MISE AU POINT SUR LES TUMEURS CÉRÉBRALES:
Les Règles de l ’art en 2008

Robert Moumdjian MD

Service de neurochirurgie

CHUM- Hôpital Notre-Dame et clinique de neurooncologie

EPIDÉMIOLOGIE

- American Cancer Society
- 16,800 nouvelles tumeurs en 1999
- > 2X Hodgkin, ½ cas de mélanomes
- 13,100 décès de méta cérébrales
- Incidence ajustée au sexe: 19.1 / 100,000 / année (Mayo Clinic et Central Brain tumor registry, USA)
- ? Augmentation nette des gliomes et lymphomes. Florida Cancer Registry (Werner et al)
- Amélioration de la survie d'autres maladies et ↑de l'espérance de vie

EPIDÉMIOLOGIE

- **Facteur de risque sans équivoque:**
  - **Radiation (gliome et méningiome). Même à de petites doses, ↑ incidence : méningiomes x 10 et gliomes x 3 à 7. Période de latence de 10 à > 20 ans**
  - **Non prouvés: cellulaire, fils de haute tension, sécheuse, trauma, N-nitrosourée. Data sont non convaincantes. Kaplan-Salvatore-Inskip NEJM, 2001, AMJ epidemilogy 1997, Oncology 1996**

TABLE 1. HISTOLOGIC CLASSIFICATION OF TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM.*

Tumors of neuroepithelial tissue

Astrocytic tumors
- Astrocytoma
- Anaplastic astrocytoma
- Glioblastoma multiforme
- Pilocytic astrocytoma
- Pleomorphic xanthoastrocytoma
- Subependymal giant-cell astrocytoma

Oligodendroglial tumors
- Oligodendroglioma
- Anaplastic oligodendroglioma

Mixed gliomas
- Oligoastrocytoma
- Anaplastic oligoastrocytoma

Ependymal tumors
- Ependymoma
- Anaplastic ependymoma
- Myxopapillary ependymoma
- Subependymoma

Choroid-plexus tumors
- Choroid-plexus papilloma
- Choroid-plexus carcinoma

Neuronal and mixed neuronal–glial tumors
- Gangliocytoma
- Dysembryoplastic neuroepithelial tumor
- Ganglioglioma
- Anaplastic ganglioglioma
- Central neurocytoma

Pineal parenchymal tumors
- Pineocytoma
- Pineoblastoma

Embryonal tumors
- Medulloblastoma
- Primitive neuroectodermal tumor

Meningeal tumors

Meningioma
Hemangiopericytoma
Melanocytic tumor
Hemangioblastoma

Primary central nervous system lymphomas

Germ-cell tumors

Germinoma
Embryonal carcinoma
Yolk-sac tumor (endodermal-sinus tumor)
Choriocarcinoma
Teratoma
Mixed-germ-cell tumors

Tumors of the sellar region

Pituitary adenoma
Pituitary carcinoma
Craniopharyngioma

Metastatic tumors

*This table has been abridged and modified from the World Health Organization classification.[1]

