV-*volume tumoral macroscopique*, CTV-*volume-cible anatomoclinique*, PTV-*volume prévisionnel d'irradiation*, OAR-*organes à risque*) et des marges de sécurité.
 - GTV, CTV : ils sont déterminés d'après l'extension tumorale (en fonction des données de l'imagerie, du compte rendu opératoire, du compte rendu anatomopathologique), en tenant compte de l'histoire naturelle de la maladie. Le GTV correspond à la prise de contraste résiduelle ou au bord de la cavité opératoire en cas d'exérèse complète. Le CTV comprend une marge de sécurité de 15 à 20 mm autour du GTV. Cette marge de 2 cm à établir autour du GTV est guidée par la séquence du T2 ou Flair de l'IRM .
 - PTV : les marges de sécurité sont déterminées en fonction de la technique de repositionnement utilisée (contentions, repères...) habituellement entre 3 et 5 mm.
- Doses habituelles :
 - Tumeurs de bas grade : 50 à 54 Gy. (5 x 1,8 Gy)
 - Tumeurs de haut grade 54 Gy pour les RTh post opératoire d'oligodendrogliome anaplasique et les autres gliomes Grade 3. 60 Gy pour tous les glioblastomes (5 x 2 Gy) ou les autres tumeurs de haut grade sans exérèse complète (5 x 1,8 Gy)

On détermine les organes à risque (OAR) et leurs contraintes de dose (Accord relatif)

Ces niveaux de dose peuvent éventuellement être dépassés sous réserve d'une justification liée au contrôle local et à la survie du patient, après information et accord de celui-ci.

Encéphale sain : dose maximale de 60 Gy si irradiation partielle de l'encéphale V 60 < 33%, V50 < 60% V45 < 100%

Tronc cérébral : dose maximale de 50 Gy. Sur un volume très limité, la dose pourra atteindre 55 Gy

Nerf optique, Chiasma : dose maximale de 54 Gy

Moelle épinière : dose maximale de 45 Gy en fractionnement habituel

OEil : dose moyenne < 35 Gy

Cristallin : dose la plus basse possible si possible < 8 Gy

Conduit auditif, oreille moyenne et interne : dose maximale de 50-55 Gy

Lobes temporaux : dose aussi faible que possible

Hypophyse : dose aussi faible que possible < 54 Gy.

2) Complications de la radiothérapie externe :

Une aggravation clinique et/ou radiologique d'un patient dans les 2 mois qui suivent la fin de la radiothérapie, doit être interprétée avec prudence et ne pas être obligatoirement considérée comme un échappement thérapeutique (standard, niveau de preuve C).

Le recours à la TEP-FDG, l'IRM avec spectro et perfusion, peuvent contribuer au diagnostic différentiel entre récurrence et radionécrose (option).

3) Les autres modalités d'irradiation :

La radiothérapie stéréotaxique (accord d'experts), les radio-sensibilisants (niveau de preuve B1) ou les particules lourdes (accord d'experts) peuvent être utilisés après discussion en RCP mais l'efficacité de ces techniques n'a pas été prouvée.

5.3. CHIMIOThERAPIE

Les drogues reconnues efficaces sur les tumeurs cérébrales sont :

- Par voie systémique :

- Les Nitroso-urées : BCNU (niveau de preuve A), le CCNU (niveau de preuve C), la Fotémustine (niveau de preuve C). Elles ont été évaluées dans des essais cliniques utilisant des critères de réponse qui ne sont plus valides. Elles peuvent être utilisées en association : PCV : Procarbazine CCNU Vincristine (option, niveau de preuve B2)

Les Alkylants : Témazolomide

Les sels de Platine : Carboplatine, Cisplatine (niveau de preuve C)

Le procarbazine (accord d'experts)

Le VP 16

- Par voie locale :

Le BCNU en implant local peut être utilisé chez les patients en première intention ou en situation de récurrence car il a prouvé son efficacité (option, niveau de preuve B1).

D'autres agents pharmacologiques par voie systémique ou locale peuvent être utilisés uniquement dans le cadre d'essais cliniques (recommandation).

