

# **GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL CHEZ L'ADULTE: DU GROUPE GLITRAD À L'ESSAI TEMOTRAD**



**Florence LAIGLE-DONADEY  
Service de Neurologie Mazarin  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris**



# GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL

## DÉFINITION

- Tumeurs localisées dans le **mésencéphale, pont, bulbe.**
- **Exclusion** des lésions du thalamus, cervelet, moelle cervicale.

### ○ Difficultés de classification:

- Histologie pas toujours disponible
- Peu de séries publiées

N:101

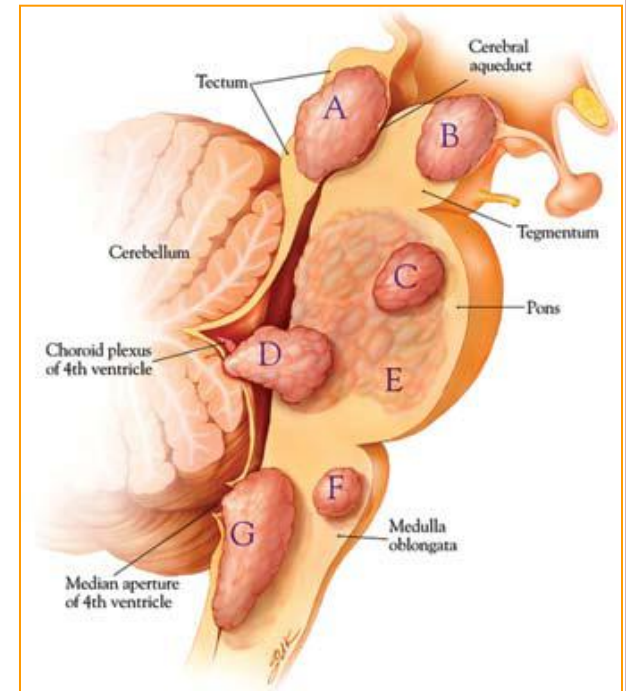
Pont 64%

Bulbe 51%

Mésencéphale 43%

*Kesari et al, 2008*

*J. L. Frazier et al., 2009*



# **GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL**

## **ÉPIDÉMIOLOGIE ET DIFFÉRENCES SELON L'ÂGE**

- Chez l'adulte : **1-2%** du total des gliomes

---

	<b>Fréquence</b>	<b>Survie</b>
<b>Enfants</b>	<b>10-20%</b>	<b>1 an</b>
<b>Adultes</b>	<b>1-2%</b>	<b>5 ans ? (MS 0,6 à 7)</b>

---

*Stark et al, 2010*

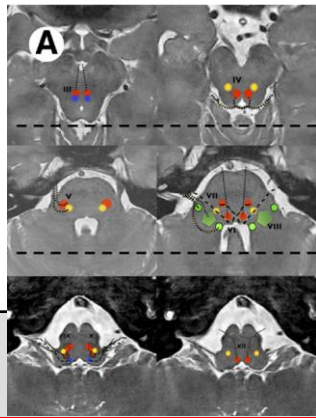
*Rineer et al, 2010*

*Reithmeier et al, 2014*

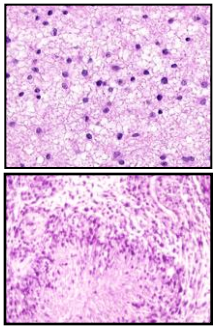


# *Gliomes du tronc cérébral de l'adulte*

## *Signes et symptômes*



	Selvapandian 1999	Guillamo 2001	Salmaggi 2008	Kesari 2008
	N:30 (%)	N:48 (%)	N: 32 (%)	N:101 (%)
<b>T.de la marche</b>	44	61	28	38
<b>Céphalées</b>	50	44	12	45
<b>Déficit moteur</b>	50	42	29	42
<b>Diplopie</b>	44	40	40	31
<b>Dysphagie</b>		15	3	
<b>Nystagmus</b>		31	9	
<b>Déficit sensitif</b>	16	25	6	40
<b>Vomissements</b>		12		
<b>V</b>	36	21		22
<b>VII</b>	46	37	13	25
<b>VIII</b>		33	6	
<b>IX</b>	63			



# GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL CHEZ L'ADULTE

## CLASSIFICATION SELON HISTOLOGIE

Série enfants

Grade	<i>Guillamo 2001</i> N:32	<i>Salmaggi 2008</i> N:20	<i>Reithmeier 2014</i> N:104	<i>Fried 2011</i> N: 91
Bas grade	15 (46%)	9 (50%)	31 (36%)	4 (20%)
Haut grade	17 (54%)	9 (50%)	56 (64%)	17 (80%)
Pilocytique	1	2	16	74
Inclassable	6	-	8	



# GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL CHEZ L'ADULTE

## CLASSIFICATION SELON IRM

### ○ Difficultés:

- Basée sur l'IRM conventionnelle
- Relation IRM et histologie variable
- Formes inclassables (jusqu'à 15%)
- Extrapolation/gliomes supratentoriels
- Limites lésionnelles précises (?)
- « **Focal** » <50% vs « **diffus** » >50% / diamètre axial TC

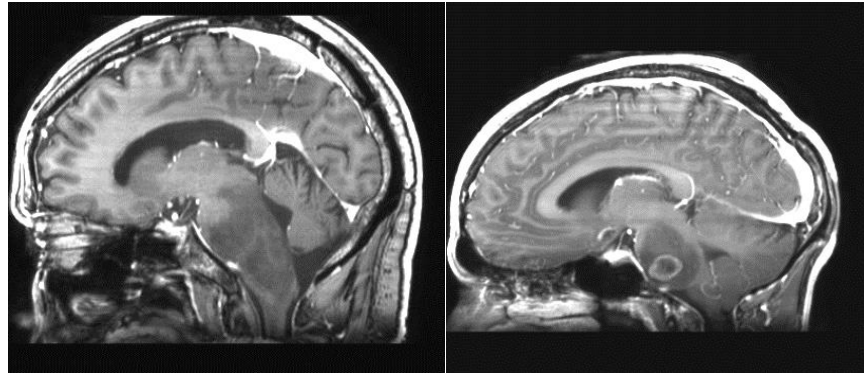


# GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL CHEZ L'ADULTE

## CLASSIFICATION SELON IRM

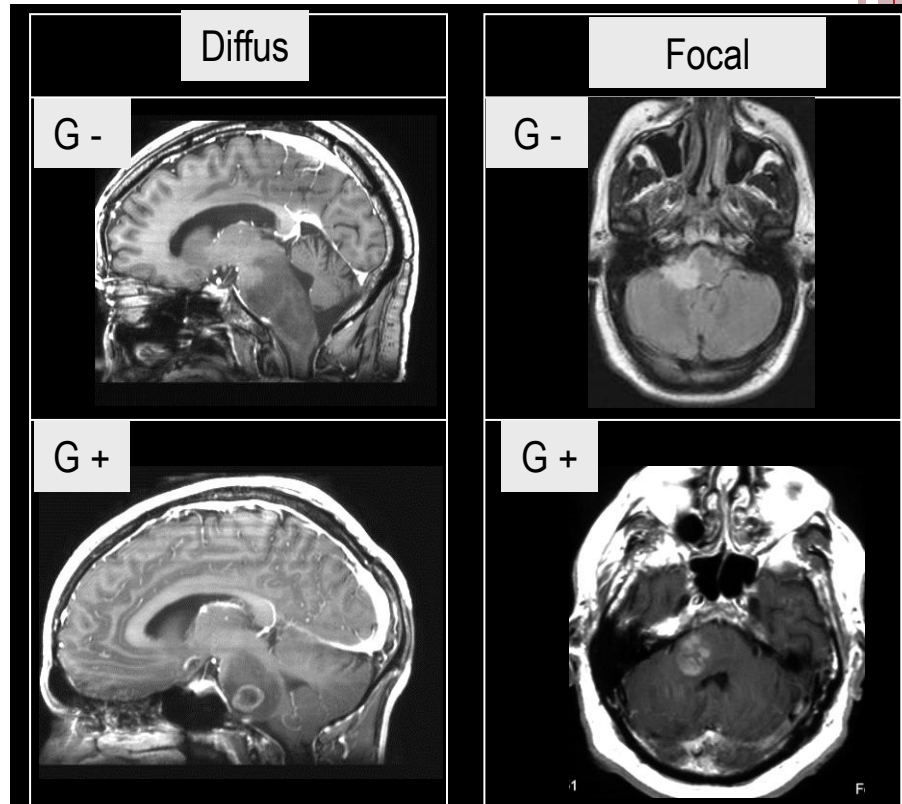
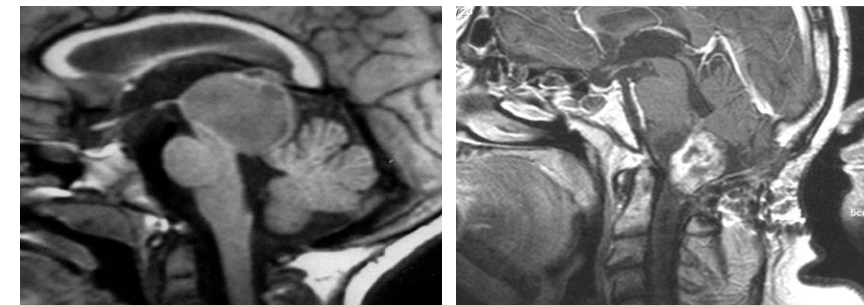
**Diffus intrinsèque 45-50%**

**Focal malin 30%**



**Tectal 8%**

**Exophytique postérieur 5%**



*Guillamo JS et al, Brain 2001*

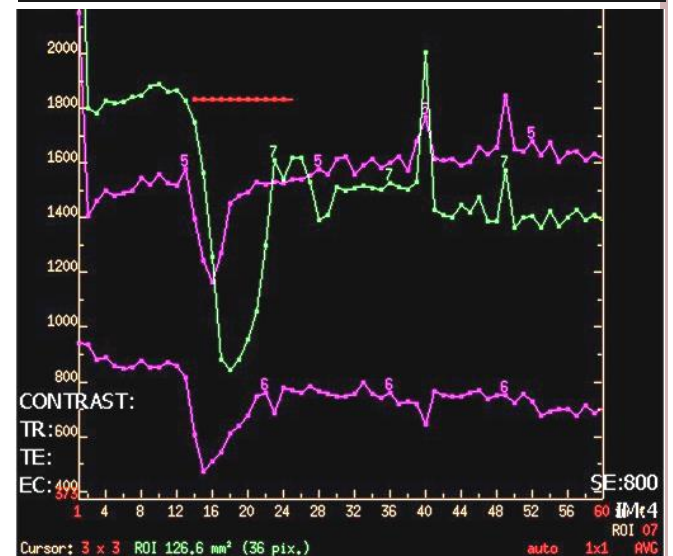
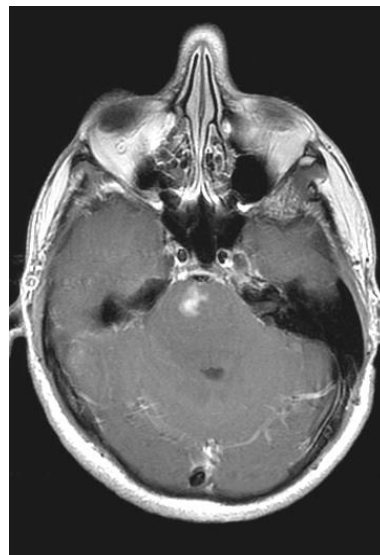
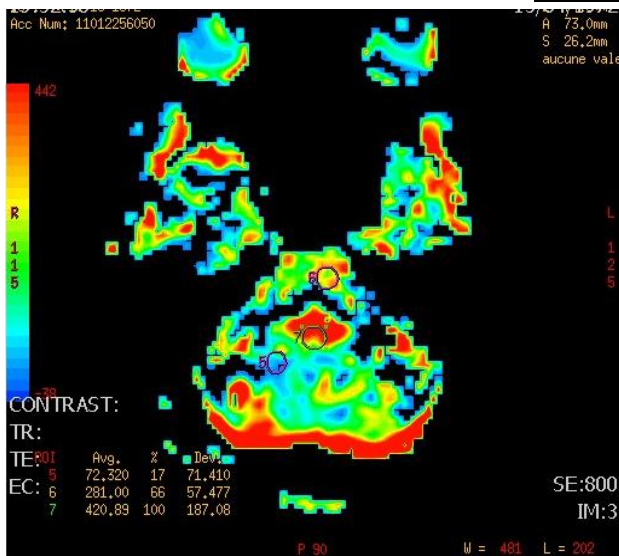
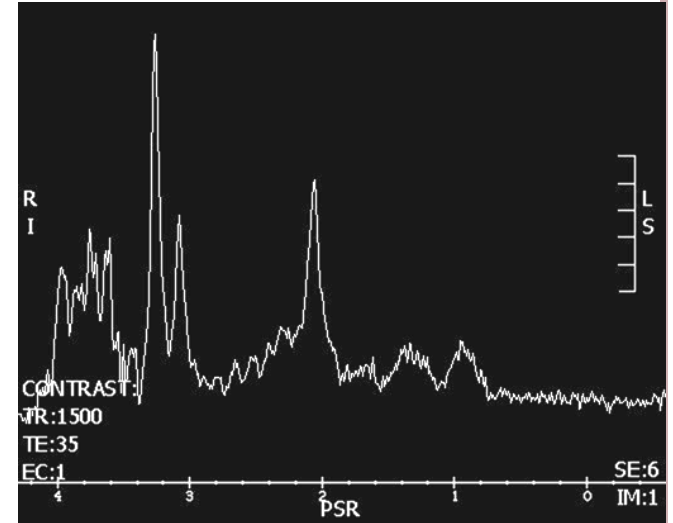
*Dellaretti et al, Neuro-oncology 2012*



# GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL

## IRM SPECTROSCOPIE ET PERFUSION

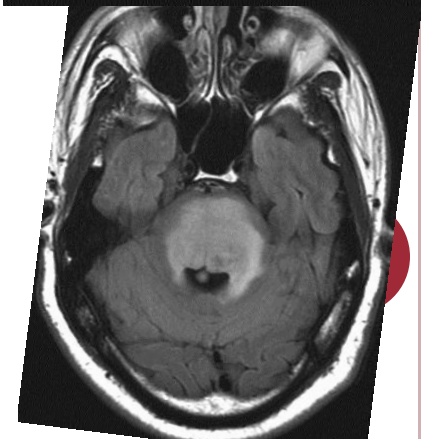
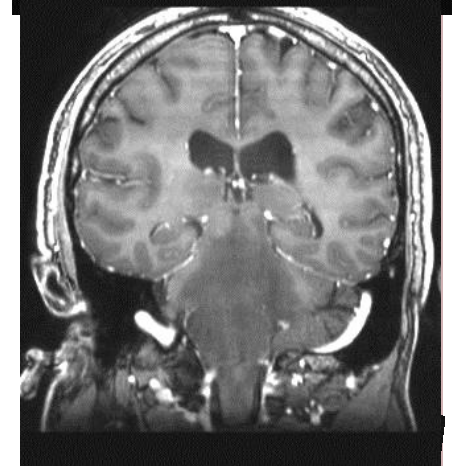
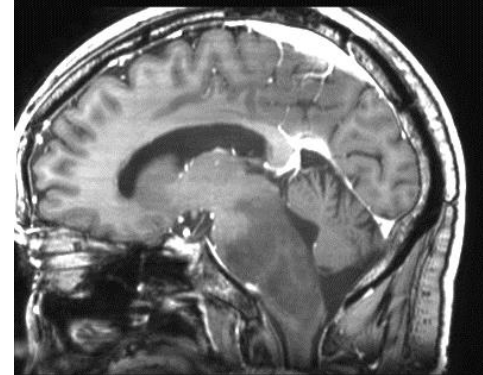
- Cho/Naa >2.
- Pic lipides et lactate.