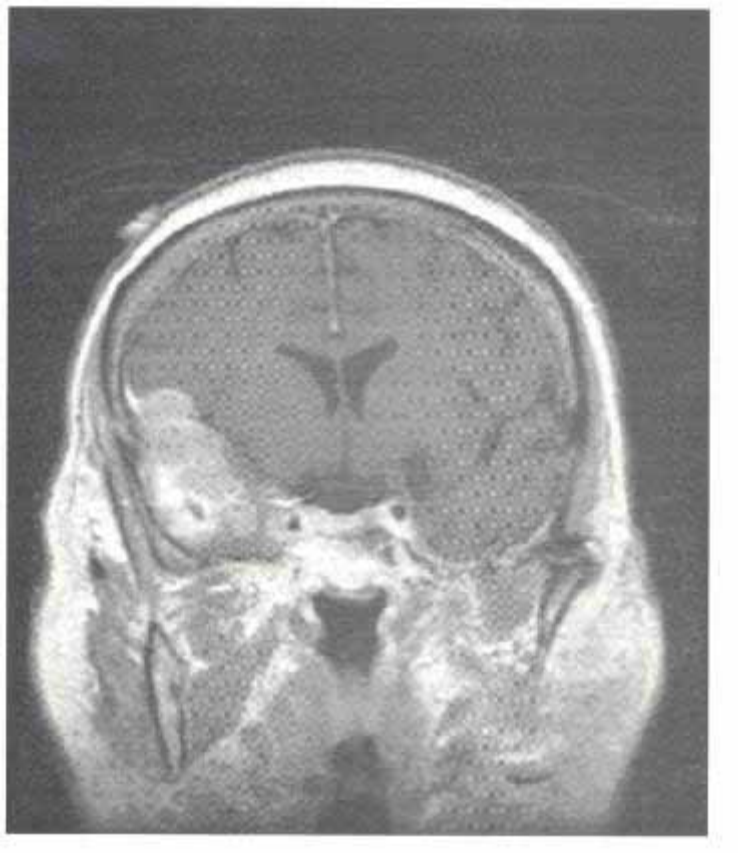
Présentation

TABLE 2. SYMPTOMS OF BRAIN TUMORS.

SYMPTOM	TUMOR TYPE			
	LOW-GRADE GLIOMA	MALIGNANT GLIOMA	MENINGIOMA	PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA
	percent with symptom			
Headache	40	50	36	35
Seizure	65–95	15–25	40	17
Hemiparesis	5–15	30–50	22	24
Mental-status abnormalities	10	40–60	21	61

Diagnostic

- **RMN + gado**
- **Scan: rate tumeurs de bas grade et fosse postérieure (De Angelis, NEJM 2001)**



Méningiomes

- Dérivent des cellules méningothéliales
- 20% tumeurs intracrâniennes
- Incidence annuelle 7.8 / 100,000
- Majorité asymptomatiques (fortuite, autopsie)
- Incidence symptomatique 2 / 100,000
- 3F:2H, 2F:1H
- Multiples NF2 ou sporadiquement (10%)
- Tumeurs monoclonales
- Néo sein associé aux méningiomes

Méningiomes-Symptômes

- Poussent lentement
- Œdème variable
- Symptômes par compression
- Epilepsie (convexité), nerfs crâniens (base)
- Céphalées
- MRI:“ queue durale”, base d ’implantation large
- Si œdème: secrétoire ou haut grade
- 5% atypiques et 2%malins
- Clear-cell, Chordoïdes, Rhabdoïdes, Papillaires, récidivent fréquemment et agréssifs
- Radio-induits, atypiques ou malin
- Perte chromosome 22q (NF2)

Méningiomes-Traitement

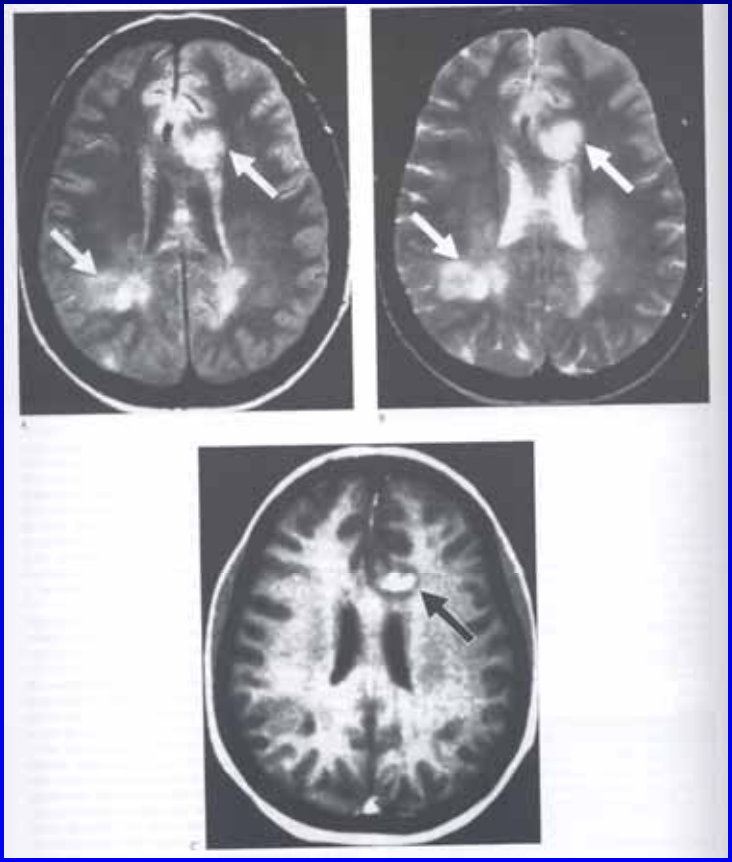
- I- Chirurgie:
  - Radicale → 20%récidive à 10 ans
  - Partielle → 80%récidive à 10 ans
- II- Radiothérapie: retarde la croissance et stabilise (Maire et al), après récidive et 2ième chirurgie
- III- Radiochirurgie stéréotaxique:
  - < 3cm (sauf nerf optique et tronc)
  - Après récidive et 2ième chirurgie ou résection partielle

