



Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Recommandations régionales

**Prise en charge des gliomes intracrâniens
infiltrants de l'adulte et de l'enfant**

- décembre 2007 -

Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)

En dehors des cas d'urgence, il est recommandé que toute stratégie thérapeutique soit discutée par un comité pluridisciplinaire.

Le dossier de tout patient qui a été opéré d'une tumeur gliale doit être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Le patient doit être averti que son dossier sera discuté par un comité multidisciplinaire dans le cadre des procédures du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine. Après la concertation, le plan de traitement qui sera mis en place doit être soumis de manière détaillée au patient.

Le comité pluridisciplinaire doit comprendre au minimum un chirurgien, un oncologue médical et/ou un oncologue radiothérapeute ; la présence d'un pathologiste, d'un imageur et d'un médecin de soins palliatifs est souhaitable.

Imagerie

Bilan d'imagerie diagnostique

En dehors de l'urgence : IRM = examen de référence (standard)

Utilisation de la demande d'examen IRM cérébrale (consensus régional)

Nécessité d'une injection de produit de contraste : gadolinium

Exploration dans les 3 plans de l'espace, en particulier après injection de gadolinium : T1 (SE) AXIAL ; T2 FLAIR AXIAL ; injection de gadolinium aux doses usuelles ; puis 3 plans T1 (SE) après injection de gadolinium Axial, Coronal, Sagittal (permet une soustraction dans le plan axial du T1 avant et après gadolinium)

Situation particulière des lésions dites de bas grade : nécessité de réaliser une séquence de perfusion suivie de bolus de gadolinium afin d'estimer la densité vasculaire intra-lésionnelle

Si situations complexes ou doute avec un abcès cérébral : réalisation de séquences de diffusion avec étude du coefficient de diffusion apparent (CDA)

Digitalisation des images IRM sur support numérique (cédérom par exemple) pour une éventuelle étude dosimétrique ultérieure

Bilan post-thérapeutique précoce

Permet le « grading » post-opératoire

Protocole IRM identique au diagnostic avec injection de gadolinium < 48 h

Exérèse subtotale si résidu post-opératoire < 1,5 cm³

Exérèse totale si pas de résidu visible

Suivi à distance

Protocole IRM identique au diagnostic avec injection de gadolinium

Dépistage de récurrences, transformations (pour les bas grades) et éventuelles radio- nécroses

Association possible de l'IRM à la scintigraphie pour augmenter la spécificité (option)

IRM de perfusion suivie de bolus pour révéler des informations importantes à faire au cas par cas

IRM de diffusion dans l'évaluation de la réponse thérapeutique toujours en cours d'évaluation en raison de controverses

Obtention de l'histologie

Confirmation histologique fondamentale pour le diagnostic car examens neuroradiologiques pas suffisamment spécifiques (standard)

Confirmation histologique systématiquement nécessaire avant la mise en route d'un traitement antitumoral comme une radiothérapie et/ou une chimiothérapie systémique

Prélèvement d'un (des) échantillon(s) représentatif(s) de la lésion, particulièrement au niveau de la zone où les anomalies radiologiques sont significatives quand elles existent (standard)

Conservation d'échantillons tissulaires dans une tumorotheque (standard)

Si absence d'indication de mise en route d'un traitement antitumoral : absence de geste chirurgical à visée diagnostique admise (consensus régional)

Indication d'un traitement antitumoral sans diagnostic histologique : situation exceptionnelle validée en RCP

Proposition d'une biopsie (stéréotaxique, à ciel ouvert) si exérèse chirurgicale non retenue (standard)

Geste chirurgical

Critères d'opérabilité dépendants de l'âge du patient, de son état général, de son état clinique, des données anatomiques et fonctionnelles, du type présumé de tumeur, et des supports techniques disponibles pour la chirurgie (consensus régional)

Exérèse tumorale optimale : aussi large que possible, sans risque fonctionnel majeur (standard)