6. Imagerie et évaluation de la réponse au traitement

Le bilan initial doit comprendre une IRM cérébrale (avec au minimum des séquences pondérées en T1, T2 flair, diffusion, T1 après injection de gadolinium dont une acquisition 3D pour utilisation de la neuronavigation). Quand c'est possible, une étude de la perfusion et une analyse spectroscopique sont utiles (grading tumoral, diagnostic différentiel récurrence tumorale - radionécrose)

Le compte rendu d'IRM doit décrire :

- la (les) localisation (s) des lésion(s)
- sa (ses) dimension(s)
- la prise ou non de contraste
- la présence d'un oedème et/ou un effet de masse avec déplacement des structures médianes et/ou un engagement (cingulaire sous-falcique, temporal, tonsillaire)

Il serait **souhaitable** que les patients ayant bénéficié d'une exérèse macroscopiquement complète d'un gliome de haut grade ou d'une métastase, aient une **IRM précoce** dans les 72 heures après le geste opératoire afin de confirmer le caractère complet de l'exérèse. A défaut, un scanner cérébral sans et avec injection, plus facile à obtenir ou en cas de contre-indication à l'IRM, sera réalisé dans les mêmes délais.

Pour le suivi évolutif, l'IRM est préférée à la tomodensitométrie.

Les séquences en diffusion et la spectroscopie permettent d'éliminer chez les sujets âgés la possibilité d'un abcès cérébral et doivent être réalisées en cas d'abstention thérapeutique.

Place de la TEP-TDM

Principe :

La Tomographie cérébrale à émission de positons au 18F-FDG (TEP-FDG) est un examen d'imagerie moléculaire permettant la caractérisation des tumeurs cérébrales par leur métabolisme glucidique. Les tumeurs cérébrales de haut grade ont une consommation glucidique augmentée alors que les tumeurs de bas grade ont un métabolisme glucidique équivalent à celui du cortex cérébral normal.

Principales indications dans les tumeurs cérébrales de haut grade :

- Distinction entre la récurrence tumorale et les séquelles de radionécrose lorsque l'IRM est peu contributive
- Examen alternatif chez les patients ne pouvant bénéficier d'une IRM ou dont les acquisitions IRM sont très artéfactées par du matériel non amovible (implants dentaires...)
- Examen complémentaire de l'IRM lorsque celle-ci est peu contributive notamment en territoire fortement remanié par les différentes thérapeutiques déjà réalisées (chirurgie, radiothérapie ...)

7. Propositions thérapeutiques

Les dossiers des patients doivent être discutés en **réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)**.

7.1. Tumeurs gliales de grade IV (glioblastomes; GBM)

7.1.1. Traitement standard de première ligne :

- **Pour la réalisation d'une biopsie ou d'une chirurgie d'exérèse, le patient doit être systématiquement hospitalisé dans un service de neurochirurgie.**
- **Le traitement complémentaire doit être débuté dans les 4 à 6 semaines qui suivent le diagnostic.**

Après biopsie ou exérèse chirurgicale incomplète ou exérèse chirurgicale complète (celle-ci doit être affirmée par la réalisation d'une IRM post-opératoire ou d'un scanner dans un délai maximum de 72 heures après

l'exérèse chirurgicale), les patients doivent être traités selon le **protocole de Stupp** (New Eng J Med, 2005; 352:987-96) qui associe :

- une **radiothérapie externe** selon un mode conformationnel délivrant une dose de 60 Gy en 30 fractions, 2 Gy / fraction, 5 fractions par semaine.
- une **chimiothérapie orale** concomitante quotidienne par **témozolomide** (Témodal®: 75 mg/m²/jour, 7 jours sur 7 pendant les 6 semaines de la radiothérapie). Le témozolomide doit être pris 1 heure avant la séance de radiothérapie (patient à jeun 2 heures avant et 2 heures après le Témodal®).
- un **traitement d'entretien de 6 mois** est débuté un mois après la fin de la radiochimiothérapie. Il comporte du **témozolomide oral**, 150 mg/m²/ jour x 5 jours pour la cure N° 1, 200 mg/m²/j x 5 j pour les cures 2 à 6 (si bonne tolérance hématologique). Le traitement peut être arrêté à 6 mois en cas de réponse complète ou de lésion résiduelle stable.
 - le **risque d'aplasie grave** et prolongée liée au témozolomide justifie une surveillance hebdomadaire de la numération-formule sanguine pendant la radio-chimiothérapie et mensuelle pendant la phase d'entretien. Une **éruption cutanée majeure** et progressive peut nécessiter l'arrêt du témozolomide.
 - le risque de **pneumopathie à pneumocystis jirovecii** est élevé en particulier s'il y a prise de corticoïdes à dose élevée. Ce risque doit faire discuter une antibioprophylaxie orale par l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime 800 mg/160 mg 1cp/jour ou 3 cp/semaine.

