

Mémoire de Maîtrise en médecine No 4496

# Protocole de traitement du glioblastome

(Guideline for glioblastoma)

**Anton Raemy**

**Dr. Andreas Hottinger PD, MER**  
Dpt des neurosciences cliniques

**Dr. Luis Schiappacasse**  
Dpt d'oncologie

Lausanne, 15.04.2018

## Table des matières

1. Introduction .....	4
2. Epidémiologie.....	4
a. Facteurs de risques.....	4
b. Facteurs de bon pronostic connus.....	4
3. Symptômes.....	4
4. Traitements symptomatiques .....	5
a. Stéroïdes .....	5
b. Antiépileptique.....	5
5. Diagnostic.....	5
a. Imagerie .....	5
i. CT-SCAN.....	6
ii. IRM .....	6
iii. IRM-spectroscopie du proton (ANNEXE 2) .....	6
iv. Séquence de perfusion .....	7
v. IRM par tenseur de diffusion .....	8
vi. PET-CT SCAN .....	8
vii. Diagnostic différentiel radiologique .....	8
b. Imagerie de suivi .....	8
c. Bilan complémentaire .....	9
6. Pathologie .....	9
a. Sous-types de GBM moléculaires (LOUIS 2016) .....	10
b. Classification selon OMS 2016 (ANNEXE 5) .....	10
i. IDH-wild-type GBM.....	10
ii. IDH-mutant GBM.....	10
c. Marqueurs importants .....	11
i. MGMT .....	11
ii. IDH.....	11
iii. 1p/19q.....	11
iv. Mutation K27M de HIST1H3B/C (H3.1) et H3F3A (H3.3) .....	12
7. Resection.....	12
a. Techniques opératoires .....	12
b. Importance et délais pour IRM post-op.....	12
c. Biopsie.....	13
d. Critères opérabilité.....	13
e. Implants de gliadel .....	13

8.	Radiochimiothérapie de première ligne .....	14
9.	Radiothérapie de première ligne.....	14
	a. Dose et fractionnement .....	14
	b. Planification et technique.....	15
	c. Délimitation des volumes (NIYAZI 2016 + SULMAN 2017).....	15
	i. Préparation.....	15
	ii. Technique d'imagerie .....	15
	d. Volumes cibles.....	15
	e. Organes à risques .....	16
10.	Chimiothérapie de première ligne.....	16
	a. Témzolomie.....	16
	b. Tumor Treating Fields (Optune) .....	16
11.	Traitement à considérer dans des situations particulières en première ligne .....	17
	a. Les agents anti-angiogéniques .....	17
12.	Suivi (clinique et radiologique) .....	17
13.	Récidive .....	17
	a. La reprise chirurgicale .....	17
	b. La réirradiation .....	18
	c. La chimiothérapie (ANNEXE 9) .....	19
	i. Les nitrosourées .....	19
	ii. Le témozolomide.....	20
	iii. Bevacizumab.....	20
	iv. Avastin/lomsutine .....	21
	v. Avastin/irinotecan .....	21
	vi. Carboplatine (+/- bevacizumab) .....	21
	vii. Tumor Treating Fields (Optune).....	22
	viii. Thérapies ciblées .....	22
	ix. Immunothérapie.....	23
14.	Situation particulière des personnes âgées .....	23
15.	BIBLIOGRAPHIE.....	25

## 1. Introduction

Avec une incidence annuelle de 3-5/100'000, le glioblastome (astrocytome de grade IV selon l'OMS) est la tumeur primitive du cerveau la plus fréquente ; toutes tumeurs primitives du cerveau confondues, elles représentent 2 à 3% de tous les cancers. Malgré que ce soit une maladie rare, nous n'enregistrons pas moins de 500 nouveaux cas de gliomes en suisse chaque année, dont environ 250 amputés au glioblastome. Au CHUV il y a environ 50 nouveaux cas par an. L'âge médian de survenue du glioblastome est de 64 ans, avec une légère prédominance masculine de 3H/2F (ANNEXE 1). En dépit d'une prise en charge et d'une thérapeutique qui ne cessent de s'améliorer, la survie moyenne reste de 14.6 mois, pour une survie aux deux ans de 10% (OSTROM 2015, WEN 2008, FERLAY 2010).

## 2. Epidémiologie

### a. Facteurs de risques

Les facteurs de risque des gliomes et en particulier des glioblastomes sont en grande partie méconnus. Les facteurs de risque génétiques actuellement identifiés pour favoriser la survenue des gliomes et glioblastomes sont les syndromes de prédisposition génétique impliqués dans la neurofibromatose de type 1, la sclérose tubéreuse de Bourneville et le syndrome de Li-Fraumeni, et certains polymorphismes. Cependant ces facteurs n'expliquent qu'une faible proportion des gliomes. Ces cas familiaux de gliomes rapportés dans la littérature restent inférieur à 5 % des cas (MALMER 2003). Parmi les autres facteurs de risques identifiés pour contribuer au risque de gliome, l'exposition aux radiations ionisantes est le plus documenté, avec un risque reconnu. Un certain nombre de facteurs pathophysiologies ont été discutés, comme l'éventuelle influence des radiations non ionisantes (téléphones portables) ou des champs électro-magnétiques sur le risque de survenue de gliome, mais les résultats sont à l'heure actuelle non concluants et plutôt négatifs. Les terrains allergiques (asthme, eczéma, certaines allergies alimentaires, etc.) sont associés à une diminution significative du risque de gliome (OSTROM 2014). La contribution d'autres facteurs environnementaux au risque de gliome parmi lesquels les expositions professionnelles potentielles ont aussi été étudiées : des résultats contradictoires ont été mis en évidence pour les pesticides ou les solvants chlorés, nécessitant encore des recherches. (BALDI 2010, OSTROM 2014)

### b. Facteurs de bon pronostic connus

- Age jeune (<50 ans)
- KPS  $\geq$  70
- Résection neurochirurgicale complète
- Marqueurs moléculaires : méthylation du promoteur MGMT (REIFENBERGER 2014) et IDH muté (HARTMANN 2013)

## 3. Symptômes

Le diagnostic et le traitement des glioblastomes obéissent à une relative urgence car l'évolution peut être rapide et les déficits neurologiques acquis ne sont que difficilement réversibles. Les signes cliniques inauguraux (céphalées d'apparition récente, déficits neurologiques centraux tels hémiparésie ou aphasia, crises d'épilepsie) doivent inciter à une imagerie IRM, examen de référence, sans attendre l'installation de signes évolués d'hypertension intracrânienne ou de déficits neurologiques. A relever qu'il n'y a pas de

symptômes pathognomoniques pour une tumeur cérébrale, certaines se manifesteront par des changements au niveau comportemental ou cognitif, d'autres par de simples nausées. Une attention particulière est à porter aux céphalées, souvent atypique, de bas bruit, quotidiennes, débutantes à un âge avancé ; en cas de doute ne pas hésiter à faire une imagerie.

## 4. Traitements symptomatiques

### a. Stéroïdes

Les corticostéroïdes (dexaméthasone 8-16mg/j, mais des doses plus basses pourraient être tout autant efficace) permettent une rapide réduction de l'œdème péri-tumoral et une amélioration significative de la clinique et donc des symptômes du patient. La glycémie doit être suivie. Les stéroïdes ne sont pas nécessaires chez les patients sans augmentation de la pression intra crânienne ou en absence de déficits neurologique associé à un œdème. Il n'y a pas d'intérêt à prolonger la corticothérapie après la résection de la tumeur ou en prophylaxie durant la radiothérapie chez des patients asymptomatique. Bien au contraire, un rapide sevrage des stéroïdes après l'intervention chirurgicale est recommandé afin d'éviter tous effets secondaires (interaction médicamenteuse, infection++, thrombose, myopathie, dépression,...) d'une thérapie prolongé ; ainsi une évaluation de sa nécessité doit se faire à chaque rendez-vous. Le bevacizumab est un puissant stéroïde, outre son effet anti-angiogénique d'utilisation première.

Une augmentation de la pression intracrânienne dû à la croissance de la lésion et de son œdème est une urgence qui nécessite une intervention immédiate, souvent avec de hautes doses de stéroïdes et/ou une intervention chirurgicale.

### b. Antiépileptique

Une thérapie antiépileptique est indiquée seulement chez les patients se présentant avec des crises d'épilepsie. Une thérapie prophylactique anticonvulsive hors phase per-opératoire n'est pas indiquée (TREMONT-LUKATS 2008). L'indication pour des antiépileptiques doit être reconsidéré uniquement si le patient présente des épilepsie (ROSSETTI 2010, WELLER 2012, KERRIGAN 2011). Dans le cas où les crises d'épilepsie ne persistent pas après résection de la masse et que la tumeur est sous contrôle oncologique, le patient se verra sevré de sa thérapie progressivement. La première génération d'antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) sont d'importants inducteurs du métabolisme hépatique et pourraient interférer avec des chimiothérapies ou autres médicaments (pas témozolomide). Des agents tels que levetiracetam, lamotrigine, pregabalin ou encore l'acide valproïque sont à préférer. A noter que l'acide valproïque a des effets inhibiteurs sur le métabolisme hépatique, ce qui peut augmenter les résultats des patients sous chimiothérapie mais également augmente les toxicité hématologique (WELLER 2011).