Exérèse chirurgicale : 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)

Aides techniques pour optimiser cette exérèse chirurgicale : IRM fonctionnelle préopératoire, bistouri à ultra-sons, microscope opératoire, loupes binoculaires, neuronavigation, cartographie per-opératoire, échographie per-opératoire, examen extemporané (options)

Anatomopathologie et biologie moléculaire

Prélèvement d'un (des) échantillon(s) représentatif(s) de la lésion, particulièrement au niveau de la zone de prise de contraste quand elle existe (standard)

Prélèvement pour diagnostic anatomopathologique : détermination du type de gliome et du grade (standard)

Echantillon(s) fixé(s) dans du formol à 10% ou du formol tamponné pour inclusion en paraffine

Possibilité de réalisation de techniques complémentaires, mais avec un conditionnement spécifique :

- examen extemporané sur tissu frais, si réponse de l'anatomopathologiste considérée déterminante sur la conduite de l'acte chirurgical (option)
- étalements ou écrasements (smears) à partir de tissu frais afin de préciser la cytologie (option), en particulier lors d'un examen extemporané (possibilité d'étalements par les neuropathologistes du CHU en vue d'une recherche de délétion du 1p et du 19q)
- fixation dans du glutaraldéhyde à 2,5% en vue d'une étude en microscopie électronique (option)

- dans le cadre du CHU : congélation immédiate en azote liquide pour des techniques de biologie moléculaire et constitution d'une tumorothèque (identification d'un échantillon formolé en regard de la zone congelée pour connaître la nature du tissu congelé) (consensus régional)
- hors CHU : placement des échantillons destinés à la biologie moléculaire et à la tumorothèque dans du RNA later et accompagnés d'un échantillon formolé en regard (consensus régional)
- nécessité d'information des patients (et/ou des responsables légaux) pour la conservation de prélèvements en tumorothèque

Utilisation de la classification de l'OMS pour le diagnostic et le grading des gliomes (standard)

Possibilité d'associer une autre classification, dont celle de Sainte Anne (option)

Utilisation d'un compte rendu standardisé élaboré et validé par la Société Française de Neuropathologie

Réalisation d'une immuno-histochimie à visée diagnostique ou pronostique (option)

Recherche en cytogénétique moléculaire de la délétion du 1p et du 19q recommandée pour les gliomes de grade 2 et de grade 3. Recherche de méthylation de MGMT recommandée pour les gliomes de grade 3 et de grade 4

Confrontation de l'histologie avec l'imagerie pour l'établissement du diagnostic (option)

Seconde lecture des lames pour les patients domiciliés en Gironde (registre départemental des tumeurs cérébrales)

Possibilité de relecture au niveau du CHU pour les chirurgiens et pathologistes qui le souhaitent (option)

Cas particulier des gliomes de l'enfant : nouvel avis offert par le Plan Cancer aux familles qui le souhaitent (seconde lecture faite par un groupe d'experts nationaux spécialisés dans les tumeurs de l'enfant et non facturée)

Radiothérapie

Délai de prise en charge du patient opéré

Délai entre la chirurgie et la première séance de radiothérapie le plus court possible, et idéalement ≤ 5 semaines (standard)

Rendez-vous de radiothérapie à prendre dès l'intervention chirurgicale (anticipation par le chirurgien)

Bilan pré-thérapeutique

Confirmation histologique obligatoire (standard)

Traitement sans biopsie seulement si indication formelle en RCP

Bilan d'imagerie pré-thérapeutique complet (imagerie, biopsie) (standard)

Avis de la RCP post-opératoire mentionnant notamment l'âge, l'état général et fonctionnel du patient (index OMS) (standard)

Essais cliniques

Inclusion des patients dans des essais thérapeutiques fortement conseillée

Préparation du traitement

Scanner de dosimétrie et IRM FLAIR + T1 Gadolinium pour fusion d'image : coupes axiales transverses de 3 mm ; format DICOM compatible avec un TPS de radiothérapie (consensus régional)