Les modalités du protocole de Stupp sont à respecter (radiochimiothérapie concomitante +++)

7.1.2. Traitement par défaut

Pour les patients ne relevant pas du traitement par radiochimiothérapie précédent, soit pour des raisons médicales, soit en raison d'un âge avancé (supérieur à 70 ans) ou d'un déficit moteur important, il peut être discuté une radiothérapie sur un mode conformationnel délivrant 50 à 60 Gy en 30 fractions. Sinon, on peut également proposer un schéma contracté de 30 Gy.

La situation clinique et radiologique est réévaluée après un mois d'intervalle libre. Les patients présentant une amélioration significative se voient proposer un complément de traitement par radiothérapie. L'abstention thérapeutique avec corticothérapie seule et soins palliatifs doit être retenue dans le cas contraire.

7.1.3. Traitement des récurrences de GBM :

1) Eliminer une radionécrose : SPECTRO-MR, PERFUSION, TEP-TDM

2) Pas d'attitude standard :

a : Discussion chaque fois que possible d'une **reprise neurochirurgicale**. La dépose de wafers de BCNU (Gliadel) est possible pendant la procédure chirurgicale dans la cavité d'exérèse permet un allongement de la survie sans progression.

b : Proposition d'une deuxième ligne de chimiothérapie :

- Reprise Témozolomide

- Campto Avastin (AMM septembre 2009)

- BCNU (Bélostine) en monothérapie per os : 130 mg/m² à J1 une prise toutes les 6 semaines (toxicité pulmonaire)

c : Soins palliatifs

7.2. Tumeurs gliales de grade III (astrocytome de grade III, oligodendrogliome de grade III, oligoastrocytome de grade III)

7.2.1. Traitement standard de première ligne

- Chirurgie (si possible) ou biopsie + Radiothérapie 54 Gy (standard).
- Protocole STUPP : Pas d'essais randomisés justifiant son usage : néanmoins, compte tenu des incertitudes histologiques entre GBM et oligodendrogliome, cette association peut être proposée à l'issue d'une concertation pluridisciplinaire si les caractéristiques tumorales se rapprochent de celle d'un GBM (nécrose, prise de contraste étendue) et que l'état clinique du patient le permet (âge relativement jeune, OMS 0 ou 1, peu de déficit neurologique, exérèse incomplète).

7.2.2. Traitement des récurrences

idem GBM.

7.3. Tumeurs gliales de bas grade (astrocytome de grade II, Oligodendrogliome et oligoastrocytome de grade II)

Les oligodendrogliomes de grade II selon l'OMS sont considérés comme des tumeurs de bas grade. En principe, ces tumeurs ne prennent pas le contraste en IRM.

Il est nécessaire de compléter ce diagnostic par la réalisation d'une étude cytogénétique afin de rechercher une **délétion chromosomique 1p** associée ou non à une **délétion 19q** (codélétion si association à pronostic plus favorable). La présence d'une délétion chromosomique est un facteur de meilleur pronostic et de meilleure réponse à une chimiothérapie PCV ou témozolomide (environ 70 % de réponses).

La **recherche de cette délétion chromosomique** se fait par une technique de biologie moléculaire sur lames histologiques fixées au formol (adresser également un tube de sang sur EDTA -10 ml- ou un tube d'ADN constitutionnel extrait par la poste au Dr Karayan-Tapon au CHRU de Poitiers).

Les oligodendrogliomes de bas grade touchent en général l'adulte jeune et se révèlent essentiellement par une épilepsie partielle ou généralisée. Tous les dossiers de patients porteurs de gliomes de bas grade doivent impérativement être présentés en RCP de neuro oncologie afin de discuter la faisabilité d'une **chirurgie d'exérèse complète, seule garante de guérison définitive**. L'histoire naturelle de ces gliomes nous montre qu'ils augmentent progressivement de volume puis changent de grading et la chirurgie n'est alors plus suffisante. Cette chirurgie d'exérèse peut être aidée des **techniques de stimulations cérébrales** sous anesthésie locale avec tests neuropsychologiques per opératoires. (Les gliomes infiltrants de bas grade ; Comprendre leur histoire naturelle pour mieux les diagnostiquer. H DUFFAU, L CAPPELLE. Neurologies, février 2008)