## 5. Diagnostic

### a. Imagerie

De localisation sus-tentorielle au niveau de la substance blanche sous corticale, le glioblastome apparaît comme une lésion sur IRM ou CT-Scan avec des contours irréguliers et prenant le contraste après administration du gadolinium. La nécrose centrale et l'œdème péri-lésionnel sont communs et parfois discriminants/spécifiques pour le

glioblastome. L'IRM est nettement supérieure au CT-Scan qui n'est qu'un examen de débrouillage. Tout patient suspecté d'avoir une tumeur cérébrale doit pouvoir bénéficier d'une IRM, sauf contre-indications. Il est important de noter que l'imagerie radiologique permet d'évoquer le diagnostic mais ne remplace en aucun cas l'analyse histopathologique qui reste le seul moyen de diagnostic définitif.

- Temporal : 31%, pariétal : 24%, frontal : 23%, occipital : 16% (OSTROM 2014)

i. CT-SCAN

Réservé aux patients ne pouvant pas avoir d'IRM, il est souvent utilisé comme imagerie de première intention lors de la prise en charge primaire aux urgences dû à sa facilité et rapidité d'accès. Les bénéfices du CT-scan sont les contre-indications à l'IRM, à savoir les patients avec un appareil implanté. Les limitations sont le manque de résolution, particulièrement dans la fosse postérieure ainsi que l'insuffisance rénale lors de l'administration du produit de contraste.

Caractéristiques du glioblastome au CT scan

- Sans injection de produit de contraste
  - iso-hypodense
  - hyperdense
  - œdème péri-lésionnel
  - effet de masse
- Après injection
  - Prise de contraste
  - Nécrose intra-tumorale
  - Image en cocarde
  - Invasion du corps calleux et de l'autre hémisphère

ii. IRM

Gold standard de l'imagerie du parenchyme cérébrale, elle permet une image statique de la lésion au temps T. Les bénéfices de l'IRM sont une bonne délimitation des lésions, ainsi qu'une forte prise de contraste pour les tumeurs de haut grade ainsi que pour les métastases. Ses limitations sont la sensibilité aux mouvements, les objets métalliques causant des artefacts de même que les patients avec des dispositifs implantables incompatible avec les champs magnétiques générés par l'IRM. Masse de signal hétérogène avec hyposignal T1, hypersignal T2 et FLAIR

- Prise de contraste hétérogène
- Remaniement hémorragique avec hyposignal en T2\*
- Œdème péri-lésionnel avec plage hyposignal T1 et hypersignal T2

Si une tumeur est suspectée, l'IRM doit comporter au minimum des séquences T1 avant et après injection de gadolinium, des séquences T2 (ev. FLAIR), FST2, T2\* et diffusion.

iii. IRM-spectroscopie du proton (ANNEXE 2)

Permet l'étude du métabolisme du parenchyme cérébrale sain et pathologique. Son concept repose sur la détection de métabolites cérébraux, et l'étude des variations de leur concentration pour caractériser différentes pathologies. Les différents marqueurs sont :

- Le n-acétyl-aspartate comme marqueur de viabilité neuronale
- La choline pour l'intégrité de la membrane
- Les lactates comme marqueur de glycolyse anaérobie
- Les lipides comme marqueur de nécrose

- La créatinine représente le métabolisme énergétique cérébral

Certains profils peuvent être caractéristiques en fonction du type de lésion, ce qui permet d'affiner le diagnostic différentiel et d'orienter la prise en charge. Cependant la SRM ne remplace pas l'étude histologique du tissu prélevé via biopsie, car même si des différences métaboliques entre les grades tumoraux et entre la nature des lésions peuvent être retrouvées, on ne peut actuellement le confirmer ; il en reste que la SRM donne des arguments exploitables. Les éléments suivants suggèrent différents diagnostics :

- Gliome de haut grade
  - Élévation de la choline, des lactates et des lipides
  - Effondrement du NAA et de la créatinine
  - Absence du pic de myo-inositol
  - Augmentation du ratio choline/créatinine >2
  - Persistance des anomalies à distance de la prise de contraste pour les gliomes de haut grade, ce qui est la caractéristique des tumeurs gliales de par leur nature infiltrante, a contrario des métastases
- Abscès cérébral
  - Multiple acides aminés (isoleucine, leucine, valine) non retrouvés dans les tumeurs
  - Acétate comme marqueur d'infection, produit par les bactéries (à 90% retrouvé au SRM en cas d'abcès)
- Accident vasculaire cérébrale
  - En phase aiguë : augmentation des lactates puis baisse du pic de choline avec baisse de NAA et créatinine
  - En chronique : idem mais disparition des lactates
- Métastase
  - Augmentation de la choline
  - Absence ou baisse marquée de créatinine et NAA
  - Lipides augmentés avec pic dominant
  - Région péri-lésionnel : absence du profil pathologique
- Lymphome cérébral primitif
  - Profil tumoral retrouvé avec augmentation choline, baisse NAA
  - Plus caractérisé par augmentation des lipides très marqué, pouvant parfois être le pic dominant
  - Persistance de la perturbation dans la région péri-tumoral avec notamment les lipides dominant (à contrario des tumeurs de hauts grades)
- Evaluation du grade tumoral
  - Rapport Cho/cr et Cho/NAA : augmentent avec le grade tumoral
  - Lipide et lactate : plus fréquent avec grade élevé
  - Myo-inositol : baisse dans grade III et IV

#### iv. Séquence de perfusion

Elle permet une cartographie du volume sanguin cérébral (CBV) ainsi que de sa distribution, ce qui représente également le degré de vascularisation tumorale (donc évaluation de son angiogenèse).

- Un rapport CBVmax/CBVnormal (rCBV) supérieur à 1.5-2 représente une néo-angiogenèse significative, et qui sera plus facilement retrouvé dans les tumeurs de hauts grades
  - Le rapport rCBV permettrait également d'identifier les zones actives tumorales
  - Une perfusion inférieure à 0.6 oriente plus vers une radionécrose et supérieure à 2.6 plus pour une récurrence
  - Une diminution de la perfusion est retrouvée en cas d'abcès
- v. **IRM par tenseur de diffusion**  
 Basée sur la diffusion anisotropique des molécules d'eau le long des fibres blanches, elle permet d'évaluer la mobilité des mouvements d'eau dans un milieu et donc corrélé avec le coefficient de diffusion apparente (ADC). Elle apporte surtout une appréciation de la cellularité tumorale qui peut être mise en lien avec le grading tumoral et permettre un différentiel entre ischémie, abcès et tumeur.
- Milieu cellulaire lâche → diffusion augmentée des molécules d'eau → ADC diminué → grade de malignité augmenté
  - Abcès=ADC bas
- vi. **PET-CT SCAN**  
 Son utilisation est similaire aux autres techniques (perfusion, spectroscopie) ; pour l'instant il est admis qu'elles peuvent aider et apporter une plus-value au diagnostic de la progression versus la pseudoprogression et peuvent apporter des arguments supplémentaires en cas de situation ambiguë sur l'IRM. En particulier, le Pet-SCAN serait capable de prédire la réponse de la tumeur aux traitements et d'éclaircir les causes de l'augmentation du signal en T2 FLAIR. En neurooncologie, le 18F-FDG (18F-fluorodeoxyglucose)-PET n'est que peu contributif en raison de l'important métabolisme cérébral de base du glucose (DI CHIRO 1982).  
 Récemment les traceurs acides aminés ont montré une nette plus-value dans les tumeurs cérébrales, comme le FET (18F-fluoro-éthyltyrosine), le <sup>11</sup>C-méthionine ou encore le FLT (18F-fluorothymidine) qui sont avidement pris par les tumeurs cérébrales à haute prolifération cellulaire. Leurs utilisations sont très variées, allant du diagnostic (VERGER 2018) au suivi en passant par la réponse au traitement (OBORSKI 2014, GALLDIKS 2012) et même le pronostic (JANSEN 2014+2015). Lors d'une petite étude de Galldiks et al., pour le glioblastome après thérapie standard, le FET-PET peut différencier la progression rapide de la pseudoprogression avec une sensibilité de 100%, une spécificité de 91% et une précision de 96% avec comme paramètre un tumor-to-brain ratio maximal pour identifier la pseudoprogression de 2.3 ; une TBRmax inférieur à 2.3 est en relation avec une survie médiane supérieure (GALLDIKS 2015). Ces données doivent cependant être confirmées dans de plus larges séries.
- vii. **Diagnostic différentiel radiologique**  
 Voir tableau en annexe 3 (Omuro AMP et al, Lancet Neurol, 2006)

## b. Imagerie de suivi

Les critères de réponse et de progression du glioblastome ont été débattu durant de nombreuses années. Présentement, le gold standard du diagnostic de la réponse ou de la progression reste une IRM tous les 2-3 mois. Cependant, plusieurs limitations ont été mise

en évidence quant aux critères de MacDonald, utilisés maintenant depuis près de 25ans (MACDONALD 1990). Les limitations incluent l'observation de la pseudo progression comme augmentation transitoire de la prise de contraste de la tumeur, spécialement dans les 3 premiers mois après l'accomplissement de la radiothérapie et les modifications de l'imagerie avec l'avenue des nouvelles thérapeutiques ; la pseudo réponse, avec des effets divergents sur la prise de contraste des séquences T1 versus T2/FLAIR, spécialement lors de l'utilisation d'agents anti angiogénique. Depuis 2010, les critères mises à jour RANO ajoutent des paramètres restrictifs pour le diagnostic de la progression tumorale dans les 3 mois après accomplissement de la radio-chimiothérapie et intègre l'évaluation des séquences T2/FLAIR ainsi que l'utilisation de corticostéroïdes (WEN 2010). A ce jour, les critères RANO sont considérés comme le meilleur outil standardisé pour évaluer la progression et la réponse du glioblastome (ANNEXE 4).