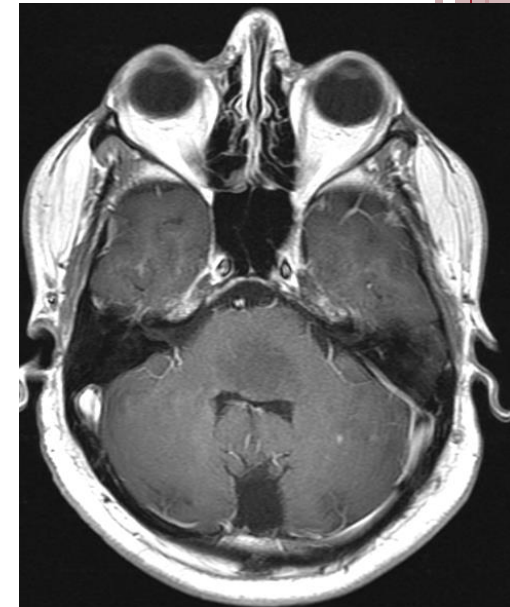
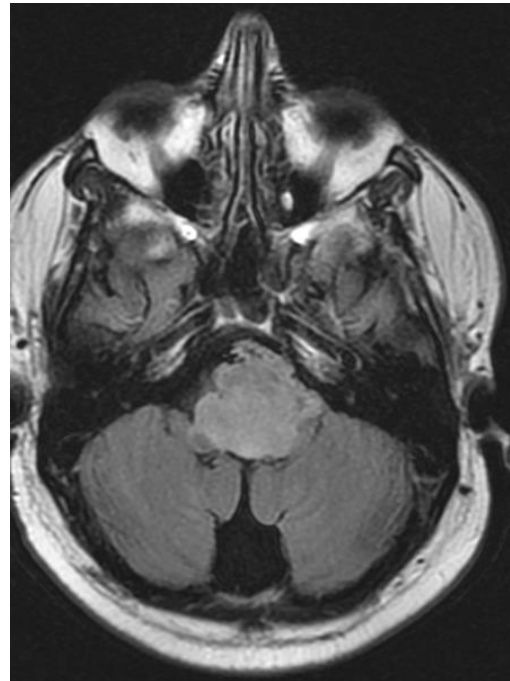
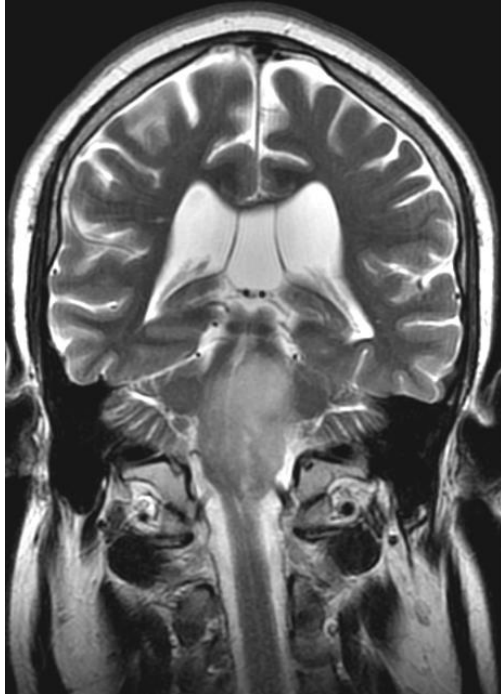
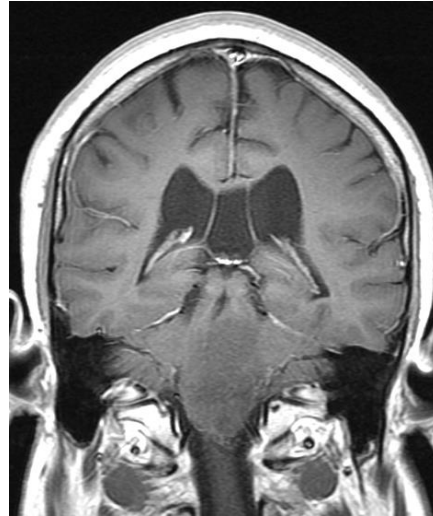
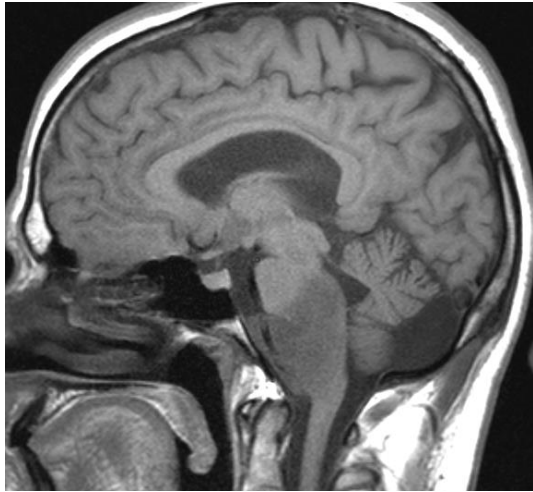


# Gliomes diffus intrinsèques « bas grade »

<b>Fréquence:</b>	<b>45-50%</b>
<b>Age:</b>	<b>20-30 ans</b>
<b>Symptômes:</b>	<b>VII, diplopie, ataxie.</b>
<b>IRM:</b>	<b>Infiltration diffuse tronc Pont, Bulbe Sans prise de contraste</b>
<b>Histologie:</b>	<b>Grade II</b>
<b>Traitement:</b>	<b>Radiothérapie</b>
<b>Survie:</b>	<b>5-7 ans (ou moins??)</b>



# Gliomes diffus intrinsèques « bas grade »



# Gliomes malins intrinsèques

**Fréquence:** 31%

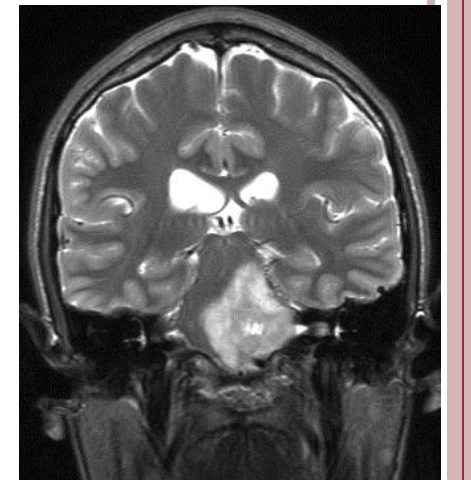
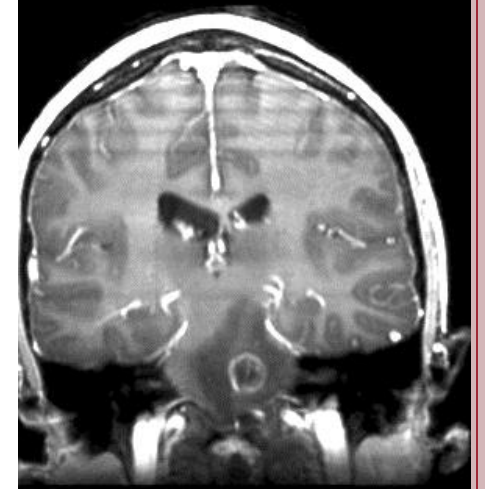
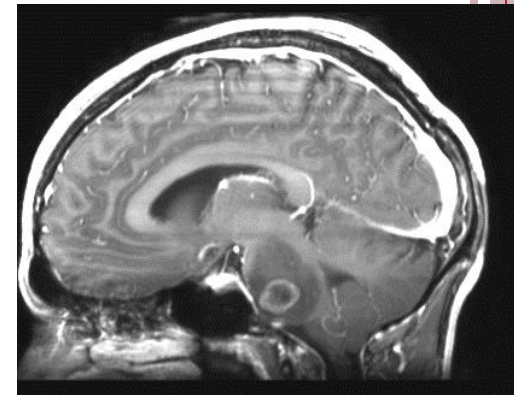
**Age:** > 40 ans

**IRM :** Prise de contraste  
« Nécrose »

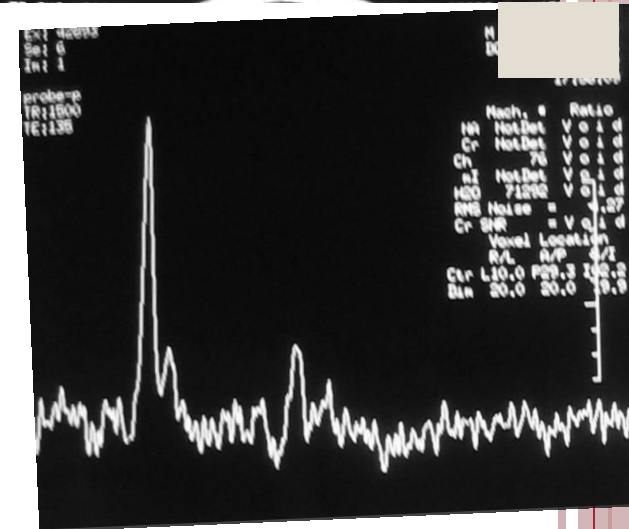
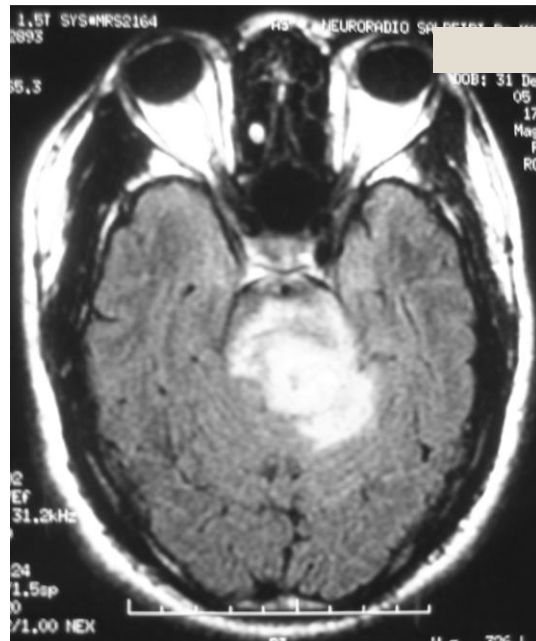
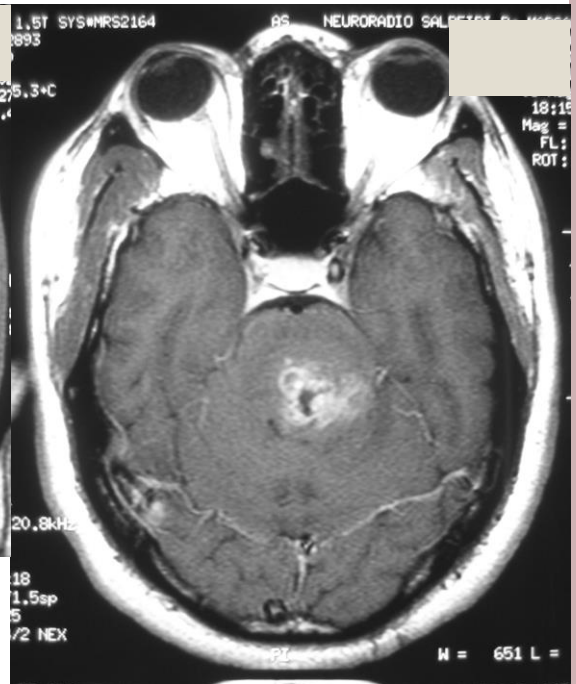
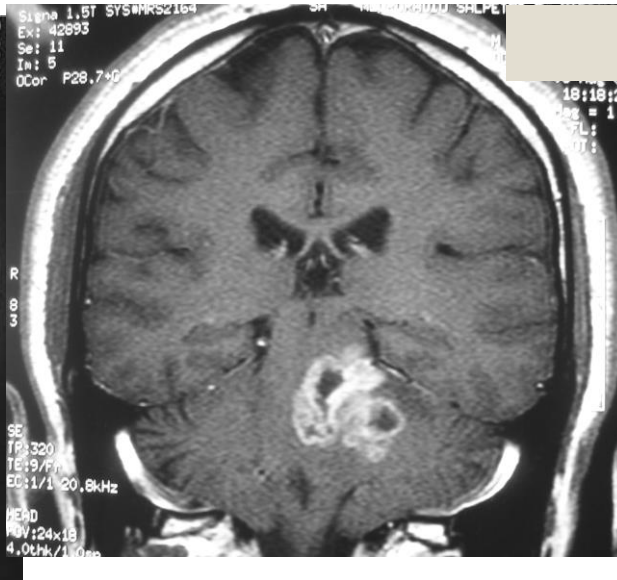
**Histologie:** Grade III & IV

**Traitement:** Radiothérapie +/- Chimio?

**Survie:** 1 an

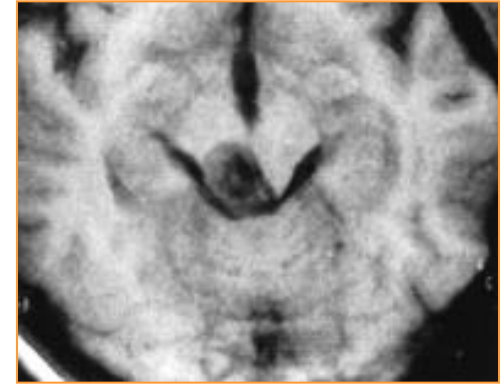


# Gliomes malins intrinsèques



# Gliomes de la région tectale

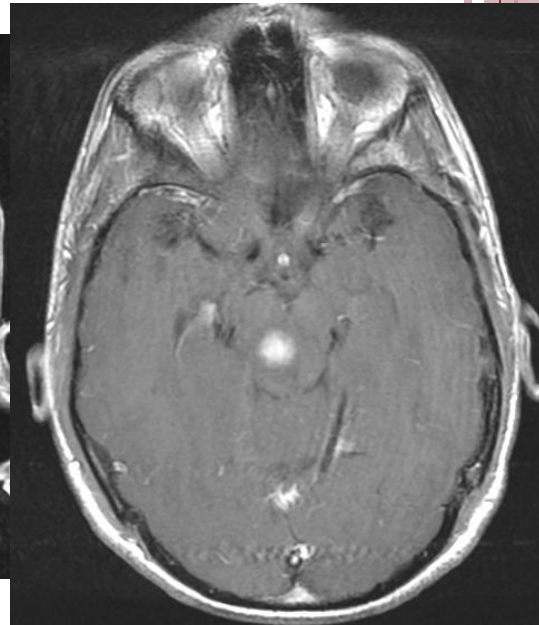
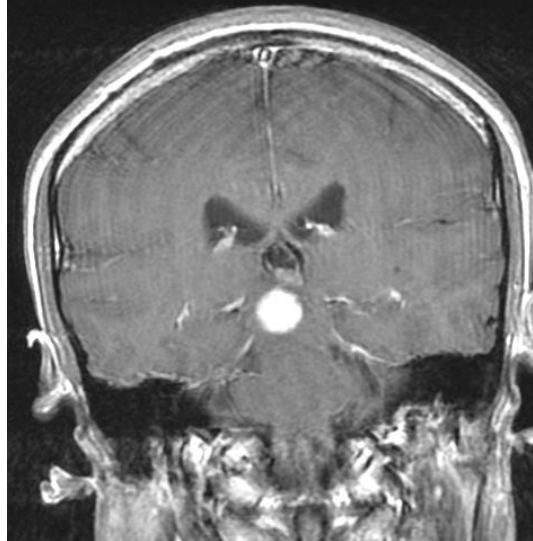
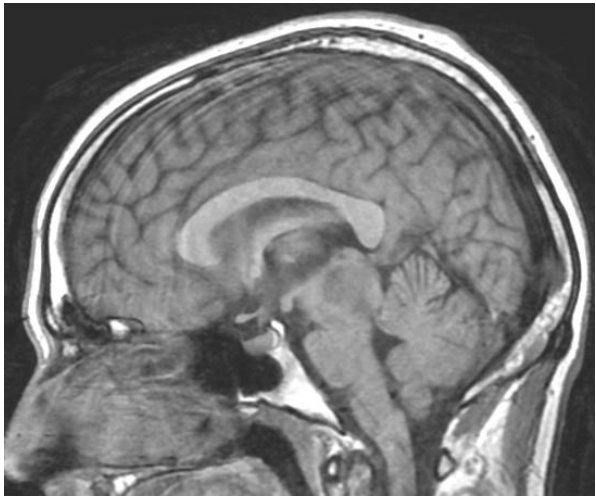
<b>Fréquence:</b>	<b>8 %</b>
<b>Symptômes:</b>	<b>Adultes jeunes HTIC Céphalées, vomissements Syndrome de Parinaud</b>
<b>IRM:</b>	<b>Lésions bien délimitées Hydrocéphalie</b>
<b>Histologie:</b>	<b>Bas grade</b>
<b>Traitement:</b>	<b>dérivation LCR</b>
<b>Evolution:</b>	<b>Survie &gt; 10 ans</b>