Autres alternatives thérapeutiques

- surveillance
- radiothérapie 50 à 54 Gy en fractions de 1,8 Gy = Standard des gliomes de bas grade. Nécessité de disposer du logiciel de fusion d'images IRM / TDM de radiothérapie pour déterminer le CTV sur les séquences T2
- PCV ou TMZ pour les oligodendrogliomes

7.4. Ependymomes intracrâniens

L'exérèse chirurgicale doit être la plus complète possible, radicale confirmée par une imagerie cérébrale post opératoire précoce, facteur de bon pronostic.

Si la chirurgie est complète et la tumeur de grade II, il n'y a pas de nécessité à des traitements complémentaires. Une surveillance clinico radiologique s'impose.

Si la chirurgie est incomplète et le grade histologique de type II, 3 options thérapeutiques sont possibles : réintervention, surveillance, radiothérapie focalisée post opératoire

Si le grade histologique est de type III :

- Si exérèse complète : Radiothérapie focalisée OU surveillance
- Si exérèse incomplète: Radiothérapie focalisée

Les formes métastatiques d'emblée sont de mauvais pronostic et la radiothérapie craniospinale est un standard.

Voir bibliographie ([annexe 1](#) N°3,4 et 5)

7.5. Tumeurs du tronc cérébral

Traitement de l'hydrocéphalie obstructive soit par la pose d'un dérivation ventriculo-péritonéale, soit par la réalisation d'une ventriculocisternostomie per endoscopie.

Les formes focalisées exophytiques du bulbe ou du mésencéphale peuvent bénéficier d'une exérèse neurochirurgicale complète. Car il s'agit le plus souvent de gliomes de bas grade (astrocytome pilocytique, astrocytome de grade II)

Les formes diffuses sont de mauvais pronostic. La place de la chirurgie est minime et se limite à des biopsies en condition stéréotaxique à discuter au cas par cas. La chimiothérapie par témozolomide est une option thérapeutique si la tumeur a un contingent oligodendrogial. L'indication d'une radiothérapie doit être discutée. Un traitement uniquement palliatif peut être proposé.

7.6. Lymphomes cérébraux

Les lymphomes non hodgkiniens cérébraux primitifs ou occulo-cérébraux sont par définition des lymphomes purement localisés au niveau cérébral et/ou méningé éventuellement associé à une atteinte oculaire, sans atteinte extra neurologique (scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien normal, biopsie de moelle indemne de localisation). Il s'agit pour l'essentiel de lymphomes d'histologie agressive et de phénotype B. Une immunodépression doit être systématiquement recherchée et notamment une infection par le VIH.

Ne pas débuter de corticothérapie avant le diagnostic histologique

Ne pas utiliser la corticothérapie comme test diagnostique

Le traitement doit être discuté avec les onco-hématologues

Il repose sur l'association chimiothérapie + radiothérapie :

- polychimiothérapie avec méthotrexate à fortes doses (essais)
- radiothérapie encéphalique (30 Gy +ou- 10 Gy si reliquat post-chimio)

Pour les personnes âgées (+ de 60 ans) : des schémas allégés sans RT sont préférables :

Par exemple : Methotrexate et Cytarabine ([annexe 1](#) N°6)

7.7. Tumeurs cérébrales secondaires

Elles sont prises en charge avec la collaboration des spécialistes d'organes concernés par la tumeur primitive, et en tenant compte des facteurs pronostiques :

- Age : plus ou moins 65 ans
- Etat général : Index de Karnofski de plus ou moins 70 %
- Nombre de métastases cérébrales : une ou plusieurs
- Contrôle du cancer primitif ou non (présence ou non de métastase extra-cérébrale)
- Type histologique

Il est rappelé que les indications de **chirurgie d'exérèse** d'une métastase cérébrale doivent être discutées chez un patient dont le cancer primitif est contrôlé (espérance de vie supérieure à 6 mois et absence de métastase extra cérébrale) dont l'indice de Karnofsky est > 70.

L'IRM cérébrale est impérative avant tout traitement pour s'assurer du caractère unique ou non de la lésion (le scanner est insuffisant).