A ce jour, en cas de suspicion de pseudoprogession, une IRM répétée dans un court laps de temps est recommandée, tout en maintenant le traitement. Le 18F-FET-PET peut aider à identifier la pseudoprogession versus une rapide récurrence après la radiochimiothérapie (GALLDIKS 2015).

### c. Bilan complémentaire

Un CT-Scan thoraco-abdominal peut s'avérer utile en cas de doute sur l'origine de la lésion cérébrale. Typiquement, les cancers primitifs qui ont le plus grand risque de métastatisation au cerveau sont les cancers du sein, du poumon (SCLC et NSCLC), du rein, le mélanome ainsi que le cancer colorectal. Ces examens complémentaires, peuvent selon la situation du patient être effectués avant une intervention chirurgicale, ou de manière plus ciblée après l'intervention chirurgicale en fonction du diagnostic histologique.

## 6. Pathologie

Toutes lésions cérébrales suspectées tumorales doivent subir une analyse anatomopathologique afin de poser le diagnostic précis et définitif du type et du grade ; on veillera lors de la biopsie/résection à prélever suffisamment de tissu de qualité pour le permettre. Parmi les récentes avancées, celle de la classification des tumeurs cérébrales en est une, avec l'intégration des paramètres moléculaires à l'histologie. En effet depuis 2016 l'OMS combine les données phénotypiques avec les génotypiques pour classer une lésion du SNC, générant ainsi des diagnostics intégrés permettant une prise en charge améliorée avec détermination plus précises du pronostique et de la potentielle réponse aux traitements.

Histologiquement parlant, les caractéristiques du glioblastomes sont :

- Gliomes de haut grade de différenciation astrocytaire préférentielle
- Atypie nucléaire, pléomorphisme cellulaire, activité mitotique
- Mode de croissance diffuse
- Prolifération microvasculaire et/ou nécrose
- Nécrose en pseudopalisade (cellules tumorales autour de la zone nécrotique), structures secondaires de Scherer

Malgré une progression rapide et son caractère infiltrant, le glioblastome ne s'étend pas outre l'espace subarachnoïdien ni ne dissémine via le liquide cérébro-rachidien, hormis de rares cas pédiatrique (ARITA 1994, GRABB 1992). La pénétration de la dure-mère, du sinus veineux et de l'os est également exceptionnelle. Des métastases extra-crânielles sont extrêmement rares (LUN 2011).

## a. Sous-types de GBM moléculaires (LOUIS 2016)

- Glioblastome, IDH sauvage
  - Glioblastome à cellule géante (rare variante histologique caractérisée par des cellules géantes multinucléées bizarres et un abondant réseau de réticuline)
  - Gliosarcome (caractérisé par un motif de tissu biphasique alternant des régions avec différenciation gliale et mésenchymale)
  - Glioblastome épithélioïde (caractérisé par une population dominante de cellule épithélioïde rapprochées et quelques cellules rhabdoïdes)
- Glioblastome, IDH muté
- Glioblastome, NOS (not otherwise specified) (signifiant qu'il n'y a pas suffisamment d'informations pour le classer ; les paramètres génétiques n'ont pas été totalement testés ou sont revenus non concluant)

## b. Classification selon OMS 2016 (ANNEXE 5)

Auparavant les gliomes étaient classifiés uniquement en utilisant le microscope, conduisant à des variations d'interprétation. Le progrès majeur de cette classification de l'OMS version 2016 pour les gliomes est la distinction faite par la présence ou non de la mutation de l'enzyme IDH (Isocitrate Déshydrogénase) caractéristique des gliomes de bas grades (éventuellement transformés en tumeurs de haut grade (glioblastome secondaire), causant des modifications épigénétiques. Cette mutation doit être testée par immunohistochimie avec anticorps dirigés contre la protéine IDH1 R132H, représentant les 90% des cas (VAN DEN BENT 2013). Cependant une négativité doit être confirmée par pyroséquençage ADN de la tumeur afin d'exclure d'autres mutations IDH1 et IDH2 plus rares.

### i. IDH-wild-type GBM

Le glioblastome IDH-wild-type grade IV selon l'OMS est le gliome astrocytaire le plus fréquent et commun, comprenant près de 90% de tous les glioblastomes et peut se présenter à n'importe quel âge mais se déclare préférentiellement au-dessus de 50 ans, avec un âge médian au diagnostic de 62 ans et un ratio homme/femme de 1.35 :1 . Ces tumeurs se manifestent typiquement comme glioblastome primaire, signifiant une histoire clinique inférieure à 3 mois avant le diagnostic et sans gliome de bas grade préexistant. Un glioblastome qui se développe de novo, de localisation autre que la ligne médiane, chez un patient de plus de 55 ans peut être diagnostiqué IDH-wild-type si l'immunohistochimie est revenue négative pour la protéine IDH1 R132H. Autrement, chez des patients plus jeunes que 55 ans et avec une notion de gliome de bas grade préexistant, l'exclusion des mutations IDH doit être confirmée par un séquençage ADN afin d'écarter tous glioblastomes IDH-mutant (LOUIS 2016).

### ii. IDH-mutant GBM

Ce sous-type comprend moins de 10% de tous les glioblastomes et se manifeste typiquement chez les jeunes adultes (âge médian : 45ans). Ces tumeurs incluent la quasi-totalité des glioblastomes qui se développent de la progression maligne d'un gliome préexistant de bas grade (astrocytome diffus grade II ou anaplasique grade III). De fait, le profil moléculaire associé à ces gliomes est similaire aux astrocytomes IDH-mutant. Morphologiquement indistinguable des IDH-wild-type hormis une nécrose souvent moins étendue, les IDH-mutant ont un meilleur pronostic (LOUIS 2016).

### c. Marqueurs importants

#### i. MGMT

Le MGMT ou méthylguanine méthyltransférase est une protéine de réparation de l'ADN impliquée dans l'élimination du 6-O-méthylguanine, produit par des agents alkylants comme les chimiothérapies, rendant ainsi la tumeur résistante à ces traitements. En effet les agents alkylants comme le témozolomide ou les nitrosourés ajoute un groupe méthyl promutagène sur la guanine de l'ADN que la protéine reconnaît et élimine. Commune dans environ 40-50% des cas de glioblastome, la mutation est prédictive du bénéfice de la thérapie par agents alkylants tel le temozolomide ou les nitrosourés (ESTELLER 2000). Cette méthylation peut être détectée par PCR ou pyroséquencage (VLASSEN BROECK 2008, XIE 2015).

La méthylation du promoteur MGMT est plus fréquemment associée à un profil G-CIMP correspondant à un profil moléculaire IDH-mutant (BADY 2012, BRENNAN 2013). Le taux de MGMT est stable et invariable selon les différentes classes d'âges et est homogène dans les différentes régions de la tumeur et se comporte de façon stable durant le cours de la maladie (GRASBON-FRODL 2007, FELSBERG 2011). Cependant la tumeur peut acquérir des résistances secondaires aux agents alkylants durant le cours de la maladie. Plus de 90% des survies à long terme des patients avec glioblastome avait un MGMT méthylé, versus seulement 35% de la population générale (HEGI 2005, STUPP 2009 + 2014).

Deux études de phase III chez des patients âgés de plus de 65ans révèle que la méthylation du promoteur MGMT est un biomarqueur très relevant pour guider lors de la décision thérapeutique, notamment pour le choix de la radiothérapie, le temozolomide ou la concomitance des traitements ; en effet il est maintenant admis que pour des patients âgés avec un indice de performance diminué, la méthylation du promoteur détermine la prise en charge (WICK 2012, MALMSTROM 2012).

