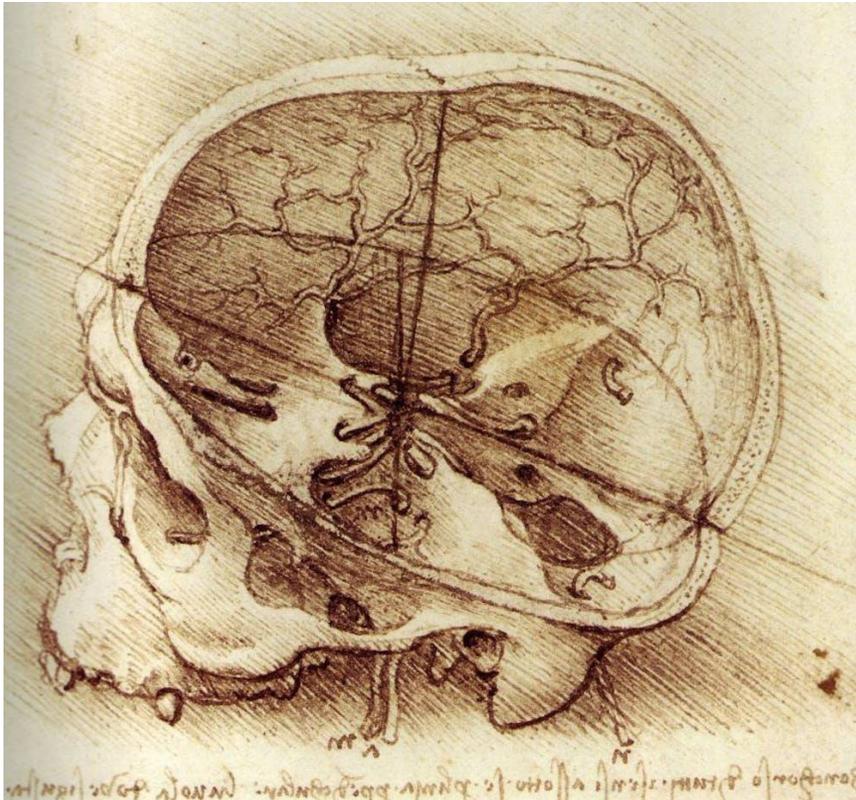


Neuro-oncologie, en 1 heure (!)



Dre Pauline Jardel
Radio-oncologue, Hôpital de Chicoutimi.
Juin 2023

▶ Aucun conflit d'intérêt à déclarer

Cas Cliniques : distinguer tumeur maligne primitive du SNC et métastases

- ▶ Mme Clintiswood , 72 ans,
- ▶ Hospitalisée via les urgences pour changement de comportement et apathie depuis quelques heures, avec fond de céphalées.
- ▶ Atcd de cancer du sein en 2013, pT1a, N0, M0 Rh +++ traité par chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie. HTA. Tabac stoppé il y a 15 ans, 45 PA.



- ▶ TDM C+:
- ▶ Apparition d'une lésion réhaussante 1,7 cm au lobe temporal droit. Unique.

Métastases cérébrales.

Ce sont les tumeurs malignes du cerveau les plus fréquentes, plus de la moitié.

-surviennent dans 10-30% des cancers adultes

Parallèlement à l'allongement de la survie chez les patients cancéreux, l'incidence des métastases cérébrales augmente.

- ▶ Céphalées 40-50%. Le plus souvent du même côté que la tumeur
- ▶ Problème neurologique focal (hémiparésie ++) 20-40%
- ▶ Trouble cognitif 30-35%: troubles de la mémoire, troubles de la personnalité
- ▶ Comitialité: 10-20% (surtout les lésions supratentorielles)

Les métastases du cerveau viennent ...

- ▶ Cancer du poumon: 50%
- ▶ Cancer du sein 15-20%
- ▶ Primitif inconnu
- ▶ Mélanome 10%
- ▶ Rein (7%)
- ▶ Colorectal 5%
- ▶ Jamais ou presque jamais: prostate, œsophage, oropharynx, autres cancers cutanés

- ▶ 80% des métastases sont supra-tentorielles.

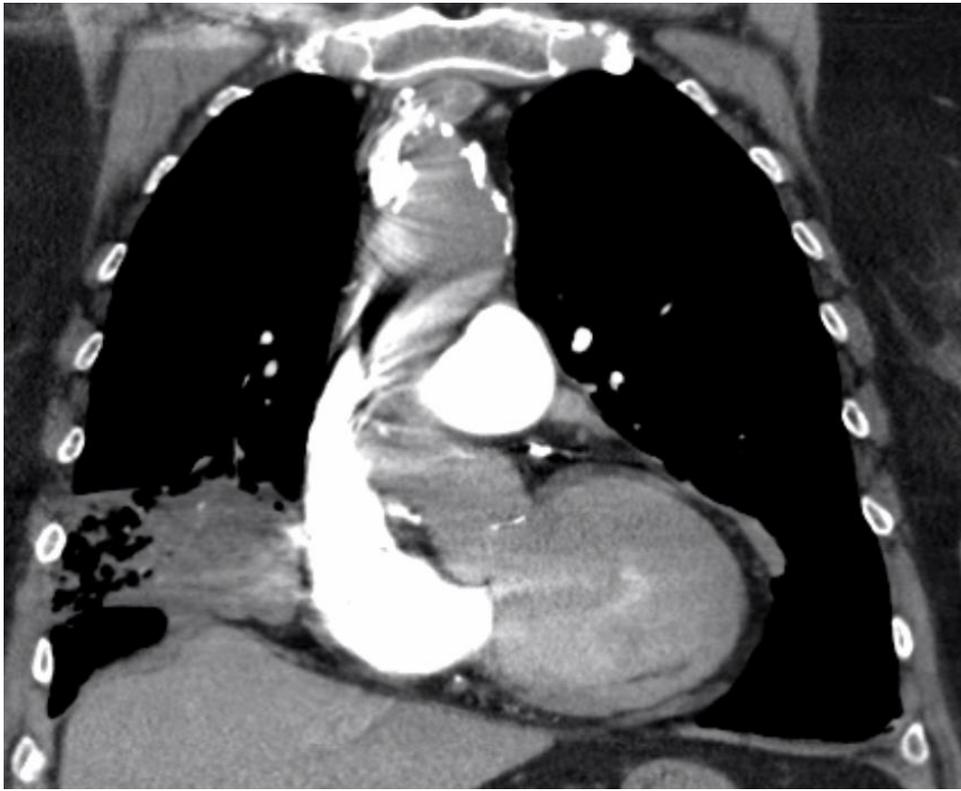
Un peu d'histo-pathologie

- ▶ Le cerveau est constitué de deux milieux principaux:
- ▶ - le **parenchyme**, à cellularité dense et qui contient des types cellulaires qui n'existent pas ailleurs dans le corps (astrocytes, microglie, oligodendrocytes, neurones). Milieu riche en O₂ et en métabolites.
- ▶ -les **leptoméninges remplies de LCR**. Milieu plutôt hypoxique et avec de faibles concentrations de micronutriments.
- ▶ + milieu épidural pour la colonne.
- ▶ On considère que le cerveau est un sanctuaire protégé par la **barrière hémato-encéphalique** mais il y a tout de même des cellules immunitaires et tumorales qui passent par voie hémato-gènes. C'est aussi un problème pour atteindre des doses thérapeutiques dans le cerveau avec les traitements systémiques.

Pronostic des métastases cérébrales

- ▶ Sans traitement: 1 mois
 - ▶ Corticoïdes: 2 mois
 - ▶ Radiothérapie du cerveau entier: 3-6 mois
 - ▶ Métastase unique, maladie extracrâniale contrôlée et traitée par chirurgie+ radiothérapie: 10-12 mois
 - ▶ Carcinomatose lepto-méningée traitée: moins de 6 mois.
-
- ▶ **Tout cela vraiment dépend beaucoup du cancer primitif et des possibilités de traitements.**

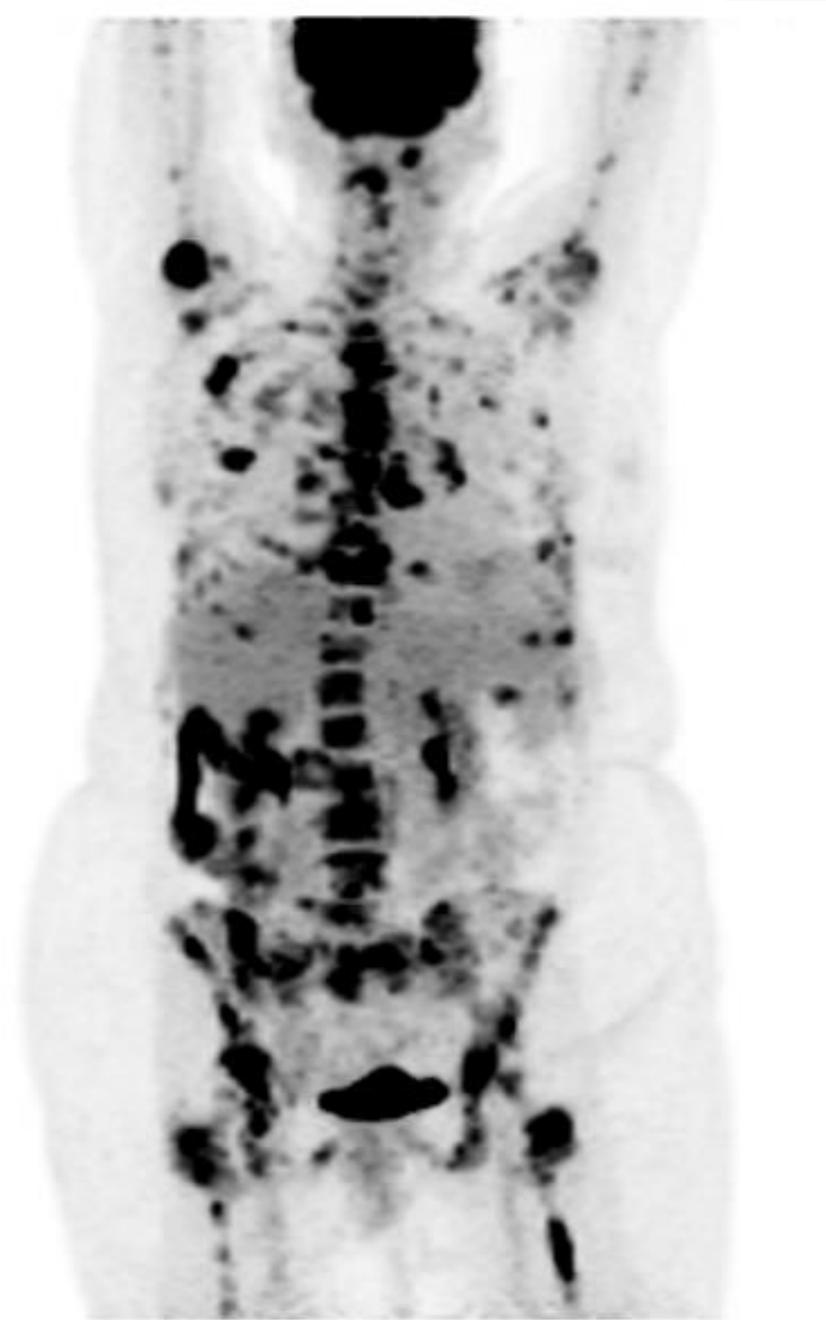
- 
- ▶ Comment avancer pour établir un diagnostic ?
 - ▶ Quels sont les diagnostics les plus probables ?

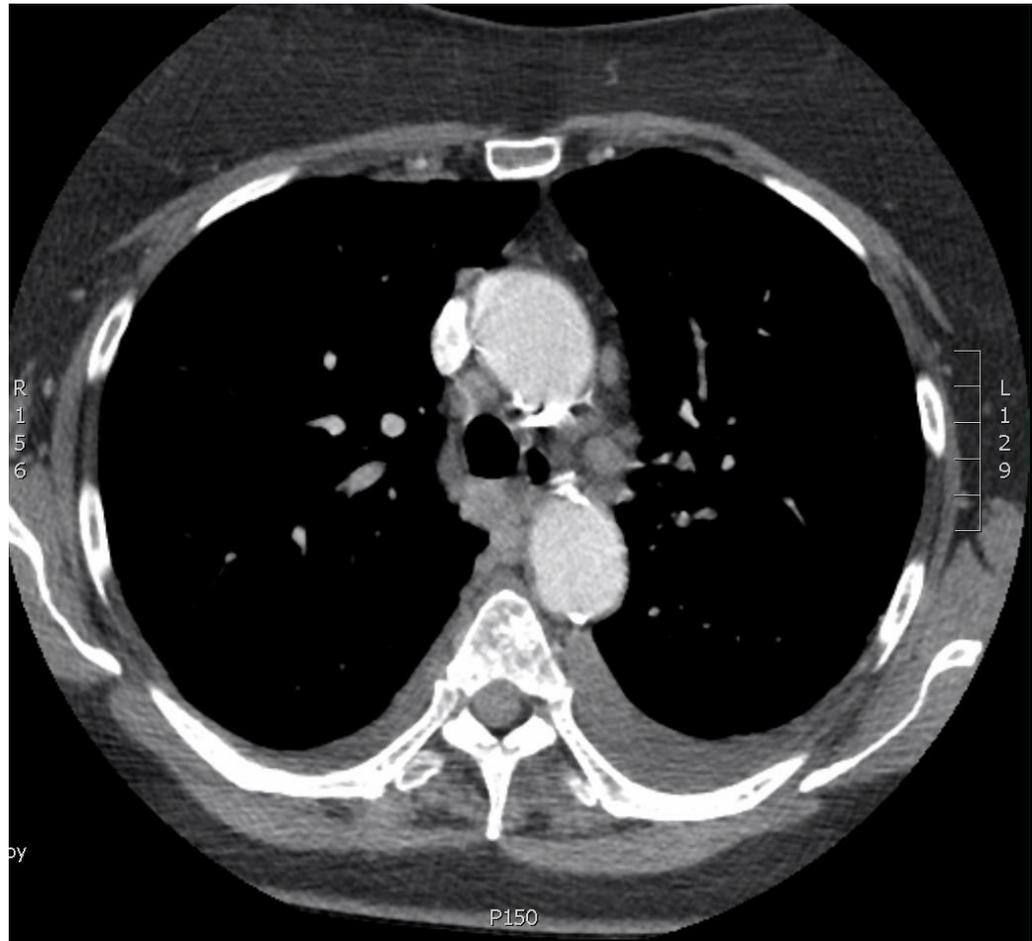


Il faut se mettre en chasse du primitif: faire un examen clinique+++

Scanner TAP

+/- TEP (2^{ème} intention)