Radiothérapie de conformation avec scanner de dosimétrie (standard)

Si association radiothérapie/chimiothérapie concomitante : début de la radiothérapie le jour de début de la chimiothérapie

Technique

Contention thermoformée (reproductibilité ≤ 5 mm) (standard)

Contourage des volumes cibles et des organes sains (organes à risque) (standard) sur fusion d'images TDM-IRM (consensus régional)

Faisceaux conformationnels : TPS utilisé capable de calculer la répartition des doses obtenues avec des faisceaux non coplanaires (standard)

Accélérateur linéaire de particules délivrant des faisceaux X d'énergie ≥ 6 MV (standard)

Caches focalisés en CérobendR ou Collimateur Multi-lames (standard)

Traitement de tous les faisceaux tous les jours (standard)

Corticothérapie non systématique (standard)

Surveillance des patients au moins une fois par semaine (standard)

Volumes et doses

GTV (*Gross Tumor Volume*) : tumeur rehaussée par le produit de contraste et/ou lit opératoire ou hyper-intensité FLAIR (standard)

CTV (*Clinical Target Volume*) : GTV + marge pour prendre en compte les potentielles extensions microscopiques de la maladie (adapté à chaque patient en fonction de la situation particulière de la tumeur par rapport aux organes à risque et aux structures voisines) (standard)

PTV (*Planning Target Volume*) : CTV + marge supplémentaire pour prendre en compte les incertitudes de repositionnement du patient durant le traitement (standard)

Cas particuliers

Récusation de la radiothérapie pour des motifs liés au patient (état général, âge) ou à la tumeur (volume) : décision à valider en RCP (standard)

Chimiothérapie

Principes généraux

Inclusion des patients dans des essais thérapeutiques fortement conseillée

Réponse radiologique précédée par la réponse clinique (en particulier pour les grades 2)

Concept de pseudo-progression après radiothérapie décrit pour les astrocytomes pilocytiques (fréquent après association radiothérapie-témzolomide concomitant) : données d'imagerie TDM et/ou IRM dans les 3 mois qui suivent la radiothérapie évoquant une reprise évolutive tumorale (prise de contraste mais oedème modéré)

Si état clinique stable ou normal : possibilité d'une pseudo-progression (phénomènes de nécrose précoce) et donc ne pas arrêter le témozolomide adjuvant mais le poursuivre pour 3 cures supplémentaires (cas de rémissions complètes décrits après pseudo-progression)

Promoteur MGMT, 1p19q et chimiothérapie

Glioblastomes

Statut MGMT : critère prédictif de réponse et de survie sans progression mais pas :

- critère de choix entre la radiothérapie seule et la radiothérapie combinée au témozolomide
- critère décisionnel pour un traitement par alkylant

Oligodendrogliomes anaplasiques

Présence d'une délétion 1p19q : valeur pronostique confirmée et valeur prédictive de bénéfice du témozolomide en termes de réponse, de délai à progression et de survie

Statut 1p19q : pas un critère décisionnel pour la chimiothérapie (attente d'une confirmation de ces données par des essais contrôlés) (standard).

Modalités de décision de chimiothérapie

Décision d'une chimiothérapie de façon pluridisciplinaire en RCP

Hors cas d'urgence chirurgicale : RCP avant chirurgie pour discuter la stratégie thérapeutique

Indication de la chimiothérapie des gliomes de grade 2

Pas de standard

Options :

- témozolomide (selon schéma habituel de l'AMM)
- BCNU
- PCV

Indication de la chimiothérapie des glioblastomes

Standards :

- témozolomide en concomitant avec la radiothérapie (protocole Stupp) pour des patients d'âge ≤ 70 ans et d'autonomie OMS 0-2 (peut être utilisé après implant de Gliadel (consensus régional))
- suivi de 6 cures mensuelles
- pas de chimiothérapie d'attente ou néo-adjuvante par témozolomide