Méningiomes-Traitement

- **IV- Chimiothérapie:**
  - **Décevante**
  - **? Hydroxyurea inéfficace**
  - **Antiprogestérone U-421, doxorubicin inéfficace**

Méningiomes atypiques et malins

- Radiothérapie adjuvante dès la première instance
- Récidive toujours probable chez les tumeurs agréssives



Lymphome primaire CNS

- 1 % tumeurs cérébrales primaires
- Incidence a triplé aux USA (derniers 20 ans)
- Immunosuppression congénitale/acquise ↑ nettement le risque
- Pas de facteurs environementaux définitifs

Lymphome primaire CNS

- **Immunocompétents:**
  - **6-7ième décade**
  - **H>F**
  - **Multifocal 40%**
  - **Sous-cortical**
  - **Changements cognitifs et FMS (2/3)**
  - **Hémiparésie, aphasie, hémianopsie 50%**
  - **Épilepsie 15-20%**

Lymphome primaire CNS-radiologie

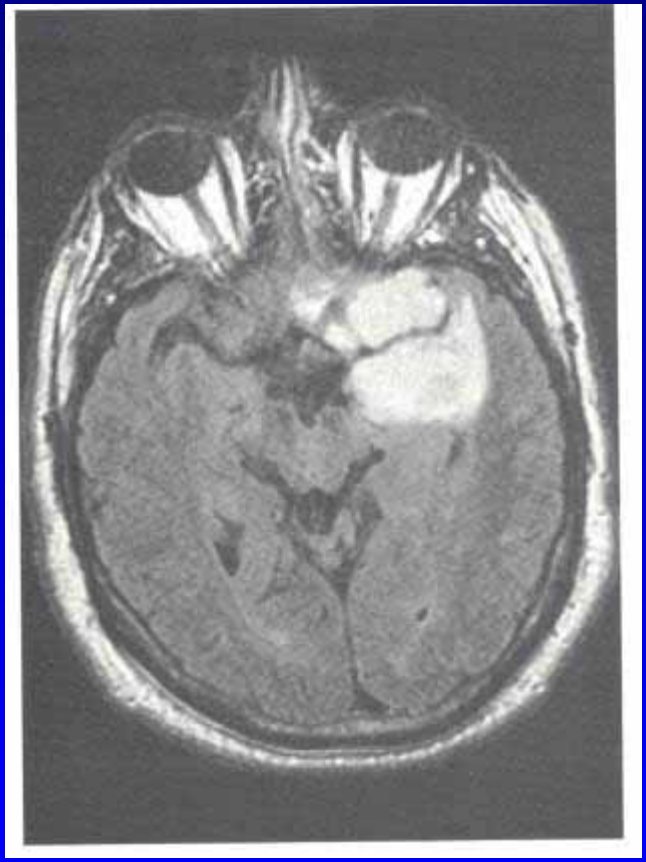
- RMN + gado
  - Périventriculaire, diffus, rehaussement homogène
- B cell, diffuse large cell subtype
- Dissémination LCR 25%
- Infiltration œil 20% à la présentation

Lymphome primaire CNS-traitement

- Chirurgie: pas de rôle sauf biopsie stéréotaxique
- ↑dose de méthotrexate 50-80% réponse complète
- Suivi de radiothérapie
- Survie médiane de 40 mois
- 25% survivent ≥ 5 ans
- Patients > 60 ans: neurotoxicité importante, leukoencéphalopathie, démence, et donc pas de radiation (60 %)

Lymphome primaire CNS-traitement

- Donc > 60 ans: chimio seule avec succès relatif
- Chimio intra artérielle avec ouverture osmotique de la BBB → 40 mois sans radiothérapie
- Haute doses systémique de méthotrexate peuvent donner des résultats similaires sans morbidité de cette procédure (De Angelis 1999, J Neurol Neurosurg Psychiatry



