

Médulloblastome de l'adulte

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels membres de l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au 25 mars 2016.

1. Généralités sur le médulloblastome de l'adulte

- Les médulloblastomes de l'adulte sont des tumeurs rares. L'incidence est de 0,05 à 0,1/100 000 habitants/an ce qui représente moins de 1 à 2 % des cas de tumeurs cérébrales primitives.
- L'âge médian au diagnostic est de 25 à 30 ans. Il existe une prédominance masculine (sex ratio de 1,5). Certains cas peuvent apparaître dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique aux cancers (Li-Fraumeni, Turcot, Gorlin).
- Le mode de révélation est de façon non spécifique celui d'une tumeur de la fosse cérébrale postérieure. Lorsque le diagnostic est suspecté, une **prise en charge spécifique et rapide** doit être mise en place.
- Le type histologique est défini selon la classification OMS dont une nouvelle édition paraît en 2016. Aux 4 groupes histopathologiques, elle associe des critères de groupe définis sur les données génétiques (WNT-activé, SHH-activé, non WNT/nonSHH). Chez l'adulte, l'incidence des groupes histopathologiques et moléculaires est différente de celle observée chez l'enfant.
- La prise en charge est actuellement coordonnée par le groupe médulloblastome de l'ANOCEF proposant une RCP Adolescents et Jeunes Adultes (RCP AJA) nationale hebdomadaire accessible par webconférence (Cf. [procédure de présentation](#)).
- L'inclusion des patients dans des essais cliniques est recommandée (Cf. [liste des essais cliniques en cours](#)).

2. Bilan pré-chirurgical en cas de suspicion de médulloblastome

Bilan
IRM encéphalique et cervico-dorso-lombaire jusqu'au cul de sac (IRM spinale préférable en préopératoire car parfois artéfactée par l'hémoglobine quand réalisée en postopératoire)
Cytologie du LCR (sur le liquide prélevé au décours de la dérivation initiale ou sur PL postopératoire réalisée au-delà de J10 pour éviter les faux-positifs)

3. Chirurgie

- La chirurgie doit être discutée à chaque fois auprès d'équipes spécialisées. La dilatation ventriculaire éventuelle doit être prise en charge en urgence par ventriculocisternostomie quand elle est faisable, ou à défaut par dérivation interne ou externe.
- La chirurgie visera ensuite à obtenir une exérèse la plus complète possible (facteur pronostique) sans séquelle fonctionnelle (intérêt même si l'IRM médullaire préopératoire est suspecte ou carrément pathologique).
- Une IRM crânienne postopératoire précoce (dans les 72h) est requise afin de déterminer au mieux le traitement complémentaire en association avec les autres facteurs pronostiques.

4. Bilan post-chirurgical après confirmation du diagnostic

Bilan
IRM encéphalique postopératoire (72h) à la recherche d'un éventuel résidu postopératoire
IRM spinale et cervico-cervico-lombaire allant jusqu'au cul de sac si non réalisée en pré-chirurgical à la recherche de métastases leptoméningées/médullaire (afin d'éviter les faux-positifs : avant la PL et >14 jours après le geste chirurgical (coupes axiales si besoin))
Cytologie du LCR (14 jours après le geste afin d'éviter les faux positifs)
Revue centralisée des lames (RENOP*) et biologie moléculaire (TUCERA**)(prise en charge financière de la biologie moléculaire via TUCERA)
Pas de bilan systémique systématique (orienté par les données cliniques)

*RENOP : REseau de Neuro-Oncologie Pathologique

** TUCERA : réseau des TUmeurs CErébrales RAes

5. Classification pronostique

Risque standard
Absence de résidu postopératoire notable (<1,5 cm ²) (à mesurer dans la procédure postopératoire de l'IRM)
Absence de métastase : - sur la cytologie du LCR (M1) - sur l'IRM cérébrale (M2) - sur l'IRM médullaire (M3) - ou en extra du système nerveux central (M4)
Médulloblastome sans signe histologique d'anaplasie et sans amplification des oncogènes <i>c-MYC</i> et <i>n-MYC</i> .
Haut risque
Tous les autres cas

6. Conduite à tenir thérapeutique

- Pour tout patient naïf, le délai chirurgie/radiothérapie ne doit pas excéder 90 jours (facteur pronostic)
- **Recommandation** : tout nouveau cas et toute rechute doit être idéalement discutée au sein de la web conférence Adolescents et Jeunes Adultes (AJA) hebdomadaire (Cf. [procédure de présentation](#)).

Risque standard

Inclusion dans un essai thérapeutique

- **RSMA** (Cf. [liste des essais cliniques en cours](#)) : en pratique :
 - 2 cures à 21 jours d'intervalle d'étoposide (J1-2-3 à 100 mg/m²/j) et carboplatine (AUC 5) puis irradiation crânio-spinale (24 Gy sur l'axe, 54 Gy sur lit tumoral) puis 2 cures si possible à 21 jours d'intervalle d'étoposide/carboplatine (à 2/3 de dose).