**Oct 2005**



**Oct 2009**



# Gliomes exophytiques postérieurs

**Fréquence:** 5 %

**Symptômes:**

Céphalées, vomissements

Bulbe: Déficits PC

Troubles parole et déglutition

**IRM:**

Protrusion exophytique

Composants kystiques

Prise de contraste nodulaire

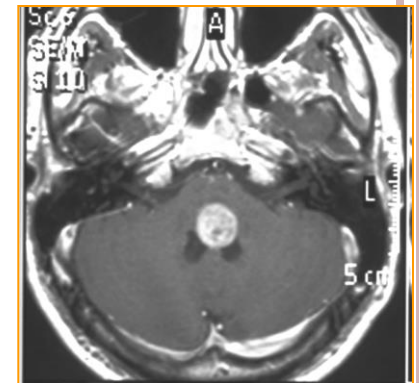
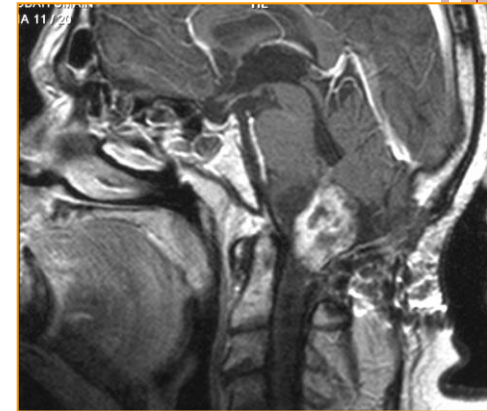
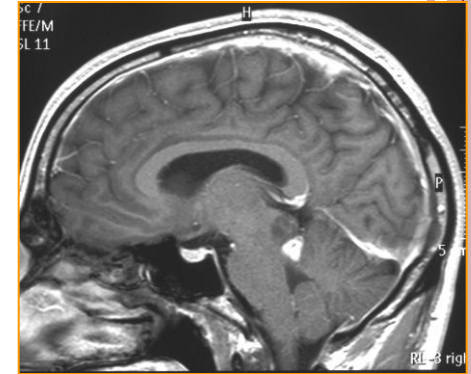
**Histologie:**

Astrocytomes pilocytiques (Grade I)

**MAIS PRUDENCE +++**

**Traitement:** Chirurgie ou radiothérapie focale

**Évolution:** Survie > 5 ans



# *GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL CHEZ L'ADULTE*

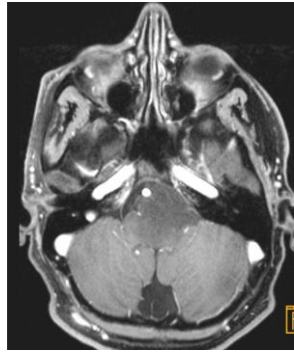
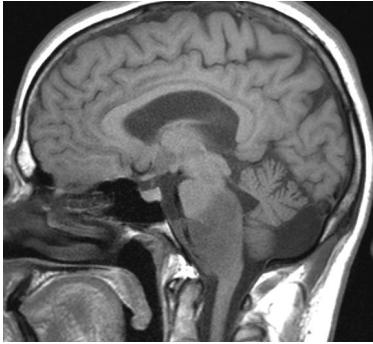
## *ÉVOLUTION & COMPLICATIONS*

- Très mal connues car **peu de séries prospectives.**
- **Transformation anaplasique** de gliomes diffus intrinsèques (?)
- **Progression** locale ou à distance
- Dissémination **LCR**
- **Hydrocéphalie**

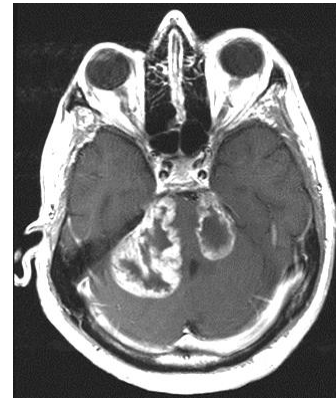


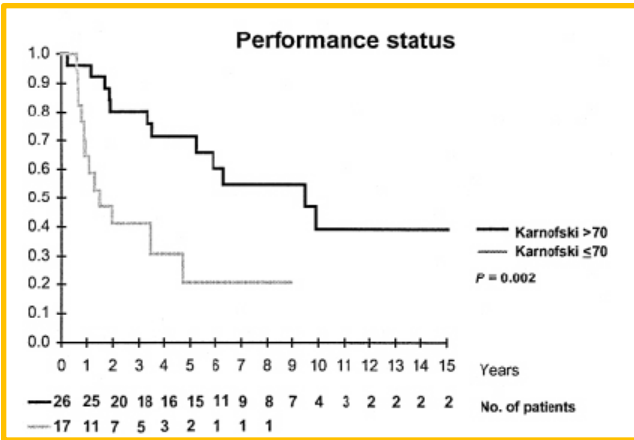


## Transformation « anaplasique »



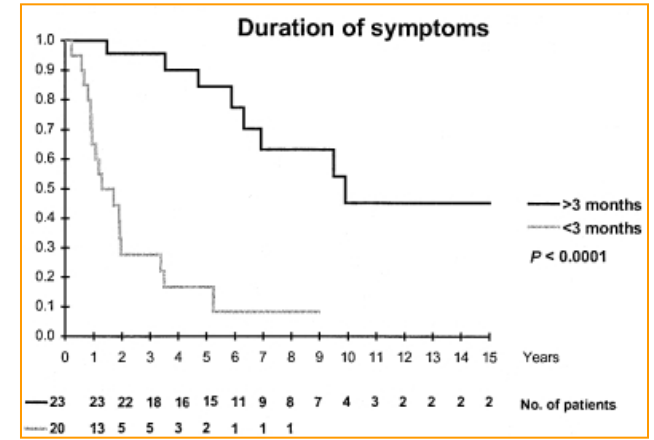
## Progression locale





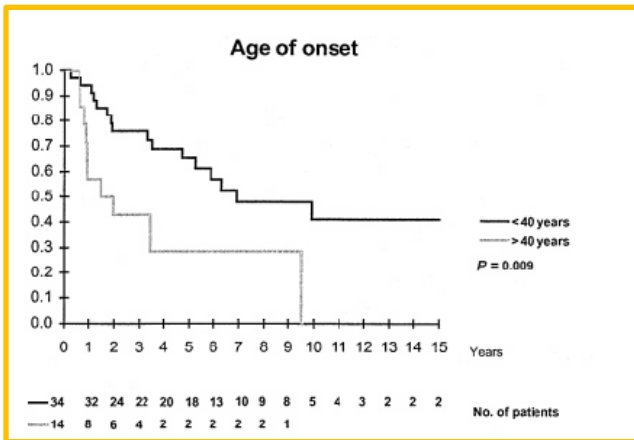
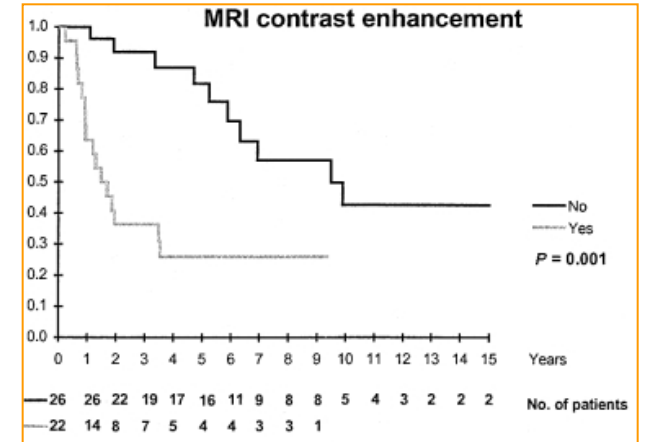
**IK ≤ 70**

**< 3 mois**



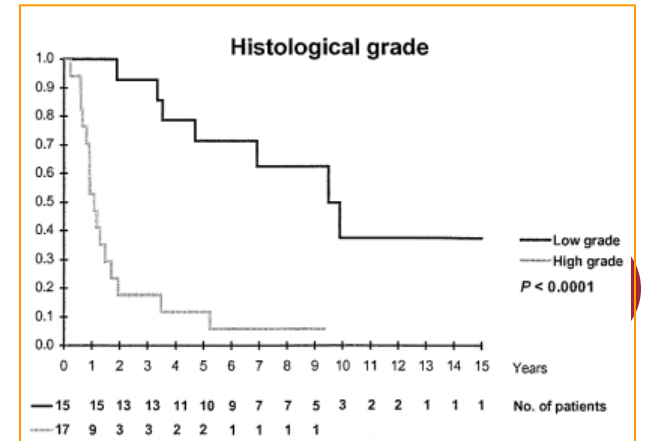
**GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL  
CHEZ L'ADULTE  
FACTEURS PRONOSTIQUES  
PEJORATIFS SUSPECTES**

**Prise de  
contraste**



**Age sup  
40 ans**

**Haut grade**



# GLIOMES MALINS DU TRONC CÉRÉBRAL CHEZ L'ADULTE

## FACTEURS PRONOSTIQUES SUSPECTES

### Histologie de grade 4

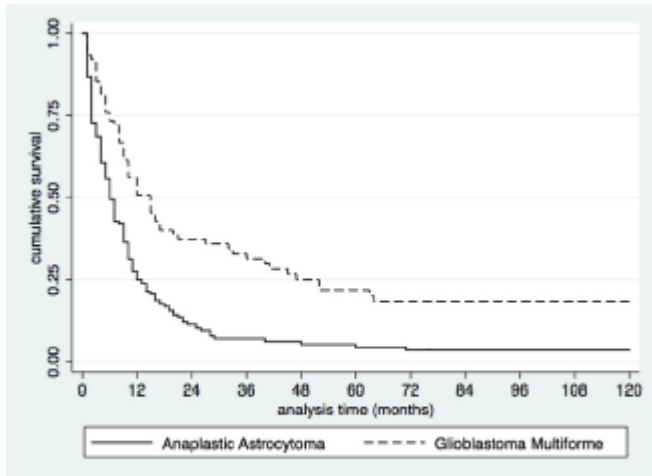


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves illustrating the effect of tumor grade on survival in high-grade brainstem astrocytoma patients.

### Age élevé

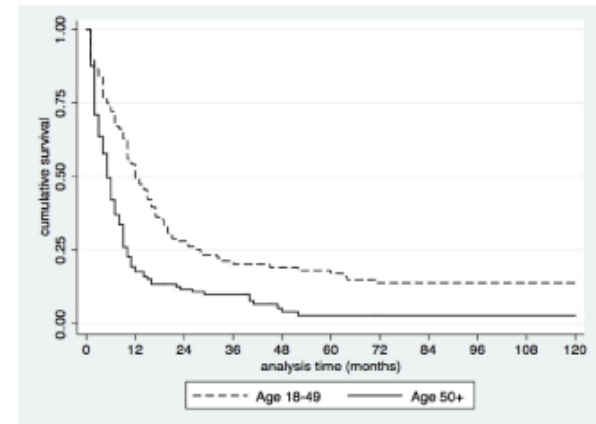
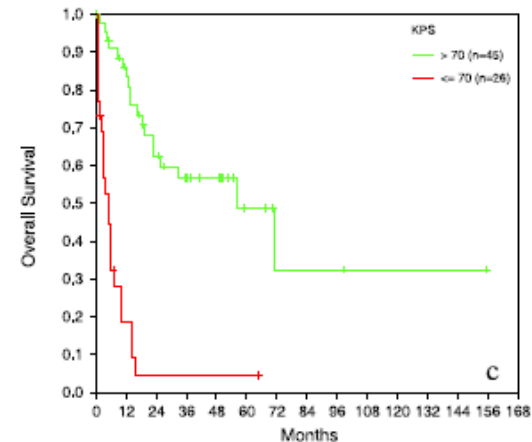


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves illustrating the effect of age on survival in high-grade brainstem astrocytoma patients.

*Dey et al 2014*  
*Reithmeier et al 2014*

« Mauvais » IK



# GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL CHEZ L'ADULTE

## !!!!!!DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS



**Autres tumeurs**

**Maladie  
Infectieuse**

**Maladie  
inflammatoire**

**Pathologie  
vasculaire**

**Lymphome**  
**Métastase**  
Germinome  
PNET  
...

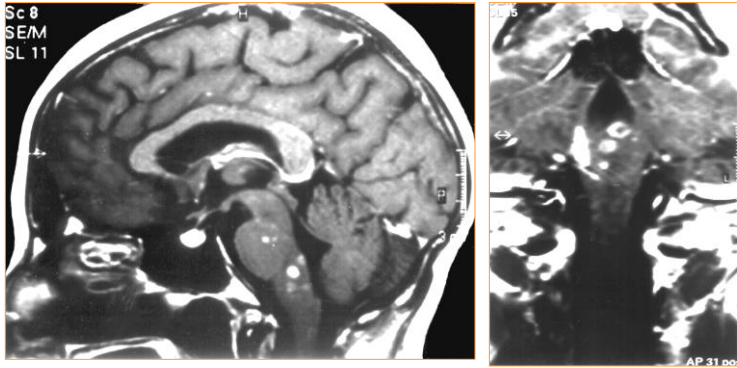
**Tuberculome+++**  
Listériose  
Whipple  
...