Tumeurs gliales

- Astrocytiques
- Oligodendrogliales
- Haut grade ou bas grade
- GBM primaire ou secondaire
- Erreur de biopsie
- Gliomes sont tous hétérogènes histologiquement, génétiquement et thérapeutiquement
- 2 classifications: WHO et ST Anne-Mayo
- Grade pathologique définit le traitement et le pronostic
- Cellularité, pléomorphisme, mitose, nécrose et néovascularisation

Tumeurs gliales

- **Facteurs pronostics:**
  - **Âge < 40 ans**
  - **Karnofsky**
  - **Grade histologique**
  - **? Localisation**
  - **Influencent le pronosic beaucoup plus que le traitement!!!**
  - **Méthylation du gène MGMT**

Astrocytomes

- Excluant pilocytique et xanthoastrocytomes
- Tumeur de jeune adulte: 3-4ième décade
- Épilepsie ± signes neuro
- Hautement infiltrant, non détruisant
- Pas d'œdème
- Fréquemment insulaire
- PET glucose hypométabolisme

Astrocytomes

- **Traitement: "Challenging "**
  - **Quand résequable → opérer radicalement**
  - **La majorité ne sont pas réséquables**
  - **Large et infiltrent les régions éloquentes**
  - **Chirurgie peut être différée si asymptomatique avec épilepsie sous contrôle**
  - **Radiation est très efficace mais ne prolonge pas la survie et peut causer des handicaps**

Astrocytomes bénins

- La controverse
- 3 études multicentriques
  - High dose focal Radio (59.4 Gy) = Low dose (45Gy), en survie et interval ad progression de la maladie
  - Effets secondaires sont ↑en 59.4 Gy
  - Radio immédiate retarde la progression de la maladie
  - Survie identique!
  - Donc peut être donné immédiatement ou à la progression
  - Si Symptomatique → intervention immédiate. Radio suggérée. Debulking + Radio. Chimio pas indiquée
  - Survie médiane 5 ans
  - La majorité se transforment en malins

See the Editorial and the Response in this issue, pp 731–732.

J Neurosurg 95:735–745, 2001

Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome

G. Evren Keles, M.D., Kathleen R. Lamborn, Ph.D., and Mitchel S. Berger, M.D.

Department of Neurological Surgery, Brain Tumor Research Center, University of California at San Francisco, California

Astrocytomes bénins

- Etendue de la résection: Keles et al J Neurosurg 2001, 95:735-45
  - Manque d ’étude de haute qualité prospective randomisée
  - Etudes prospectives sont difficiles à construire
  - Pas de différence entre biopsie + radiothérapie vs chirurgie vs chirurgie + radio vs radio à la progression
  - Donc toutes les options sont valables
  - Études doivent continuer

TABLE 1

*Studies in which the prognostic effect of extent of resection on survival was assessed using statistical analysis**

Effect	Authors & Year (no. of patients)			
	~~Prognostic~~ ≤1985	1986–1990	1991–1995	1996–2000
statistics favor more extensive resections	Laws Jr, et al., 1984 (461)	Soffietti, et al., 1989 (85) North, et al., 1990 (77)	Philippon, et al., 1993 (179) Rajan, et al., 1994 (82)† Ito, et al., 1994 (87) Janny, et al., 1994 (32)† Shaw, et al., 1994 (71) Nicolato, et al., 1995 (74)	Bahary, et al., 1996 (63) Karim, et al., 1996 (343) Piepmeier, et al., 1996 (55) Scerrati, et al., 1996 (131) Leighton, et al., 1997 (167) Lote, et al., 1997 (97)†‡ Jeremic, et al., 1998 (37)§ Peraud, et al., 1998 (75)§ van Veelen, et al., 1998 (90)
statistics do not favor any resection group		Piepmeier, 1987 (60)§ Medberry, et al., 1988 (50) Shaw, et al., 1989[53] (126)‖ Shaw, et al., 1989[54] (49)§ Whitton & Bloom, 1990 (88)§	Eyre, et al., 1993 (54)§ Miralbell, et al., 1993 (49) Shibamoto, et al., 1993 (101) Singer, 1995 (43)§	Lote, et al., 1997 (379) Rudoler, et al., 1998 (30) Bauman, et al., 1999[3] (401)§

* Breakdown of studies shows a positive trend toward the number of studies in which extensive resection is favored over time.
† Reported a statistically significant effect on univariate analysis, but failed to do so on multivariate analysis.
‡ Separately analyzed subgroup of 97 patients who presented with symptoms of expansion.
§ Based on results of univariate analysis only; in all other series multivariate analysis results were reported.
‖ Subgroup including astrocytomas only.