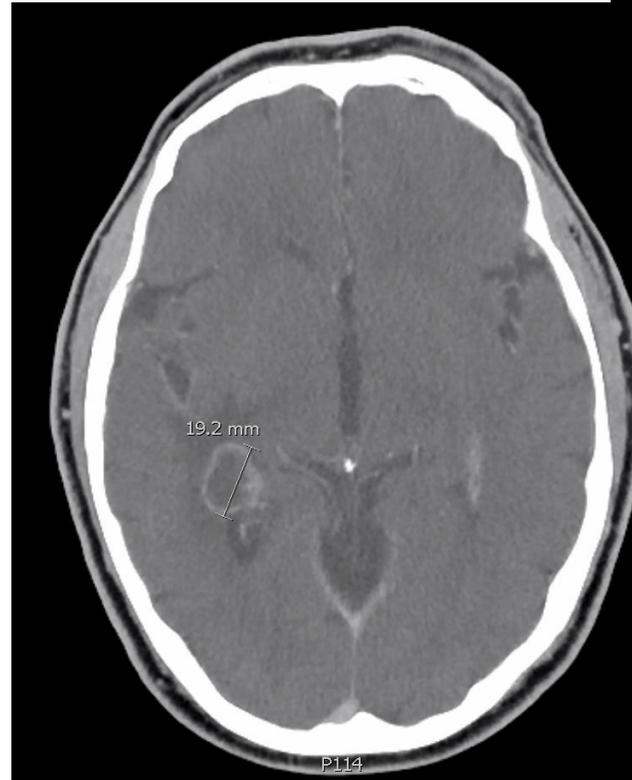
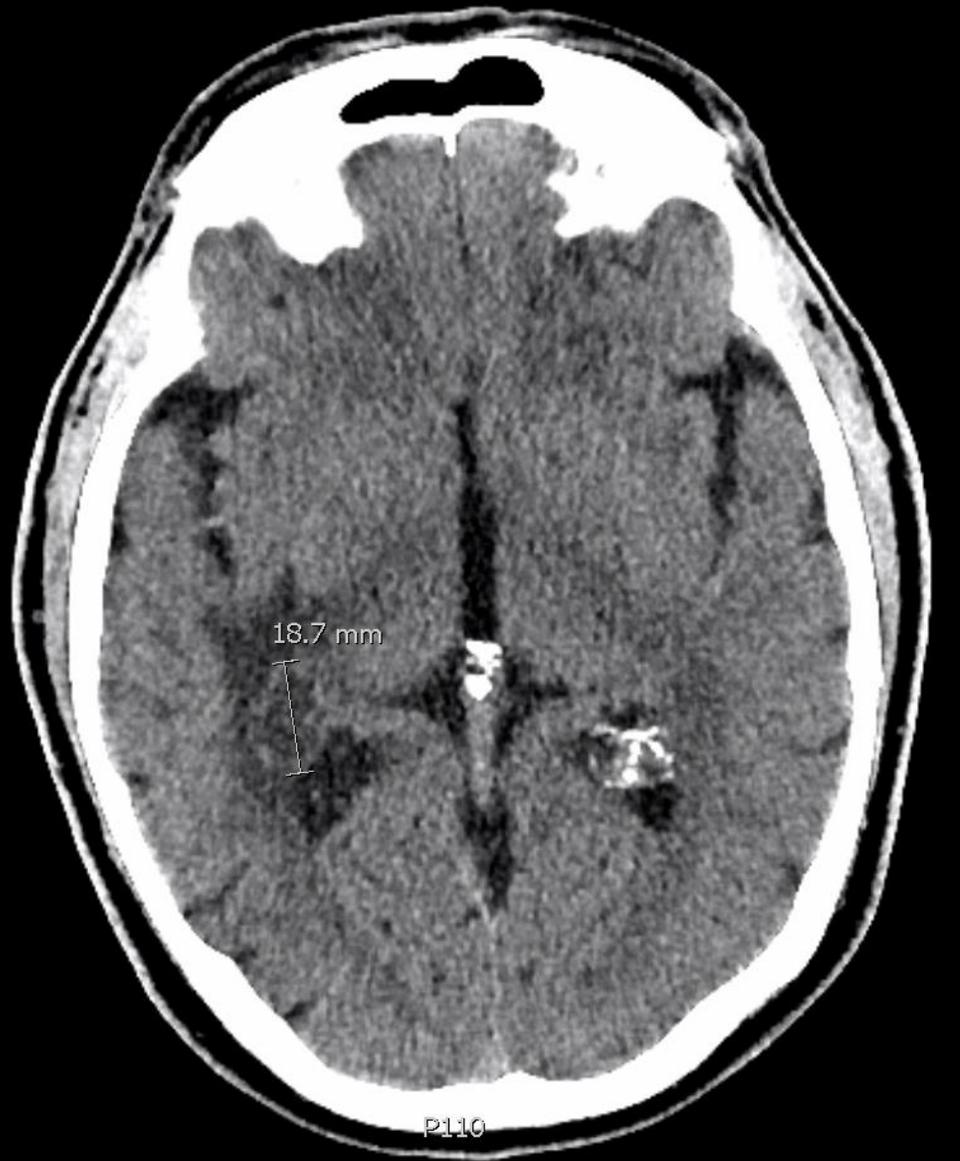




TDM coupé...

Ne pas négliger l'examen clinique





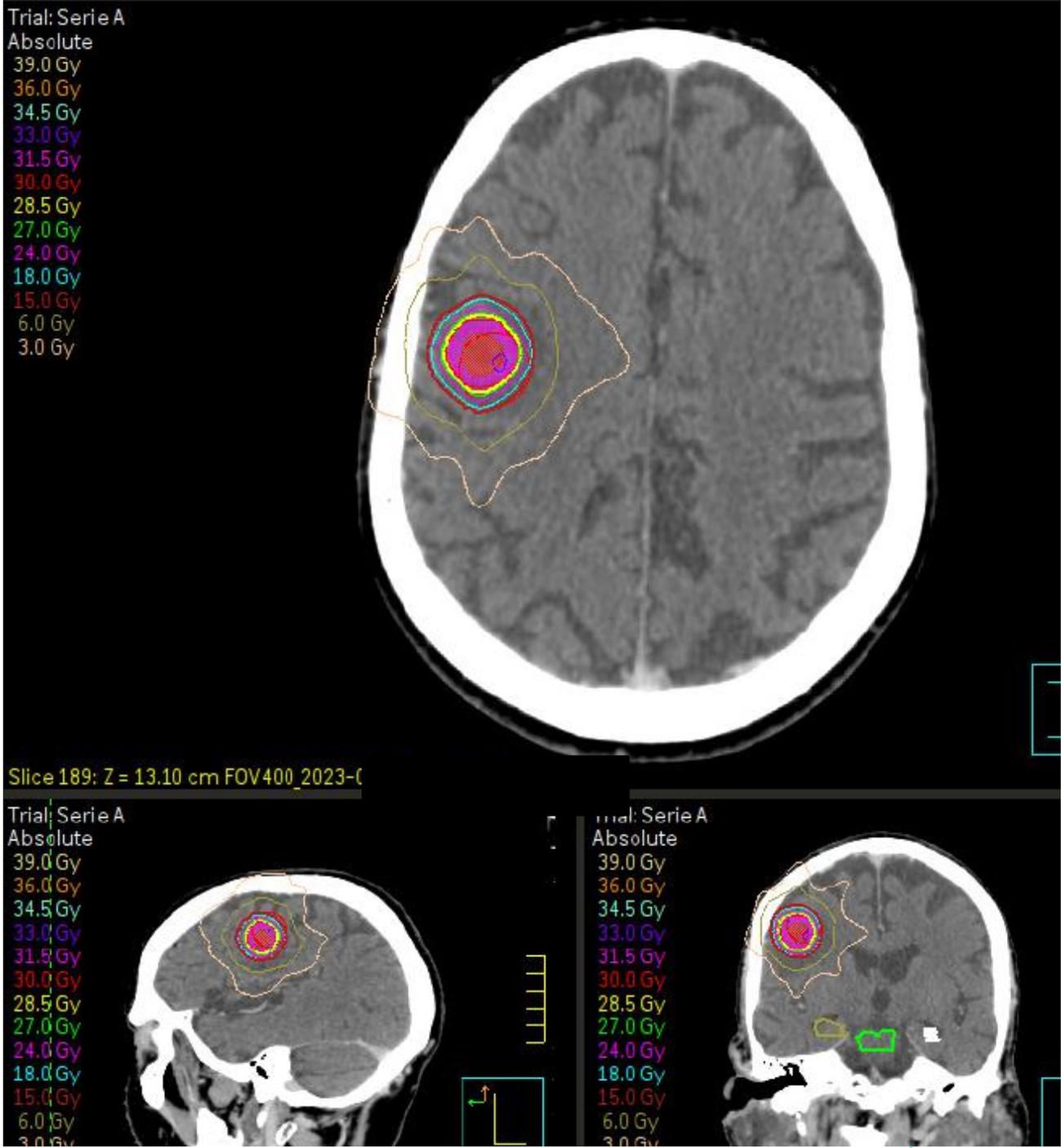
TDM C- versus TDM C+

Preuve histologique.



On décide de traiter Mme Clintiswood par radiothérapie stéréotaxique.

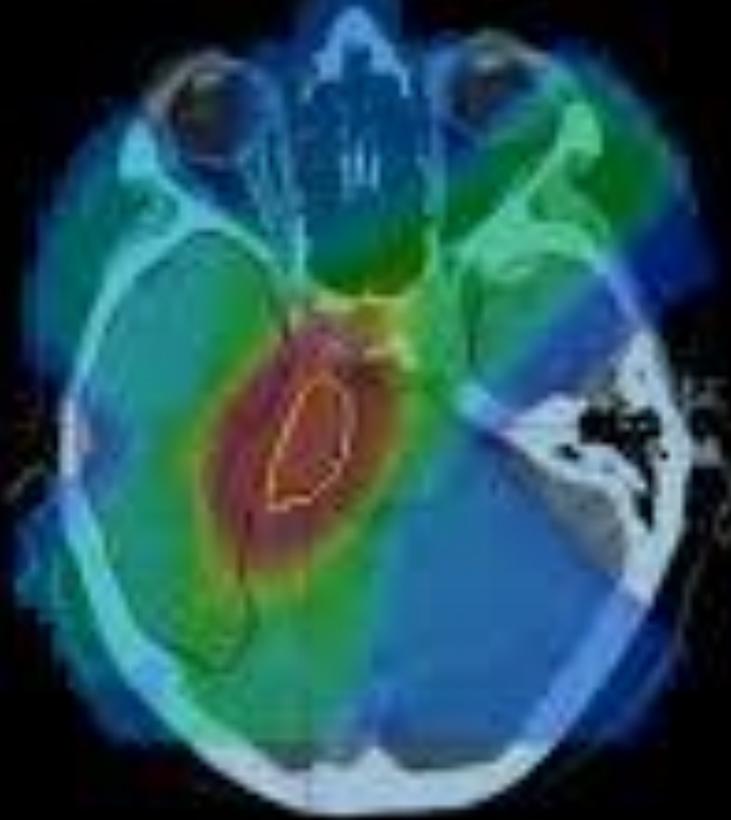
Marge entre 1 et 3mm selon précision des appareils.