**Behçet +++**  
ADEM  
Sarcoïdose  
...

**Fistule durale**  
+++  
cavernome...

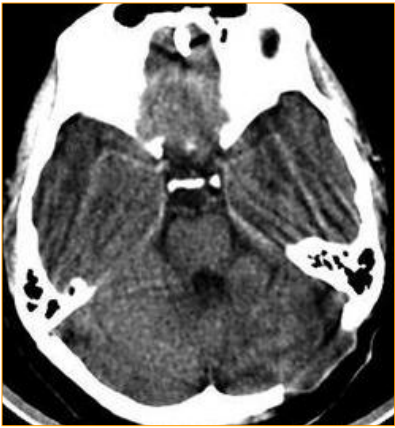
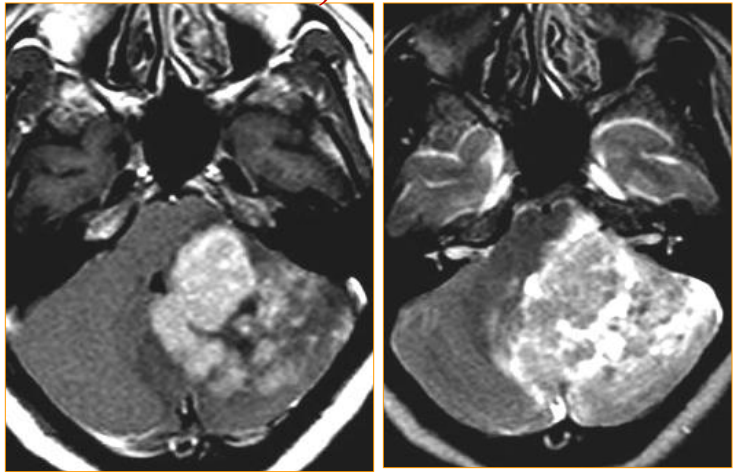


*Mrowka, et al. JNNP 2002*



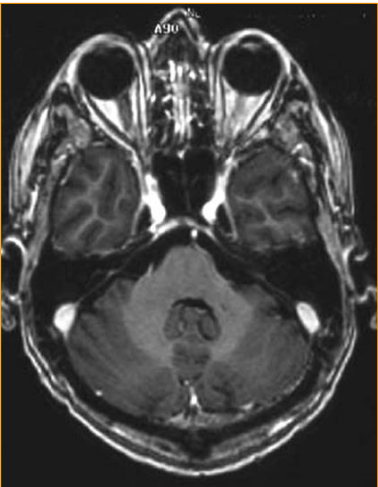
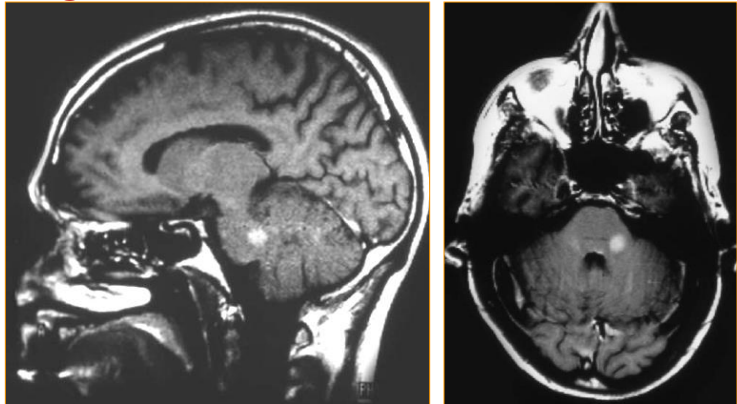
Hémoculture positive ++ *Listeria monocytogenes* « **Listeria Rhombencephalitis** »

*Poonnoose et al, Neuroradiol 2004*



Biopsie:  
Inflammation  
granulomateuse  
BAAR: Négatif  
« **Tuberculose** »

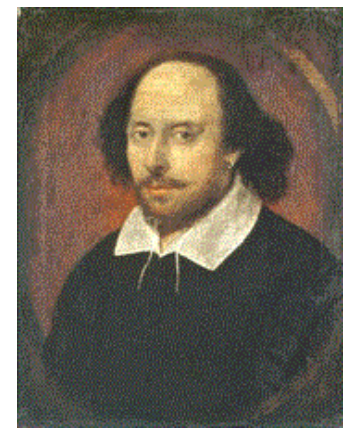
*Laigle F et al, Rev Neurol (Paris). 2005*



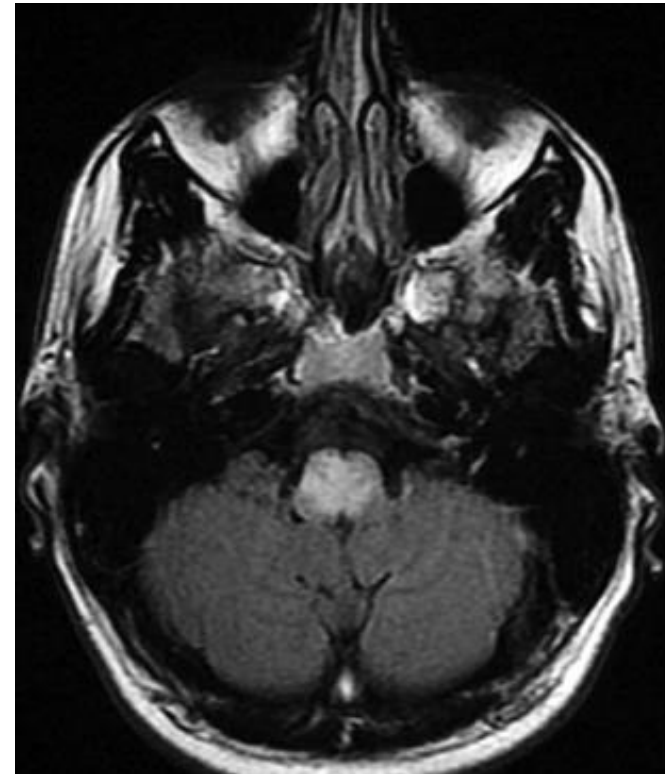
Biopsie:  
**LCP**



# « Tumor... or not tumor » ?



- \* Patient de **36 ans**
- \* Céphalées progressives, PF droite, nausées et vomissements
- \* IRM cérébrale : **hypothèse initiale de gliome**
- \* **Radiothérapie discutée**

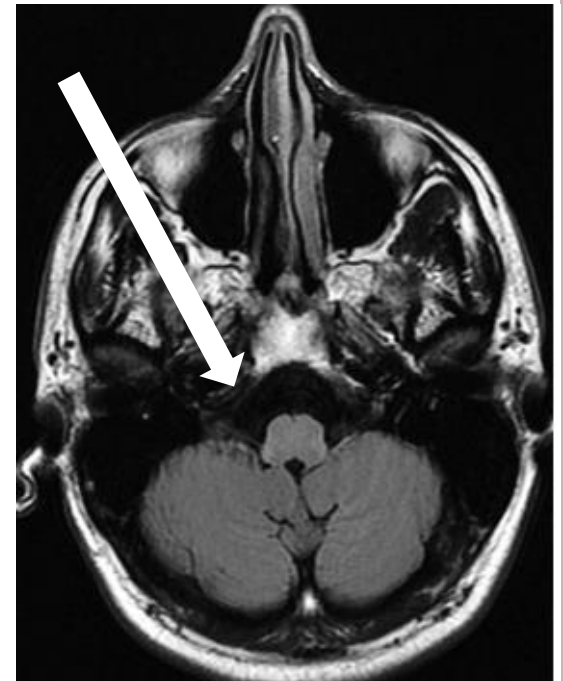


## Cependant...



T1 axial après gadolinium :  
vaisseaux anormalement dilatés  
autour du bulbe

Artériographie: **fistule durale**  
(drainage dans les veines  
perimédullaires).  
Suivi angiographique (1 mois  
après embolisation): normal  
IRM cérébrale (6 mois après  
embolisation) : **régression  
lésionnelle**

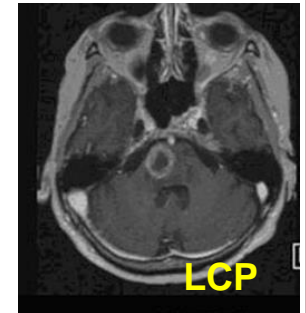


# GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL CHEZ L'ADULTE

## DIAGNOSTIC

- Avant de pratiquer une **biopsie**:
  - Recours à l'**IRM multimodalité**
  - **Bilan systémique** afin d'éliminer une autre étiologie
  - De + en + recommandée (lésion PdC)

Rachinger, 2009



- N: 46 biopsies « gliome »
- 14/46 (**30%**) **Dic différents!!!**
- IRM sens 61.7% spec 58.3%

Histology	No
Pilocytic astrocytoma (WHO I°)	2
Low grade astrocytoma (WHO II°)	14
Anaplastic astrocytoma (WHO III°)	8
Glioblastoma multiforme (WHO IV°)	4
Metastasis	7
Lymphoma	5
Inflammation	2
Cavernoma	1
No tumour/gliosis	3





Chirurgie  
( *Biopsie, shunt LCR* )  
Radiothérapie  
Chimiothérapie

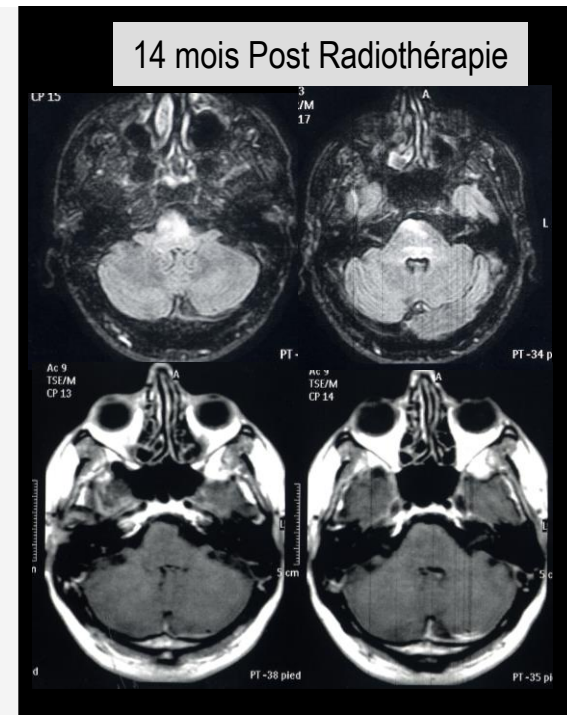
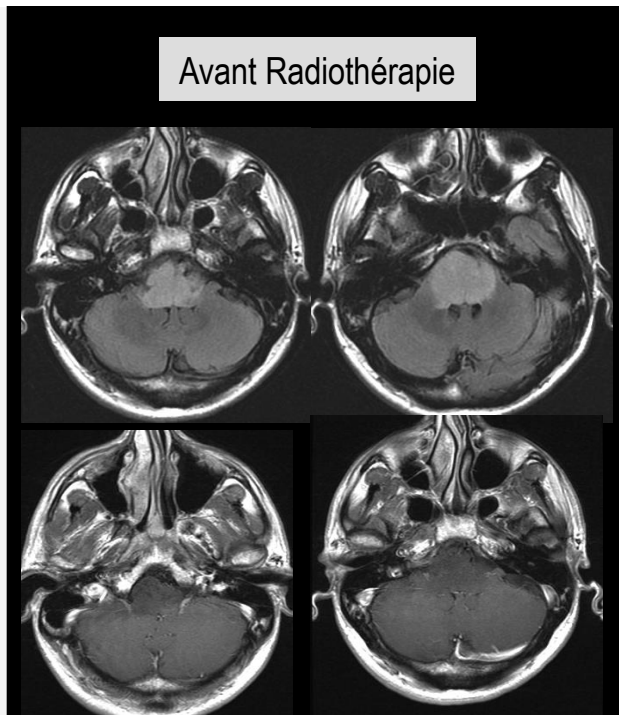
# Gliomes du tronc cérébral chez l'adulte

## Traitement

### Radiothérapie

Dose/type  
Réponse clinique  
Réponse radiologique  
Temps de meilleur réponse

Focal 54 Gy - 1.8 Gy/fr.  
40-88%  
Partielle 10-19%  
Retardée



# *GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL CHEZ L'ADULTE*

## *CHIMIOTHÉRAPIE*

*TMZ, PCV (conco ou récidence) , BCNU, CCNU, ACNU, cisplatine, carboplatine, carboVP16, irinotecan, ifosfamide, associations (récidence)...*



***Guillamo et al 2001***  
***Salmaggi et al 2008***



# GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL CHEZ L'ADULTE

## TRAITEMENT PAR CHIMIOThERAPIE

### Temozolomide après récurrence post-radiothérapie

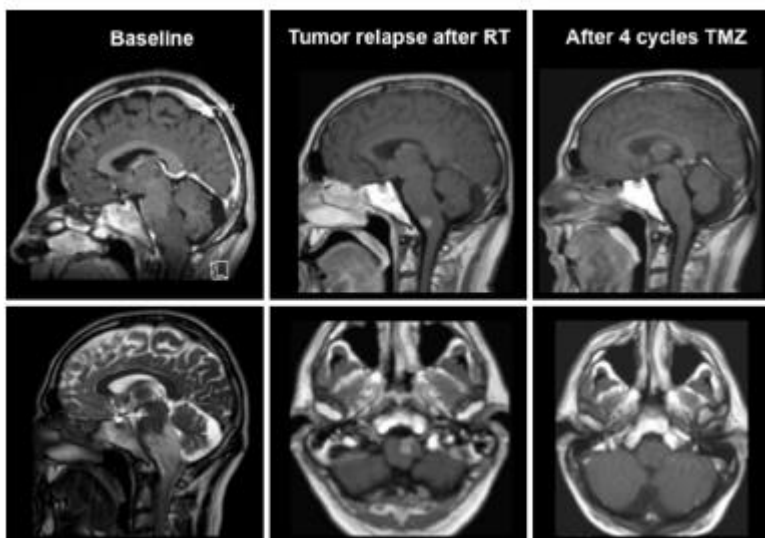
### BAS GRADE

J Neurooncol (2014) 120:581–586  
DOI 10.1007/s11060-014-1589-9

#### CLINICAL STUDY

### Temozolomide after radiotherapy in recurrent “low grade” diffuse brainstem glioma in adults

Germán Reyes-Botero · Florence Laigle-Donadey ·  
Karima Mokhtari · Nadine Martin-Duverneuil ·  
Jean-Yves Delattre



N	15 (5 biopsies, 10 IRM)
Age/sexe	34 (22-78) 7F/8H
Temps entre RxT et TMZ (mois)	34 (24-44)
Cures de TMZ	9 (2-24)
Réponse clinique	60% Amélioration
Réponse IRM	6/15 (40%) 2 R. mineure (13%) 4 R. partielle (27%)
Survie moyenne	4.8 ans (0.9 - 6.8)
Survie après TMZ	14 mois



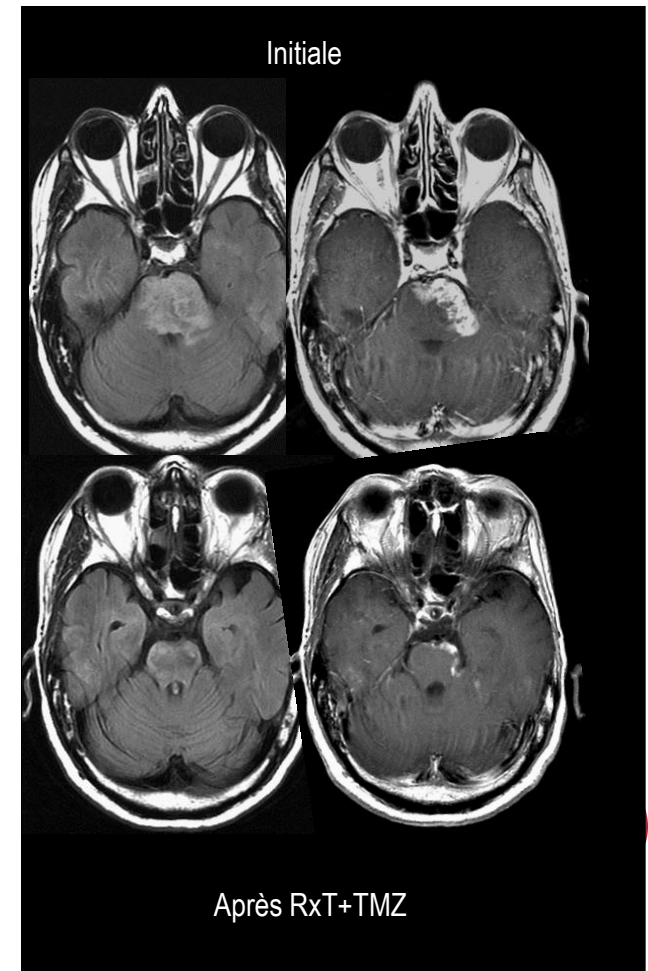
# Gliomes du tronc cérébral chez l'adulte

## HAUT GRADE

Radiothérapie + Témzolomide ou Radiothérapie seule?