Traitement conventionnel hors essai

- La radiothérapie crânio-spinale est délivrée à la dose de 30 à 36 Gy en 15 à 18 fractions avec un complément jusqu'à 54 Gy sur la fosse cérébrale postérieure.
- Modalités de l'irradiation crânio-spinale :
 - Elle doit être initiée au plus tard dans les 90 jours après le geste chirurgical.
 - La technique est identique à celle utilisée chez l'enfant.
 - L'utilisation de la tomothérapie est encouragée car elle limite le volume irradié grâce à l'utilisation de l'irradiation avec modulation d'intensité ; elle facilite la mise en place car elle ne nécessite pas des jonctions de champs.
- Il est recommandé de proposer une évaluation neuropsychologique pré-radiothérapie (de référence pour le suivi ultérieur).

Risque élevé

Traitement conventionnel hors essai

- La radiothérapie crânio-spinale est délivrée à la dose de 30 à 36 Gy en 15 à 18 fractions avec un complément jusqu'à 54 Gy sur toute la fosse cérébrale postérieure.
- Il est licite de discuter de association avec une chimiothérapie. La chimiothérapie préconisée comporte 2 cures à 21 jours d'intervalle d'étoposide (J1-J2-J3 à 100 mg/m²/j) et carboplatine (AUC5) (J1=J21) puis l'irradiation crânio-spinale puis 2 cures si possible à 21 jours d'intervalle d'étoposide/carboplatine (à 2/3 de dose (J1=J21 si possible)).
- Chez les patients les plus jeunes et en bon état général, il peut être proposé une stratégie plus intensive comportant 2 cures de chimiothérapie à haute doses par thiotépa avec réinjection de cellules souches périphériques, puis l'irradiation crânio-spinale, puis un traitement d'entretien par du témozolomide oral. Cette stratégie doit être validée en RCP et n'être réalisée que par des équipes expérimentées.

Dans tous les cas

- Il est recommandé :
 - De discuter initialement avec le patient d'une **conservation de sperme**, ou d'une **préservation ovarienne** (déplacement ovarien si besoin avant la radiothérapie, voire conservation ovarienne en cas de chimiothérapie à haute dose).
 - De proposer un **suivi neuropsychologique** à la recherche de séquelles mnésiques et attentionnelles.
 - De proposer un **suivi des séquelles sociales**.
 - D'entreprendre un **bilan endocrinien** à la recherche d'une répercussion hypothalamo-hypophysaire et thyroïdiennes de la radiothérapie crânio-spinale :
 - FSH, LH, œstradiol chez la femme
 - testostéronémie chez l'homme
 - TSH, T3, T4, test TRH, ACTH, cortisolémie, cortisolurie, test au synacthène, GH, IGF1, test GHRH, prolactinémie
 - rechercher les conséquences : anémie, hyponatrémie, hypoglycémie, hypercholestérolémie...
 - De dépister, à long terme, les **séquelles liées à la radiothérapie** (cataracte, leucopathie, gliome ou méningiome secondaire...) **et les séquelles auditives**.

Récidives

- La récurrence d'un médulloblastome de l'adulte relève d'une discussion en réunion de concertation disciplinaire. Il n'y a aucune attitude standardisée à ce jour.
- En cas d'activation de la voie Sonic Hedge-Hog (SHH), le patient peut bénéficier de l'inclusion dans l'essai clinique **MEVITEM** (Cf. [liste des essais cliniques en cours](#)).
- Dans les autres cas, une discussion pluridisciplinaire devra envisager les possibilités d'une chirurgie, d'une ré-irradiation, d'une chimiothérapie de seconde ligne ou d'une inclusion dans un essai thérapeutique.

7. Essais cliniques

- **MEVITEM** :
 - numéro EudraCT : 2011-003372-37
 - essai de phase 1-2, randomisé évaluant l'efficacité et la tolérance du vismodegib associé au témozolomide par rapport au témozolomide seul, chez des patients ayant un médulloblastome en rechute ou réfractaire, et présentant une activation de la voie de signalisation « Sonic Hedgehog » (SHH).
 - Plus de détails : [registre des essais cliniques de l'INCa](#)
- **RSMA** :
 - numéro EudraCT : 2012-002803-16
 - essai prospectif de phase 2, multicentrique, évaluant l'intérêt d'une radiothérapie avec désescalade de dose, associé à une chimiothérapie par carboplatine et étoposide dans le traitement des médulloblastomes de l'adulte (18 ans et plus) à risque standard.