#### ii. IDH

IDH 1 et 2 représente des enzymes métaboliques qui lorsqu'elles sont mutées causent des modifications épigénétiques. La mutation la plus commune (R132 de IDH1) peut être détectée par immunohistochimie, alors que les autres mutations d'IDH par PCR ou pyroséquencage. Elles sont très fréquentes chez les gliomes de grade II ou III, ce qui confère aux mutations IDH une valeur diagnostique notamment pour le glioblastome qui si possédant ces mutations se serait développées de la progression maligne d'un gliome de bas grade (HARTMANN 2009, YAN 2009). Les mutations d'IDH sont souvent associées aux codélétions 1p/19q, ainsi qu'à la méthylation du promoteur MGMT, conférant un réel avantage en termes de pronostique (ECKEL-PASSOW 2015).

#### iii. 1p/19q

Cette codélétion représente une translocation non-balancée (1;19)(q10;p10) ergo une perte des parties chromosomiques 1p et 19q et est impliquée comme biomarqueur prédictif et bénéfique aux patients traités par chimiothérapie PCV et par irradiations (VAN DEN BENT 2013, CAIRNCROSS 2013). En effet elle confère un pronostique favorable à ces patients, avec une survie médiane supérieure à 10ans lorsque associée au profil IDH-mutant des oligodendrogliomes. Elle possède donc un caractère diagnostique car fortement associée à une composante oligodendrogliale. Cette codélétion peut être détectée par FISH ou PCR.

iv. Mutation K27M de HIST1H3B/C (H3.1) et H3F3A (H3.3)

La mutation hétérozygote en position K27 du gène H3F3A, HIST1H3B et HIST1H3C codant pour une variante de l'histone 3 est retrouvée dans une catégorie de glioblastome se localisant au niveau de la ligne médiane du cerveau, le plus souvent dans le thalamus ou le pont (SCHWARTZENTRUBER 2012, WU 2012). Des données sur l'épidémiologie des gliomes diffus de la ligne médiane ne sont pas encore disponibles, du fait que les registres sur les tumeurs cérébrales ne les ont pas encore inclus dans une catégorie distincte, mais l'âge médian du diagnostic serait entre 5 et 11ans, concernant de fait la population pédiatrique mais pouvant survenir à l'âge adulte. La présence de cette mutation, décelable par immunohistochimie, conduit à classer ces tumeurs en gliomes de la ligne médiane H3 K27 muté, de mauvais pronostic (LOUIS 2016).

## 7. Resection

La neurochirurgie est la première intervention thérapeutique de la prise en charge du glioblastome. Le but de la chirurgie est d'obtenir un diagnostic car celui-ci ne peut qu'être posé après analyse d'une pièce tumorale, ainsi que de diminuer les symptômes en lien avec l'augmentation de la pression intracrânienne ou par des phénomènes de compression et d'améliorer la survie. Pour ce faire, le chirurgien pratiquera l'exérèse la plus complète possible, tout en veillant évidemment à préserver la qualité de vie du patient ainsi que ses fonctions neurologiques. En effet, la GTR (Gross Total Resection) est un facteur pronostique important de survie, comme démontré dans l'article de VUORINEN 2003; une étude randomisée de petite taille, comparant la biopsie à la résection complète chez des patients âgés de plus de 65ans et nota une augmentation de la survie globale chez les personnes ayant subi une résection.

Le lien entre la survie et l'extension de la résection reste encore débattu, et ne sera probablement jamais prouvé autrement que par l'étude de VUORINEN. Cette hypothèse a voulu être confirmée, de façon post-hoc, dans 3 études randomisées (SENFT 2011, WESTPHAL 2003, STUPP 2005). Une chirurgie complète est en lien avec une augmentation de la survie médiane avec une meilleure réponse aux traitements systémiques ; cela confirme qu'elle est un facteur pronostique évident (GONDA 2013, STUMMER 2011).

Dans le cas du glioblastome, malgré une réduction macroscopiquement complète elle demeurera sous-optimale à l'échelle cellulaire et sera souvent suivi d'une récurrence, qui aura couramment lieu à proximité de la marge de résection.

### a. Techniques opératoires

- La chirurgie éveillée avec cartographie de stimulation peut être discutée pour des gliomes situés dans les régions éloquentes (DE WITT HAMER 2012).
- Selon la localisation tumorale un monitoring électrophysiologique intraopératoire peut aider à minimiser le risque de déficit post-opératoire
- L'utilisation du 5-ALA permet une augmentation du taux de GTR ainsi qu'une augmentation du taux de survie à 6 mois sans progression, sans amélioration de la survie globale (STUMMER 2006+2008).
- L'utilisation de l'IRM intra-opératoire (SENFT 2011) démontre que l'extension de la résection est plus performante que dans le groupe contrôle.

### b. Importance et délais pour IRM post-op

Une IRM précoce sans et avec injection doit être impérativement pratiquée dans les 48-72 heures après le geste opératoire, afin d'apprécier le volume du résidu tumoral. Une IRM

plus tardive ne permet pas de faire la différence entre une prise de contraste d'origine tumorale ou cicatricielle (MASON 2007).

Le volume tumoral résiduel est ainsi apprécié par l'analyse quantifiée de la portion tumorale charnue prenant le contraste sur l'IRM post-opératoire. L'exérèse est qualifiée de macroscopiquement complète lorsqu'il n'y a plus de prise de contraste visible sur l'IRM post opératoire. Dans de rares cas, lors de petite lésion, ou lorsqu'il est possible de réaliser une lobectomie réglée passant à distance de l'anomalie FLAIR (ou T2), l'exérèse peut être qualifiée de "supra totale". Classiquement, l'exérèse est qualifiée de subtotale si au moins 95% de la prise de contraste a été réséquée (> 90% pour d'autres auteurs, sans qu'il n'y ait de consensus strict). Les autres exérèses sont qualifiées d'exérèse partielle. La mesure du résidu tumoral par IRM post opératoire représente l'étalon or et prime sur l'estimation de résection effectuée par le neurochirurgien.

### c. Biopsie

Pour les tumeurs inopérables, une biopsie en condition stéréotaxique doit être effectuée afin de confirmer histologiquement le grade et le type. Le matériel collecté devrait être suffisant pour permettre des analyses moléculaires telles que la détermination du status de méthylation du promoteur MGMT et l'analyse de facteurs moléculaires permettant de préciser le pronostic et/ou fournir des cibles thérapeutiques potentielles.

L'intérêt d'une biopsie peut parfois se discuter lors d'un doute sur une récurrence avant la mise en place d'un traitement de deuxième ligne.

La spectroscopie peut également diriger la biopsie au niveau de la zone la plus pathologique sur le plan métabolique. Il s'agit d'associer la spectroscopie sous forme de cartographie métabolique avec les images conventionnelles.

### d. Critères opérabilité

Ils sont les mêmes que pour toutes les interventions en anesthésie générales et déterminés par l'anesthésiste et le neurochirurgien

### e. Implants de gliadel

Il s'agit de pastilles correspondant à un polymère biodégradable imprégné d'un nitrosourée (carmustine) que le neurochirurgien place dans la cavité d'exérèse tumorale. Le gliadel possède une AMM pour la première ligne et la récurrence.

Il ne peut être placé que si l'exérèse est complète ou quasi-complète. La mise en place de gliadel exige la preuve anatomo-pathologique préalable ou extemporanée du diagnostic de gliome de haut grade.

Il faut savoir que l'implantation de gliadel est un critère d'exclusion pour la plupart des essais thérapeutiques évaluant les nouvelles molécules car elle perturbe la surveillance IRM, ce qui confère un très net désavantage à cette technique car aux vues des avancées modestes en termes de thérapeutique les patients doivent être encouragés à participer à des études.

Une étude randomisée effectuée en 2003 donc avant le protocole de STUPP a montré un avantage contre placebo chez 240 adultes présentant un gliome malin de haut grade de malignité nouvellement diagnostiqué et ayant subi une craniotomie initiale pour une résection tumorale puis ayant été irradiés (WESTPHAL 2003+2006).

## 8. Radiochimiothérapie de première ligne

La seule étude ayant démontré un gain de survie concernant la chimiothérapie pour le glioblastome est celle de STUPP en 2005 et 2009, posant ainsi les fondements de la thérapie systémique. Avec une survie médiane passant de 12.1 mois à 14.6 mois ainsi qu'une survie à 2 ans de 10.4% à 26.5% en associant le témozolomide à la radiothérapie puis en continuant le témozolomide sur 6 cycles après la radiothérapie, ce traitement doit être considéré chez tous les patients avec un glioblastome nouvellement diagnostiqué, en dessous de 65-70 ans et avec un KPS > 70%, indépendamment de leur statut MGMT.

Le témozolomide sera pris aux doses de 75mg/m<sup>2</sup> per os 1h avant la séance de radiothérapie et ce 7 jours par semaine jusqu'à la complétion de la radiothérapie. Le traitement sera mis en pause en cas de chute des leucocytes en dessous de 1'500/ $\mu$ l ou de thrombocytopenie <100'000/ $\mu$ l, et repris lors de la normalisation de ces valeurs. Il sera stoppé lorsque les leucocytes sont inférieurs à 500/ $\mu$ l et les thrombocytes <25'000/ $\mu$ l. Durant cette phase concomitante, une prophylaxie aux 5-HT3-antagonistes sera à prévoir pour les 4 premiers jours de thérapie. Une prophylaxie sous forme de co-trimoxazole 3x par semaine ou d'inhalation de pentamidine toutes les 4 semaines (préféré au CHUV) pour le *Pneumocystis jirovecii* est fortement à considérer chez les patients sous corticoïdes concomitants et est obligatoire en cas de baisse des CD4 <200. Le développement d'une éventuelle constipation doit être systématiquement recherché et traité.