3 séances



2D

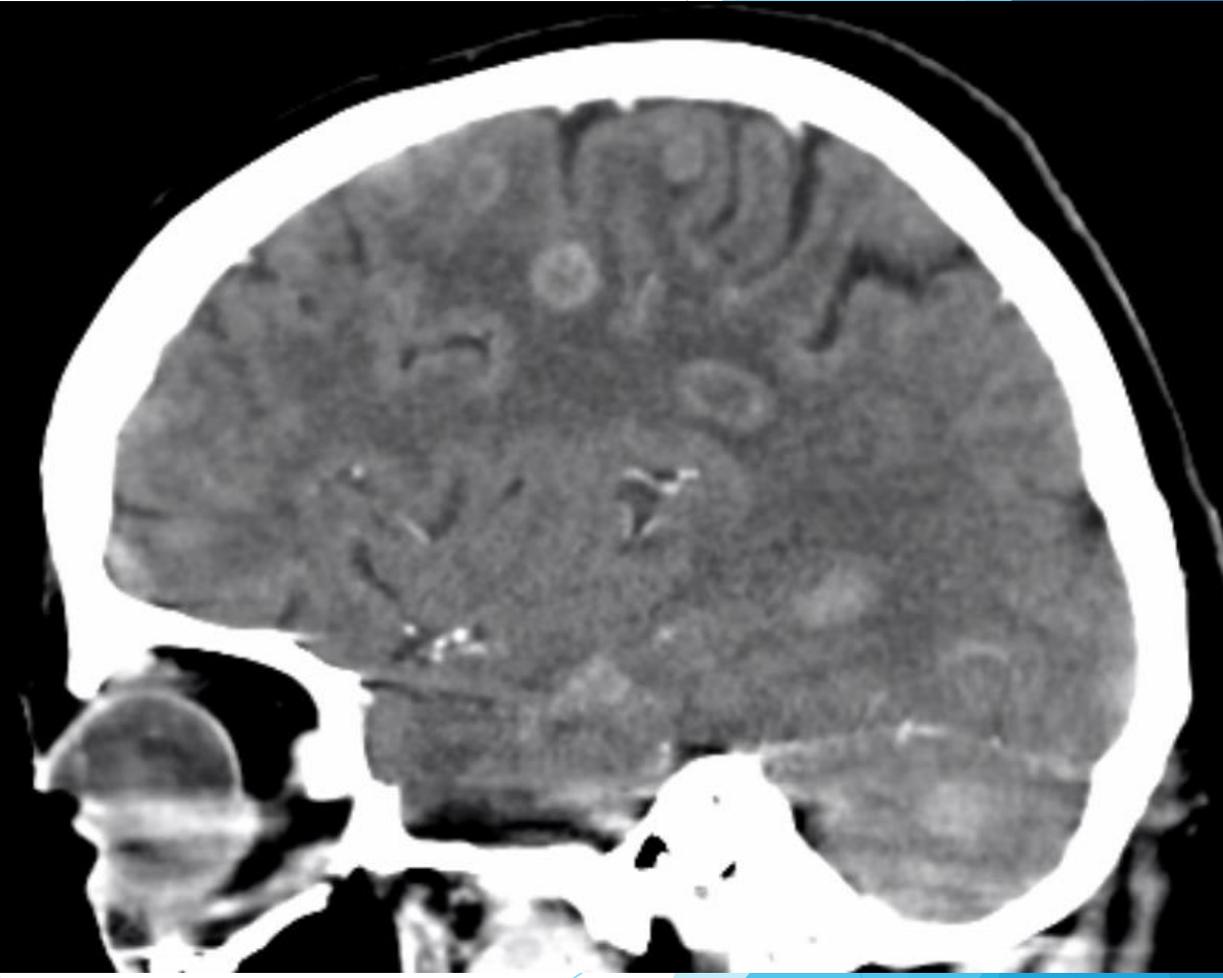
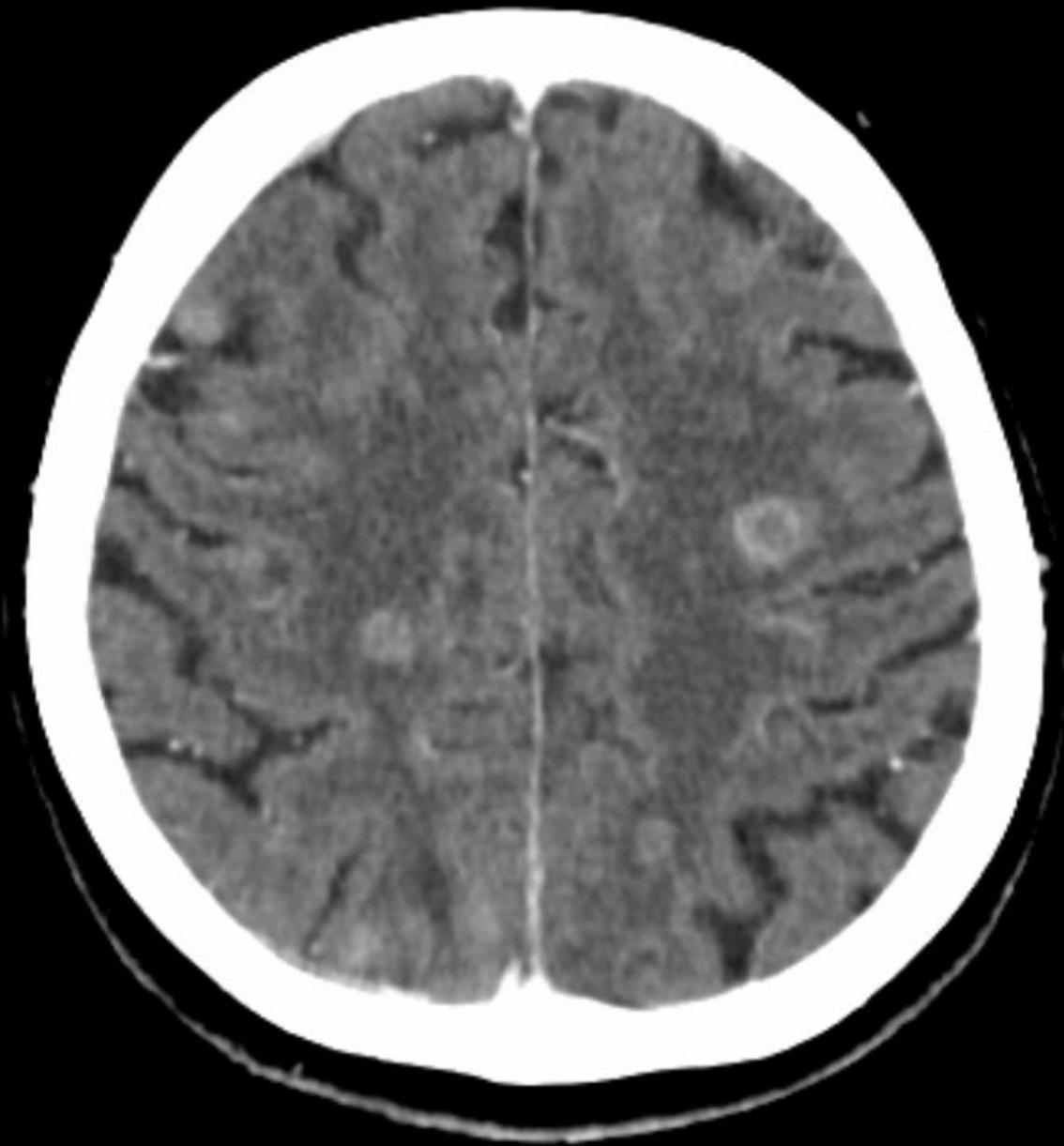


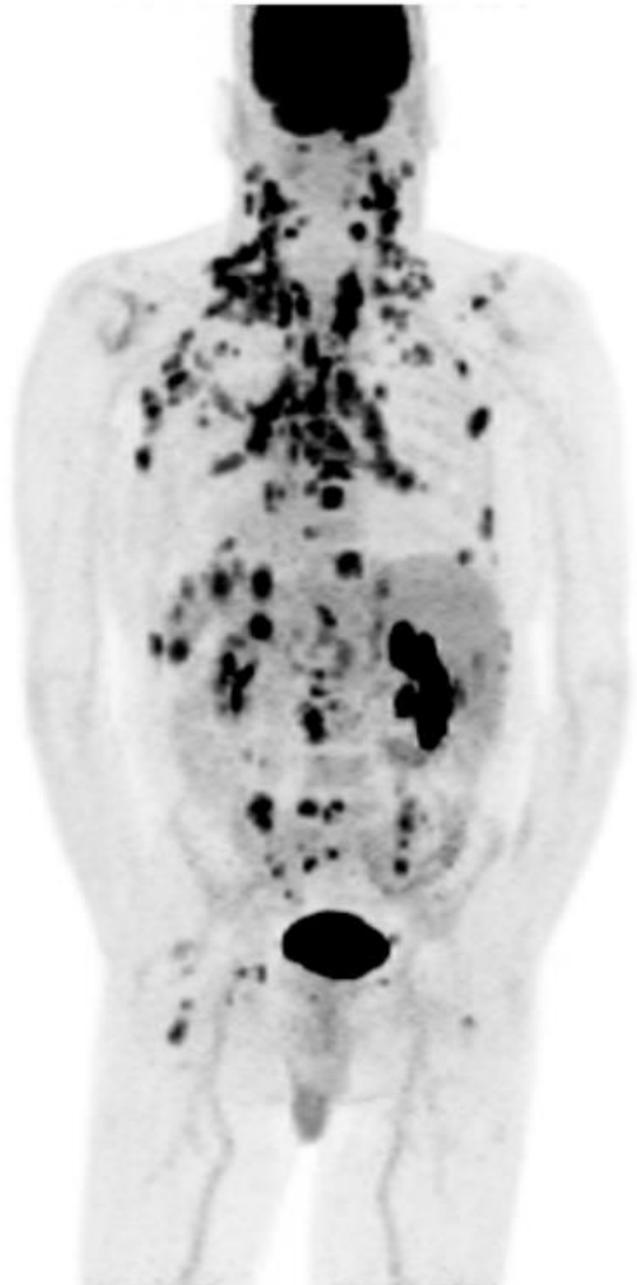
3D



IMRT

Anciennes Techniques



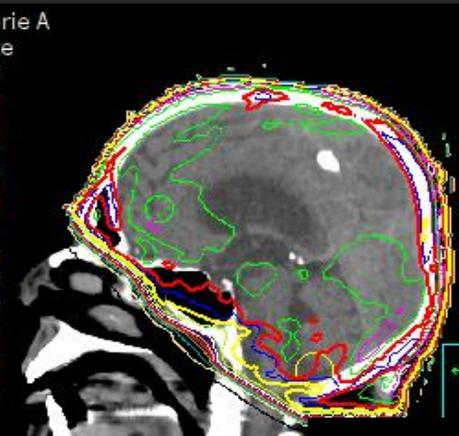


Trial: Serie A
Absolute
22.4 Gy
22.0 Gy
21.4 Gy
21.0 Gy
20.6 Gy
20.0 Gy
19.6 Gy
19.0 Gy
18.0 Gy
16.0 Gy
14.0 Gy
12.0 Gy
10.0 Gy
8.0 Gy
6.0 Gy
4.0 Gy



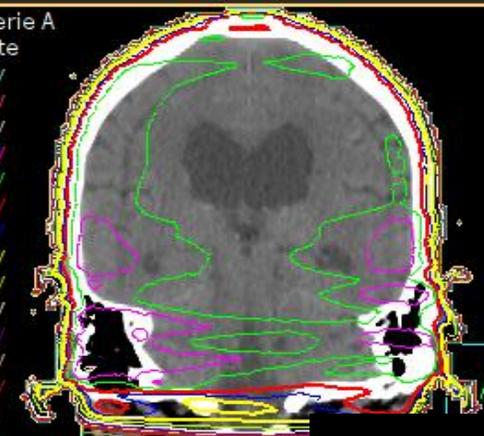
Slice 108: Z = 19.65 cm CT_enceph

Trial: Serie A
Absolute
22.4 Gy
22.0 Gy
21.4 Gy
21.0 Gy
20.6 Gy
20.0 Gy
19.6 Gy
19.0 Gy
18.0 Gy
16.0 Gy
14.0 Gy
12.0 Gy
10.0 Gy
8.0 Gy
6.0 Gy
4.0 Gy



Slice 256: X = -0.08 cm CT_enceph

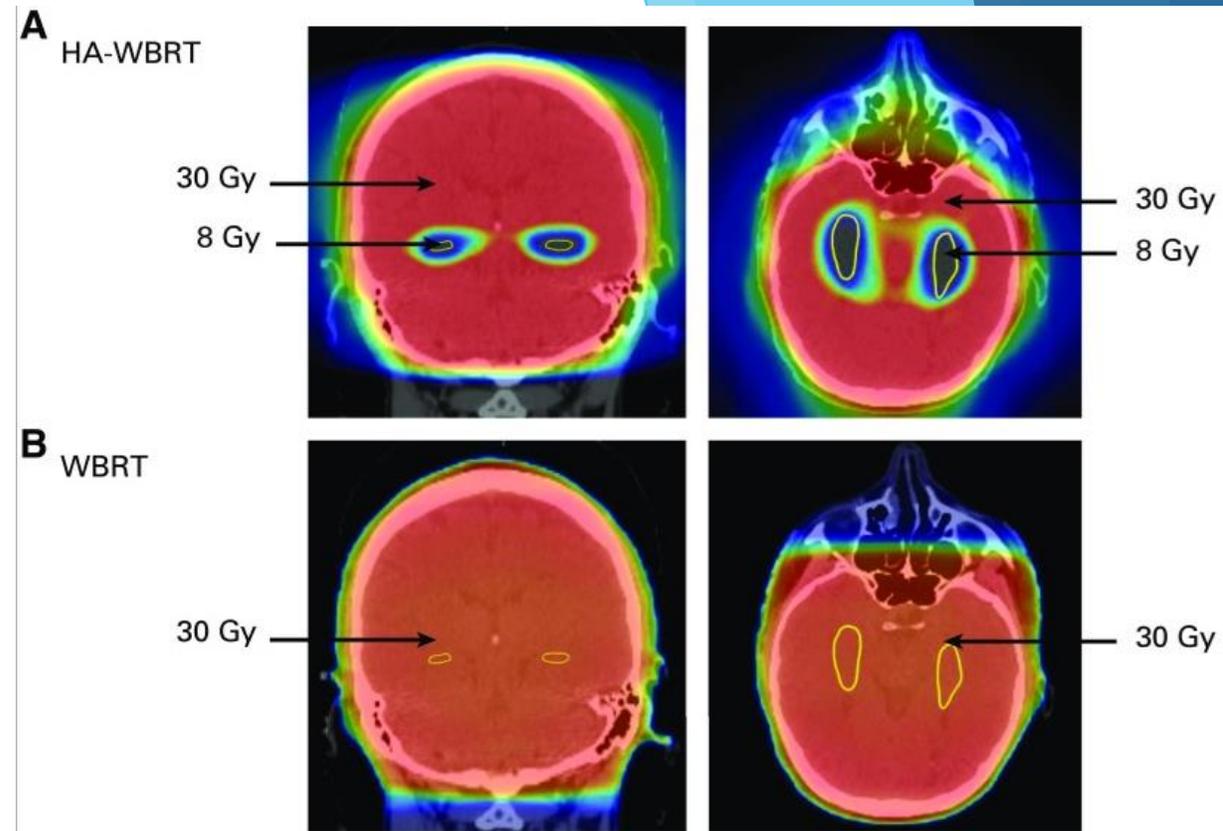
Trial: Serie A
Absolute
22.4 Gy
22.0 Gy
21.4 Gy
21.0 Gy
20.6 Gy
20.0 Gy
19.6 Gy
19.0 Gy
18.0 Gy
16.0 Gy
14.0 Gy
12.0 Gy
10.0 Gy
8.0 Gy
6.0 Gy
4.0 Gy



Slice 256: Y = -4.35 cm CT_enceph

Technique d'épargne des hippocampes

- ▶ À condition que les métastases soient loin des hippocampes,
- ▶ Moins de toxicité neurocognitive à long terme (en association avec la mémantine). Dans l'étude, la survie globale était entre 6 et 7 mois sans différence significative.
- ▶ Donc on exclut les patients dont la durée de vie estimée est à moins de 3 mois et les atteintes très diffuses.
- ▶ A condition d'avoir une IRM (on ne voit pas assez bien les hippocampes sur TDM et il faut être sûr de la localisation des métastases).