Radiothérapie : Le traitement standard des métastases cérébrales fait appel à une irradiation de l'encéphale en totalité, selon une définition commune, délivrant 30 Gy en 10 fractions et 2 semaines, une fraction par jour, 5 jours par semaine. Des schémas plus normo-fractionnés sont possibles délivrant 40 Gy en 20 fractions.

La **radiothérapie stéréotaxique** trouve une bonne indication pour les lésions uniques non opérables (discussion possible si 2 ou 3 lésions) et de diamètre inférieur à 3 cm.

Le cancer primitif est bronchique (50% des cas), mammaire (20%), colorectal (6%), rénal (5 à 10%), cutané (5 à 20%) ou inconnu (20%)

La chirurgie suivie d'une irradiation de l'encéphale en totalité apporte un bénéfice si :

- $IK > 70$
- Absence de métastases extra cérébrale

Si le cancer primitif est rénal ou cutané (mélanome) : la radiothérapie stéréotaxique a un taux de réponse supérieur à la radiothérapie encéphalique en totalité (control local, survie globale).

A présenter de principe en RCP de neuro oncologie :

- **Métastase unique**
- **Métastase(s) unique ou multiples d'origine rénale ou mélanome**

PROPOSITION d'ALGORITHMME :

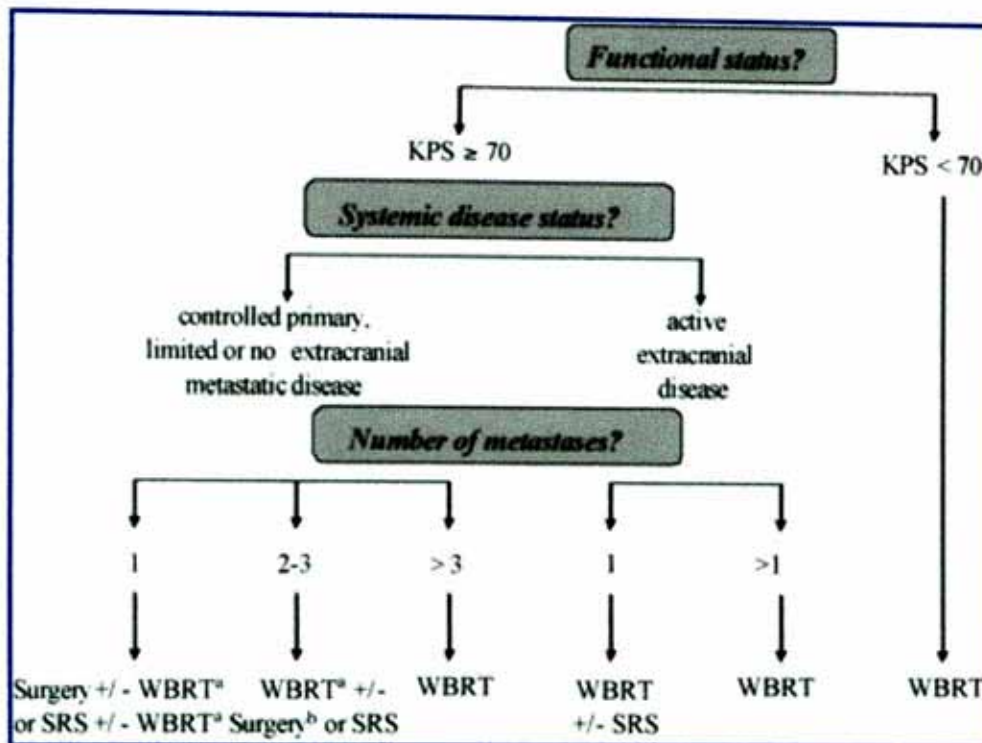


Figure 1. Algorithm for the initial treatment of brain metastases. ^aOmission of up-front MBRT is an alternative in patients who are followed closely for progression after surgery or SRS. ^bConsider for patients with one dominant lesion causing mass effect, or pathologic diagnosis required.

Abbreviations: KPS = Karnofsky Performance Status ; SRS = Stereotactic RadioSurgery ; WBRT = Whole Brain Radiation Therapy.

8. Suivi post-thérapeutique

L'évaluation clinique post-thérapeutique et le suivi sont organisés par les neurochirurgiens, radiothérapeutes, neurologues et oncologues en fonction des techniques proposées (presque toujours aidés par un médecin spécialisé en soins palliatifs). Les patients doivent être traités au maximum par un site compétent proche de leur résidence.