Options :

- chimiothérapie locale : possibilité d'implantation du Gliadel à la primochirurgie chez des patients atteints d'un gliome malin et accessibles à une résection optimale (sans effraction ventriculaire) et à une radiothérapie
- chimiothérapie après radiothérapie seule
- chimiothérapie exclusive : si radiothérapie contre-indiquée du fait du volume de la tumeur et/ou du fait du terrain du patient
- chimiothérapie systémique :
 - possibilité de poursuivre le témozolomide au-delà de 6 cures (jusqu'à toxicité, progression ou réponse complète) (consensus régional)
 - possibilité d'utiliser le BCNU en cas de contre-indication au témozolomide

Indication de la chimiothérapie des gliomes anaplasiques

Pas de standard

Option : identique aux glioblastomes

Indication de la chimiothérapie des oligodendrogliomes et oligoastrocytomes anaplasiques

Pas de standard

Options :

- PCV adjuvant à la radiothérapie (amélioration de la PFS, pas de la survie)
- témozolomide adjuvant à la radiothérapie

Gliomes malins à la rechute

Pas de standard

Options :

- chimiothérapie locale : par Gliadel si réintervention pour résection optimale. 2^{ème} implant possible (après primo-implantation), à discuter en RCP, sauf si patient a déjà reçu du Gliadel et une nitroso-urée
- chimiothérapie systémique :
 - glioblastome et astrocytome anaplasique, ou gliome malin :
 - témozolomide selon le schéma de l'AMM
 - BCNU
 - carboplatine monothérapie
 - carboplatine-étoposide (âge ≤ 65 ans et OMS 0-1)
 - oligoastrocytome et oligodendrogliome anaplasique, ou gliome anaplasique :
 - témozolomide
 - BCNU
 - PCV
- abstention thérapeutique et/ou soins palliatifs

Gliomes chez l'enfant

Choix des traitements à décider dans des centres de référence de Cancérologie Pédiatrique et à discuter en RCP du réseau RESILIAENCE

Proposition d'un suivi neuropsychologique et endocrinien pour tous les enfants

Gliomes de grades III-IV hors gliomes malins du tronc cérébral

Transfert en centre pédiatrique multidisciplinaire spécialisé pour avis d'experts (standard)

Chirurgie d'exérèse optimale ou biopsie (standard)

Discussion d'inclusion dans un protocole international : A596 (standard)

Radiothérapie + témozolomide (option)

Gliomes du tronc cérébral

Transfert en centre pédiatrique multidisciplinaire spécialisé pour avis d'experts (standard)

Diagnostic radiologique ± biopsie (standard)

Radiothérapie locale (standard)