Trial: Serie A

Absolute

22.4 Gy

22.0 Gy

21.0 Gy

20.0 Gy

19.0 Gy

18.0 Gy

16.0 Gy

14.0 Gy

12.0 Gy

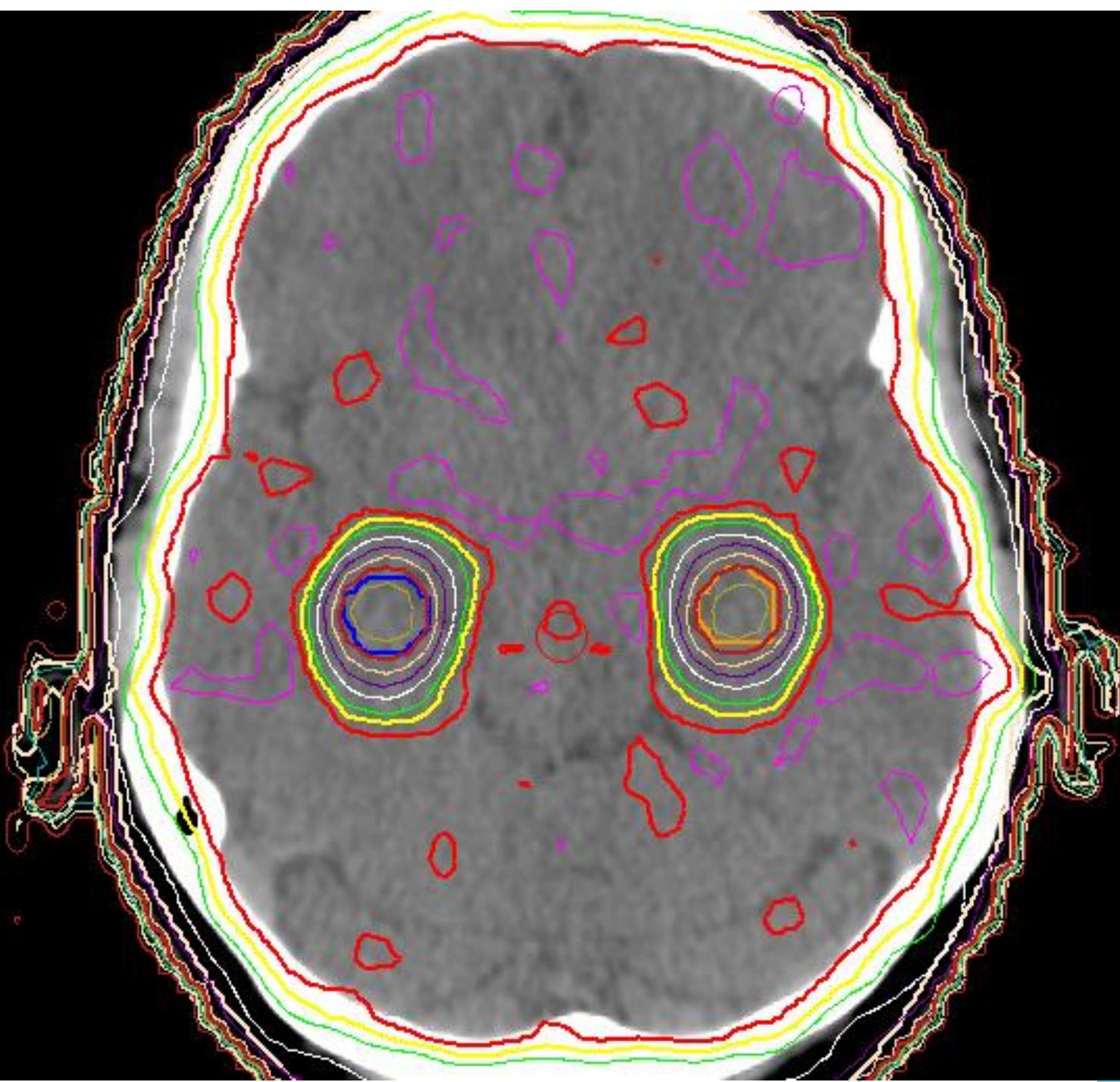
10.0 Gy

8.0 Gy

6.0 Gy

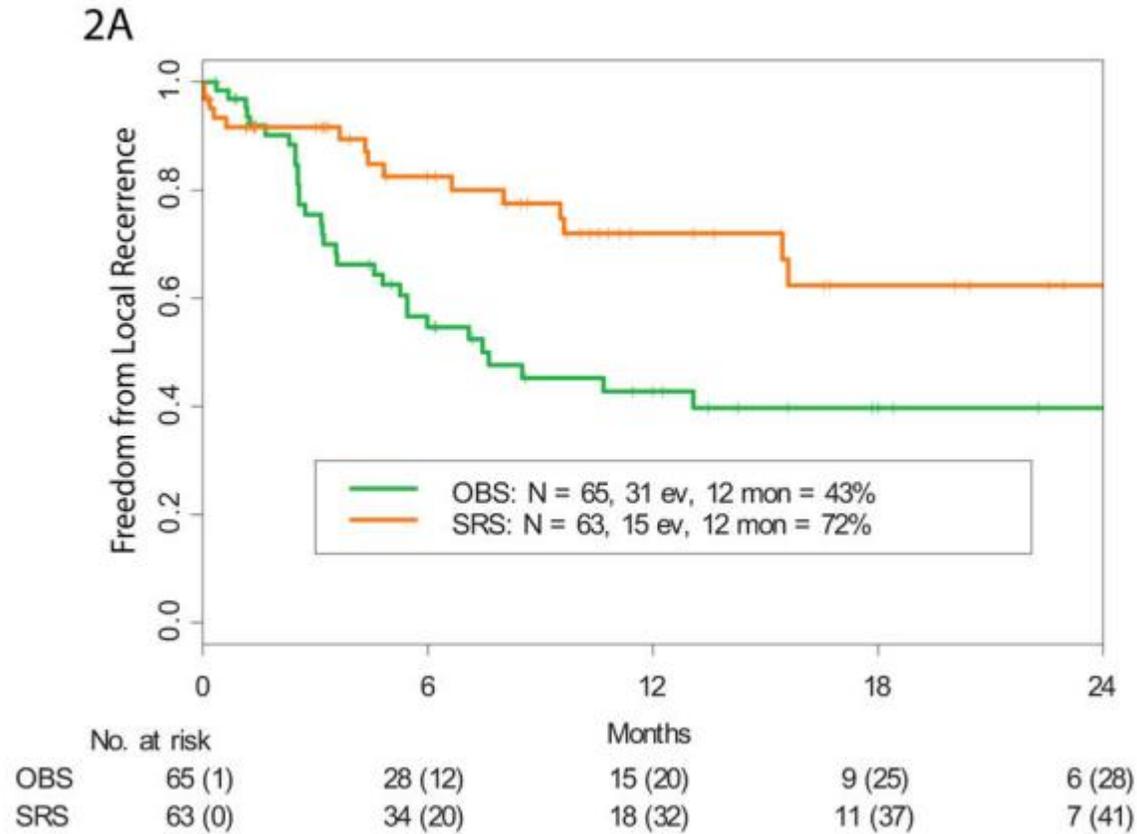
4.0 Gy

2.0 Gy



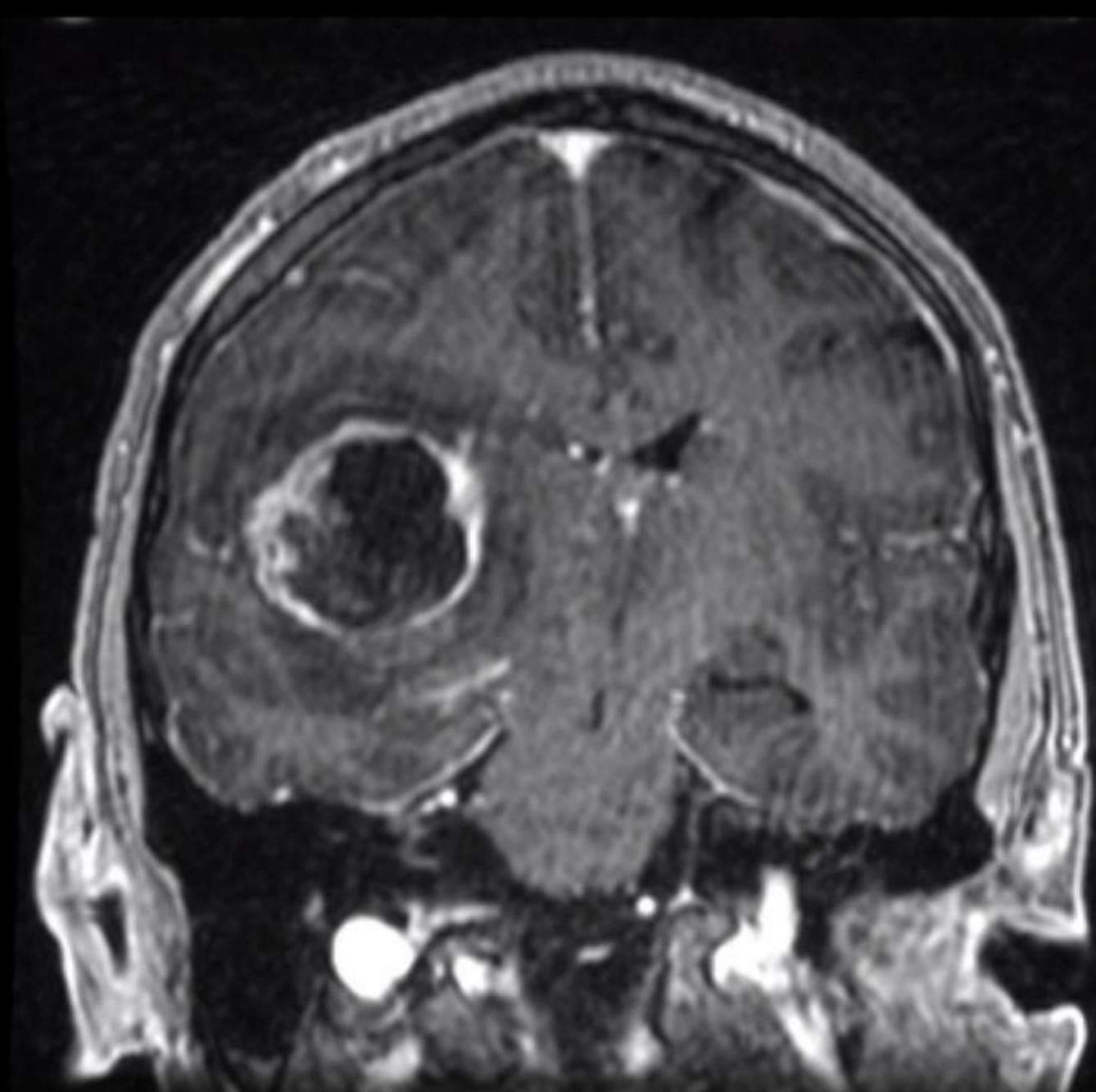
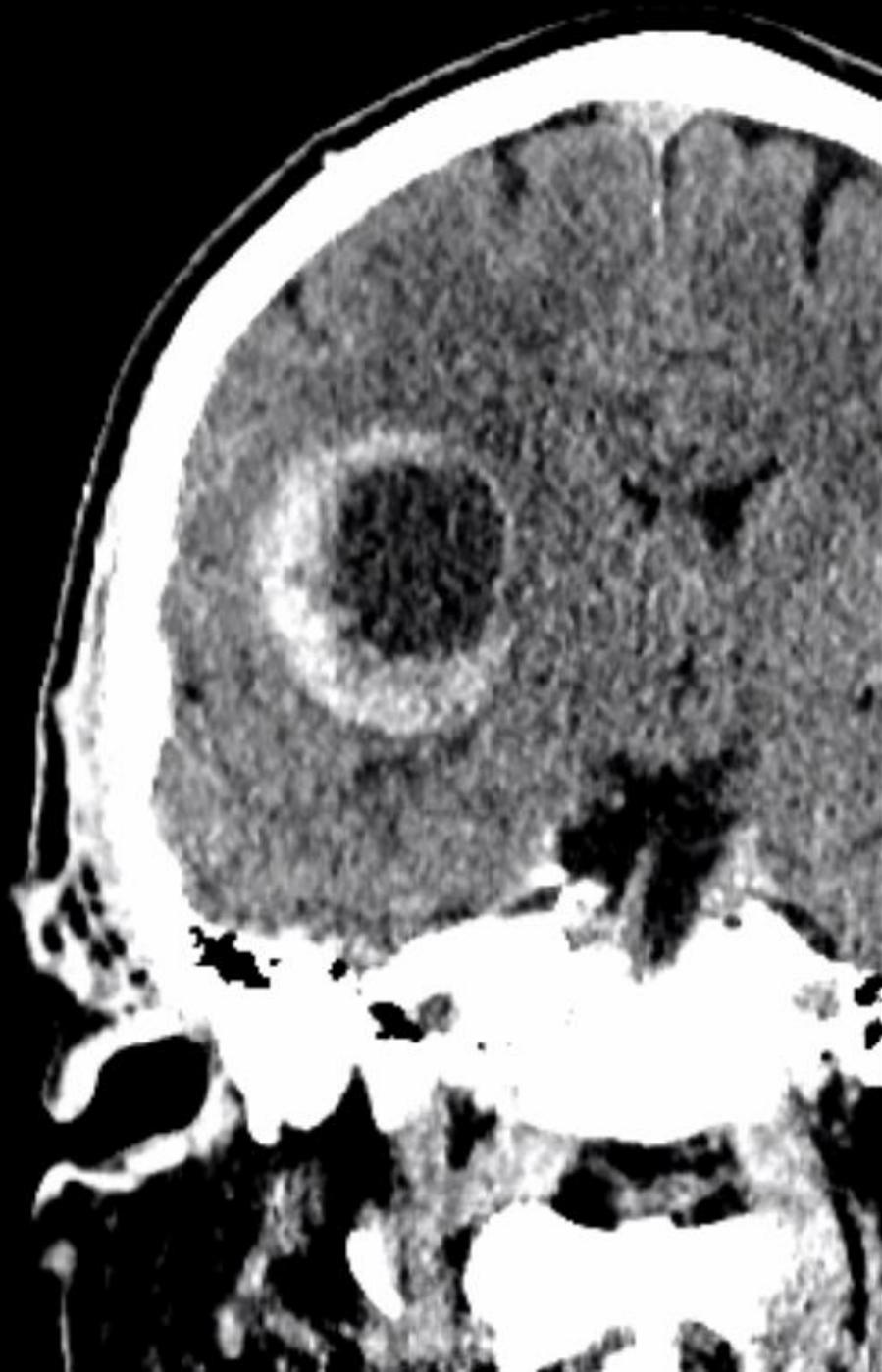
Opérer les métastases