Les évaluations tumorales après radiothérapie et/ou chimiothérapie doivent être assurées préférentiellement par la même équipe de radiologues pour faciliter les comparaisons.

9. Traitements symptomatiques

9.1. Anticomitiaux

En péri-opératoire, un traitement antiépileptique peut être institué systématiquement chez les patients ayant présenté une crise (standard). Dans les autres cas, le traitement antiépileptique périopératoire est une option (option, niveau de preuve C).

En post-opératoire, chez un patient n'ayant jamais fait de crise, il ne faut pas prescrire systématiquement un traitement antiépileptique prophylactique en raison du manque d'efficacité préventive et des effets secondaires potentiels (standard : American Association of Neurology : Glantz Neurology 2000 54 : 186-93) Si un tel traitement a été prescrit en pré-opératoire, il faut l'arrêter une semaine après l'opération (recommandation : idem).

En cas d'antécédent de crise, le traitement antiépileptique sera poursuivi en post opératoire (standard). Il n'existe aucune donnée spécifique sur la molécule antiépileptique à utiliser (recommandation) Il faut prendre en compte les effets inducteurs, potentialisateurs, et toxiques de la chimiothérapie (recommandation, accord d'experts) Il est proposé d'instaurer en première intention, un traitement en monothérapie.

9.2. Antioedémateux

Un traitement antioedémateux doit être prescrit en présence d'une symptomatologie clinique ou radiologique d'œdème cérébral (standard, accord d'experts). La dose minimale efficace doit être recherchée et régulièrement réévaluée (standard, accord d'experts) Un traitement par corticoïdes ou moins fréquemment par un agent osmotique peut être envisagé (option, accord d'experts) Il faut surveiller les effets secondaires (standard, accord d'experts). La méthylprednisolone et la prednisolone sont prescrites de façon préférentielle, en une seule dose journalière, le matin (recommandation, accord d'experts). En cas de suspicion de lymphome, la corticothérapie est à éviter avant la confirmation histologique, sauf si l'état neurologique l'impose (standard, accord d'experts). L'évaluation clinique et radiologique de l'évolution de la tumeur doit prendre en compte les variations de la dose de corticothérapie (standard, accord d'experts).

9.3. Traitement préventif des complications gastriques

Une protection gastrique par inhibiteurs de la pompe à protons est recommandée en péri-opératoire, pour les patients recevant de fortes doses de corticoïdes et/ou en cas de facteurs prédisposants au développement d'ulcères (antécédents d'ulcère, anticoagulant associé ou AINS,..).

9.4. Traitement antalgique

Un traitement antalgique adapté doit être prescrit en cas de nécessité : hypertension intra-crânienne, méningite gliomateuse, douleurs liées aux rétractions associées aux déficits permanents (standard).

9.5. Traitement anticoagulant

Il faut surveiller, prévenir et traiter la maladie thromboembolique qui est plus fréquente chez les sujets atteints de gliomes (standard). La prévention des complications thromboemboliques périopératoires par héparine de bas poids moléculaire et bas de contention est recommandée (niveau de preuve B2). En cas de complications thromboemboliques et au-delà de 4 à 5 jours après l'opération chirurgicale, le traitement repose sur les anticoagulants prescrits à doses efficaces sans risques hémorragiques supplémentaires (recommandation, accord d'experts).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - « French brain tumor data bank : methodology and first results on 10 000 cases »
Bauchet et al (J Neurooncol 2007 84 (2) 189-199)
- 2 - Dernières données sur le glioblastome et perspectives thérapeutiques. M FRENAY. Neurology vol 11 (107) 2008
- 3 - Guyotat J , Metellus P : Ependymomes intra crâniens de l'adulte. Facteurs pronostiques, place de la chirurgie et du traitement complémentaire. Neurochirurgie 2007 (53) 85-94
- 4 - Metellus P, Barrie M, Figarella-Branger et al : Multicentric French study on adult intracranial ependymomas : prognostic factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients. Brain 2007 (130) 1338-1349
- 5 - Rogers L, Puschel J, Spetzler R et al. Is gross-total resection sufficient treatment for posterior fossa ependymoma ? J Neurosurg 2005 102 : 629-636
- 6 - Pels H J , Schmidt-Wolf I G, Glasmacher A et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. J Clin Oncol 2003 15 21 (24) 4489-95
- 7 - J Pallud, E Mandonnet, H Duffau, L Capelle : les gliomes infiltrants de bas grade. comprendre leur histoire naturelle pour mieux les diagnostiquer. Neurologies février 2008 Vol 11 Numéro 105