N	18
Age/Sexe	37 (17 - 65) 6F/12H
Biopsie	11
RT seule	8
RT+TMZ	10
Survie globale	27 mois ( $p:0.4$ )
RT+TMZ	26 mois
RT seule	29 mois
Réponse clinique	> 6 mois 30%
Réponse IRM	25-30%

Reyes-Botero, congrès SFNC 2012



# Gliomes du tronc cérébral chez l'adulte

## HAUT GRADE

Radiothérapie + Témazolomide ou Radiothérapie seule?

N=30

when compared to midbrain and medullary tumors ( $p = 0.0816$ , log-rank test). Twelve GBs received concurrent chemoradiotherapy and adjuvant temozolomide, the Stupp regimen, and 16 GBs did not receive the Stupp regimen. Median KPS was 90 and median age at diagnosis was 41.5 years in the patients treated with the Stupp regimen compared to a median KPS of 80 and median age of 47.6 years in those patients not treated with this regimen. All 12 cases treated with the Stupp regimen were diagnosed after 2005, and 10 of the 16 cases not treated with this regimen were diagnosed in the pre-temozolomide era before 2005.

Glioblastomas which received the Stupp regimen had a median OS of 23.1 months compared to 4.0 months for those that did not ( $p = 0.0369$ , log-rank test).



# Gliomes du tronc cérébral chez l'adulte

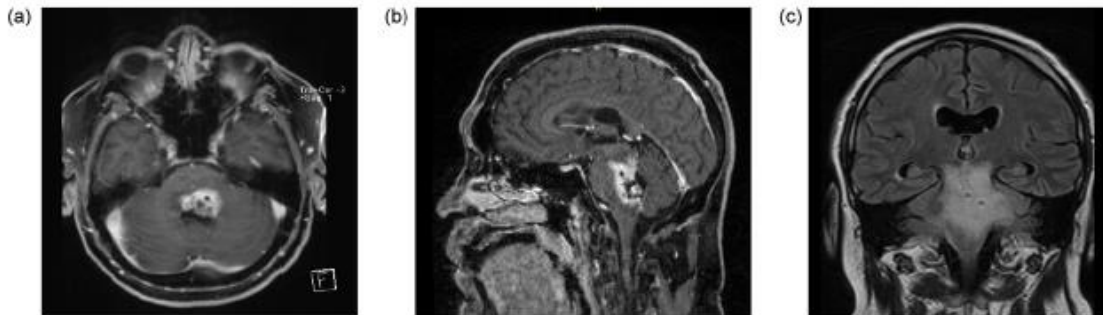
## Traitement

### Bevacizumab

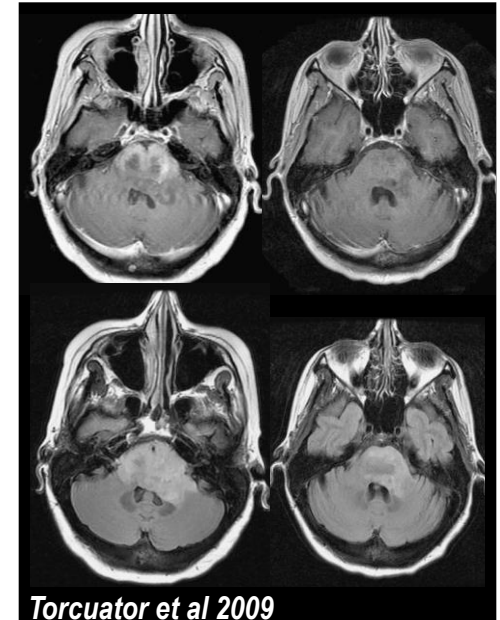
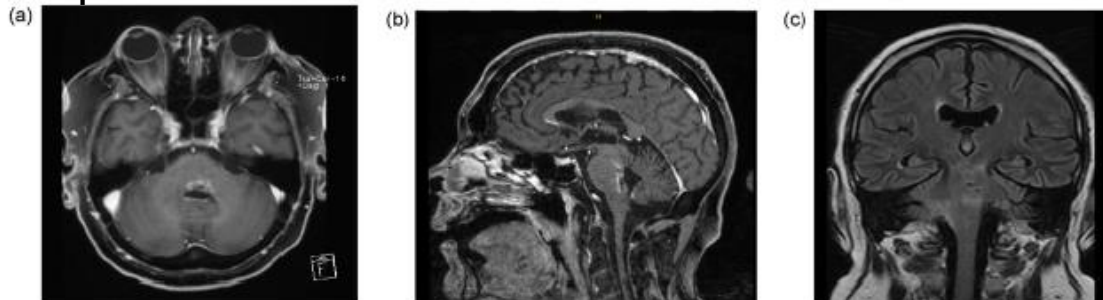
- Peu de données
- Case reports, une série de 17 pts: PFS médiane: 2 mois, PFS 6 mois: 21%

*T. Reithmeier et al. / Clinical Neurology and Neurosurgery 115 (2013) 165–169*

#### (1) Baseline



#### (2) Après 3 Beva



*Raza et al 2009*  
*Torcuator et al 2009*  
*Reithmeier et al 2013*  
*Theeler et al 2015*  
*Moriya et al 2018*

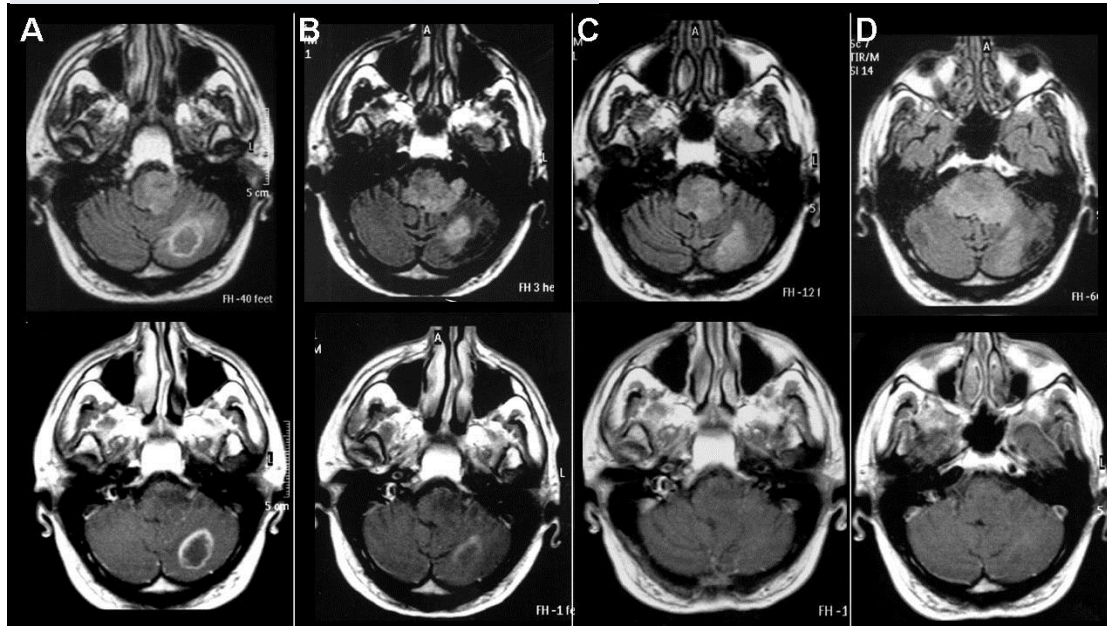


# Gliomes du tronc cérébral chez l'adulte Traitement

## Bevacizumab à la récurrence post-radiothérapie et chimiothérapie: l'expérience ANOCEF

<b>Response RANO</b>	Partial response	1(7%)
	Stable disease	5(35%)*
	Progressive disease	8(57%)
<b>Median Time to BVZ</b>	32 months(10-147 months)	
<b>Mean BVZ Cycles</b>	6 (2-24 cycles)	
<b>Median PFS</b>	1.4 months	
<b>Median OS</b>	4.03 months	
<b>Side-effects</b>	2(15%) Thrombocytopenia	
	1(7%) HTA	
	1(7%) Intestinal perforation	

\* 6, 10, 16, 29 and 50 weeks



### Bevacizumab treatment for recurrent brainstem gliomas in adults

Reyes-Botero G, Laigle-Donadey F, Mokhari K, Fiorelli M, JY Delattre, Lorgis V, Chauftet B, Guillamo JS, Ducray F, Honorat J, Frappaz D.  
1.Groupe Hospitalière Pitié-Salpêtrière, Paris, 2.CHU Caen, 3.CHU Lyon, 4. Centre Georges-François Lecercle (Dijon), 5.Centre Léon Bérard (Lyon), 6.CHU Angers

#### Introduction

Brainstem gliomas (BSG) in adults are rare diseases accounting for 1-2% of intracranial gliomas. Radiotherapy is the recommended initial treatment. At recurence the role of antiangiogenic treatment is not established despite a few encouraging case reports.

#### Patients and methods

**Type of study:** Case series retrospective and descriptive.  
**Objective:** To establish the clinical and radiological responses to bevacizumab in patients suffering from recurrent BSG after radiotherapy and chemotherapy.  
**Inclusion criteria:**  
- Histological or MRI-based diagnosis of BSG  
- Previous treatment by radiotherapy and/or chemotherapy  
- Treatment with at least 2 courses of bevacizumab  
- Available MRI follow-up after treatment.  
**Treatment administration:** Bevacizumab 10mg/kg iV every 2 weeks.  
**Response assessment:**  
- Clinical evaluation every 2 and MRI every 4 weeks.  
- RANO (Response Assessment in NeuroOncology working group) criteria.

#### Results

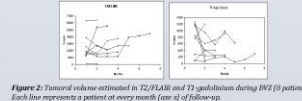
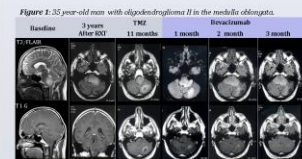
**Cohort description:** 14 patients (6 ♀, 8 ♂). Mean age: 39 years (23-58 years). Mean RPS: 60 (40-80).  
**Previous treatments:**  
- 13 cases radiotherapy  
- 13 TMZ first line chemotherapy  
- 6 cases 2nd line chemotherapy (5 Nitrosourea, 1 Carboplatin)

<b>Response RANO</b>	Partial response	1(7%)
	Stable disease	5(35%)*
	Progressive disease	8(57%)
<b>Median Time to BVZ</b>	32 months(10-147 months)	
<b>Mean BVZ Cycles</b>	6 (2-24 cycles)	
<b>Median PFS</b>	1.4 months	
<b>Median OS</b>	4.03 months	
<b>Side-effects</b>	2(15%) Thrombocytopenia	
	1(7%) HTA	
	1(7%) Intestinal perforation	

\* 6, 10, 16, 29 and 50 weeks

#### Conclusions

In this series of recurrent BSG in adults BVZ treatment showed a transitory clinical and radiological responses in about 30% of cases which is lower than those seen in supratentorial tumors.  
However, we must emphasize that BVZ was administered at an advanced stage of the disease and it remains to be established whether at earlier stages could have a better results.  
The biological differences between supratentorial and BSG that could explain the divergence in responses to antiangiogenic treatment are unknown.



Age	Histology	Site	1st Treatment	Previous Chem.	KPS	Cycles	OS post-BVZ	
1	36	Olig	P	Rx	TMZ+BCNU	70	6	5.7
2	54	Olig	P	Rx	TMZ, PCV	70	10	6.4
3	48	Olig	P	-	TMZ, PCV	60	5	2.7
4	46	Olig	M.O	Rx	TMZ	80	3	6
4	35	Olig	M.O	Rx	TMZ, PCV	70	7	4
6	28	OA II	F	Rx	TMZ	60	3	1.4
7	31	Olig	Midbrain	Rx+TMZ	TMZ	60	24	13
8	58	GEM	P	Rx+TMZ	TMZ	40	4	4.2
9	23	GEM	P	Rx+TMZ	TMZ	40	2	0.7
10	50	GEM	Midbrain	Rx+TMZ	TMZ	80	14	9.6
11	33	GEM	PE	Rx+TMZ	TMZ	70	4	2.9
12	26	n/a	BP	Rx	TMZ, CBP	60	3	1.1
13	58	n/a	M.O	Rx	TMZ, BCNU	50	2	3.5
14	24	n/a	P	Rx	none	50	4	-

**Abbreviations:**  
 Olig: low-grade oligodendroglioma  
 OA II: low-grade mixed glioma  
 GEM: glioblastoma  
 Rx: radiotherapy  
 PCV: procarbazine-13-cisplatin-5-fluorouracil  
 CBP: carboplatin  
 KPS: Karnofsky performance status  
 OS: Overall survival  
 BVZ: bevacizumab  
 TMZ: temozolamide  
 n/a: not available

# Gliomes du tronc cérébral chez l'adulte

## Biologie moléculaire



IDH1 R132H (IHC)	p53 (%)	INA	Ki67 (%)	Codeletion 1p/19q	H3 mutation (Sanger sequencing)	IDH1 mutation (Sanger sequencing)	OS months
Neg	Neg	Neg	1	No	n/a	IDH132C	56.0
Neg	Pos	Neg	8	n/a	n/a	n/a	120.5
Neg	Neg	Neg	<1	No	n/a	n/a	57.4
Neg	Neg	n/a	40	Atypical	Neg	IDH132G	70.8
Neg	Neg	Neg	1	n/a	n/a	n/a	57.7
Neg	Neg	Neg	8	No	n/a	n/a	98.3+
Pos	Pos	Neg	1	n/a	n/a	n/a	73.2
Neg	Neg	Neg	15	No	n/a	neg	40.4
Neg	Neg	Neg	15	No	Neg	n/a	36.0
Neg	Neg	Neg	n/a	No	H3F3A <sup>K27M</sup>	Neg	48.8+
Neg	Pos	Neg	20	No	n/a	n/a	14.0+
Neg	Pos	Neg	30	No	H3F3A <sup>K27M</sup>	Neg	9.9
Neg	Pos	Neg	50	No	Neg	n/a	13.3
Neg	Pos	Neg	50	No	Neg	Neg	3.0
Neg	Neg	Neg	15	No	H3T1H3B <sup>K27M</sup>	n/a	8.4+
Neg	Neg	Neg	20	No	n/a	n/a	16.9
Neg	Neg	Neg	n/a	No	Neg	Neg	12.6

### Mutation des histones:

- **Grande fréquence dans les gliomes du tronc diffus de l'enfant**
  - H3K27M: 75%
  - **impact pronostique péjoratif** chez l'enfant en termes de survie globale
- Retrouvée **aussi chez l'adulte** :
  - mais à une **moindre fréquence** : 3/8 (38%) -7/13 (54%)
  - Valeur pronostique? plus péjoratif au niveau du tronc qu'au niveau thalamique ?

### Codélétion 1p19q : rarement détectée

### Mutation IDH 1 : **Rareté** de la R132H :

- 67% (bas grade) - 93% (haut grade) **non** mutés
- 1/17: mutation R132H, parmi 7 cas négatifs: 1 R132C, et 1 R132G.

### MGMT : plus souvent non méthylé? (65%)

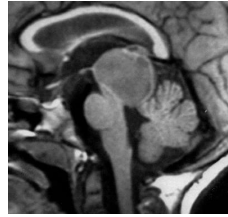
.....