Journal of Neuro-Oncology **42:** 227–231, 1999.
© 1999 *Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands.*

Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas

Kenneth R. Hess
Department of Biomathematics, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030-4095, USA

Astrocytomes bénins

- **Hess-Étendue de la résection (J Neurooncol, 1999, 42:227-31)**
  - **Peu d'évidences scientifiques crédibles pour supporter une résection agressive/téméraire**
  - **Toutes les études n'ont pas bien contrôlées pour l'âge, Karnofsky, grade, pilocytique /xanthoastro, étendue de la résection, localisation**

Table 1. Literature survey (since 1991) on the effect of extent of surgery on survival

First author	Year of publ.	Prospective	Series date	*N* (GBM/AA)	Radiologic assessment*	% Chemo	% XRT	Age	KPS	Confounding adjustment
Kiwit	1996	No	'86–'90	80 (54/?)	Yes	?	100	58 (?)	?	Yes
Nitta	1995	No	'88–'94	101 (68/33)	Yes	100	100	55 (16,74)	> 60	No
Albert	1994	Yes	'89–'91	60 (57/3)	Yes	0	77	53 (19,77)	70 (40,80)	Yes
Kelly	1994	No	?	128 (128/0)	Yes	?	75	71 (65,83)	84 (60,100)	No
Lai	1993	No	'81–'90	116 (71/45)	Yes	0	76	42 (2,76)	? (10,100)	Yes
Devaux	1993	No	'84–'88	218 (?)	No	?	81	52 (4,83)	?	Yes
Kreth	1993	No	'86–'91	115 (115/0)	No	0	100	57 (?)	68 (?)	Step**
Curran	1992	No	'74–'86	103 (0/103)	No	100	100	?	?	Step**
Prados	1992	No	'77–'89	357 (0/357)	No	94	100	40 (16,81)	90 (40,100)	Step**

*Radiologic assessment of extent resected.
**Step = stepwise variable selection.
N = number of patients.
% chemo = percentage of patients treated with chemotherapy.
% XRT = percentage of patients treated with radiotherapy.
Age and KPS shown as average (minimum, maximum).
? = not stated.

Journal of Neurosurgery | *Journal of Neurosurgery: Spine*

November 2001 Volume 95 Number 5

Editorial

Resection of low-grade gliomas

Edward R. Laws, M.D.

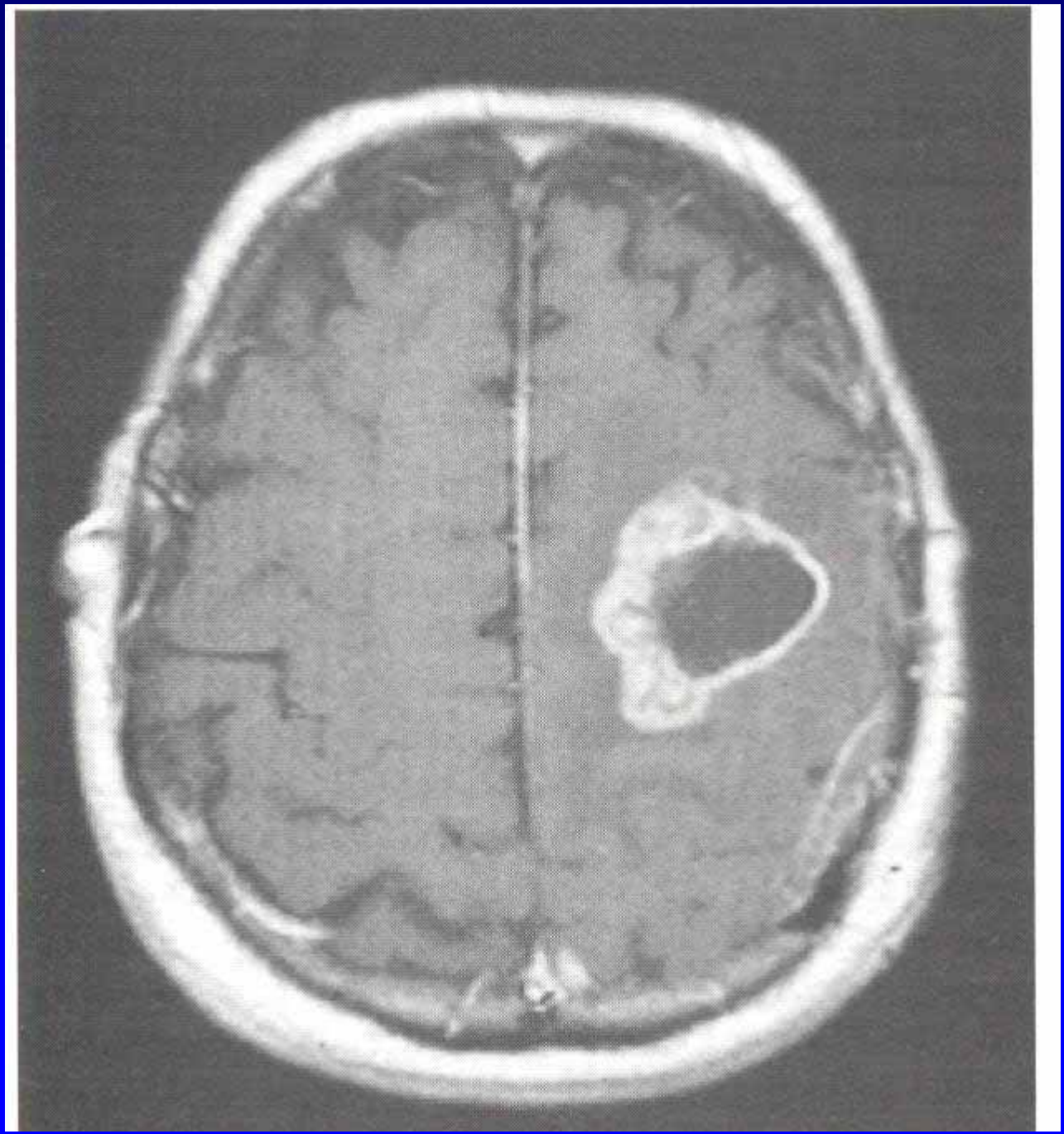
Department of Neurological Surgery, University of Virginia, Charlottesville, Virginia

