

## Méningiomes

- Dérivent des cellules méningothéliales
- 20% tumeurs intracrâniennes
- Incidence annuelle 7.3 / 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
- Épilepsie (convexité), nerfs crâniens (base)
- Céphalées
- MRI: "queue durale", base d'implantation large
- Si œdème: sécrétoire ou haut grade
- 5% atypiques et 2% malins
- Clear-cell, Chordoides, Rhabdoïdes, Papillaires, récidivent fréquemment et agressifs
- 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 inefficace
  - Antiprogesterone U-421, doxorubicin inefficace

## Méningiomes atypiques et malins

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



## Lymphome primaire CNS

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

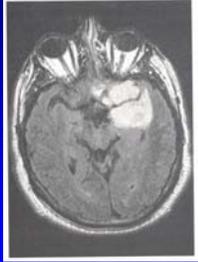
- RMN + gado
  - Périventriculaire, diffus, rehaussement homogène
- B cell, diffuse large cell subtype
- Dissémination LCR 25%
- Infiltration œil 20% à la présentation

## 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, leucoencéphalopathie, 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
- Oligodendrogiales
- 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 pronostic beaucoup plus que le traitement!!!
  - Méthylation du gène MGMT

## Astrocytomes

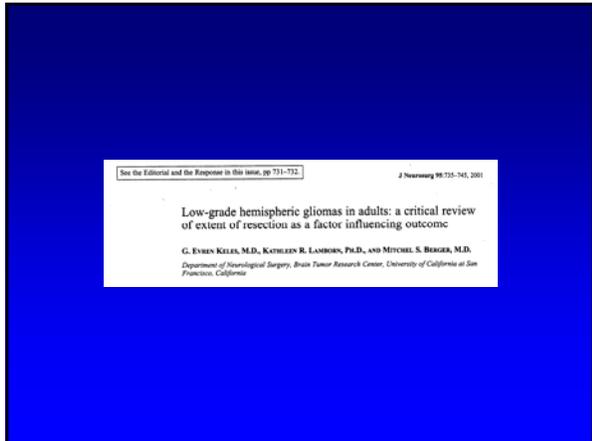
- Excluant pilocytique et xanthoastrocytomes
- Tumeur de jeune adulte: 3-4<sup>ème</sup> décade
- Épilepsie ± signes neuro
- Hautement infiltrant, non détruisant
- Pas d'œdème
- Fréquemment insulaire
- PET glucose hypométabolisme

## Astrocytomes

- Traitement: "Challenging "
  - Quand résectable → opérer radicalement
  - La majorité ne sont pas résectables
  - 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



## 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)			
	1983-1993	1994-1999	2000-2009	2010-2019
<b>statistica favor more extensive resection</b>	Leite et al., 1994 (402) Schantz et al., 1989 (87) Norb., et al., 1999 (77)	Philpott, et al., 1993 (179) Siu, et al., 1994 (37) Siu, et al., 1994 (37) Santini, et al., 1994 (111) Shaw, et al., 1994 (71) Nicolini, et al., 1995 (74)	Buhary, et al., 1996 (83) Kawan, et al., 1996 (242) Pogorilic, et al., 1996 (15) Santini, et al., 1996 (111) Langham, et al., 1997 (157) Linn, et al., 1997 (77) Jennett, et al., 1998 (7) Frenck, et al., 1998 (75) van Velden, et al., 1998 (95)	
<b>statistica do not favor any resection group</b>	Propp, 1987 (608) Maddury, et al., 1998 (20) Shaw, et al., 1997 (128) Shaw, et al., 1989* (49) Nelson & Brown, 1995 (18)	Eyre, et al., 1993 (246) Mandell, et al., 1993 (49) Shimamura, et al., 1993 (131) Singer, 1993 (43)	Loe, et al., 1993 (779) Zucker, et al., 1994 (50) Boutin, et al., 1997 (461)	

\* Based on meta-analysis of survival analysis only; in all other series multivariate analysis results were reported.  
† Reported a statistically significant effect on survival analysis, but failed to do so in multivariate analysis.  
‡ Based on meta-analysis of survival analysis only; in all other series multivariate analysis results were reported.  
§ Includes including astrocytoma only.

Journal of Neuro-Oncology 43: 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