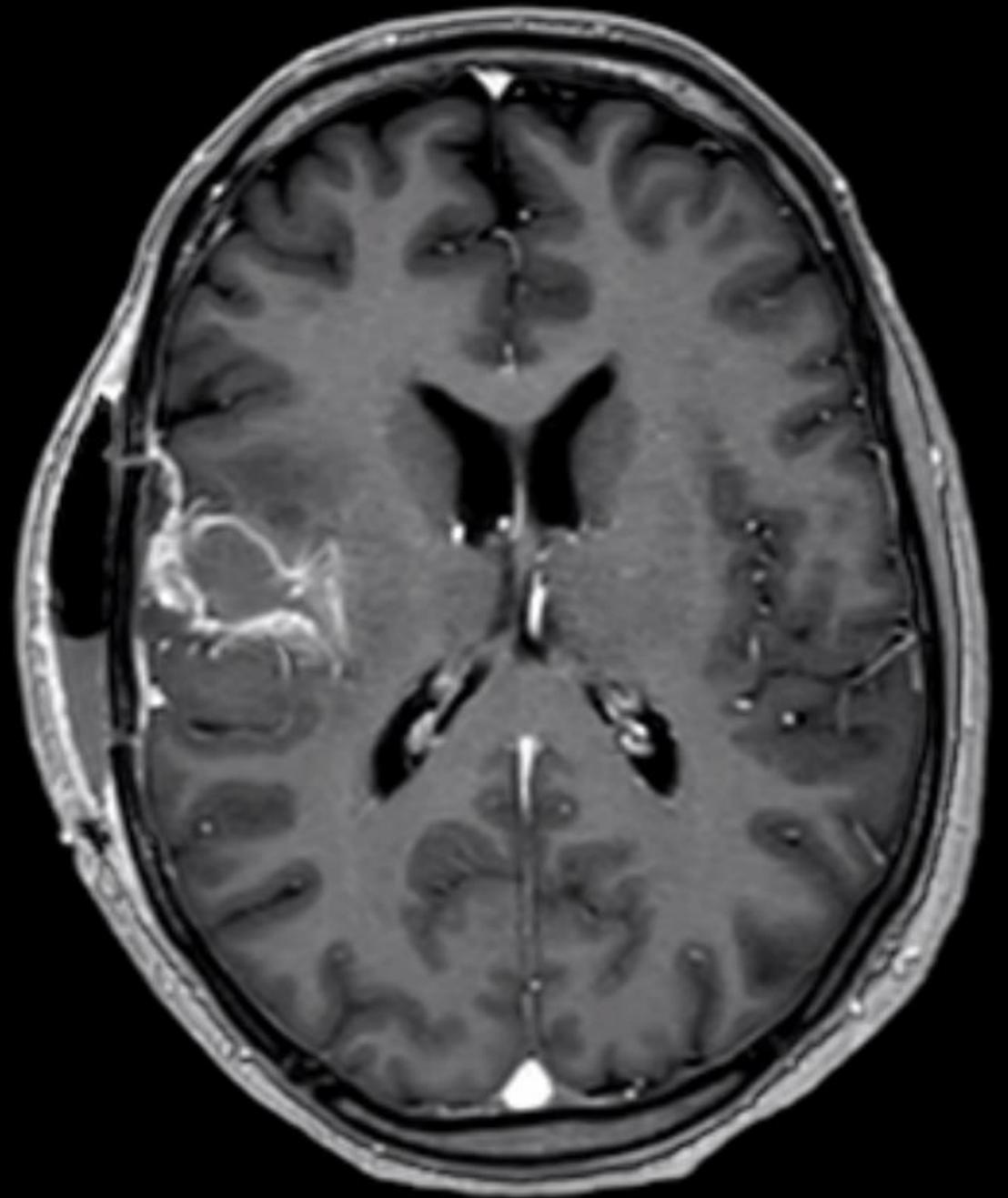
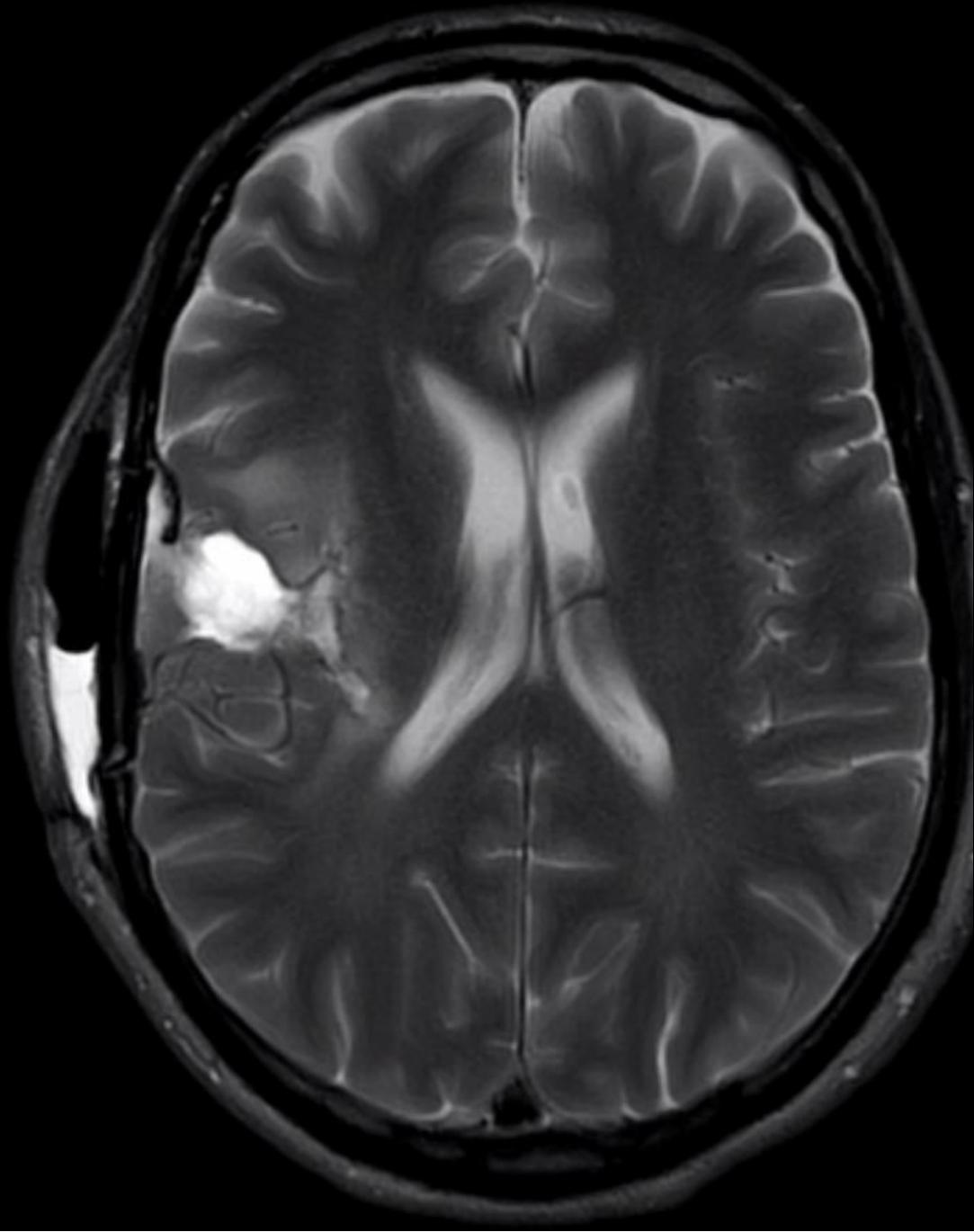
- ▶ Pour soulager les symptômes rapidement
- ▶ En cas de métastase unique avec maladie limitée
- ▶ Pour avoir un diagnostic histologique



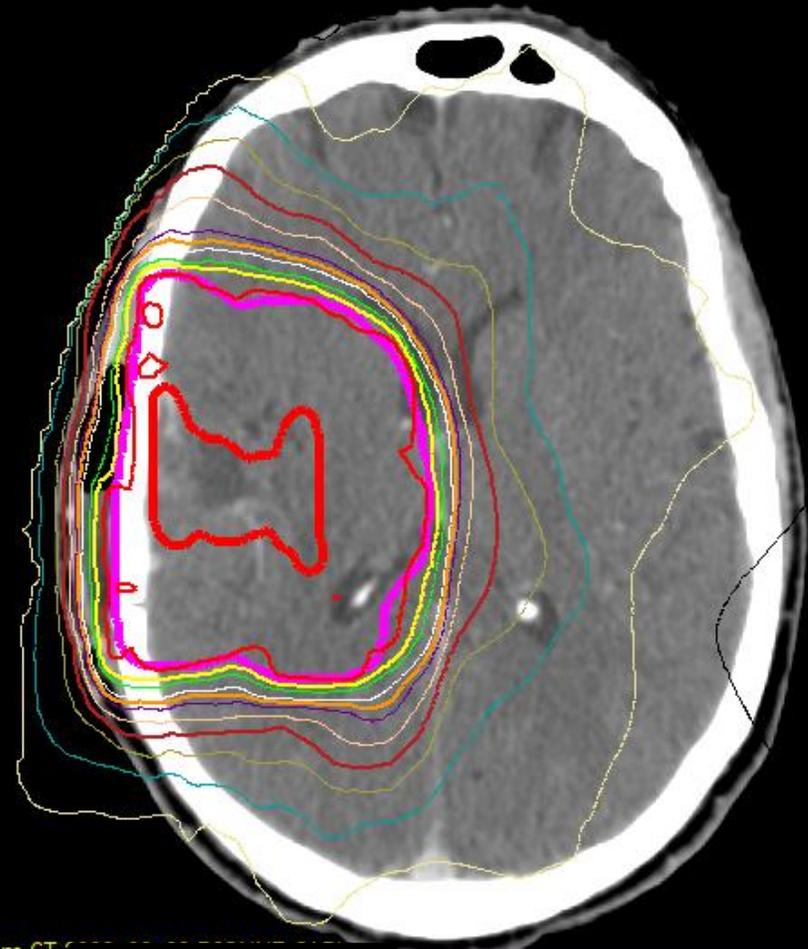
- ▶ Étude du Lancet Oncology de 2017 qui montre qu'il vaut mieux, pour des métastases en nombre limité (1-3) et opérées, irradier avec SRS qu'irradier le cerveau en entier: moins de récurrences locales comparé à l'observation seule.
- ▶ Cette étude montre également que les petites lésions récidivent significativement moins que les grosses.

- ▶ D'autres études montreront que l'utilisation de la stéréotaxie de la cavité chirurgicale donne des résultats comparables en terme de survie globale et de contrôles local et à distance à la radiothérapie du cerveau entier. Pour moins de toxicité sur les fonctions supérieures au prix d'un risque accru de radionécrose.
- ▶ La comparaison SRS seule versus chirurgie + SRS est moins claire selon les études. Il n'y a pas systématiquement de différence en terme de survie globale selon les études (Krist et al. Neurooncol adv 2022). Le contrôle local semble supérieur quand on résèque la lésion en premier (Prabhu et al, Red Journal 2017). Le risque de radionécrose est aussi plus élevé en post-opératoire.
- ▶ On peut aussi combiner SRS et RT du cerveau en totalité....





Trial: SERIE A
Absolute
67.2 Gy
66.0 Gy
63.0 Gy
60.0 Gy
57.0 Gy
54.0 Gy
48.0 Gy
45.0 Gy
42.0 Gy
36.0 Gy
30.0 Gy
24.0 Gy
18.0 Gy
12.0 Gy

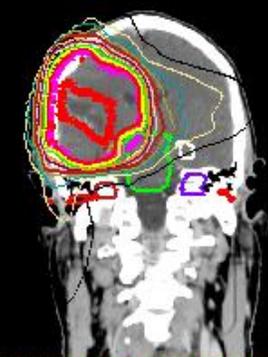


Slice 136: Z = 18.75 cm CT

Trial: SERIE A
Absolute
67.2 Gy
66.0 Gy
63.0 Gy
60.0 Gy
57.0 Gy
54.0 Gy
48.0 Gy
45.0 Gy
42.0 Gy
36.0 Gy
30.0 Gy
24.0 Gy
18.0 Gy
12.0 Gy



Trial: SERIE A
Absolute
67.2 Gy
66.0 Gy
63.0 Gy
60.0 Gy
57.0 Gy
54.0 Gy
48.0 Gy
45.0 Gy
42.0 Gy
36.0 Gy
30.0 Gy
24.0 Gy
18.0 Gy
12.0 Gy

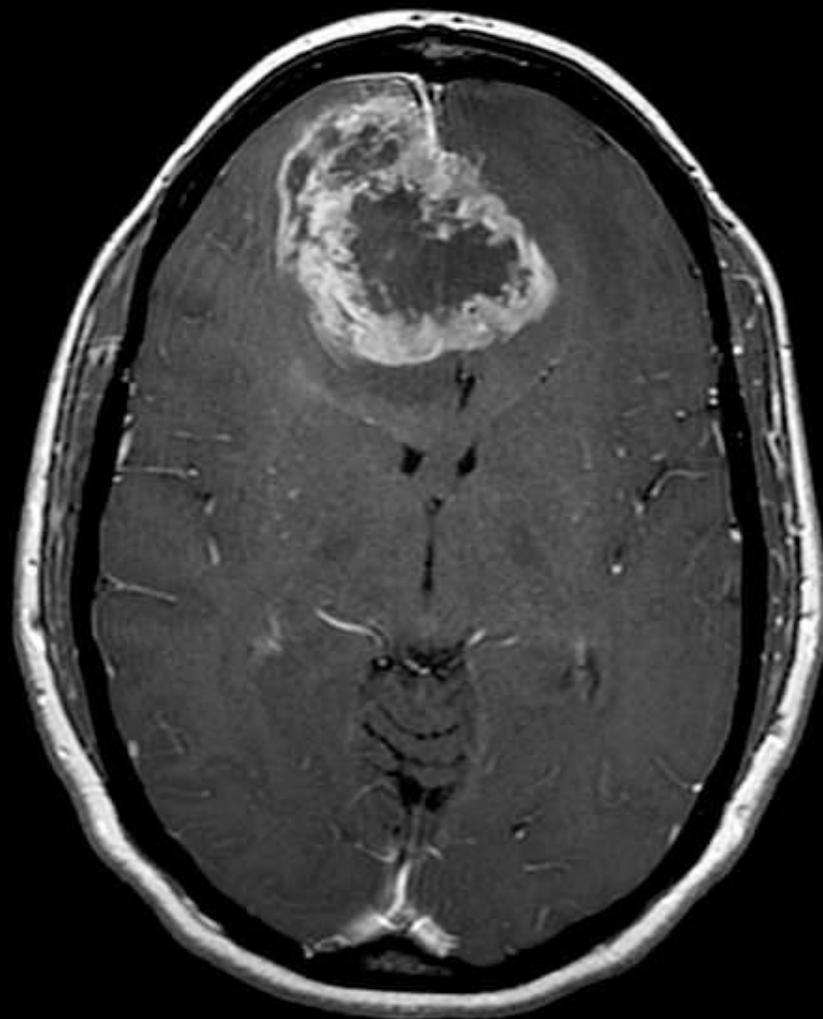


Irradiation prophylactique (cancer à petites cellules du poumon)

- ▶ Très haut risque de développer des métastases du cerveau qui sont associées à une augmentation de la morbi/mortalité.
- ▶ On commence à proposer de l'irradiation prophylactique (25 Gy en 10 f) dans les années 70.
- ▶ Elle diminue l'incidence des métastases mais diminue aussi la QdV par toxicité neurocognitive.
- ▶ On utilise depuis quelques années une stratégie de surveillance active avec des IRM/3mois pour retarder l'irradiation. Cela fut appuyé par des études montrant que la prophylaxie n'améliorait pas la survie globale des patient par rapport à la surveillance active. On en discute avec les patients.