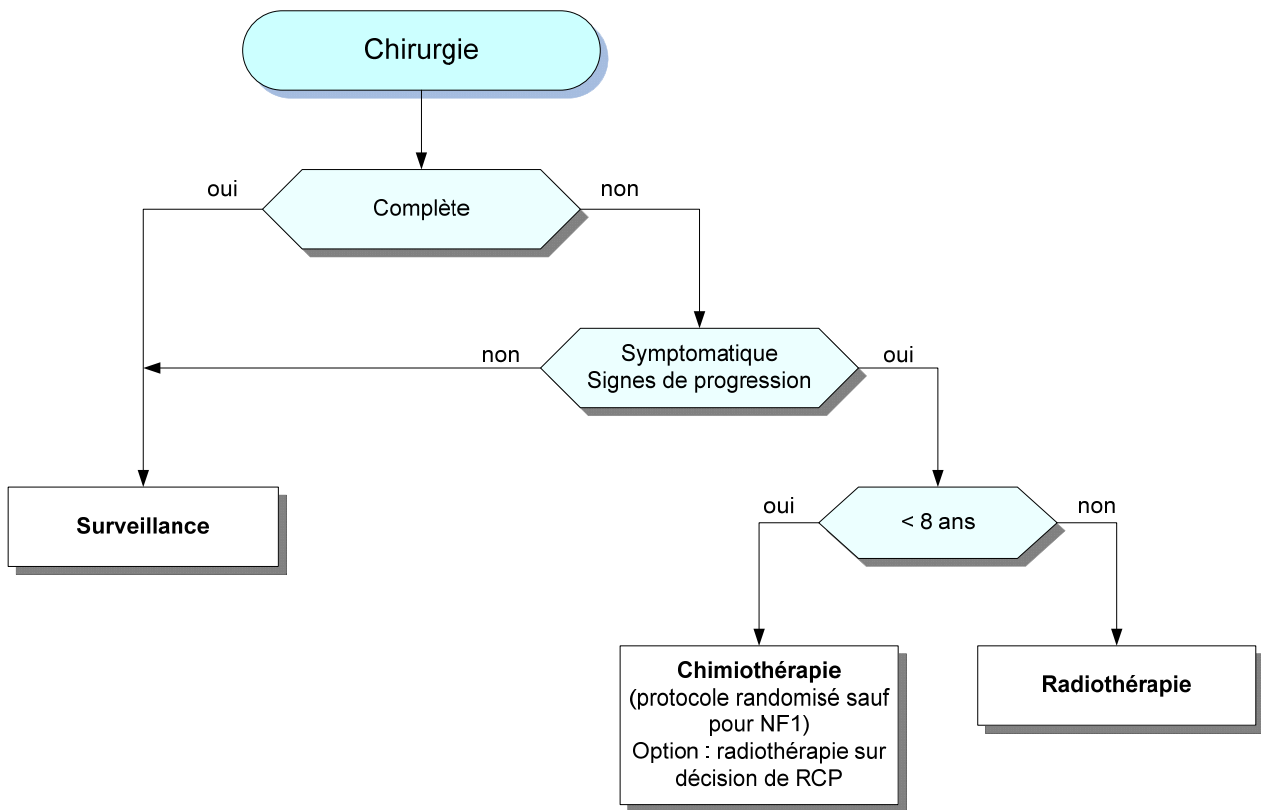
Discussion d'inclusion dans le protocole international Tarceva (option)

Gliomes de grades I-II (astrocytomes pilocytiques inclus)

Transfert en centre pédiatrique multidisciplinaire spécialisé pour avis d'experts (standard)

Chirurgie d'exérèse optimale ou biopsie ou diagnostic radioclinique (standard)

Inclusion dans le protocole international en cours : SIOP-LGG 2004 (standard)



Ependymomes

Transfert en centre pédiatrique multidisciplinaire spécialisé pour avis d'experts (standard)

Formes localisées

Exérèse complète

Radiothérapie et/ou chimiothérapie ou surveillance (standard)

Exérèse partielle ou biopsie

Radiothérapie et/ou chimiothérapie (standard)

Formes métastatiques

Radiothérapie et/ou chimiothérapie (standard)

Essais cliniques

Inclusion des patients dans des essais thérapeutiques fortement conseillée

Traitements médicaux associés

Indiqués selon les besoins, du moment du diagnostic à la phase de soins palliatifs (standard)

Traitements anti-œdémateux

Traitement anti-œdémateux en présence d'une symptomatologie clinique ou radiologique d'œdème cérébral (standard)

Traitement par corticoïdes ou, moins fréquemment, par agent osmotique possible (option)

Traitement préventif des complications gastriques

Protection gastrique par inhibiteurs des récepteurs H2 ou de la pompe à protons recommandée, en périopératoire, pour des patients recevant de fortes doses de corticoïdes et/ou si facteurs prédisposant au développement d'ulcère (antécédents d'ulcère, anticoagulant associé ou AINS, etc...)