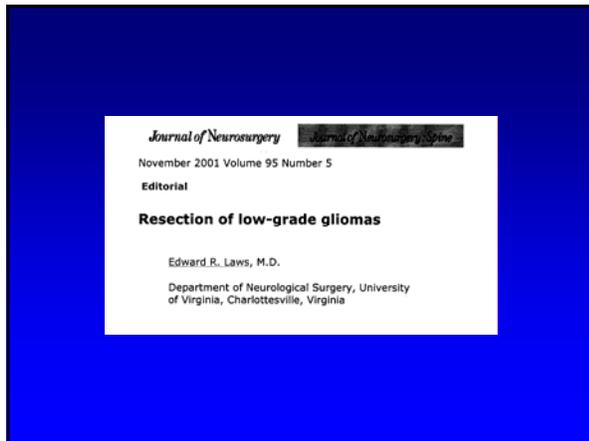
## Astrocytomes bénins

- **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 publication	Prospective	Series	N (GBM/AA)	Radical	% resected	% Chemo	Age	KPS	Confounding adjustment	
Leite	1994	No	Yes	38-70	80 (54%)	Yes	7	100	58 (7)	†	
Nora	1995	No	Yes	90-94	101 (98%)	Yes	100	100	53 (6, 74)	> 60	Yes
Alban	1994	Yes	Yes	90-91	40 (37%)	Yes	0	77	53 (9, 72)	70 (40, 80)	Yes
Galby	1994	No	Yes	7	128 (126%)	Yes	7	73	71 (60, 82)	84 (60, 100)	Yes
Loh	1993	No	Yes	91-90	116 (114%)	Yes	0	76	42 (2, 26)	11 (10, 100)	Yes
Devesa	1993	No	Yes	94-88	218 (7)	No	7	81	23 (4, 43)	1	Yes
Kath	1993	No	Yes	90-91	115 (110%)	No	0	100	37 (7)	48 (7)	Best**
Curran	1992	No	Yes	74-86	103 (91%)	No	100	100	7 (7)	1	Best**
Propp	1992	No	Yes	77-89	375 (373%)	No	0	100	40 (14, 81)	90 (48, 100)	Best**

\*Radical assessment of extent resected.  
\*\*Best as single or multiple resection.  
†N = number of patients.  
% Chemo = percentage of patients treated with chemotherapy.  
% KPS = percentage of patients treated with radiotherapy.  
Age and KPS shown as average (minimum, maximum).  
† = not stated.

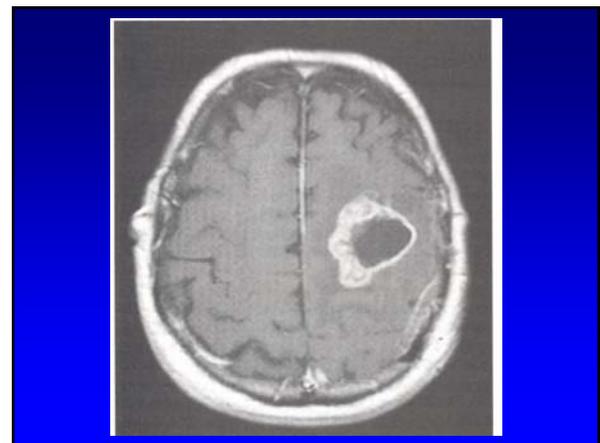


## Astrocytomes bénins

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

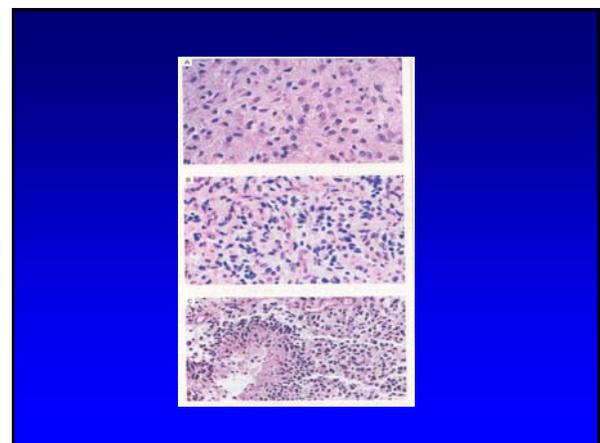
## Astrocytomes bénins

- > 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 agressif n'a jamais été réalisé
- Résection radicale vs biopsie + radio
- Biases de sélection est énorme dans toutes les études: enfants doivent être exclus, pilocytique, xanthoastro, gemistocytique
- Résection radicale est recommandée
- 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



## 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  $\alpha$

## 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 survivent plus longtemps avec chimio (qqs semaines)
  - > 65 ans ne bénéficient pas de chimio (si mauvais Karnofsky)

J Neurosurg 96:190-196, 2001

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

MICHEL LACKON, M.D., DINA AB-SAR, Ph.D., DAVID R. FURRY, M.D., ZILU LI, GIGI GAN, M.D., WENHONG SHI, M.D., FRANCIS BRONSTE, M.D., FREDERICK F. LANG, M.D., JIN F. MCCORMICK, M.D., SAMUEL J. HANSENSTEIN, M.D., Ph.D., ERIC BEGLAND, M.D., Ph.D., KENNETH REAS, Ph.D., CHRISTOPHER MICHAEL, M.D., DANIEL MELLER, M.D., AND RAYMOND SAWAYA, M.D.  
Department of Neurosurgery, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

J Neurosurg 99:667-673, 2003

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

EDWARD R. LAWS, M.D., JIN F. PARNET, 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 BERENSTEIN, M.D., HENRY BREM, M.D., ANDREW SLOAN, M.D., MITCHEL S. BRIGER, M.D., SUSAN CHANG, M.D., AND THE GLIOMA OUTCOMES INVESTIGATORS

## Astrocytomes malins Grade III et IV

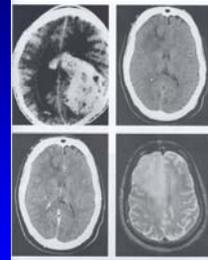
- Methylation of the promoter region of the gene for the DNA repair enzyme
- O6 methylguanine-DNA methyltransferase predicts tumor responsiveness to alkylating agents and Temodar
- BCNU=PCV
- PCV améliore la survie des grades III
- Toxicité aigüe plus ↑ avec PCV!
- Témodar améliore survie de 12-15 mois 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 inefficace (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 hétérozygote 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, thiotépa, PCV carboplatin, cisplatine, etoposide