Les tumeurs primitives du SNC

- ▶ Le **gliome** est le type le plus courant de tumeur primitive du cerveau chez l'adulte.
- ▶ Il existe différents types de gliome, dont l'astrocytome, l'oligodendrogliome et l'épendymome.
- ▶ Les tumeurs neuronales et glioneuronales (par ex: neurocytomes)
- ▶ Les tumeurs embryonnaires (par ex: médulloblastomes)
- ▶ Tumeurs des plexus choroïdes, tumeurs de la région pinéale
- ▶ Méningiomes
- ▶ Hémangiopéricytome
- ▶ Tumeurs des nerfs crâniens et paraspinaux (Schwannomes, neurofibromes...)
- ▶ Tumeurs germinales
- ▶ Lymphomes primitifs de SNC





Type de tumeur	Âge	Survie relative après 5 ans	Survie médiane
Astrocytome pilocytique (grade 1)		supérieure à 90 %	
Astrocytome diffus (grade 2)	20 à 44	57 %	5 à 7 ans
	45 à 54	37 %	
	55 à 64	10 %	
Astrocytome anaplasique (grade 3)	20 à 44	48 %	2 à 3 ans
	45 à 54	25 %	
	55 à 64	5 %	
Glioblastome multiforme (grade 4)	20 à 44	14 %	12 à 14 mois
	45 à 54	4 %	
	55 à 64	1 %	

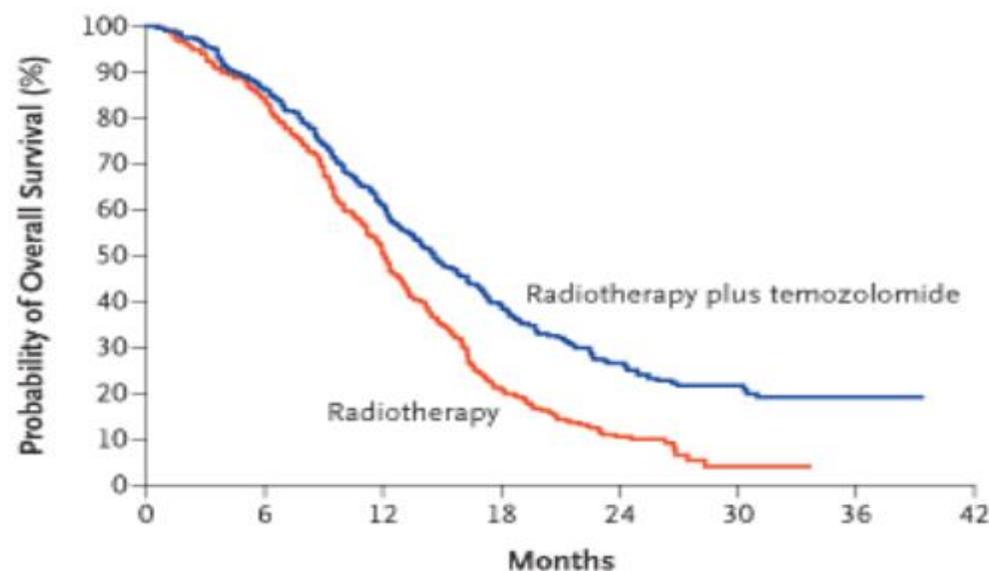
Glioblastome

- ▶ La tumeur primitive du cerveau la plus fréquente chez l'adulte.
- ▶ Incidence 3 à 4 cas pour 100 000
- ▶ Âge médian 64 ans
- ▶ Sex Ratio 1,5
- ▶ Facteurs de risque:

- ▶ **Analyses génétiques+++** Méthylation du gène MGMT (meilleur pronostic et prédictif d'une meilleure réponse au TMZ), Mutation de IDH1(meilleur pronostic, plutôt 2 ans de survie), Variants EGFR (moins bon pronostic), Mutations BRAF, ATRX...

- ▶ Le traitement des glioblastomes repose sur:
- ▶ -exérèse chirurgicale la plus complète possible. Il faudra au moins une biopsie chirurgicale si la résection n'est pas possible.
- ▶ Radiothérapie: elle améliore la survie globale par rapport à l'observation ou à la chimiothérapie seule. Selon le Schéma Stupp, le standard est 60 Gy en 30 fractions sur la cavité chirurgicale/tumeur et des marges d'environ 2 cm autour...
- ▶ Chimiothérapie

EORTC/NCIC Phase III Trial of Concomitant Temozolomide (TMZ) and RT Followed by Adjuvant TMZ



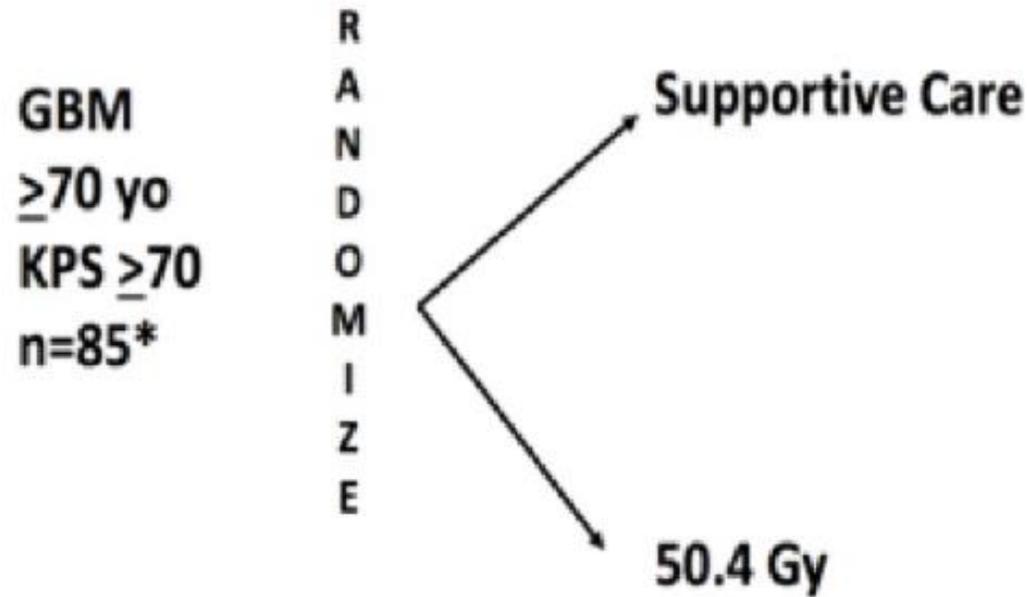
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Radiotherapy	286	240	144	59	23	2	0
Radiotherapy plus temozolomide	287	246	174	109	57	27	4

Stupp R, et al. *N Engl J Med.* 2005;352:987-96.

Table 1.2 : Stupp Trial Results, Including 2009 Update (All Differences Are Statistically Significant)

	MS	2-Yr PFS	2-Yr OS	5-Yr OS
RT	12.1 mos	1.8%	10.9%	1.9%
RT + TMZ	14.6 mos	11.2%	27.2%	9.8%

GBM Treatment in the Elderly: RT vs Best Supportive Care



	Control	RT	P-value
Median OS	3.9 mo	6.7 mo	0.002

Nordic Brain Tumor Study Group: Phase III Randomized Study

342 GBM pts \geq 60 yrs

A) 60 Gy in 30 fx RT (MS 6 mths)

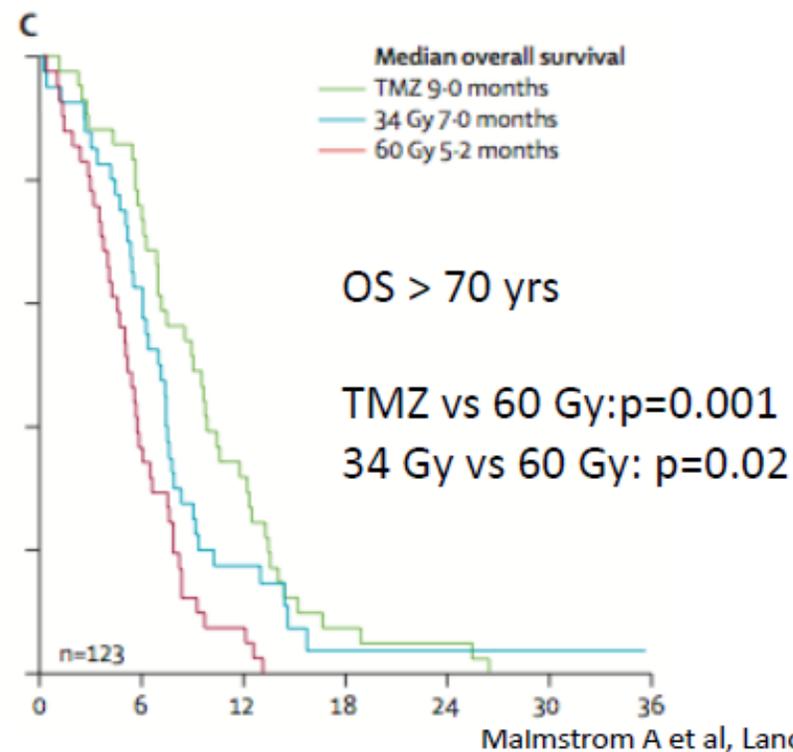
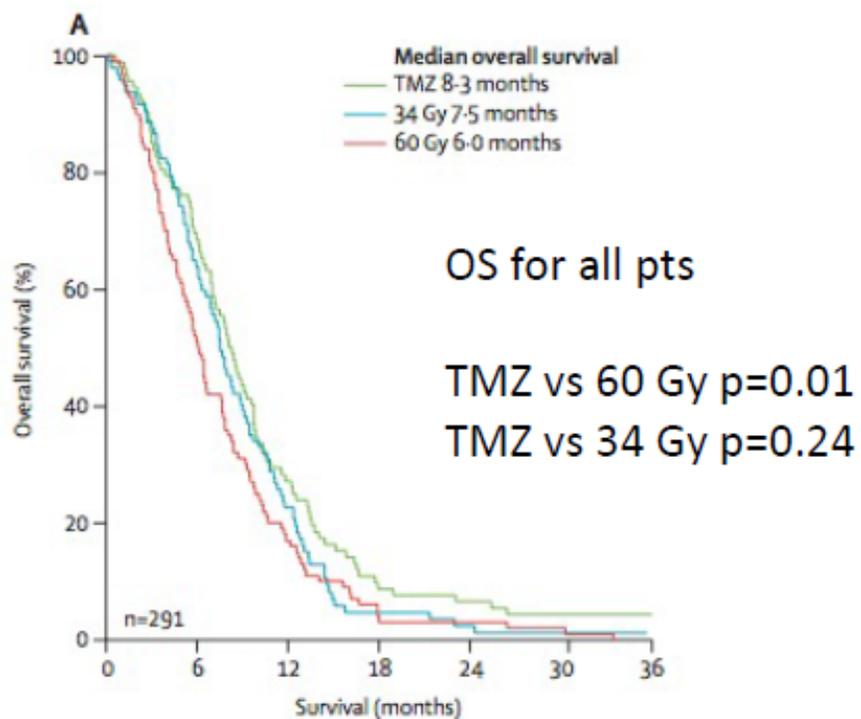
B) 34 Gy in 10 fx RT (7.5 mths)

C) TMZ alone (8.3 mths)

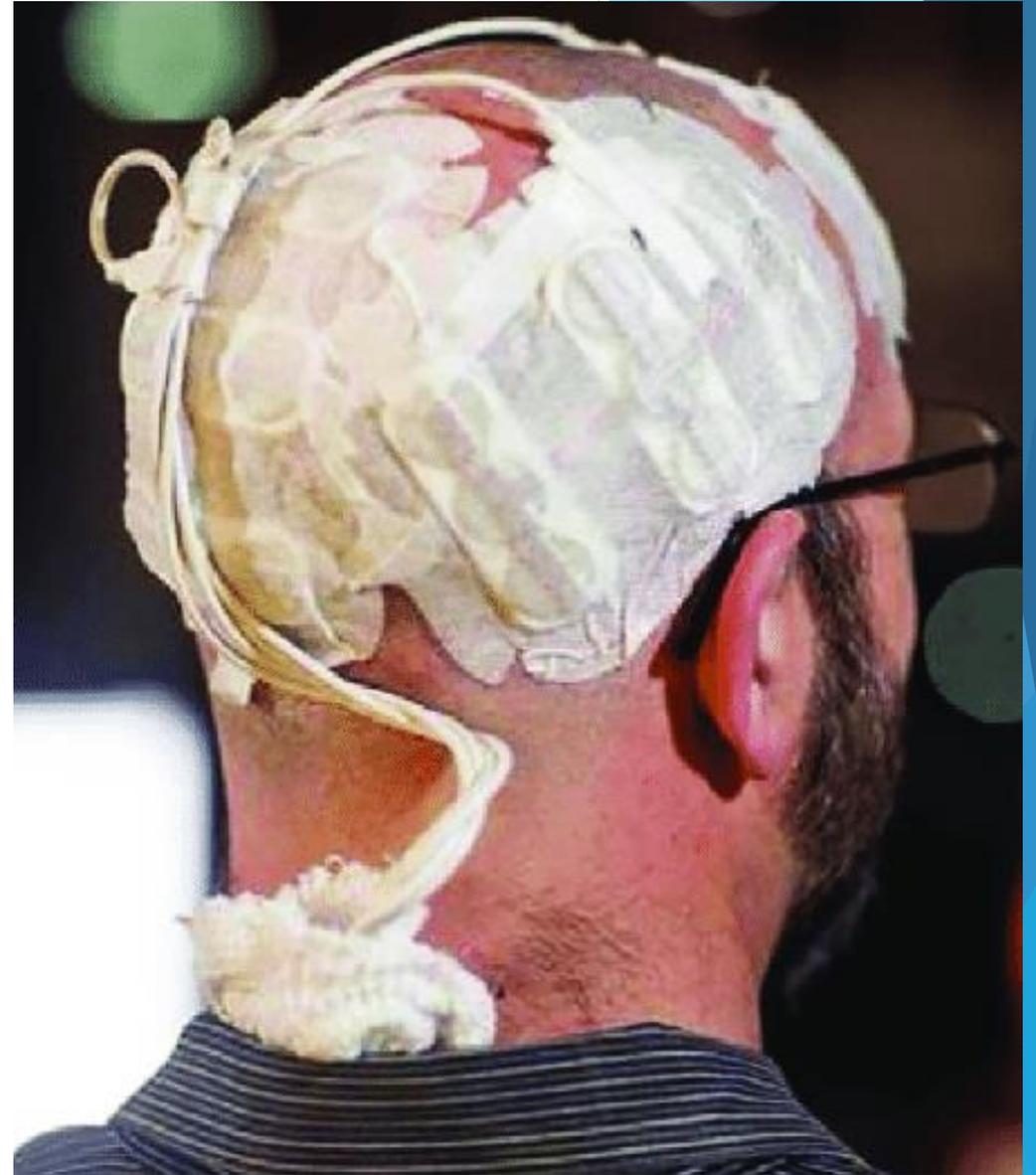
TMZ ou radiothérapie hypofractionnée selon les standards pour le patients âgés.

La RT de 60 Gy/30 est délétère en survie globale.

Rôle de MGMT.