Astrocytomes bénins

- E. Laws . Editorial. J Neurosurg nov 2001
  - La controverse dans le management des bas grades ne sera jamais bien adressé

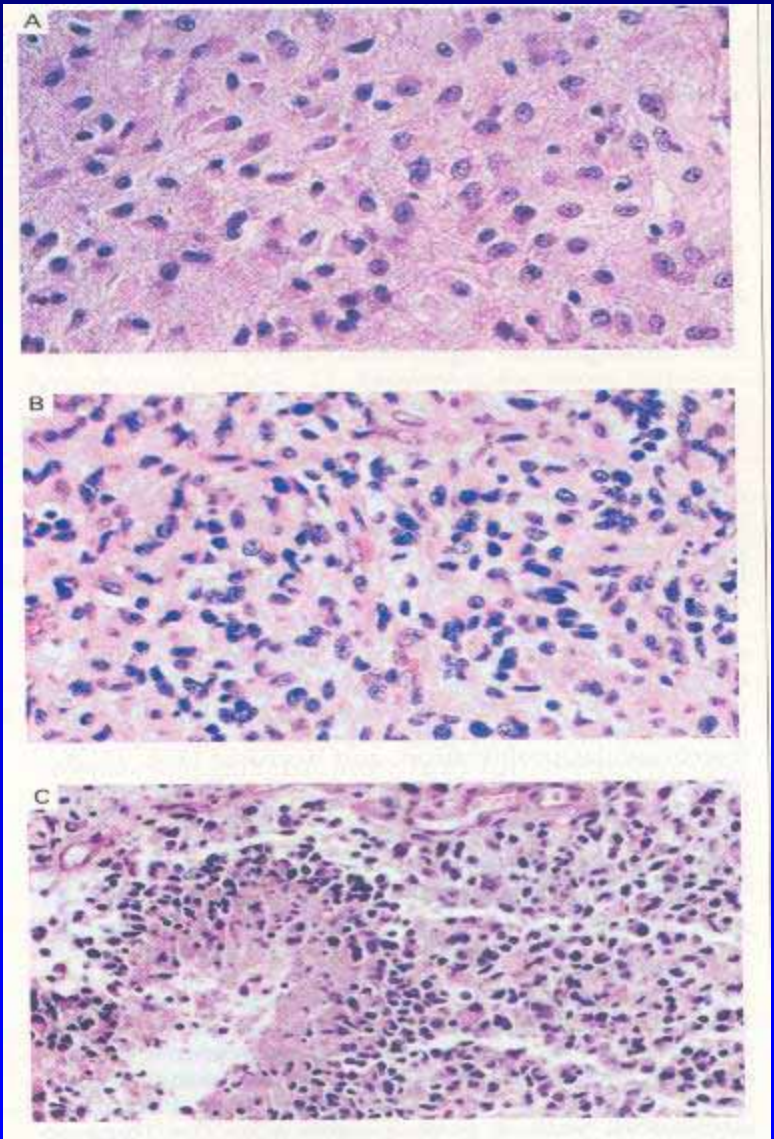
Astrocytomes bénins

- > 50% survivent plus que 5 ans (bas grades hémisphériques)
- Le nombre de patients désiré pour une étude est d'au moins 1,100 et le suivie plus de 10 ans
- Comparaison: Traitement conservateur vs aggressif n'a jamais été réalisé
- Résection radicale vs biopsie + radio
- Biais de sélection est énorme dans toutes les études: enfants doivent être exclus, pilocytique, xanthoastro, gemistocytique
- Résection radicale est recommendée
- Le principe de cytoréduction s'applique
- Qualité de vie > > survie



Astrocytomes malins Grade III et IV

- 3-4 / 100,000
- 3H:2F
- Grade III: 4- 5 décades
- GBM: 6- 7 décades
- Sporadique, NF1, NF2, Li-Fraumeni, Turcot
- 6.2% agglomération familiale
- MRI
- GBM primaire (55 ans) ≠ GBM secondaire (≤ 45 ans)
- Les 2 se forment à travers 2 chemins métaboliques différents


A
B
C

Astrocytomes malins Grade III et IV

- **GBM primaire:**
  - **Overexpression , mutation EGF receptor (chromosome 10)**
  - **P16 deletion**
  - **Mutation du gene phosphatase and tension homologues (PTEN)**
- **GBM secondaire:**
  - **Altération génétique P53 gene**
  - **Overexpression de PDGF A et son recepteur PDGF α**

Astrocytomes malins Grade III et IV

- **Le traitement est identique pour les 2:**
  - **Résection totale: améliore la fonction et la survie sauf régions éloquentes**