Inibiteurs de la pompe à protons à privilégier par rapport aux anti-H2, compte-tenu de leur meilleure maniabilité (effets indésirables, comédications)

Traitement anti-épileptique

Périopératoire

Institution d'un traitement anti-épileptique :

- systématiquement en période périopératoire pour patients ayant présenté une crise (standard)
- autres cas : adaptation de la prescription à chaque patient (option)

Postopératoire

Si antécédent de crise : poursuite du traitement anti-épileptique en postopératoire (standard)

Si pas d'antécédent de crise : adaptation de la prescription à chaque patient (efficacité d'un traitement prophylactique chez les patients n'ayant pas fait de crises non démontrée) (option)

Traitement préventif des infections opportunistes

Témozolomide pourvoyeur de lymphopénie aux dépens essentiellement des CD4 (fréquence et profondeur augmentant avec l'étalement dans le temps de son administration)

Risque de déficit immunitaire et d'infections opportunistes accentué par d'autres facteurs : traitements immunosuppresseurs associés (corticoïdes notamment) ou terrain (âge, antécédents et comorbidités)

Traitement antalgique

Prescription d'un traitement antalgique adapté en cas de nécessité : hypertension intracrânienne, méningite gliomateuse, douleurs liées aux rétractions associées aux déficits permanents (standard)

Selon la nature de la douleur :

- antalgiques de classes 1, 2 et 3
- antiépileptiques : benzodiazépines, médicaments de la famille de la gabapentine
- antidépresseurs
- antispastiques

Vigilance particulière sur la tolérance neurologique des antalgiques de classe 2 et 3 ainsi que sur celle des benzodiazépines et des antidépresseurs, notamment tricycliques

Traitement anticoagulant

Surveillance, prévention et traitement de la maladie thromboembolique qui est plus fréquente chez les sujets atteints de gliomes (standard)

Prévention des complications thromboemboliques périopératoires par héparine de bas poids moléculaire et bas de contention

Si complications thromboemboliques, et 4 à 5 jours après l'opération chirurgicale : traitement par anticoagulants prescrits à doses efficaces sans risques hémorragiques supplémentaires (consensus régional)

Si immobilisation : prophylaxie thromboembolique par héparine de bas poids moléculaire

Si utilisation d'héparine de bas poids moléculaire à titre curatif ou préventif : préférer un produit ne justifiant pas de contrôle plaquettaire et à moindre coût

Facteurs de croissance hématopoiétiques

Utilisation des facteurs de croissance leucocytaires et érythrocytaires avec les mêmes indications et modalités que lors des chimiothérapies des autres tumeurs solides

Moins bonne tolérance neurologique de l'anémie et de la fièvre chez les patients atteints de tumeur cérébrale

Prise en charge globale des patients atteints de gliomes

La prise en charge globale des patients atteints de gliomes tient compte à la fois du patient et de son entourage. Elle intègre :

- d'une part les soins de support qui représentent la coordination de l'ensemble des soins et du soutien nécessaire aux personnes gravement malades, parallèlement au traitement spécifique lorsqu'il y en a et ce dès leur initiation,
- d'autre part, en raison du pronostic défavorable à court terme, une prise en charge palliative d'emblée (la prise en charge palliative ne se résume pas à la phase terminale).

Dans cette prise en charge particulière, il est nécessaire :

- d'anticiper les besoins physiques, psychologiques, socio-familiaux et existentiels,
- d'offrir une continuité de soins,
- de proposer un accompagnement permanent du patient à ses pertes successives,
- de proposer un soutien renforcé de l'entourage et la désignation d'une personne de confiance.

Aspects somatiques

Les symptômes (céphalées, nausées, vomissements, comitialité...) seront pris en compte en tout premier lieu et la thérapeutique adaptée à la phase de la maladie. L'intervention d'un neurologue est souhaitable pour la prise en charge thérapeutique des épilepsies pharmaco-résistantes.