- ▶ TTF: courant alternatif dans le but de perturber la polarisation cellulaire durant les mitoses (pour inhiber la division).
- ▶ Peut-être un bénéfice de quelques mois dans certaines études (Stupp (JAMA 2017: 5 mois de bénéfice en SG)

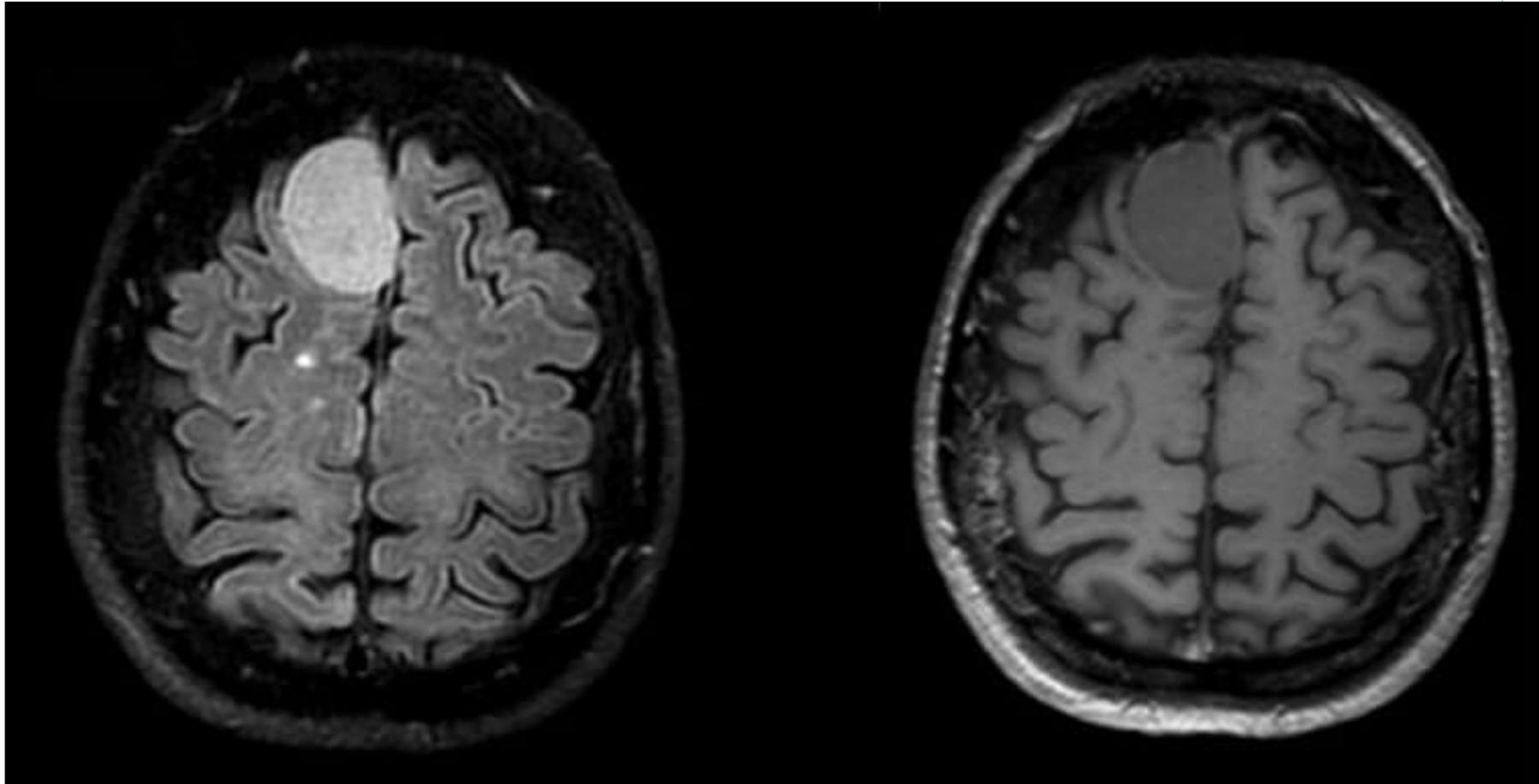


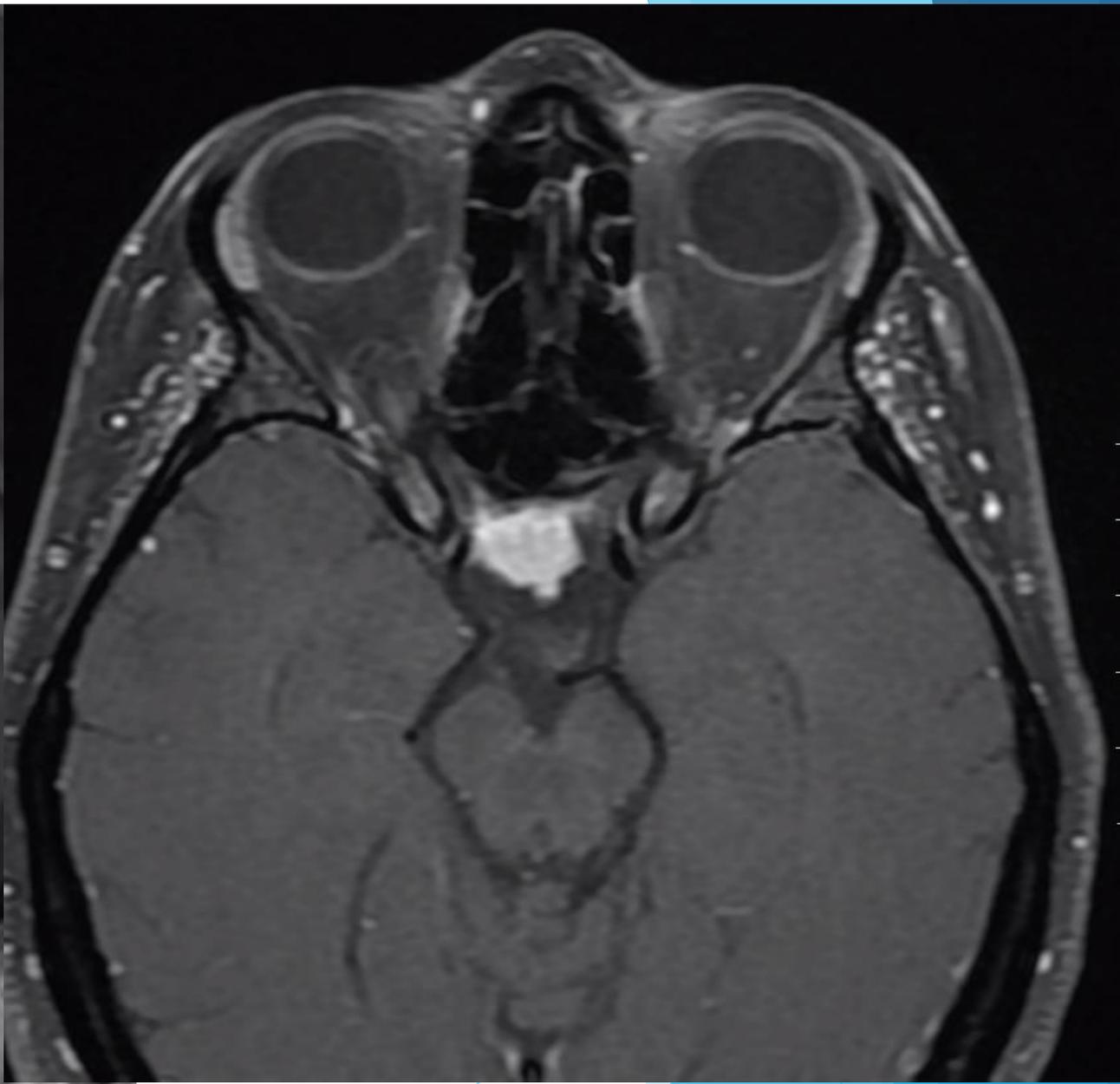
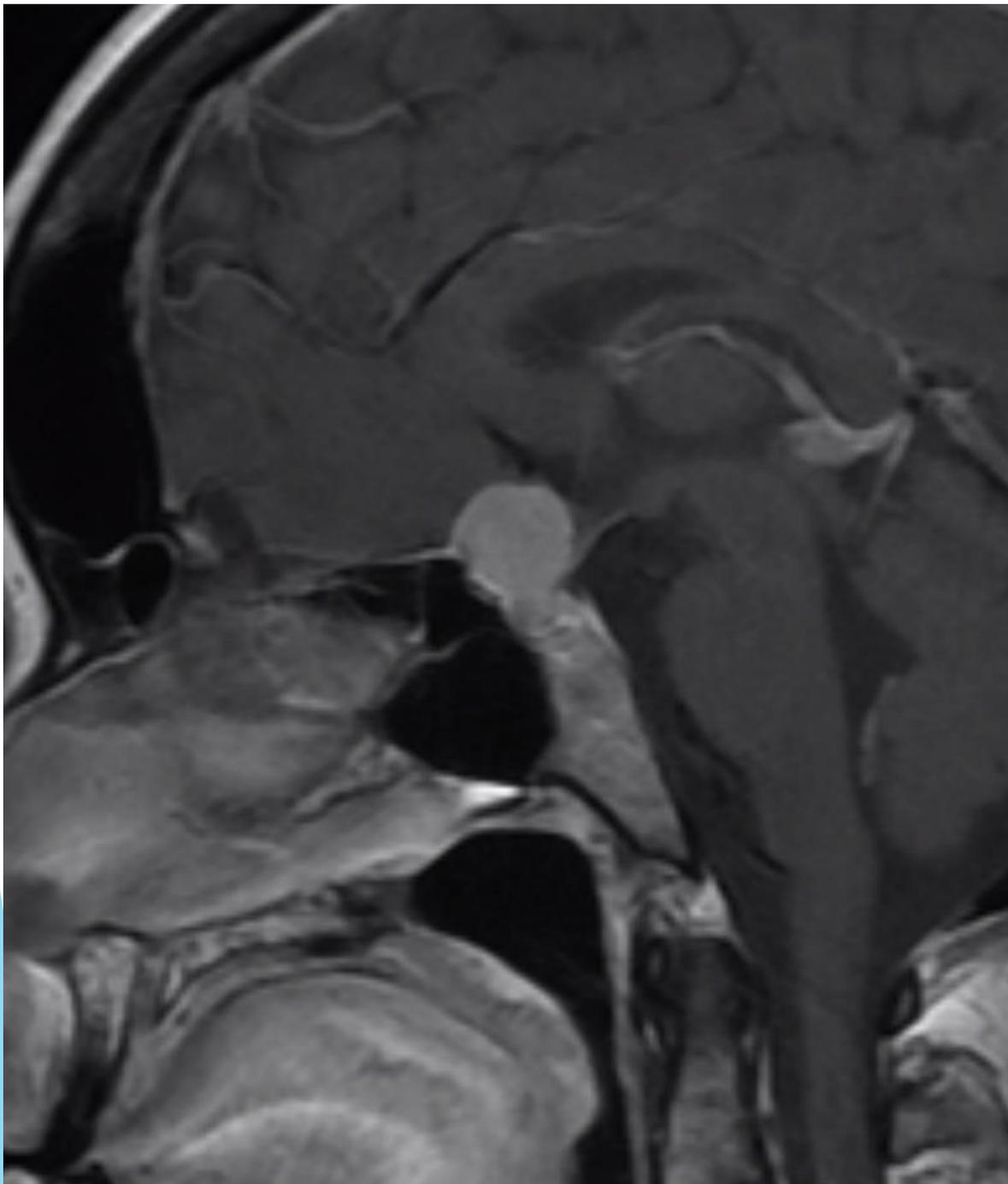
- ▶ Chimiothérapie orale, il s'agit d'un alkylant qui passe la barrière hémato-encéphalique, commercialisée pour la première fois en 1999 aux USA pour les astrocytomes anaplasiques.
- ▶ Il s'agit d'une dose au mètre carré entre 75 et 200mg/m², 1 fois par jour.
- ▶ Les problèmes à surveiller avec TEMOZOLOMIDE: thrombopénie et leucopénie, nausées/vomissements et constipation, alopecie, éruptions cutanées, fatigue, céphalées et convulsions, retentissement hépatique, pneumonie à pneumocystis carinii (bactrim)...



Méningiome

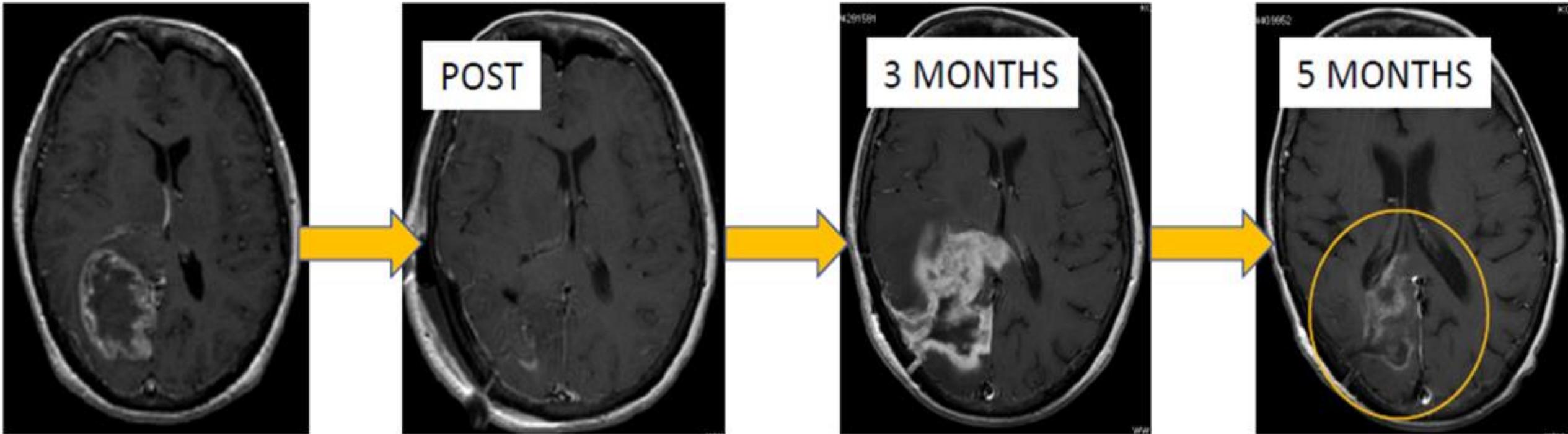
Tumeur bénigne (certains peuvent être plus agressifs) la plus fréquente du cerveau qui se développe à partir des méninges. 50-80 ans.