En monothérapie et après 4 semaines de pause suivant la phase concomitante, le témozolomide sera pris aux doses de 150-200mg/m<sup>2</sup> per os durant 5 jours tous les 28 jours, pour 6 cycles. Les cycles ne s'enchaînent que si les valeurs sanguines le permettent, à savoir des leucocytes >3'000/ $\mu$ l et des thrombocytes >100'000/ $\mu$ l. Le premier cycle sera accompli avec 150mg/m<sup>2</sup>, puis augmentation à 200mg/m<sup>2</sup> suivant les valeurs sanguines précédemment citées. En cas de chute des valeurs <1'500/ $\mu$ l pour les leucocytes et <50'000/ $\mu$ l pour les thrombocytes, une diminution de 75% de la dernière dose est suggérée. En parallèle à la phase adjuvante, une thérapie antiémétique aux 5-HT3-antagonistes peut se prendre oralement. Une prophylaxie aux germes opportunistes sera considérée pour les patients sous corticoïdes. Le développement d'une éventuelle constipation doit être systématiquement recherché et traité. (ANNEXE 6)

## 9. Radiothérapie de première ligne

La radiothérapie est d'un intérêt incontestable dans le traitement de première ligne du glioblastome. En effet, dans une méta-analyse de 6 études randomisées, elle est associée à une survie globale améliorée (LAPERRIERE 2002). Une étude plus récente de 2007 en utilisant les techniques d'IRM arrive aux mêmes conclusions, chez une population âgée de 70 ans ou plus. (KEIME-GUIBERT 2007).

### a. Dose et fractionnement

Pour les patients avec un GBM nouvellement diagnostiqué, âgés de moins de 65-70 avec un bon KPS, la dose optimale sera de 60Gy sur 6 semaines à raison de 5 séances par semaine, en fraction de 2Gy/séance (LAPERRIERE 2002, BLEEHEN 1991). Aucun bénéfice n'a été prouvé avec des doses supérieures (NELSON 1988), mettant en évidence un risque de radionécrose supérieur (LAWRENCE 2010), ni avec des régimes hyperfractionnés ou avec l'utilisation de radio-sensibilisants (PRADOS 2001).

## b. Planification et technique

La radiothérapie commencera dans les 4 semaines suivant l'intervention chirurgicale, moins en cas de biopsie. Certains centres utilisent comme seul facteur limitant la cicatrisation du scalp.

La radiothérapie des tumeurs du cerveau est déterminée par l'histologie de la pièce, sa dissémination et sa capacité à disséminer, l'âge du patient ainsi que son score KPS. Il n'y a pas d'intérêt à irradier l'entier du cerveau, notamment parce que les récurrences du GBM se feront à 80-90% dans les 2cm suivant la marge de résection (GASPAR 1992, WALLNER 1989, BASHIR 1988) ; c'est pourquoi la radiothérapie focale et partielle du cerveau sera de choix (KITA 1989, SHARPIO 1989, SHARMA 2003). Aucun bénéfice n'a été prouvé avec la technique stéréotaxique de radiochirurgie avec boost (SOUHAMI 2004).

## c. Délimitation des volumes (NIYAZI 2016 + SULMAN 2017)

### i. Préparation

Un système individuel de contention thermoformée sera utilisé pour assurer la précision du repositionnement de la tête du patient. Lesdits masques seront profilés lors du premier CT-scan de planification, pour l'acquisition des coupes de 1 à 3mm. Ces images seront ensuite fusionnées à celles de l'IRM injectée post-opératoire acquise 24 à 72h après l'intervention et à une nouvelle IRM effectuée dans le cadre de la planification.

### ii. Technique d'imagerie

Les séquences T1 et T2/FLAIR seront utilisées pour la délimitation des volumes cibles. Une attention particulière sera portée avec la séquence T2/FLAIR qui varie substantiellement en fonction de l'œdème post-opératoire et de l'effet de masse ; utiliser l'intégralité de son signal hyper-intense peut amener à dépasser la dose de radiation permise. Les images préopératoires peuvent aider l'interprétation.

Les séquences de perfusion et de diffusion renseignent quant au volume sanguin régional et à la microarchitecture du gliome. Cependant l'utilisation des images fonctionnelles en IRM pour la délimitation des volumes ne devrait pas se faire en routine, au vu du manque d'évidences. En revanche ces séquences pourraient être utilisées pour déterminer la réponse au traitement ou apporter des informations supplémentaires aux situations ambiguës. A l'instar du FET-PET ou MET-PET, pas d'utilisation en routine, mais ces techniques prometteuses peuvent avoir leur rôle dans l'interprétation des images post-thérapeutiques ou de doute sur la progression. Leur adoption doit encore être validée par des essais randomisés.

## d. Volumes cibles

Actuellement, 2 techniques identiques en termes de puissance sont reconnues quant à la délivrance des 60Gy. Le RTOG préconise une première phase 46Gy à large volume comprenant l'œdème, puis une seconde avec les 14Gy restant se focalisant sur la cavité de résection et la prise de contraste, tandis que l'EORTC conseille 1 seule phase. Actuellement en Europe, une seule phase de radiation est utilisée comme goldstandard. (Annexe 8)

- GTV : cavité de résection (lit opératoire) + volume tumoral résiduel réhaussé en séquence T1 injectée, sans prendre en compte l'œdème péri-tumoral.

Le GTV doit inclure toute prise de contraste post-opératoire, cependant certaines régions peuvent représenter des artéfacts comme des infarctissements ou des glioses. Pour les différencier, les images

préopératoires ou les images DWI/PWI peuvent aider à distinguer les changements vasculaires postopératoires du résidu tumoral. Pour les GMB secondaires, les régions ne prenant pas le contraste peuvent être une composante de la tumeur ; l'utilisation du T2/FLAIR est donc importante, en incluant les régions hyperintense au GTV.

- CTV : GTV + 20mm de marge dans toutes les directions.  
Les 20mm de marge anticipe la dissémination des cellules tumorale le long des fibres de matière blanche. Cette marge sera réduite en fonction des barrières anatomiques (0mm pour le crâne, les voies visuelles et le chiasme optique ainsi que le tronc cérébrale, 5mm pour la faux du cerveau, la tente du cervelet et les ventricules).  
(HOPPE 2007) certaines données suggèrent l'intégration de toutes anomalies du signal au T2/FLAIR.)
- PTV : CTV + 3-5mm de marge.  
Cette marge prend en compte les incertitudes de repositionnement du patient et autres erreurs inévitables. Or ces marges doivent être adaptées au centre, en fonction de leurs machines, de la qualité de leurs mesures, de l'utilisation d'IGRT et des techniques de fixation. Chaque centre devrait analyser ses données pour générer ses propres marges de sécurité.

#### e. Organes à risques

Les organes à risque incluant le nerf optique, le chiasme optique, les yeux, le cristallin, le tronc cérébrale doivent être contourné. Certains organes sont considérés comme potentiellement à risque : la cochlée, les glandes lacrymales et la glande pituitaire. (Annexe 8)

## 10. Chimiothérapie de première ligne

### a. Témzolomie

C'est un agent alkylant qui a maintenant largement surplacé les nitrosurées en raison d'un profil d'effets secondaires plus favorable, les rendant ainsi obsolètes pour la première ligne de traitement. Les effets secondaires fréquents à redouter sont : fatigue, nausée, vomissement, constipation, anorexie, céphalée, convulsion, thrombo-neutropénie.

La méthylation inactivatrice du promoteur du MGMT, un enzyme de réparation de l'ADN, présente dans environ 45% des glioblastomes, a été mise en corrélation avec un pronostic favorable ainsi qu'une survie augmentée suite à une chimiothérapie au témzolomie (HEGI 2005 + 2008).

Aucun bénéfice pour les patients souffrant de glioblastome ne fut démontré quant à l'utilisation neo-adjuvante du témzolomide, cependant un gain de survie a été obtenu concernant l'astrocytome anaplasique (MALMSTROM 2017).

### b. Tumor Treating Fields (Optune)

Une nouvelle percée en termes de traitement fut accomplie par l'étude EF-14 en 2015. Il s'agit de l'application de 4 transducteurs sur le scalpe, générant un champ électrique de

faible intensité à fréquence intermédiaire (200KHz) ayant un effet antimitotique sur les cellules, communément appelé TumorTreatingField. Dans cette étude, les patients ont été randomisés à recevoir le protocole standard seul ou en combinaison du TTF. Une augmentation de la survie globale de 15.6 mois à 20.5 mois en faveur du TTF, ainsi que la survie sans progression améliorée de 3.1 mois fut mise en évidence, avec une survie à 2 ans passant de 29% à 43%. Les patients devaient porter le dispositif durant plus de 18h/j, et pas d'effets secondaires systémiques ont été rapporté si ce n'est des réactions cutanées locales jugulables (LACOUTURE 2014). L'utilisation du système TTF, commercialisé en tant que NovoTTF-100A, doit systématiquement être proposé aux patients en concomitance au témozolomide suivant la radiothérapie.