# *Gliomes du tronc cérébral de l'adulte*

Surveillance

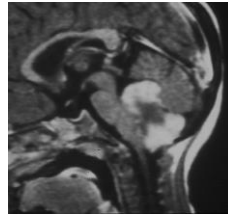
**Gliome tectal**



Dérivation LCR

> 10 ans

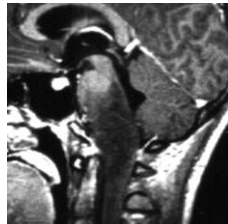
**Postérieur exophytique**



Chirurgie  
Radiothérapie focale

> 5 ans

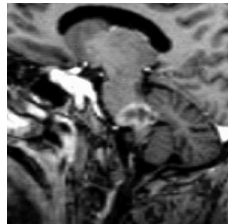
**Diffuse intrinsèque**



Radiothérapie

7 ans

**Focal malin  
intrinsèque**



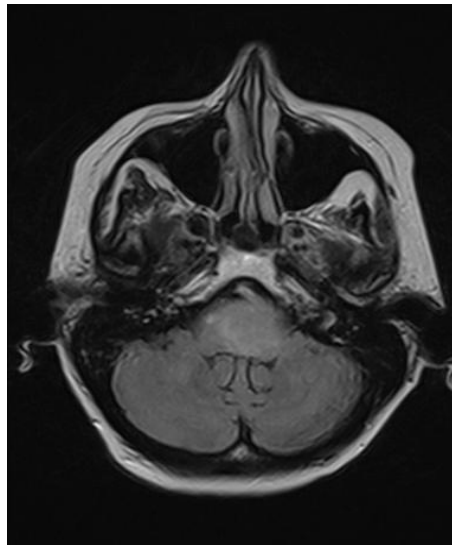
Radiothérapie  
+/-  
Chimiothérapie ?

1 an



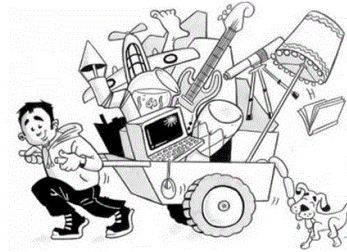


## **GLIome du TRonc cérébral de l'ADulte**



**TUCERA  
Renoclip**

**RATIONNEL**



## **Connaissance très parcellaire des Gliomes du Tronc Cérébral de l'adulte**

- Données rétrospectives
- Grande hétérogénéité
- Prise en charge thérapeutique non standardisée



# LE GROUPE GLITRAD



- Créé en **Septembre 2013**
- Réseau **multidisciplinaire** (plus de 30 collègues impliqués), parmi:
  - **neuroradiologues, neurochirurgiens, radiothérapeutes, oncologues, neurooncologues, neuropathologistes, biologistes moléculaires**
- Afin de **coordonner au niveau national** les initiatives concernant cette tumeur rare
- **Webconnection mensuelle/Réunion Physique** biannuelle à annuelle



# PRINCIPAUX OBJECTIFS




- Création **webRCP nationale GLITRAD**
- Création **base de données nationale chez l'adulte**
- Création **base de données radiologique des pièges diagnostiques**
- **Promouvoir** chaque fois que possible la **biopsie** avec profil moléculaire
- **Mise en place d'essais cliniques** afin de définir des **standards** de stratégies au niveau national



# RÉALISATIONS

## ○ Web RCP nationale

- **opérationnelle depuis Septembre 2013**
- **mensuelle**
- **quorum exigé: collégialité de la décision**
- **8 participants** en moyenne (*5 à 12/séances*)

Glome du tronc de l'adulte  Déclaration patient

PATIENT

- Nom: \_\_\_\_\_
- Prénoms: \_\_\_\_\_
- Date de naissance: \_\_\_\_\_
- Suspicion diagnostique: oui  non
- Prélève histologique: oui  non

Si oui, date de la biopsie/chirurgie: \_\_\_\_\_

Si non, date de la (ou des) IRM: \_\_\_\_\_  
et raison absence de biopsie: \_\_\_\_\_

• Diagnostic différentiel: oui  non  lequel: \_\_\_\_\_

Déclaration effectuée par (médecin référent): \_\_\_\_\_

I. RÉFÉRENTS DU PATIENT

2.1. Nom du radioblogueur: \_\_\_\_\_  
2.1.1. Hôpital CHPS: \_\_\_\_\_

2.2. Nom de l'oncologue: \_\_\_\_\_  
2.2.1. Hôpital: \_\_\_\_\_

2.3. Nom du chirurgien: \_\_\_\_\_  
2.3.1. Hôpital: \_\_\_\_\_

2.4. Nom de l'anatomopathologiste: \_\_\_\_\_  
2.4.1. Hôpital ou cabinet: \_\_\_\_\_

2.5. Nom du histologue: \_\_\_\_\_  
2.5.1. Hôpital ou cabinet: \_\_\_\_\_

Une fois complétée, cette fiche doit être retournée par mail à [florence.laigle-donadey@aphp.fr](mailto:florence.laigle-donadey@aphp.fr)

GUTRAD ENCODÉS TRÉMENT 1/1

Contacts: [coordination.anocef@gmail.com](mailto:coordination.anocef@gmail.com)  
[florence.laigle-donadey@aphp.fr](mailto:florence.laigle-donadey@aphp.fr)



# WEB-CONFERENCES

## BILAN APRÈS 54 RCP

**Total de 294 dossiers  
(= 202 patients)**

- **Gliomes= 86 cas**

dont:

certain= **50**

traités comme tels= **29**

probables= **7**

- **Diagnostiques différentiels= 45 cas**

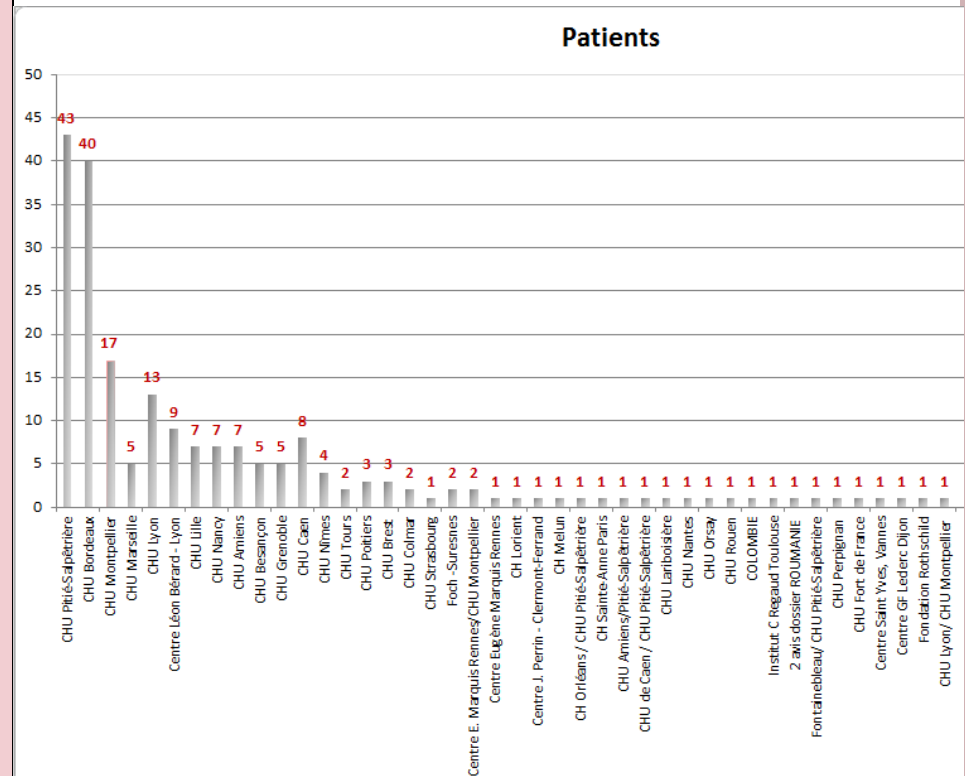
dont:

certain= **18**

probables= **27**

- **A suivre= 71 cas**

**Origine des dossiers : 36 centres**



# WEB RCP NATIONALE GLITRAD :

## UN OUTIL POUR NOS OBJECTIFS



### Plusieurs intérêts:

- Bénéfice pour les patients
  - *Décision thérapeutique collégiale*
  - *Promouvoir la biopsie chaque fois qu'elle est possible*



Réunion de Concertation  
Pluri-disciplinaire Nationale

RCP du : 19-08-2014

Nom : ██████████ Prénom : ██████████  
DDN : ██████████ Age : 36 ans

Médecin(s) référent(s) : Florence Laigle-Donadey Hôpital: CHU Pitie-Salpêtrière

Médecins présents : Dr MH BARON (Radiodiagnoste-Bezanscon), Dr L BAUCHET (Neurochirurgie-Montpellier), Dr L FELVRET (Radiodiagnoste-Paris), Dr D FRAPPAZ (Neuro-oncologue-Lyon), Dr F LAIGLE-DONADEY (Neuro-oncologue-Paris), Dr F MÉNÉ (Neurochirurgie- Angers), Dr J SAVATOVICH (Neurologie-Paris), Dr E VAULEON (Neuro-oncologue-Reims)

Motif de présentation : Le Discussion diagnostique/étiologique  
a Décision de traitement initial  
a Décision de traitement d'une récidive

**Histoire clinique :** ATCD alcoolisme et Sd de Raynaud ; à noter un épisode de diplopie il y a 8 ans spontanément résolu non traité (épisode depuis quelques mois se répétant en octobre 2013 avec apparition de vertiges, découverte VI Q et dysmétrie ; avis radiologique local : suspicion lésion gliale du tronc cérébral ; bilan ICI non concluant excécuté un mois auparavant en 1ère étape (avis : lésion sans trait thérapeutique par antibiotique ; se trouve cliniquement mieux avec vertiges, instabilité à la marche, parfois vomissements le matin ; dernière discussion RCP nationale : complément IRM plus recadrer indication à une biopsie ; test récent aux corticoïdes : disparition des symptômes ; réapparition troubles de vision, nouvel épisode aggravation de l'équilibre et de la marche ainsi que de l'oculomotricité ; IRM : aggravation lésionnelle et constatation nouvelle progressive ; se voit prévue le 21/08 pour discussion successive à une biopsie et éventuelle dérivation si en PEC thérapeutique ; avis RCP nationale sur nouvelle imagerie

Anatomopathologie :  
o preuve histologique date :  
o substrat antérieur sans preuve histologique

#### Avis consultatif de la RCP :

- Evolutivité radiologique
- Consultation neurochirurgicale pour discussion de la faisabilité d'une éventuelle biopsie ainsi que d'une dérivation avant d'envisager un traitement complémentaire





# WEB RCP NATIONALE GLITRAD : UN OUTIL POUR NOS OBJECTIFS



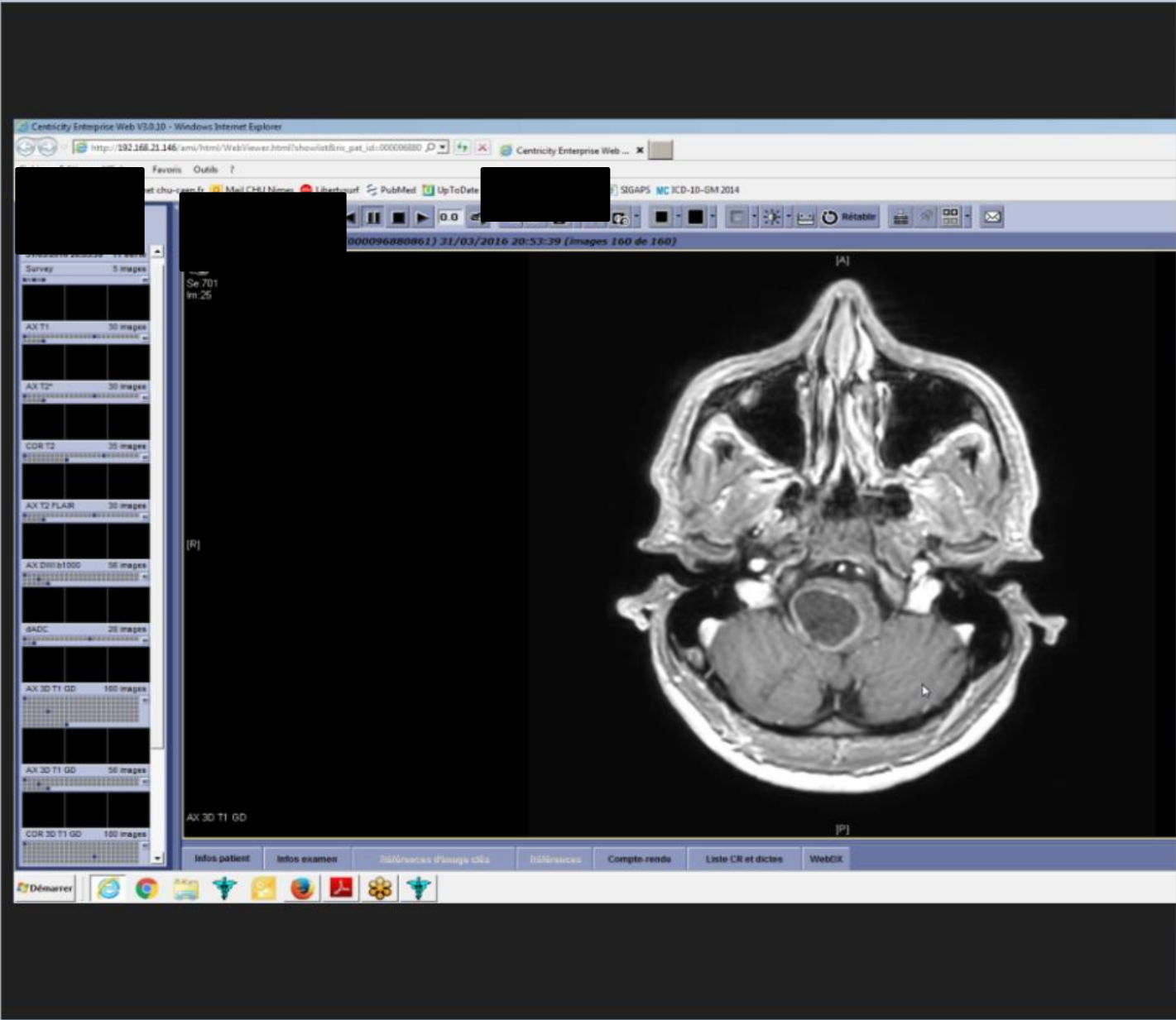
## ○ Plusieurs intérêts:

- Collection prospective de données
  - *Base nationale des GTC de l'adulte*
  - *Base radiologique des pièges diagnostiques*

## ○ Etapes suivantes :

- *Aide au recrutement dans l'essai de phase 2 à venir TEMOTRAD*





GoToMeeting

Audio Écran Webcam

**Message de l'organisateur**

numéro à appeler: 0821 23 07 46  
code PIN: 647032

**Participants** 12

- Florence Laigle-Donadey (organisateur)
- Alberto Duran-Pena (moi)
- Avi
- DUCRAY, Francois
- Florence Laigle-Donadey
- FRAPPAZ Didier
- Grand, Sylvie
- GUILLAMO jean sebastien** (présentat...
- Gwenael Le Breton
- luc bauchet (web)
- nadine martin-duverneuil (web)
- VAULEON Elodie