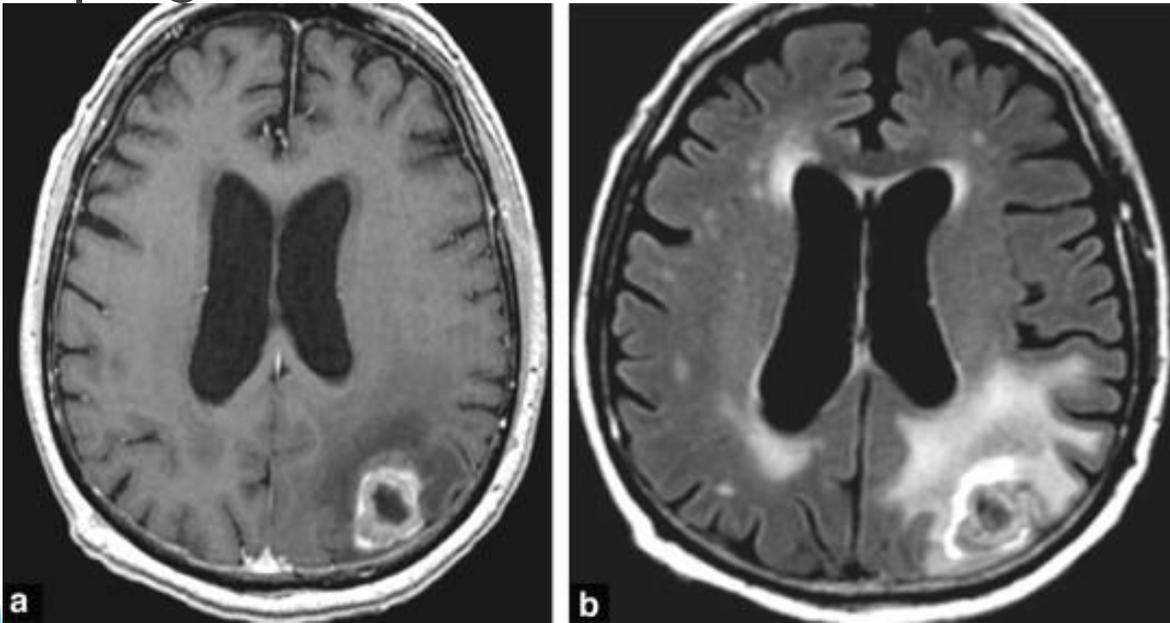
Pseudo-progression

- ▶ Des lésions réhaussantes à l'IRM qui apparaissent après la fin du traitement mais qui ne sont pas de la progression tumorale



Radionécrose

- ▶ La radionécrose cérébrale est une complication tardive, iatrogène.
- ▶ le mécanisme des lésions radio-induites ne soit pas complètement élucidé, l'atteinte initiale est vasculaire, suivie de lésions gliales et neuronales. Il s'y associe des modifications du système enzymatique et des mécanismes immunologiques. Ces lésions s'observent de quelques mois à quelques années après la fin de la radiothérapie et sont généralement irréversibles et progressives.

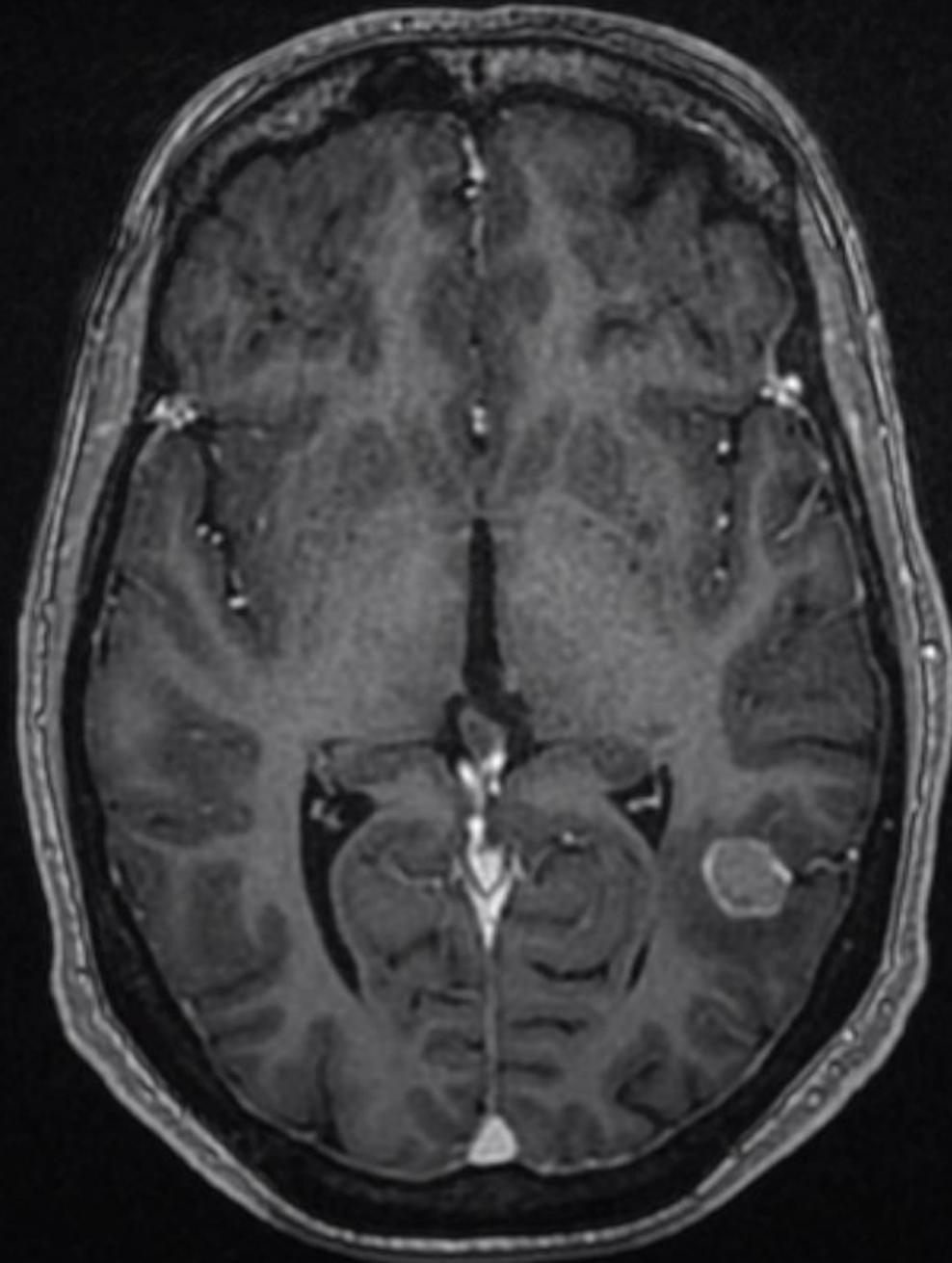


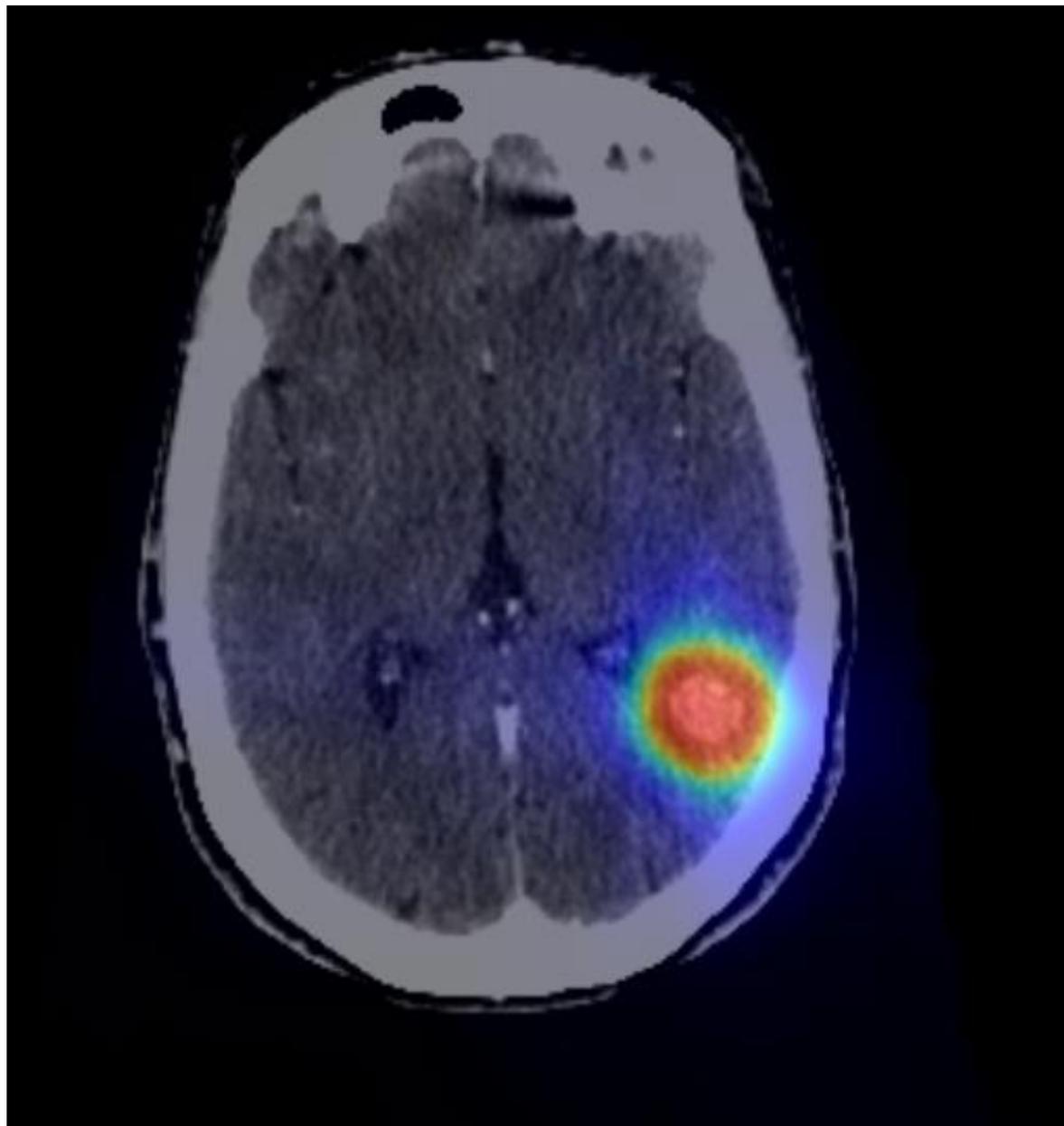
Le risque augmente avec la taille de l'irradiation (tumeur+ marges)

Œdème cérébral

- ▶ 2 types principaux: vasogénique et cytotoxique.
- ▶ Les **corticoïdes** agissent principalement sur l'œdème vasogénique. Ils sont utilisés de façon empirique depuis les années '50.
- ▶ L'arrêt d'un traitement maintenu plus de 2 semaines doit être progressif pour permettre une relance étalée de la sécrétion physiologique de la corticosurrénale mise au repos et pour éviter la survenue d'une insuffisance surrénale aiguë.
- ▶ 1 ou 2 prises par jour et pas après 16h...

- ▶ Patiente de 58 ans avec mélanome récidivant d'une lésion initialement opérée au cuir chevelu en 2018. Elle a aussi de multiples métastases ailleurs: os, péritoine, sous-cutanées, ganglionnaires, pulmonaires.... OCT 22
- ▶ Elle est asymptomatique de cette métastase du SNC unique.
- ▶ Elle va commencer une double immunothérapie (nivolumab/pembro)

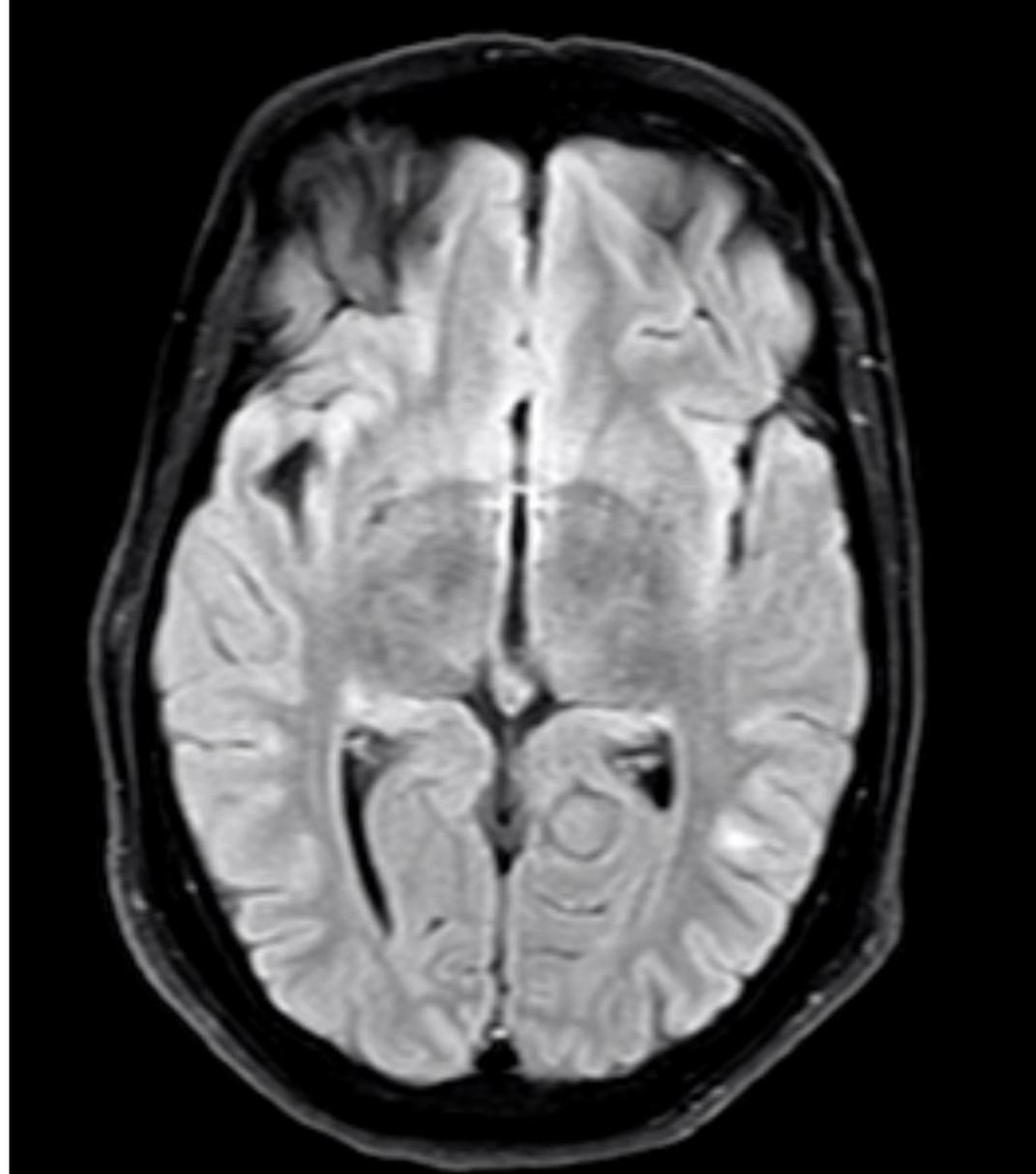




30 Gy/3 fractions en
novembre 2022



FEV 2023: résidu 5 mm



30 mai 2023 : régression complète, persiste une hyperintensité T2 témoignant d'une gliose post RT. (rémission complète du mélanome ailleurs).

▶ Merci !

