

Médulloblastomes de l'adulte

Facteurs pronostiques et perspectives

Laurent Riffaud
SNOB 2016

Introduction

- MB = PNET du cervelet / V4 / APC
- 20 % : adolescents et adultes jeunes (17-34 ans)
- 1,5 % des tumeurs primitives du SNC = RARE
- Facteurs pronostiques moins évidents / enfants
- MB adulte \neq MB enfant ?

Introduction

Survies

OS et PFS à 5 ans : 50-60 % dans les 80s → 70-80 %

OS à 10 ans : 50 - 60 %

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Âge :

18-20 ans > 21-40 ans (étude américaine 454 cas)

116 mois > 92 mois (durée de survie médiane)

Sexe :

Série observationnelle américaine 1226 cas :

Taux de mortalité des hommes supérieur de 26% / femmes

(comportement tumeur \neq 2 sexes ?, hormones ?, ..., support génétique +++)

« les femmes vont bien et les hommes vont mal »

Introduction

Survies

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

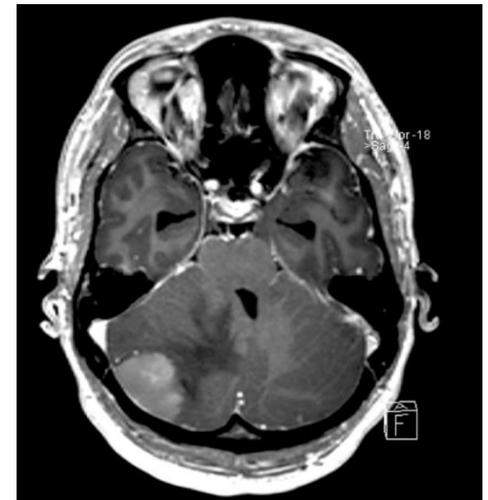
Histologie :

-variété **desmoplasique** plus fréquente (15-40%) adulte / enfant
(MBs classique, nodulaire, anaplasique, grandes cellules)

Pronostic variété desmoplasique controversée : localisation hémisphère,
index prolifération \sphericalangle , amplification *Myc* \sphericalangle , excellent pronostic chez < 3 ans...

-caractère anaplasique ? Oui vs non

-variété grandes cellules : 1 cas !



Introduction

Survies

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Métastases :

-Présence de métastases micro ou macro : facteur de mauvais pronostic (sauf 2 séries mais patients très hétérogènes...)

-1 étude prospective (A Brandes Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003) :

⇒ CT avant RT : pas d'impact sur dose et délai RT

⇒ PFS à 5 ans : 75% pour M- versus 45% pour M+

Introduction

Survies

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Facteurs pronostiques liés au traitement

Résidu tumoral post-chirurgical :

Résidu après chir $> 1,5 \text{ cm}^2$: Oui vs non, impossible de conclure...

Introduction

Survies

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Facteurs pronostiques liés au traitement

Radiothérapie :

-40% moelle osseuse localisée aux corps vertébraux
chez adultes \Rightarrow myélosuppression radio-induite

-23,4 Gy sur névraxe vs 36 Gy :

✧ OS et PFS chez moins de 21 ans pour MB de risque standard

-Protons : meilleure tolérance



Introduction

Survies

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Facteurs pronostiques liés au traitement

Chimiothérapie :

-Tolérance des protocoles pédiatriques DIFFICILE

-1 étude rétrospective 253 cas : RTCS \geq 34 Gy = RTCS < 34 Gy + CT (OS)

-Rôle de la CT dans le groupe à risque standard pour \simeq récurrences tardives ?