8. Cas particulier : les Tumeurs NeuroEctodermiques Primitives (PNET) de l'adulte

- Ces tumeurs sont extrêmement rares : neuroblastome, PNET sans spécificité, tumeurs atypiques térétoïdes et rhabdoïdes. L'attitude thérapeutique doit être calquée sur celle des **médulloblastomes**. L'irradiation sera plutôt focale (à discuter en RCP). Les conduites à tenir peuvent être discutées au sein de la RCP nationale Adolescents et Jeunes Adultes (Cf. [procédure de présentation](#)).

9. RCP Adolescents Jeunes Adultes de neuro-oncologie

1. **Fiche** à remplir : [cliquer ici pour la télécharger](#)

RCP AJAs

Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Adolescents et Jeunes Adultes

Déclaration du patient

Fiche à remplir

Cadre réservé à Florence RAY

01				01	ENRE	01
N° du centre	N° du patient	Initiales du patient		N° bordereau	Type bordereau	N° visite
<i>(1^{ère} lettre du nom et 1^{ère} lettre du prénom séparées par un tiret)</i>						

Patient

Nom

Prénom

Date de naissance

Date de la chirurgie

1. RCP

1.1 Date de la RCP

1.2 Déclaration effectuée par (médecin référent)

2. Référents du patient

2.1 Nom du radiothérapeute

2.1.1 Hôpital.....

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.....

A retourner complétée par mail à florence.ray@lyon.unicancer.fr

- Par **mail**, retourner la fiche complétée et contacter le secrétariat pour être inscrit sur le listing : florence.ray@lyon.unicancer.fr ou souhir.mecellem@ihope.fr
- **Rejoindre l'audio-conférence** :
 - tous les lundi à 12h00
 - à partir de votre téléphone :
 - composer le : +33 (0)1 72 28 30 01
 - taper le code d'accès : 493 625#
 - connexion à la salle virtuelle Live Session : <http://clb.emea.acrobat.com/salle1/> : connexion en tant qu'invité.

10. Bibliographie

- Fellay CN, Frappaz D, Sunyach MP, Franceschi E *et al.*
Medulloblastomas in adults: prognostic factors and lessons from paediatrics.
[Curr Opin Neurol. 2011 ;24:626-32.](#)
- Friedrich C, Müller K, von Hoff K, Kwicien R *et al.*
Adults with CNS primitive neuroectodermal tumors/pineoblastomas: results of multimodal treatment according to the pediatric HIT 2000 protocol.
[J Neurooncol. 2014 ;116:567-75.](#)
- Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K, Kwicien R *et al.*
Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients according to the paediatric HIT 2000 protocol: a prospective observational multicentre study.
[Eur J Cancer. 2013 ;49:893-903.](#)

- Gerber NU, von Hoff K, von Bueren AO, Treulieb W *et al.*
A long duration of the prediagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastoma.
[Eur J Cancer. 2012 ;48:2028-36](#)
- Jones DT, Jäger N, Kool M, Zichner T *et al.*
Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma.
[Nature. 2012 2;488:100-5.](#)
- Kieran MW, Walker D, Frappaz D, Prados M.
Brain tumors: from childhood through adolescence into adulthood.
[J Clin Oncol. 2010 10;28:4783-9.](#)
- Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC, Frappaz D *et al.*
Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study.
[J Clin Oncol. 2005 20;23:4726-34.](#)
- Padovani L, Sunyach MP, Perol D, Mercier C *et al.*
Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adults.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 1;68:433-40.](#)
- Robison NJ, Campigotto F, Chi SN, Manley PE *et al.*
A phase II trial of a multi-agent oral antiangiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer.
[Pediatr Blood Cancer. 2014 ;61:636-42.](#)
- Verlooy J, Mosseri V, Bracard S, Tubiana AL *et al.*
Treatment of high risk medulloblastomas in children above the age of 3 years: a SFOP study.
[Eur J Cancer. 2006 ;42:3004-14.](#)
- von Bueren AO.
CNS PNET molecular subgroups with distinct clinical features.
[Lancet Oncol. 2012 ;13:753-4.](#)
- Wang X, Dubuc AM, Ramaswamy V, Mack S *et al.*
Medulloblastoma subgroups remain stable across primary and metastatic compartments.
[Acta Neuropathol. 2015 ;129:449-57](#)
- Wefers AK, Warmuth-Metz M, Pöschl J, von Bueren AO *et al.*
Subgroup-specific localization of human medulloblastoma based on pre-operative MRI.
[Acta Neuropathol. 2014;127:931-3.](#)
- Young RJ, Khakoo Y, Yhu S, Wolden S *et al.*
Extraneural metastases of medulloblastoma: desmoplastic variants may have prolonged survival.
[Pediatr Blood Cancer. 2015 ;62:611-5.](#)
- Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, Pfaff E *et al.*
Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma.
[J Clin Oncol. 2013 10;31:2927-35](#)