**Chatter**

À: Florence Laigle-Donadey Envoyer

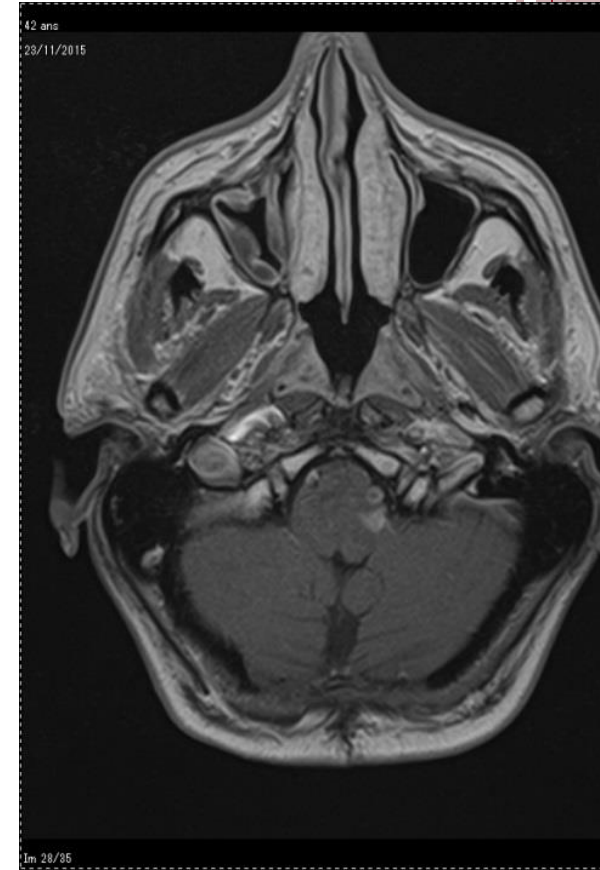
Enregistrer cette réunion

ID de réunion : 365-350-261

23/11/2015

# Utilité de la RCP GLITRAD: un exemple

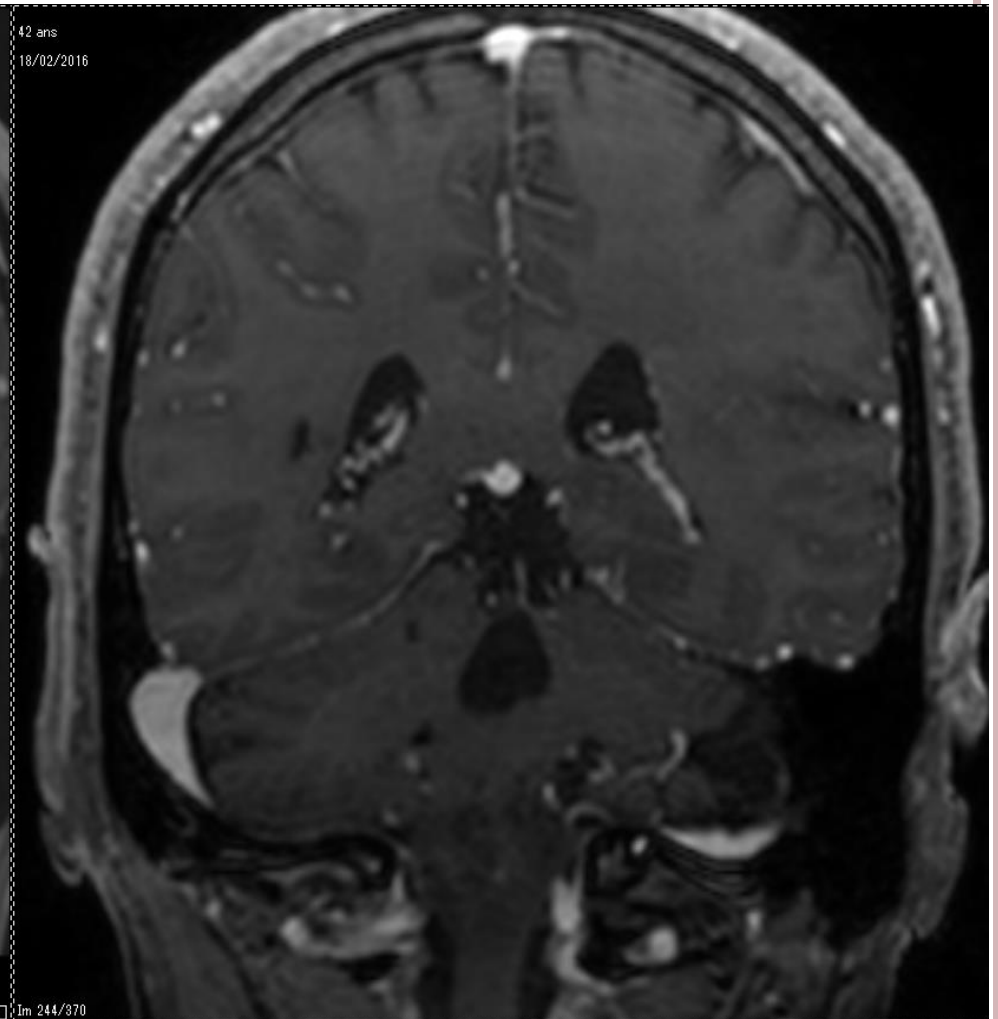
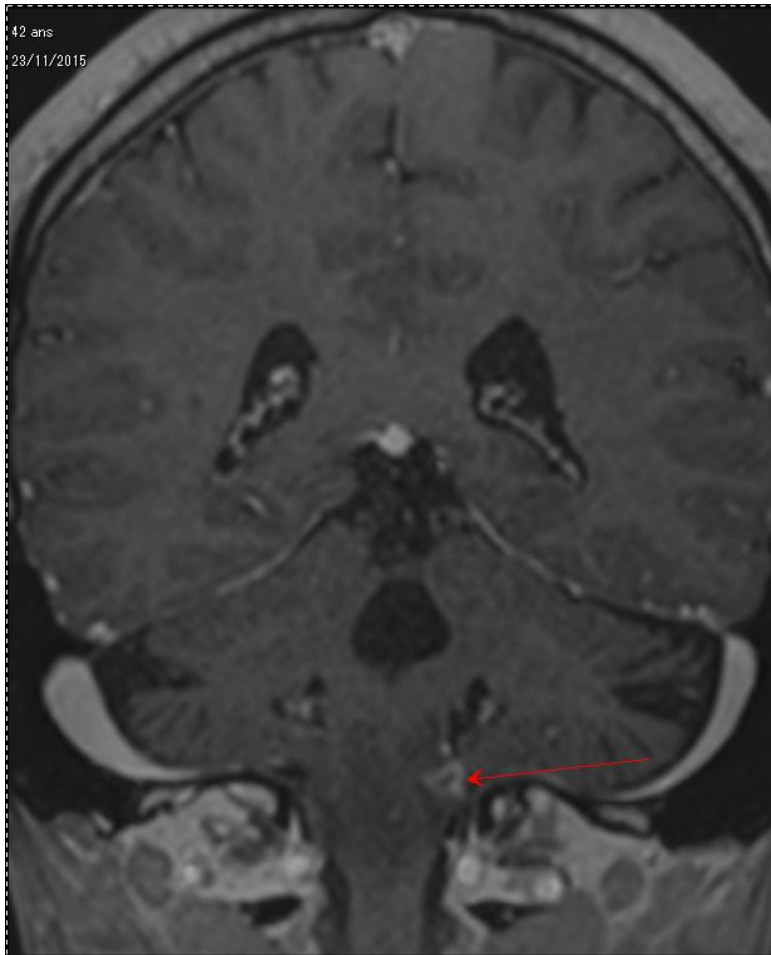
- Patient de **42 ans**
- ATCD d'astrocytome du TC
  - **Prouvé** (biopsie en **2007**)
  - Traité par **radiothérapie**
- **2015**: céphalées; IRM: “progression”
- discussion locale: proposition de **radiochirurgie**
- discussion GLITRAD : lésion considérée comme non spécifique, proposition de **surveillance stricte**



*Courtoisie M Boone*

23/11/2015

18/02/2016



Im 42/67

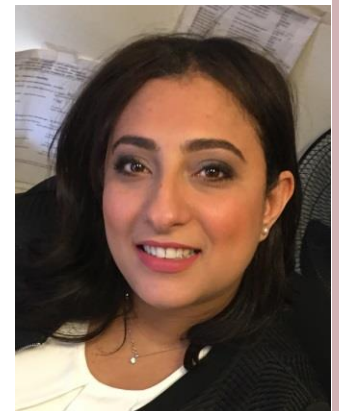
Im 244/370

**Disparition de la prise de  
contraste lésionnelle**



# CONSTITUTION DE LA BASE DE DONNEES GLITRAD

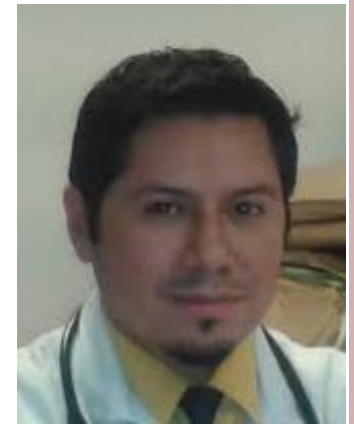
- Hébergement de cette base
  - embranchement de l'E-CRF TUCERA base GO
- Implémentation de la base clinique +++
  - Cas Paris depuis environ 2000...
  - Cas nationaux déclarés via la webRCP depuis 2013...
- Constitution d'une base radiologique



# PROJET RETROSPECTIF

## DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

- Cibler les **diagnostics différentiels +++** pour définir des « pièges » et comment les éviter
- Définir le « **minimum** » **requis** afin **d'éliminer un diagnostic différentiel** pour les lésions non accessibles à une biopsie
- **Base radiologique** (et clinique) de diagnostics **différentiels**



# LE PROJET



- Recueil **rétrospectif** (GLITRAD+PSL)
- **Critères** d'inclusion:
  - Age **> 18 ans**
  - **Epicentre** de la lésion localisée **dans le tronc**
  - Imagerie « **imitant** » un gliome du tronc cérébral, quel que soit son grade
  - **Confirmation du diagnostic** :
    - biopsie cérébrale
    - ou
    - maladie de système prouvée selon les critères internationaux reconnus (histologiques ou non en fonction de la pathologie)



# RÉSULTATS

Depuis :  
**68 cas** retenus au total/109 signalés

Article en préparation

Duran-Pena EANO 2016

35 cas



## Diagnostic pitfalls in brainstem lesions mimicking gliomas in adults



A. Duran-Peña (1), C. Ramirez (2), F. Ducray (3), L. Bauchet (4), J. M. Constans (5), S. Grand (6), J. S. Guillelmo (7), D. Frappaz (8), C. Houillier (1), H. Loiseau (9), F. Laigle-Donadey (1)

(1) CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France, (2) CHU Lille, Lille, France, (3) CHU Lyon, Lyon, France, (4) CHU Montpellier, Montpellier, France, (5) CHU Amiens, Amiens, France, (6) CHU Grenoble, Grenoble, France, (7) CHU Nîmes, Nîmes, France, (8) Centre Léon Bérard, Lyon, France, (9) CHU Bordeaux, Bordeaux, France

### Introduction

Brainstem gliomas are rare in adults. Many adult teams consider biopsy in this location as too dangerous and major therapeutic decisions such as radiotherapy are taken without histological certainty, with a diagnosis probability relying on imaging. However, many diseases, and some potentially curable, could be diagnostic pitfalls in this location as in supratentorial masses.

### Objectives

GLITRAD, the French multidisciplinary network for adult brainstem gliomas, consider as a high-priority project the improvement of knowledge on the differential diagnosis of brainstem gliomas to reduce diagnostic mistakes and avoid therapeutic errors such as the use of radiotherapy in a non tumoral disease.

### Material and methods

We conducted a retrospective analysis collecting data from the French network ANOCEF-IGCNO. Inclusion criteria were 1) age over 18 2) epicentre of the lesion located in the brainstem (i.e. protuberance, medulla oblongata or midbrain). 3) radiological pattern mimicking a brainstem glioma, whatever its grade 4) confirmation of a differential diagnosis either by a brain biopsy or by a systemic proven disease according to recognized international criteria (histological or not, depending on the disease).

### Results

Among the 46 cases initially referred, we finally identified 35 eligible patients, from 7 centers (Amiens, Bordeaux, Grenoble, Lille, Lyon, Paris, and Montpellier). Median age was 46 years, 21/35 (60%) were men and 14/35 (40%) were women. Diagnoses were histologically confirmed in 85% of cases, by a cerebral biopsy in 16/35 cases (45%) and by a systemic biopsy in 14/35 cases (40%). The remaining diagnoses were established according to international criteria. Diagnoses were other tumors than gliomas in 16 cases (46%) and non tumoral lesions in 19 cases (54%) [Table 1]. MRI findings revealed 22 patients with diffuse lesions vs 13 focal lesions respectively and 28 patients with enhancing lesions vs 7 patients with non enhancing brainstem lesions.

Table 1

Different kind of brainstem diagnoses found in our series	n=
CNS lymphoma	8
Metastasis	5
Meningioma	1
Hemangioblastoma	1
Germinoma	1
Dural fistula	3
Cavernoma	2
Developmental Venous Anomalies (DVA)	1
Telangiectasia	2
Demyelinating disease	2
Behcet disease	2
CLIPPERS Syndrome	2
Amyloidosis	1
Toxoplasmosis	1
Tuberculosis	1
Neurenteric cyst	1
Histiocytosis	1
Total:	35

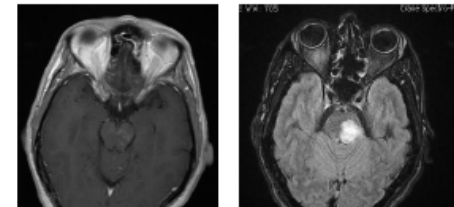


Figure 1: Focal slightly enhancing lesion on MRI in a 51 year old man; Diagnosis of tuberculosis on systemic biopsy

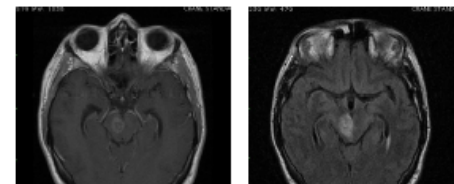


Figure 2: Focal lesion with ring enhancement on T1 gadolinium sequences in a 33 year old man; systemic check-up and cerebral histology favoring a Behcet disease

### Conclusion

Despite its retrospective nature, our study underlines the risk of misdiagnosis and therapeutic mistakes in the evaluation of infiltrating mass suggesting brainstem glioma. It illustrates the need to promote a more systematic "check-list" based approach of brainstem lesions, including biopsies when needed, as recently shown in the pediatric population.

### Bibliography

- Blond S. The stereotactic approach to brainstem lesions: a follow-up of 29 cases. *Acta Neurochir Suppl.* 1991;52:75-7  
- Omuro A. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol* 2006 Nov;5(11):937-48.