  - **+ radio 60 Gy: améliore nettement la survie**
  - **Radiosensibilisateurs, brachythérapie n'ont pas amélioré la survie**
  - **Brachy→radiochirurgie (moins invasive, facile), < 3 cm, si loin de nerf optique, tronc.**
  - **Chimio: 15-20% réponse, n'altère pas la survie, un ou plusieurs agents (BCNU, PCV)**
  - **La proportion des survivants à long terme a augmenté de 5 % à 15-20% avec la chimio**
  - **Grade III suvivent plus longtemps avec chimio (qqs semaines)**
  - **> 65 ans ne bénéficient pas de chimio (si mauvais Karnofsky)**

J Neurosurg 95:190–198, 2001

A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival

MICHEL LACROIX, M.D., DIMA ABI-SAID, PH.D., DARYL R. FOURNEY, M.D.,
ZIYA L. GOKASLAN, M.D., WEIMING SHI, M.D., FRANCO DEMONTE, M.D.,
FREDERICK F. LANG, M.D., IAN E. MCCUTCHEON, M.D.,
SAMUEL J. HASSENBUSCH, M.D., PH.D., ERIC HOLLAND, M.D., PH.D., KENNETH HESS, PH.D.,
CHRISTOPHER MICHAEL, M.D., DANIEL MILLER, M.D., AND RAYMOND SAWAYA, M.D.

Department of Neurosurgery, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

J Neurosurg 99:467–473, 2003

Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project

EDWARD R. LAWS, M.D., IAN F. PARNEY, M.D., PH.D., WEI HUANG, M.S., FRED ANDERSON, PH.D., ANGEL M. MORRIS, B.S.N., ANTHONY ASHER, M.D., KEVIN O. LILLEHEI, M.D., MARK BERNSTEIN, M.D., HENRY BREM, M.D., ANDREW SLOAN, M.D., MITCHEL S. BERGER, M.D., SUSAN CHANG, M.D., AND THE GLIOMA OUTCOMES INVESTIGATORS