## 11. Traitement à considérer dans des situations particulières en première ligne

### a. Les agents anti-angiogéniques

Considérant le fait que les glioblastomes surexpriment le facteur VEGF-A ayant un rôle dans l'angiogenèse et que ce sont des tumeurs particulièrement vascularisées (SOURCE, PLATE 1992, BERKMAN 1993, HICKLIN 2005), deux études essayèrent de démontrer l'utilisation d'agent anti-angiogénique (bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF) en première intention avec le protocole standard (CHINOT 2014, GILBERT 2014). Les 2 études concluent à une augmentation de la survie sans progression (gain d'environ 4 mois), cependant sans modification de la survie globale. Dans ce contexte, un traitement par bevacizumab ne peut pas être recommandé dans le cadre d'un traitement de première ligne. Au vu d'un taux de réponse radiologique plutôt important (20-40% des cas selon les études), et d'une diminution significative de l'œdème cérébral, ce traitement peut être considéré pour certains cas particuliers (volumineuse tumeur, œdème important,...)

## 12. Suivi (clinique et radiologique)

Les patients avec glioblastome doivent être suivis de manière régulière pour des contrôles cliniques et radiologiques. Les recommandations internationales préconisent un suivi aux 2-3 mois. Ce suivi doit être poursuivi sur le long terme (ANNEXE 7).

## 13. Récidive

Malgré les meilleurs soins et traitements proposés, une récurrence aura presque toujours lieu. La récurrence, dite progression tumorale vraie, doit être distinguée de la pseudoprogession qui survient dans les 12 semaines suivant la radiochimiothérapie de première ligne (c.f. chapitre imagerie). Actuellement il n'existe pas de thérapie standardisée pour la prise en charge de la récurrence, et malgré de nombreuses études et essais cliniques l'identification des thérapies efficaces demeurent compliquée aux vues du faible niveau d'évidence. La stratégie thérapeutique se basera sur des informations individualisées concernant le patient et va alors dépendre de plusieurs éléments, abordés au cours de ce chapitre.

### a. La reprise chirurgicale

Une nouvelle exérèse, lors de la récurrence du GBM, bien que toujours controversée pourrait être bénéfique pour des patients préalablement sélectionnés (BARK 1998,

CHAICHANA 2013). En effet en termes de survie médiane et d'amélioration de leur KPS, certains patients profiteraient d'une ré-opération.

Afin de déterminer les critères pré-opératoires favorables à une reprise, Park et al. publia deux études appréciant la survie après une intervention en fonction desdits critères (PARK 2010, PARK 2013). Les facteurs pronostiques favorables sont classiquement, pour l'étude de 2010 : des tumeurs n'évoluant pas dans des régions éloquentes ou critiques, un KPS >80 ainsi qu'un volume tumoral inférieur à 50cm<sup>3</sup>. Ceux-ci permettant de déterminer une échelle de 0 point à 3 points, associée à une survie respective de 10.8mois (score 0), 4.5mois (score 1-2) et 1 mois (score 3). Les scores de 0 à 2 sont potentiellement éligibles pour une chirurgie, en prenant en compte les circonstances individuelles pour chaque patient, et ils doivent recevoir un traitement de chimiothérapie par la suite. Le MSM score peut être utilisé pour déterminer l'implication des régions éloquentes (aire motrice, aire du langage, aires adjacentes aux segments M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne). Dans l'étude de 2013, une échelle se voulant plus intuitive et accessible est développée avec comme critères favorables cette fois le KPS>70 ainsi que la non-invasion de l'épendyme. En effet une masse tumorale ne rentrant pas en contact avec la zone subventriculaire est plus à même de récidiver dans la zone de la première tumeur, justifiant un traitement chirurgical local (LIM 2007 , BOHMAN 2010, YOUNG 2011). L'échelle, de 0 à 2 points, distinguera le groupe à 0 point (survie médiane de 18mois), le groupe intermédiaire à 1 point (survie médiane 10 mois), et le groupe à 2 points (survie médiane 4 mois) pour lequel une chirurgie n'est pas recommandée.

Cependant, il n'y a actuellement pas de consensus précis sur l'ensemble des critères cliniques et anatomiques. Une étude randomisée comparant la reprise chirurgicale avec lesdits critères versus un traitement médical strict serait nécessaire. Outre le bénéfice thérapeutique strict, l'acquisition de tissu peut s'avérer utile pour confirmer l'histologie et ainsi valider le diagnostic de la récurrence versus la radionécrose, ou encore déterminer le profil moléculaire pour orienter la décision basée sur des biomarqueurs. Cette étude est en cours également au CHUV (Etude RECISt).

## b. La réirradiation

L'apport de la ré-irradiation versus une prise en charge chimiothérapique exclusive mériterait d'être évalué par une étude randomisée. Les principales préoccupations regardant une seconde radiothérapie incluent la sûreté concernant le risque de radionécrose et de déclin neurocognitif, ainsi que l'efficacité après une radiothérapie initiale. Les données concernant une réirradiation par technique standard restent limitées et contradictoires (STUPP 2017).

Cependant, les techniques actuelles de radiothérapie stéréotaxiques, utilisée comme traitement palliatif, sont une approche non-invasive permettant de délivrer une haute dose précisément et dans un petit volume, les rendant particulièrement intéressantes.

Basé sur des séries d'études rétrospectives, une radiothérapie stéréotaxique serait une bonne option palliative chez des patients avec un bon KPS et un petit volume tumoral, avec comme objectif une stabilisation du KPS. Les patients avec un KPS<70 seraient à haut risque de récurrence précoce et bénéficieraient moins de la radiothérapie. Les fractions de 3 à 5Gy sont bien tolérées pour autant que la dose se limite à 30-35Gy (NIEDER 2008, COMBS 2007).

La radiothérapie fractionnée stéréotaxique (FSRT ou HSRT) est donc une option valide, bien tolérée et pourrait être effective pour des patients lors de la récurrence. Les doses souhaitables seraient de 35Gy en fraction de 5x2Gy/sem (COMBS 2005). La radiochirurgie stéréotaxique est limitée à des volumes plus petits. La radiothérapie conventionnelle est considérée comme problématique, au vu des techniques plus modernes et plus précises. En revanche ce ne sont pas des traitements à visée curative, et restent limités à des sous-groupes de jeunes patients, en tenant compte de leur KPS, volume tumorale et délai entre la dernière irradiation ainsi que la dose déjà délivrée (AMICHETTI 2011, FOGH 2010, RYU 2014, DHERMAIN 2004, MIWA 2014, COMBS 2013)

Actuellement les agents radiosensibilisant n'ont pas démontré de bénéfice.

### c. La chimiothérapie (ANNEXE 9)

L'hétérogénéité des essais cliniques concernant les chimiothérapies à la récurrence sont marquées par l'évolution du protocole standard de traitement pour le glioblastome nouvellement diagnostiqué, par le manque de consensus des critères d'inclusion et par les critères de réponses divergents, ainsi que par les pré-traitements. La plupart des études ont un faible niveau d'évidence, par manque de bras de contrôle entre-autres.

#### i. Les nitrosourées

Les nitrosourées sont des agents alkylants avec une bonne pénétration de la barrière hémato-encéphalique, ce qui leur a valu leur approbation concernant les gliomes. Ils ont cependant des risques d'effets secondaires, notamment sur le plan hématologique avec une importante myélosuppression et sur le point de vue rénale et hépatique.

Les nitrosourées reprennent timidement de l'intérêt depuis l'avènement du témozolomide comme thérapie standard, alors que son utilisation avait dépassé les nitrosourées pour la récurrence. Attention donc au fait que certaines études n'appliquent pas le protocole standard en première ligne pour leurs patients, biaisant ainsi les résultats qui ne sont actuellement plus reproductible.

La Lomustine, une nitrosourée aussi connue comme CCNU, aurait prouvé son efficacité, certes limitée, dans deux études de phase III où elle a été utilisée comme traitement de contrôle (bras standard)(WICK 2010, BATCHELOR 2013). Dans l'étude de Wick et al., il est utilisé, après radiothérapie ou témozolomide de première ligne, en monothérapie versus l'enzastaurine, un agent antiangiogénique et rapporte une PFS à 6 mois de 19% vs 11% avec l'enzastaurine, mais pas d'amélioration de la survie (7.1 mois de survie médiane pour la lomustine versus 6.6 mois pour l'enzastaurine). Dans l'étude de Batchelor et al., suite au protocole standard de première ligne, en monothérapie ou en combinaison avec cediranib, un autre agent antiangiogénique, mais sans bénéfices (PFS6 24.5% pour lomustine, 16% pour cediranib, 34.5% pour la combinaison, avec une survie médiane de 9.8mois, 8mois et 9.4mois respectivement). Ainsi la lomustine orale, avec une dose de 90mg/m<sup>2</sup> et escalation jusqu'à 110mg/m<sup>2</sup> en monothérapie, semble être bien toléré et reste une option valide de thérapie systémique pour les patients ayant progressé sous témozolomide et avec un promoteur MGMT méthylé.