Introduction

Survies

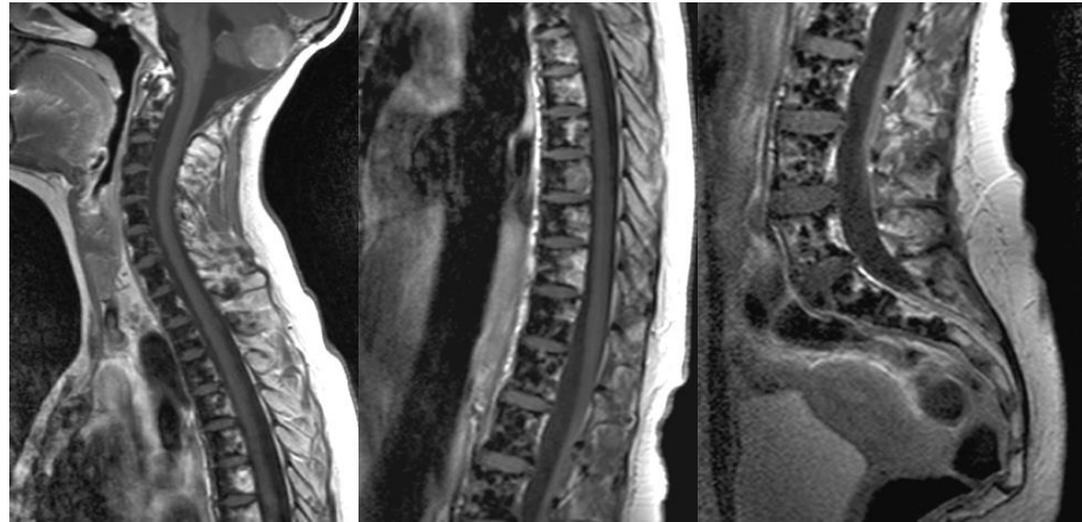
Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Facteurs pronostiques liés au traitement

Récidives tardives

- Fréquemment rapporté contrairement à l'enfant
- Durée médiane d'apparition après chirurgie : 2 – 4 ans
- Survie prolongée avec ttt agressif (médiane de survie au moins 2 – 3 ans)
- Localisation préférentielle fosse cérébrale postérieure
- Récidives spinales et extra-névraux avec contrôle site initial \Rightarrow intérêt CT?
- Pas de profil de maladie-type



Introduction

Survies

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Facteurs pronostiques liés au traitement

Récidives tardives

Les sous-groupes moléculaires

-Thompson et al. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. J Clin Oncol 2006

-5 sous-groupes A-E décrits par Kool et al. (PLoS One 2008)

-Depuis 2012 : consensus a admis 4 sous-groupes :

WNT (wingless)

SHH (Sonic HedgeHog)

Groupe 3

Groupe 4

Introduction

Survies

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Facteurs pronostiques liés au traitement

Récidives tardives

Les sous-groupes moléculaires

Sous groupe WNT :

- le mieux connu et le plus homogène
- pronostic excellent : survie > 90%
- décès des patients de complications des ttt ou néoplasies induites
- histo classique
- svt associés à monosomie 6, β -caténine intra-nucléaire,
- sexe ratio 1:1, rares chez nourrisson

Introduction

Survies

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Facteurs pronostiques liés au traitement

Récidives tardives

Les sous-groupes moléculaires

Sous groupe SHH :

- pronostic intermédiaire, moins bon que WNT : survie 65%
- associé à perte 9q, mutation PTCH ou SUFU, variété **desmoplasique**
- fréquents chez les nourrissons et **adultes**, rare chez enfant

Introduction

Survies

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Facteurs pronostiques liés au traitement

Récidives tardives

Les sous-groupes moléculaires

Le sous-groupe 3 :

-MB agressif, pronostic sombre

-nourrissons +++, enfants 3-16 ans ++, **garçons**

-fréquence des métastases, type histo anaplasique ou à grandes cellules,
amplification des *MYC*

Le sous-groupe 4 :

-pronostic intermédiaire, majorité des nonWNT/nonSHH

-sexe ratio : 2H/1F

-isochr 17q,

Introduction

Survies

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Facteurs pronostiques liés au traitement

Récidives tardives

Les sous-groupes moléculaires

MB adulte \neq MB enfant ?