Astrocytomes malins Grade III et IV

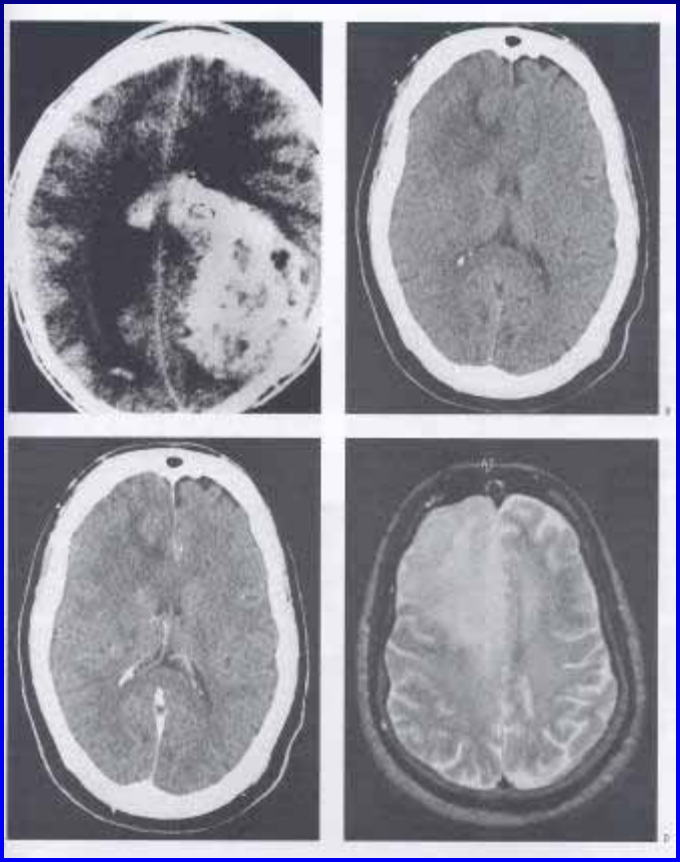
- Methylation of the promoter region of the gene for the DNA repair enzyme
- O6 methylguanine-DNA methyltransferase predicts tumor responsiveness to alkylating agents and Temodar
- BCNU=PCV
- PCV améliore la survie des grades III
- Toxicité aigüe plus ↑ avec PCV!
- Témodar améliore survie de 12-15 mois à 15-18 mois, conjointement avec radiothérapie
- Témodar améliore survie à long terme jusqu ’à 30 %

Astrocytomes malins Grade III et IV

- **Recidive Grade III et GBM**
  - **Resection si possible, prolonge la survie de 6 mois**
  - **Radiochirurgie pour récidives focales < 3 cm**
  - **Nitrosurées et temozolamide ont été démontrés (Yung et al)**
  - **Thalidomide → résultats décevants**
  - **Anti-angiogenèse**
  - **Thérapie génique inéfficace (vecteurs: rétrovirus atténué et thymidine kinase et gangcyclovir)**

Astrocytomes malins Grade III et IV

- **Grade III: 3 ans survie moyenne**
- **GBM: 1 an et demi**
- **Survivants à long terme: jeune, bonne santé, résection grossièrement totale, radio et chimio (témodar, MGMT méthylé)**



Oligodendrogliomes

- 20% des gliomes
- Deletion 1p 19q
- Chimiosensibilité est reliée à une hétérozygosité au site 1p et 19q

Oligodendrogliomes Bas grade II /III

- Calcifié, hémorragie spontanée, vaisseaux délicats
- Épilepsie, hémiparésie, troubles cognitifs
- Traitement retardé ad apparition des symptômes ou progression radiologique
- Chirurgie vs Biopsie + radio 54Gy prolonge la survie
- Radio améliore les symptômes et prolonge la survie
- 75% des malins répondent à la chimio PCV, témodar
- 50% récupèrent complètement + rémission complète
- PCV efficace dans les bas grade aussi
- Chimio non curative mais améliore la survie et les symptômes cliniques

Oligodendrogliomes Bas grade II /III

- Survie moyenne ~ 16 ans
- Si non opérable chimio ou radio sont équivalents en réponse et outcome
- De Angelis préfère chimio en premier car: retarde la radio et retarde les troubles cognitifs car survivants à long terme
- La plupart se transforment en malin
- Rehaussement au RMN et hypermétabolisme au PET

Oligodendrogliomes Haut grade III /III

- Traitement immédiat
- Résection radicale si possible
- Chimio première ligne selon plusieurs oncologues
- PCV ou témodar suivi de radiothérapie
- Récidive → chirurgie + melphalan, thiotepa, PCV carboplatin, cisplatin, etoposide