La combinaison des nitrosourée (lomustine) avec le bevacizumab semble être une option dans certaines situations spécifiques (cf. chapitre Bevacizumab). (TAAL 2014, BRANDES 2015, WEATHERS 2015, WICK 2017)

Le schéma PCV (mélange de procarbazine, lomustine et vincristine) est complexe à utiliser et son avantage en termes de survie par rapport à d'autres nitrosourées n'est pas démontré (SCHMIDT 2006).

ii. Le témozolomide

A la récurrence, le témozolomide a prouvé son efficacité face aux nitrosourées dans 2 études, conçues avant le protocole de Stupp mais qui font du témozolomide un candidat de choix pour la récurrence, avec un bon profil de sureté et tolérance. La première étude le compare à la procarbazine, et en tire un bénéfice de PFS6 à 21% pour le témozolomide versus 8%, avec une prolongation de la survie globale de 1.5mois en faveur du témozolomide, utilisé à raison de 150-200mg/m<sup>2</sup> pour 5jours tous les 28jours de cycle (YONG 2001). La seconde étude se composa d'un seul bras d'étude avec le témozolomide administré de façon identique, et obtint un PFS6 à 18% et une survie globale de 5.4mois (BRADA 2001).

Plusieurs études randomisées ayant évalué des schémas d'administration différents du témozolomide afin d'obtenir une meilleure exposition à l'agent alkylant que le traitement de 150-200 mg/m<sup>2</sup>/j1-5 standard n'ont pas permis de démontrer de supériorité de ces approches (PERRY 2008+2010, KONG 2010, WICK 2004+2007, BRANDES 2006, BRADA 2010, NORDEN 2013).

En situation de récurrence, le témozolomide est donc recommandé aux patients qui n'ont pas progressé sous traitement de témozolomide (au moins 2 mois depuis la dernière administration de témodal) et qui présentent un promoteur MGMT méthylé.

Une dose journalière continue de 50mg/m<sup>2</sup>/j (PERRY 2008+2010, KONG 2010) peut représenter une approche valable pour les patients fragiles fortement prétraités.

iii. Bevacizumab

Le bevacizumab a été approuvé en 2009 par la FDA et Swissmedic pour le traitement de la récurrence du glioblastome suite à deux études de phase II. La première étude compara le bevacizumab seul ou en combinaison avec l'irinotécan et démontra une PFS à 6 mois de 42.6% versus 50.3% en faveur de la combinaison, ainsi qu'une survie médiane de 8.7mois pour la combinaison et de 9.2mois pour l'avastin (FRIEDMAN 2009). La deuxième étude évalua l'avastin lors de la récurrence avec une PFS6 à 29% et une survie médiane de 7.2mois (KREISL 2009).

La toxicité du bevacizumab est principalement non hématologique, à savoir l'hypertension, les événements thrombo-emboliques, la fatigue et le déficit de cicatrisation.

La plupart des études dosent l'avastin à raison de 10mg/kg IV toutes les 2 semaines.

L'évaluation de la réponse sous avastin est difficile car la clinique et l'imagerie ne sont pas forcément corrélées. L'évaluation de la réponse doit se faire selon les critères RANO, avec inclusion du signal T2/FLAIR (WEN 2010).

Dans la pratique clinique, le bevacizumab est souvent poursuivi malgré une progression sous traitement, par peur de l'effet rebond à l'arrêt dudit

médicament. En effet quelques études soutiennent ce concept (BENNOUNA 2013, ZUNIGA 2010) mais il tient plus du mythe que de l'évidence scientifique car en effet les évidences manquent et les nouvelles études ne suggèrent pas d'effet rebond du glioblastome après arrêt du bevacizumab (ANDERSON 2014, HERSTENSTEIN 2016, CHA 2017).

iv. **Avastin/lomsutine**

Malgré une étude prometteuse de phase II de cette combinaison testant le bevacizumab seul, la lomustine seule et la combinaison (PFS-6 18%, 11% et 41%, survie médiane 8mois, 8mois et 11mois pour le bevacizumab, la lomustine et la combinaison respectivement) (TAAL 2014), l'avastin + lomustine a été exploré dans une étude de phase III randomisant les patients en première récurrence à recevoir soit l'association bevacizumab 10mg/kg toutes les 2 semaines avec lomustine 90mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 semaines, soit la lomustine seule à raison de 110mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 semaines. Aucune amélioration de la survie médiane (9.1mois pour la combinaison versus 8.6mois pour la lomustine seule) mais une petite augmentation de 2.7mois pour la survie médiane sans progression a été relevée (4.2 mois pour la combinaison versus 1.5mois). L'étude ne mis ainsi pas évidence un intérêt particulier pour cette combinaison, ne releva pas de besoin en corticoïde diminué dans le groupe du traitement combiné (en ne discriminant cependant pas pour les patients avec une volumineuse lésion ou beaucoup d'œdème (WICK 2017).

v. **Avastin/irinotecan**

L'étude de Friedman et al. susmentionnée, comportant un bras de contrôle avec bevacizumab et un groupe avec l'association bevacizumab + irinotecan, ne démontra pas de bénéfice à l'utilisation d'un traitement combiné.

Une seconde étude évaluant uniquement la combinaison obtint les mêmes résultats, à savoir 30% pour la PFS-6 et 9.2mois pour la survie médiane (VREDENBURGH 2007).

vi. **Carboplatine (+/- bevacizumab)**

Une étude randomisée proposant le bevacizumab en monothérapie ainsi qu'en association avec le carboplatine échoua à prouver quelconque avantage en termes de survie, avec une PFS-6 à 18% pour la monothérapie et 15% pour l'association, ainsi qu'une survie médiane de 7.5mois versus 6.9mois en défaveur de la combinaison (FIELD 2015).

**En conclusion, concernant le bevacizumab:**

- Il n'y a pas d'évidence de prolongation de la survie avec l'utilisation du bevacizumab
- Il y a un avantage de survie sans progression
- Il n'y a à l'heure actuelle pas de bénéfice démontré à utiliser une combinaison avastin+ chimio vs chimio seule
- C'est une des substances qui a le plus haut taux de réponses partielles
- Le bevacizumab offre un bon contrôle de l'œdème

Il en découle que le bevacizumab ne devrait pas être prescrit systématiquement à la récurrence mais peut être intéressant dans certaines situations particulières (grosse lésion symptomatique, important œdème). Ceci n'est malheureusement pas encore évalué dans des études ciblant spécifiquement ces patients.

Outre son effet anti-angiogénique qui fait de lui un médicament utilisé en oncologie, il a également un effet stéroïde like. Ainsi le besoin en dexaméthasone des patients recevant de l'avastin est nettement diminué.

vii. Tumor Treating Fields (Optune)

Optune est également disponible lors de la récurrence, comme démontré dans l'article de phase III de Stupp et al. Le dispositif a été comparé dans une étude randomisée aux chimiothérapies selon le choix des oncologues (bevacizumab 31%, irinotecan 31%, nitrosourés 25%, carboplatine 13%, témozolomide 11%). Les patients, tous en progression, devaient soit porter 20-24h/j le NovoTTF, soit prendre leur chimiothérapie. Survie médiane de 6.6mois pour le NovoTTF et 6.0mois pour les chimiothérapies, avec une survie à 1 an de 20% dans les deux bras ainsi qu'un PFS-6 à 21.4% versus 15.1% en faveur du dispositif. Une réponse au traitement était plus commune dans le bras TTF avec 14% versus 9.6% (STUPP 2012). Pas d'amélioration statistiquement significative de la survie globale, cependant nous relevons une activité et efficacité comparable aux chimiothérapies ainsi qu'une qualité de vie nettement améliorée avec une toxicité moindre, ce qui en fait un candidat non négligeable et donc à proposer aux patients.

viii. Thérapies ciblées

Au cours de ces années un grand nombre de produits ont été testé ; des thérapies ciblant l'angiogénèse, différentes voies impliquées dans l'oncogénèse ou encore des facteurs compris dans l'invasion tumoral. Une fois de plus, les études sont sujettes aux biais et leur évidence est faible.