FICHE DE RECENSEMENT D'ANATOMOPATHOLOGIE EN NEUROCHIRURGIE***A JOINDRE SYSTEMATIQUEMENT AVEC LE BON DE DEMANDE D'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE****COLLER ETIQUETTE PATIENT**

NOM :

NOM MARITAL :

PRENOM :

SEXE : F M

DATE DE NAISSANCE : __ / __ / ____

N° HOSPITALISATION :

- Date des prélèvements : __ / __ / ____

- Provenance des prélèvements :

Chirurgien :

Service :

Hôpital :

Ville :

- Ville domicile :

Code postal : __ - __ - __

- Ville naissance :

Code postal : __ - __ - __

-Tumeur Primitive du Système Nerveux Central Possible (remplir l'encadré et *); Autre (ne pas remplir mais *)**Antécédent familial** de tumeur du SNC ou de phacomatose: non connu , non , **oui préciser:****Antécédent personnel** de tumeur du SNC, de phacomatose, ou de cancer: non connu , non , **oui préciser:**- Délai premier symptôme-chirurgie actuelle : non connu , connu : délai en mois __ __ (si < à 1 mois écrire 0)- Symptomatologie actuelle ou passée en rapport avec la maladie : non connue ; asymptomatique ;épilepsie épilepsie 1^{er} symptôme oui , non ; céphalée ; HIC trouble fonctions supérieures et/ou comportement ; déficit neurologique ; autre préciser:**Karnofsky** avant traitement anti-oedémateux __ __ /100, ou **OMS** ; **Karnofsky** préopératoire __ __ /100, ou **OMS** _- Prise de contraste (PC) en TDM: non connue , non , doute , oui **en IRM : PC**: non connue , non , doute , oui : homogène , hétérogène , punctiforme , annulaire ,**T1 et/ou T2**: lésion unifocale plurifocale ; Envahissement ligne médiane: oui non ; Nécrose radiologique: oui non - Topographie : lésion plurilobaire oui non **Noter la topographie principale** radiologique ou macroscopique (**cocher une seule case par item en gras**):**.Encéphale** : Côté: Droit Gauche Médian ; **Lésion** Extra , Intra parenchymateuse ; pour intra-parenchymateuse: **Atteinte**: superficielle (cortex seul) , profonde (S B et/ou Nx gris) , cortex et S B ;**.Sus tentorielle**: Lobe: Frontal , Pariétal , Temporal , Occipital , Insulaire , Ventricule , Corps Calleux , Cerveau Profond , Région Pinéale , Région Sellaire et/ou Suprasellaire , autre préciser:**.Sous tentorielle**: Cervelet , Tronc cérébral , 4^{ème} Ventricule , autre préciser:**.Mixte**: Sus et sous tentorielle , Sous tentorielle et médullaire , pan SNC **.Moelle épinière** , Queue de Cheval , Mixte: médullaire et queue de cheval **.Méninges**: Méninges cérébrales , Méninges rachidiennes : , (*pour toute lésion dont l'origine semble être la méninge*)**.Nerf**: Nerf olfactif , Nerf optique , Nerf VIII , autre Nerf crânien , Nerf rachidien (*idem ligne sus-jacente*)**.Autre localisation préciser:**

- Patient ayant déjà eu une autre intervention avec étude histologique pour ce type de tumeur :

non non connue oui date(s) : établissement(s)/ville(s) :- Chirurgie actuelle pratiquée: biopsie (sans cadre , avec cadre) exérèse non précisée **geste associé à visée anti-tumorale** (chimiothérapie locale, injection d'isotope, etc) **préciser :**

Pathologiste :

Laboratoire :

Ville :

-Numéro d'enregistrement du prélèvement (dans le laboratoire) :

Classification(s) utilisée(s)

OMS Sainte Anne

Cocher la ou les cases

Diagnostic en clair

Code ADICAP

Code SNOMED (ICD-O)

- Inclassable Suspicion clinico-radiologique de tumeur mais histologie non-contributive - Qualité du prélèvement: interprétable , difficilement interprétable - Nature du fixateur: Formol , Formol Zn , Bouin , AFA , Gluta , autre préciser:- Cryopréservation des prélèvements (réponse facultative) : oui non