En période terminale on fera appel aux recommandations de bonnes pratiques des soins palliatifs (octobre 2002 - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Il est à noter que certaines molécules sont d'utilisation quasiment incontournable à ce stade (corticoïdes, antiémétiques, antalgiques mais aussi psychotropes...).

En cas d'absence de voie veineuse de qualité, la voie sous cutanée est utilisée en tenant compte de ses avantages et de ses limites. La voie rectale est une alternative à ne pas oublier pour certaines thérapeutiques, la voie intra-musculaire restant exceptionnelle.

Le patient handicapé par un ou des déficits physiques et/ou cognitifs doit pouvoir bénéficier précocement d'une rééducation adaptée dont le bilan pourrait être effectué par un rééducateur.

La rééducation peut faire appel à la kinésithérapie, l'orthophonie, la rééducation cognitive, la psychomotricité, l'ergothérapie (option) avec pour objectif une réinsertion, même partielle et transitoire, socio-familiale et professionnelle.

Aspects psychologiques

La prise en charge psychologique, en lien avec les équipes, est assurée par un psychologue clinicien ou par un psychothérapeute.

L'intervention d'un psychiatre est parfois recommandée pour distinguer une pathologie psychiatrique pure d'un trouble du comportement en lien avec la localisation tumorale.

Les patients bénéficient d'une évaluation initiale puis régulière de leurs besoins afin de leur apporter un soutien adapté et de les accompagner dans leurs pertes successives.

Le soutien psychologique précoce de l'entourage est une priorité pour éviter l'épuisement et les situations de crise. Il doit donc être proposé systématiquement.

Toutes les techniques psychocorporelles amenant un soulagement peuvent être utilisées.

Aspect social

La rencontre avec une assistante socio-éducative formée aux besoins spécifiques des patients atteints de tumeurs cérébrales doit être proposée, ou les coordonnées de cette dernière remise au patient ou à sa famille (standard).

L'assistante sociale doit être en relation permanente avec les équipes en charge du patient. Elle est à même de proposer de nombreuses aides financières mais elle doit permettre de débloquer le Fond National d'Aide Sanitaire et Social (fond FNASS), spécifique aux soins palliatifs, lorsque cela est possible, en lien avec une structure d'Hospitalisation à Domicile, une équipe mobile ou un réseau de soins palliatifs.

Les équipes de bénévoles spécialisées dans l'accompagnement et les associations de lutte contre le cancer sont des aides précieuses pour soutenir patient et entourage.

Conduite automobile : dès lors que le médecin doute des capacités motrices, cognitives et de perception du malade ou que ce dernier présente une comitialité, il informe le patient et/ou son entourage de son inaptitude à conduire un véhicule et l'oriente vers la commission du permis de conduire.

Coordination et continuité des soins

Le parcours de soins des patients atteints de gliomes étant complexe, il faut s'assurer de la continuité des soins.

Le domicile est privilégié le plus longtemps possible et le médecin traitant coordonne l'ensemble des soignants libéraux autour du patient. Il peut faire appel à un réseau de soins palliatifs.

Réunions de Concertation Pluridisciplinaires de Neuro-oncologie en Aquitaine

Bordeaux : Centre Hospitalier Universitaire

- Hôpital Pellegrin
- Hôpital Saint-André
- Hôpital des enfants

Bayonne

- Centre Hospitalier de la Côte Basque

Pau

- Centre hospitalier
- Clinique Marzet

Ce référentiel a été réalisé par un groupe de travail régional pluridisciplinaire.
Le référentiel complet avec les participants à sa réalisation est disponible sur le site internet
du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine : www.canceraquitaine.org

Contacts :

Isabelle CIRILO-CASSAIGNE : *Chargée d'études*

✉ icirilo@canceraquitaine.org

Suzy VEIGA : *Assistante du RCA*

✉ sveiga@canceraquitaine.org