Continuum ? Sous-groupes moléculaires distincts ?

Il existe des différences moléculaires et cytogénétiques entre les 2 +++

-MB-SHH adultes : hommes++, hémisphères++, plutôt M-
 enfants : H=F, vermis, plutôt M+, *NMYC*++, délétion 10q++

MB-SHH + délétion 10q mauvais pronostic adultes \neq enfants

MB-SHH desmoplasique pronostic enfants > adultes

(Northcott et al. Acta Neuropathol 2011)

- **MB-WNT** : excellent pronostic chez enfants \neq adultes (Remke et al. JCO 2011)

Introduction

Survies

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Facteurs pronostiques liés au traitement

Récidives tardives

Les sous-groupes moléculaires

MB adulte \neq MB enfant ?

Amplification des *MYC* facteur pronostic enfants \neq adultes

Délétion chr6 et β -caténine + : pas de valeur pronostic chez adulte

Amplification CDK6 : a concerné adultes et facteurs mauvais pronostic

...

Korshunov et al. JCO 2011

Introduction

Survies

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Facteurs pronostiques liés au traitement

Récidives tardives

Les sous-groupes moléculaires

MB adulte \neq MB enfant ?

Futur

Futur

1) Nouvel algorithme basé sur **analyse moléculaire** (Korshunov et al.)

- MB ayant délétion 10q et un gain 17q : OS à 5 ans de 0%,
- MB ayant soit une perte 10q ou un gain 17q : OS à 5 ans de 44%,
- MB n'ayant ni perte 10q ni gain 17q : OS à 5 ans de 92%.

2) Rôle futur des molécules inhibitrices des voies cellulaires de signalisation activées de façon aberrante (SHH...) : **thérapeutiques ciblées**

Introduction

Survies

Facteurs pronostiques liés à l'individu

Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Facteurs pronostiques liés au traitement

Récidives tardives

Les sous-groupes moléculaires

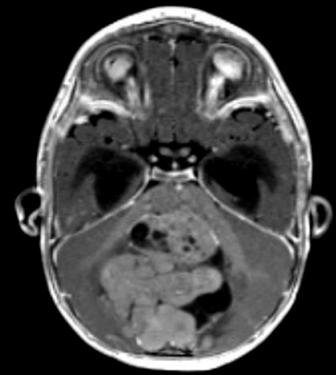
MB adulte \neq MB enfant ?

Futur

Stratégies thérapeutiques actuelles

\Rightarrow STRATIFICATION (protocoles pédiatriques)

Stratification moderne (enfants)



BAS Risque

- MB desmoplasique du nourrisson



CT intrathécale MTX+ systémique HIT-SKK 92

Risque STANDARD

- Exérèse complète
- M -



RT bi-fract MSFOP 98
PNET MB SR 5

HAUT Risque

- Résidu > 1,5 cm²
- M+ / LCS +



CT - CT intensive - RT – temodal
(PNET HR +5)



TRES HAUT Risque

- MB anaplasique
- MB grandes cellules
- Amplification N-Myc / C-Myc

Stratégie thérapeutique

National Comprehensive Cancer Network Guidelines for adult MB version 2.2012

Résection maximale sans prise de risque fonctionnel

IRM post-op 72h

PL pour analyse cyto LCS + IRM spinale à J15

Risque standard : RT 55.8Gy + 30-36 Gy

Risque élevé : RT 55.8 + 36 puis CT (sels de platine)

Suivi : IRM encéphalique / 3 mois et spinale / 6 mois pdt 2 ans
puis IRM encéphale / 6 mois et spinale / 1 an pdt 3 ans
puis IRM encéphale tous les ans

Récidive : (attention aux récurrences tardives+++)
IRM CS + LCS (+ TDM TAP +/- BOM si RT seule)

Rôle RCP +++ à tous les temps de prise en charge