# PROJET PROSPECTIF

TEMOTRAD



# TEMOTRAD

LABEL IGCNO ANOCEF/ PHRC national CANCER 2016

**Chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne par témozolomide seul pour les gliomes du tronc cérébral de l'adulte ne prenant pas le contraste de sous-type diffus et présentant une évolutivité clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant**



## ESSAI DE PHASE 2 TEMOTRAD

### TEMOTRAD

Chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne par Témazolomide seul pour les gliomes du tronc cérébral de l'adulte ne prenant pas le contraste, de sous-type diffus et présentant une évolutivité clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant

#### o Principaux critères d'inclusion

- 18 ans ou plus
- $IK \geq 50$
- Lésion **ne prenant pas le contraste** à l'IRM
- **Preuve histologique** de tumeur infiltrante du tronc cérébral sauf exception
- **Progression** clinique et/ou radiologique sur un **mode infiltrant** mais **non menaçant**

**40 patients  
sur 4 ans**  
(60 sélectionnés pour  
40 analysables)

Gliome du tronc cérébral histologiquement prouvé (sauf exception)

Progression sur un mode infiltrant

TMZ seul  
Pour 12 cycles

Suivi

Progression

RT



## TEMOTRAD

Chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne par Témozolomide seul pour les gliomes du tronc cérébral de l'adulte ne prenant pas le contraste, de sous-type diffus et présentant une évolutivité clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant

### ○ Critère d'évaluation primaire :

- **Taux de réponse objective radiologique et clinique** au témozolomide (**RANO**)

### ○ Principaux critères d'évaluation secondaires :

- Pattern **histologique et moléculaire** des gliomes du tronc cérébral de l'adulte
- Pattern **radiologique** des gliomes du tronc cérébral de l'adulte (*IRM standard et multimodale*)
- Pattern **métabolique** des gliomes du tronc cérébral de l'adulte (*TEP TDM à la <sup>18</sup>F-DOPA au diagnostic puis après chimio*)
- **Survie globale** et **qualité de vie**
- **Vitesse de croissance** tumorale avant traitement (*IRM initiale -dernière IRM pré-traitement* ) en sagittal cube FLAIR
- **Vitesse de croissance** tumorale durant la chimio puis lors du suivi post chimio (sagittal cube FLAIR)
- **Survie sans progression** (*début de la chimiothérapie - progression nécessitant un traitement par radiothérapie*)
- Taux de réponse objective obtenu en combinant RANO et scores obtenus sur **3 échelles** (ataxie-échelle **SARA**, alimentation-échelle **FOIS** et **diplopie**)



**Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)**

# LES ECHELLES...

<p><b>1) Gait</b>                  Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <p>0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)</p> <p>1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem</p> <p>2 Clearly abnormal, tandem walking &gt;10 steps not possible</p> <p>3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support</p> <p>4 Marked staggering, intermittent support of the wall required</p> <p>5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required</p> <p>6 Walking &gt; 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>7 Walking &lt; 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>8 Unable to walk, even supported</p>	<p><b>2) Stance</b>                  Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <p>0 Normal, able to stand in tandem for &gt; 10 s</p> <p>1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for &gt; 10s</p> <p>2 Able to stand with feet together for &gt; 10 s, but only with sway</p> <p>3 Able to stand for &gt; 10 s without support in natural position, but not with feet together</p> <p>4 Able to stand for &gt;10 s in natural position only with intermittent support</p> <p>5 Able to stand &gt;10 s in natural position only with constant support of one arm</p> <p>6 Unable to stand for &gt;10 s even with constant support of one arm</p>
<p><b>Score</b></p>	<p><b>Score</b></p>
<p><b>3) Sitting</b>                  Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <p>0 Normal, no difficulties sitting &gt;10 sec</p> <p>1 Slight difficulties, intermittent sway</p> <p>2 Constant sway, but able to sit &gt; 10 s without support</p> <p>3 Able to sit for &gt; 10 s only with intermittent support</p> <p>4 Unable to sit for &gt;10 s without continuous support</p>	<p><b>4) Speech disturbance</b>                  Speech is assessed during normal conversation.</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Suggestion of speech disturbance</p> <p>2 Impaired speech, but easy to understand</p> <p>3 Occasional words difficult to understand</p> <p>4 Many words difficult to understand</p> <p>5 Only single words understandable</p> <p>6 Speech unintelligible / anarthria</p>
<p><b>Score</b></p>	<p><b>Score</b></p>

- 0 : aucune diplopie
- 1 : diplopie dans une direction du regard
- 2 diplopie dans deux directions du regard
- 3 diplopie dans trois directions du regard
- 4 diplopie dans quatre directions du regard, mais droit de face
- 5 diplopie dans toutes les directions du regard, y compris la position primaire

- Niveau 1 à 3 : dépendant de l'alimentation par sonde (gastrostomie ou sonde nasogastrique)

- 1) alimentation uniquement par sonde
- 2) alimentation par sonde avec un apport oral minimal/inconsistant
- 3) alimentation orale consistante avec supplément par sonde

- Niveau 4 à 7 : prise alimentaire orale seule

- 4) alimentation orale avec un seul type de texture
- 5) alimentation orale avec de multiples textures, mais nécessitant une préparation spéciale
- 6) alimentation orale avec de multiples textures, sans préparation spéciale, mais avec restriction pour certains aliments et boissons
- 7) alimentation orale sans restriction

## Déroulement pratique

### 1/ Phase de screening (soin courant) :

#### Démarche diagnostique :

- Réalisation de l'IRM multimodale
- Preuve histologique de gliome infiltrant du tronc cérébral
- Progression sur un mode infiltrant
- Réalisation de la TEP TDM à la <sup>18</sup>F-DOPA

### 2/ Visite de sélection

- Vérification des critères d'éligibilité
- Signature du consentement
- Relecture centralisée de l'IRM multimodale, de la TEP TDM à la <sup>18</sup>F-DOPA et de l'histologie

### 3/ Visite d'inclusion

- Confirmation des critères d'éligibilité du patient au vu des résultats de la relecture centralisée
- Inclusion définitive dans l'étude
- Programmation des visites et des examens requis

### 4/ Administration du traitement et suivi

- Témolozomide 5 jours /mois pendant 12 mois (12 cycles)
- IRM multimodale tous les 2 mois
- Questionnaires

### 5/ TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-DOPA à la fin du traitement par Témazolomide

### 6/ Suivi post chimiothérapie (progression, radiothérapie)

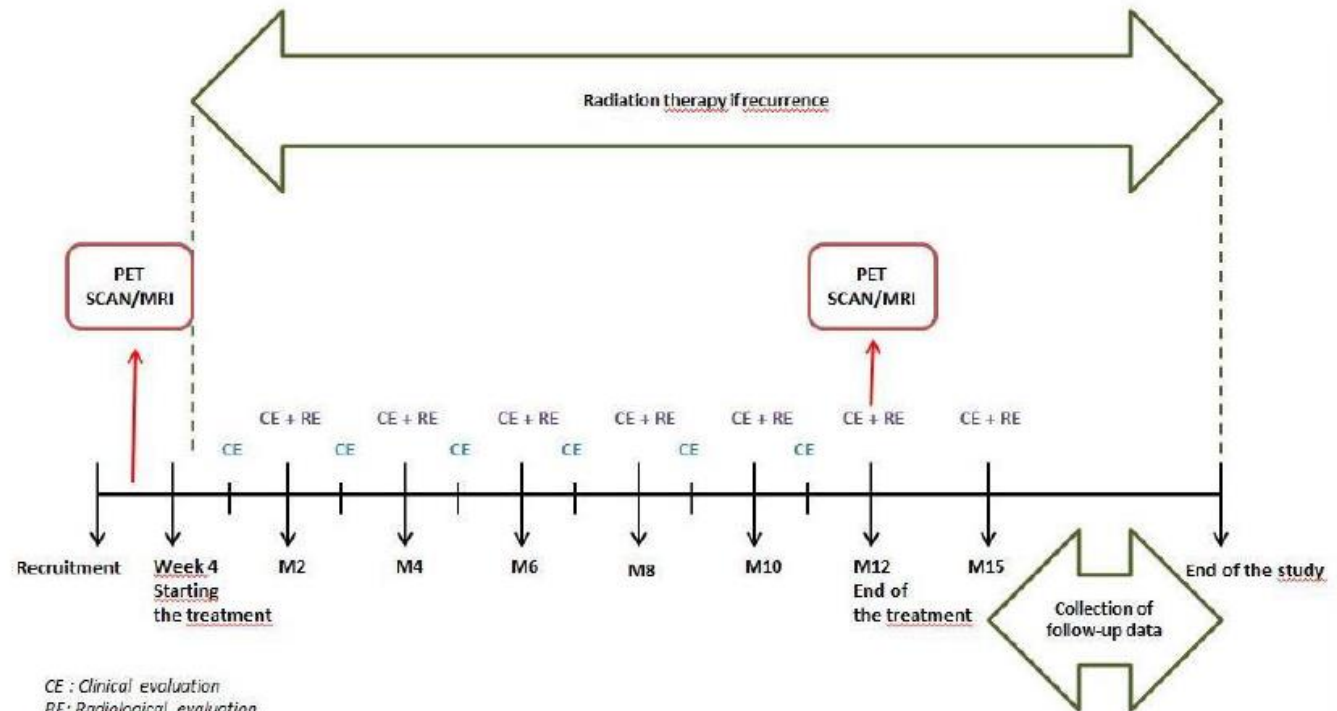
### 7/ Relecture centralisée de la réponse radiologique (IRM) selon RANO



## 22 équipes :

Amiens  
Angers  
Bordeaux  
Brest  
Caen  
Dijon  
Grenoble  
Lille  
Lyon CHU  
Lyon CLCC  
Marseille  
Montpellier  
Nancy  
Nîmes  
Suresnes  
Paris PSL  
Paris  
Rothschild  
Poitiers  
Rennes  
Rouen  
Toulouse  
Villejuif

# TEMOTRAD



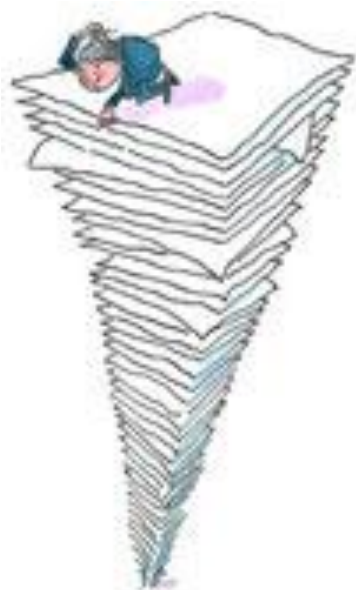
Recruitment = 32 months  
Duration of the study = 48 months  
Follow-up of the patients = 15 to 48 months according to the date of the recruitment of the patient

Financement obtenu de **426 845 €**



## PROJETS EN COURS/À VENIR

- Enregistrement des cas GLITRAD dans la **base** de donnée nationale
- Finalisation **article diagnostics différentiels**
- Référentiel
- Démarrage essai **TEMOTRAD +++**





# CONCLUSION

- Pathologie rare
- **Données pauvres**, issues de séries **retrospectives**
- Differences entre gliomes du tronc **enfant / adulte**
- Biologie moléculaire mal connue chez l'adulte
  - *Intérêt d'une coordination nationale chez l'adulte*



# LE GROUPE GLITRAD

Contacts:

[florence.laigle-donadey@aphp.fr](mailto:florence.laigle-donadey@aphp.fr)

**TEC GLITRAD**

[nabila.rousseau@aphp.fr](mailto:nabila.rousseau@aphp.fr)

**Avi ASSOULINE (Boulogne)**

**Maud AUMONT (Nantes)**

**Maryline BARRIE-ATTARIAN (Marseille)**

**Luc BAUCHET (Montpellier)**

**Lien BEKAERT (Caen)**

**Mathieu BOONE (Amiens)**

**Chantal CAMPELLO (Marseille)**

**Jean-Marc CONSTANS (Amiens)**

**Anna Luisa Di STEFANO (Suresnes)**

**François DUCRAY (Lyon)**

**Alberto DURAN(Paris-PSL)**

**Loic FEUVRET (Paris-PSL)**

**Dominique FIGARELLA-BRANGER (Marseille)**

**Didier FRAPPAZ (Lyon)**

**Sylvie GRAND (Grenoble)**

**Jean Sébastien GUILLAMO (Nîmes)**

**Rémy GUILLEVIN (Poitiers)**

**Ahmed IDBAIH (Paris-PSL)**

**Aurélie KAS (Paris-PSL)**

**Florence LAIGLE-DONADEY (Paris-PSL)**

**Olivier LANGLOIS (Rouen)**

**Delphine LARRIEU-CIRON (Toulouse)**

**Hugues LOISEAU (Bordeaux)**

**Nadine MARTIN-DUVERNEUIL (Paris-PSL)**

**Philippe MENEI (Angers)**

**Karima MOKHTARI (Paris-PSL)**

**Edmond NADER (Angers)**

**Caroline PASTERIS (Grenoble)**

**Nadya PYATIGORSKAYA (Paris-PSL)**

**Carole RAMIREZ (Lille)**

**Nicolas REYNS (Lille)**

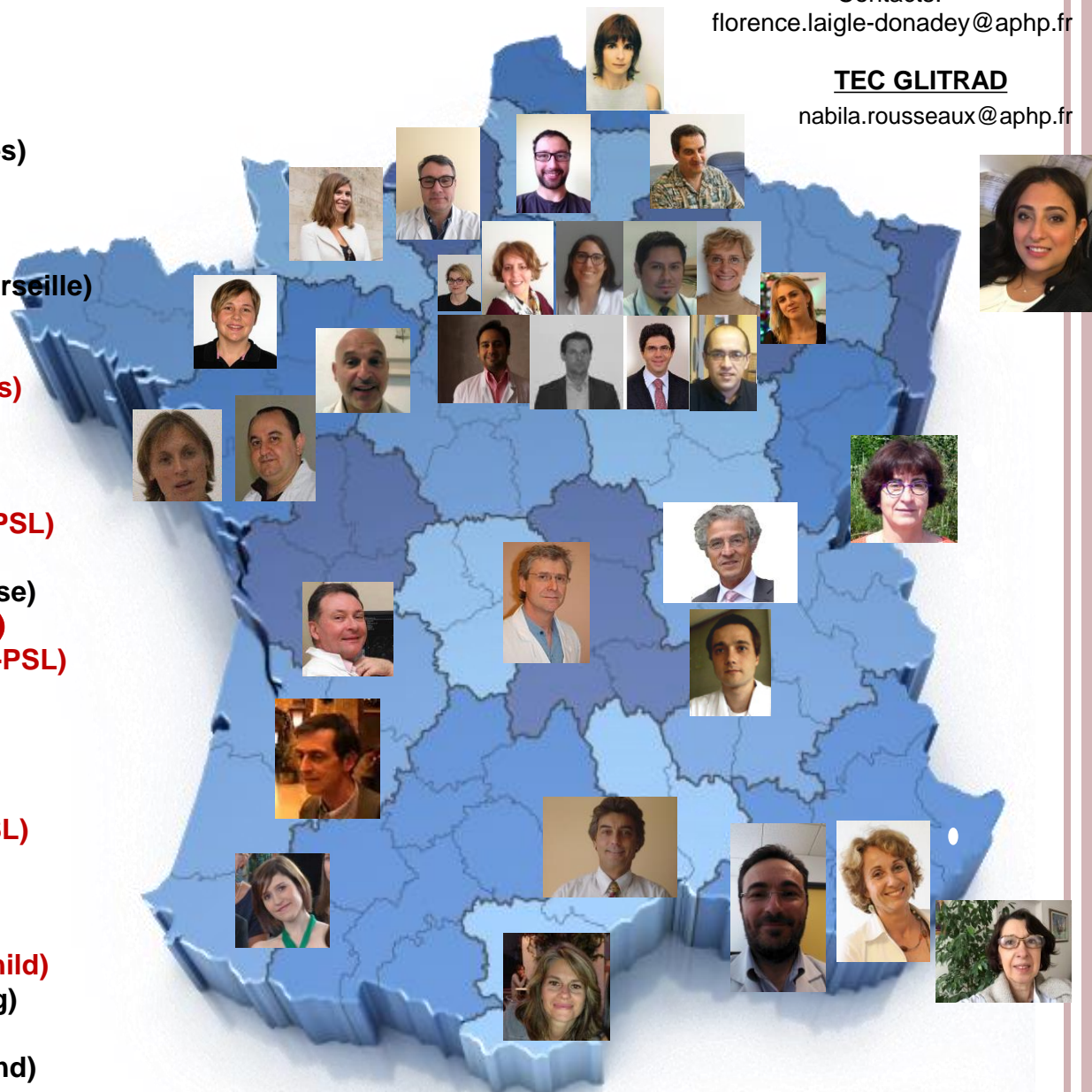
**Valérie RIGAU (Montpellier)**

**Julien SAVATOVSKY (Paris-Rothschild)**

**Alexander TIMOFEEV (Strasbourg)**

**Elodie VAULEON (Rennes)**

**Pierre VERRELLE (Clermont-Ferrand)**



**MERCI !**



**VISITEZ LA FRANCE**

A scenic view of a Breton coastal town, seen through a window frame. The view includes a tall, ornate church spire, a small harbor with boats, and a coastline with cliffs and greenery. The sky is blue with some clouds. The window frame is dark brown with a gold border.

**BRETAGNE**

*Prenez nos trains et nos autocars*

SOCIÉTÉ NATIONALE DES CHEMINS DE FER FRANÇAIS