Concernant l'effet anti-angiogénique, un ensemble de molécule ont toutes échoués à démontrer une quelconque efficacité (aflibercept, sunitinib, vandetanib, nintedanib

Pour ce qui est des voies impliquées dans l'oncogénèse ainsi que de leurs facteurs, l'enzastaurin, l'everolimus, le dasatinib, le galunisertib ou encore le vorinostat ont tous échoué (WICK 2010, KREISL 2009, LASSMAN 2015, BRANDES 2015, PUDUVALLI 2015). Le cilengitide, une molécule ciblant les intégrines, démontra une amélioration de la survie en augmentant les doses (PFS-6 de 5% à 13%, survie médiane de 6.5 à 9.9mois dans le groupe de 500mg et 2000mg 2x/sem respectivement) mais cette même étude randomisée ne le compara pas à une autre substance (REARDON 2008). Une étude ultérieure de phase III n'a pas pu confirmer ces observations (STUPP 2014). L'afatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase ciblant la famille des ErbB, fut comparé au témozolomide dans une étude randomisée avec 3 différents bras : témozolomide seul à raison de 75mg/m<sup>2</sup> 21j/28, afatinib 40mg/j et témozolomide + afatinib aux doses susmentionnées. Les PFS-6 vont de 23%, 3% et 10% et la survie médiane de 10.6mois, 9.8mois et 8mois pour le témozolomide, l'afatinib et la combinaison, respectivement. Outre des résultats intéressants concernant le témozolomide, l'étude mis en évidence chez les patients traités uniquement par l'afatinib une amélioration de la PFS-6 médiane 3.4mois en faveur du groupe EGFRvIII positif versus 1mois pour le groupe ne surexprimant pas la mutation (REARDON 2015).

Actuellement, aucune thérapie ciblée n'a réussi à démontrer une efficacité supérieure aux agents alkylants.

#### ix. Immunothérapie

Les principes de l'immunothérapie incluent l'immunomodulation ciblant l'activation du système immunitaire contre la tumeur, des traitements avec des virus oncolytiques et différentes approches vaccinales. Toutes ces approches devraient théoriquement mieux fonctionner lorsque utilisées tôt dans l'histoire de la maladie, ce pourquoi la majorité des études portant sur l'immunothérapie sont conduites en première ligne et non lors d la récurrence.

Cependant certaines approches ont été testé lors de la progression, comme par exemple l'approche concernant les inhibiteurs de checkpoint interférant avec les cellules T inhibitrices via le PD-1 (programmed death 1), le PD-1 ligand ou le CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4). Dans une étude de phase II, 20 patients avec un glioblastome en récurrence après thérapie standard ont été randomisé à recevoir soit nivolumab (PD-1 anticorps) seul ou soit en combinaison avec ipilimumab (CTLA-4 anticorps) montrant un taux de survie globale de 75% à 6 mois. En revanche 50% des patients dans le bras du traitement combiné ont dû arrêter l'étude dû aux effets secondaires des thérapies (SAMPSON 2015). Une étude de phase III évaluant le nivolumab n'a pas démontré de bénéfice (Reardon, personal communication)

Une autre étude testa le Rindopepimut, un vaccin anti EGFRvIII, en combinaison avec le bevacizumab chez des patients bevacizumab naïfs lors de la récurrence. 73 patients randomisés à recevoir soit du bevacizumab, soit la combinaison, montra des résultats encourageants : PFS6 de 28% versus 16% en faveur de la combinaison, une diminution du besoin de corticoïdes dans 44% versus 21% des patients en faveur de la combinaison et une survie médiane de 11.6mois versus 9.3mois toujours en faveur de la combinaison (READON 2015).

Pour l'instant l'immunothérapie n'en est encore qu'à ses débuts concernant le glioblastomes, mais de belles découvertes sont à espérer.

## 14. Situation particulière des personnes âgées

Les facteurs les plus importants pour la prise de décision influençant la survie sont l'âge et le KPS (CURRAN 1993). Malgré une survie relativement limitée chez les personnes âgées, une attention particulière doit être portée quant au choix de leurs traitements. L'intérêt de la radiothérapie chez les personnes âgées est démontré dans l'étude de KEIME-GUIBERT en 2007, tout en maintenant la qualité de vie.

Une étude randomisée met en évidence une survie globale, une survie sans progression et un KPS identique entre les patients âgés de plus de 60 ans traité par le régime standard de radiothérapie (60Gy en 30 fractions sur 6 semaines) et ceux traités par un régime court de 40Gy en 15 fractions sur 3 semaines. Un besoin en corticoïde diminué ainsi qu'un temps de traitement raccourci favorise donc le régime hypofractionné (ROA 2004).

L'apport du temozolomide est mis en évidence dans l'étude NOA-08 confrontant, chez des patients âgés de plus de 65 ans avec un KPS supérieur à 60, une radiothérapie standard à une monothérapie de témozolomide. Cette étude ne montre pas de différence en termes de survie (WICK 2012). En revanche le témozolomide peut être vu comme une alternative de traitement intéressante pour les patients n'ayant pas accès à la radiothérapie et présentant un status de promoteur MGMT méthylé.

La comparaison avec la radiothérapie hypofractionnée est mise en évidence dans une étude qui oppose la radiothérapie standard, le régime hypofractionné (34Gy en fraction de 3.4Gy sur 2 semaines) et le temozolomide aux doses de 200mg/m<sup>2</sup> aux jours 1-5 tous les 28 jours sur 6 cycles chez les patients âgés de plus de 60 ans, avec une survie globale de 6, 7.7 et 8.3 mois respectivement (MALMSTROM 2012). La radiothérapie aux doses standard n'est pas une option avantageuse, de plus que l'adhérence au traitement était nettement inférieure comparé au régime court.

Les données de ces deux études valident le rôle du MGMT comme marqueur prédictif de sensibilité au temozolomide, sachant que les patients MGMT méthylé bénéficient plus de la chimiothérapie. La détermination du statut de méthylation du MGMT doit se faire en routine et doit être pris en compte pour la décision thérapeutique.

Ainsi, un régime hypofractionné de radiothérapie de 34Gy en 10 fractions ou de 40Gy en 15 fractions doit être le gold standard. Un régime encore plus court de 25Gy en 5 fractions sur 1 semaine n'a pas montré de différence en termes de survie globale, de survie sans progression et de qualité de vie comparé au régime de 40Gy (ROA 2015). Ce régime pourrait être une option valide pour les patients âgés (>65ans, KPS 80-100%), pour les patients fragiles (>50ans, KPS 50-70%), ainsi que pour les patients âgés et fragiles (>65ans, KPS 50-70%).

Une récente étude testa le bénéfice de l'adjonction du temozolomide au régime court. Des patients de 65 ans et plus furent randomisés à recevoir soit le régime court de 40Gy, soit le régime court avec le temozolomide concomitant à 75mg/m<sup>2</sup> (21jours consécutifs jusqu'à la fin de la RT) et adjuvant à 150-200mg/m<sup>2</sup> (5j consécutifs d'un cycle de 28j pour 12cycles jusqu'à progression) (PERRY 2017). Un gain de survie globale de 9.3 versus 7.6mois en faveur du traitement combiné, ainsi qu'une augmentation de la survie sans progression fut démontrée. L'addition de l'agent alkylant à la radiothérapie est un bénéfice, sans atteinte à la qualité de vie.

## 15. BIBLIOGRAPHIE

- Amichetti M, Amelio D. A Review of the Role of Re-Irradiation in Recurrent High-Grade Glioma (HGG). *Cancers (Basel)*. 28 oct 2011;3(4):4061-89.
- Anderson MD, Hamza MA, Hess KR, Puduvalli VK. Implications of bevacizumab discontinuation in adults with recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*. juin 2014;16(6):823-8.
- Arita N, Taneda M, Hayakawa T. Leptomeningeal dissemination of malignant gliomas. Incidence, diagnosis and outcome. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994;126(2-4):84-92.
- Bady P, Sciuscio D, Diserens A-C, Bloch J, van den Bent MJ, Marosi C, et al. MGMT methylation analysis of glioblastoma on the Infinium methylation BeadChip identifies two distinct CpG regions associated with gene silencing and outcome, yielding a prediction model for comparisons across datasets, tumor grades, and CIMP-status. *Acta Neuropathol*. oct 2012;124(4):547-60.
- Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. [Epidemiology of glioblastoma]. *Neurochirurgie*. déc 2010;56(6):433-40.
- Barker FG, Chang SM, Gutin PH, Malec MK, McDermott MW, Prados MD, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. avr 1998;42(4):709-20; discussion 720-723.
- Bashir R, Hochberg F, Oot R. Regrowth patterns of glioblastoma multiforme related to planning of interstitial brachytherapy radiation fields. *Neurosurgery*. juill 1988;23(1):27-30.
- Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, Nabors LB, Campone M, Wick A, et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 10 sept 2013;31(26):3212-8.
- Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. janv 2013;14(1):29-37.
- Berkman RA, Merrill MJ, Reinhold WC, Monacci WT, Saxena A, Clark WC, et al. Expression of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor gene in central nervous system neoplasms. *J Clin Invest*. janv 1993;91(1):153-9.
- Bhandari M, Gandhi AK, Devnani B, Kumar P, Sharma DN, Julka PK. Comparative Study of Adjuvant Temozolomide Six Cycles Versus Extended 12 Cycles in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Diagn Res*. mai 2017;11(5):XC04-8.
- Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer*. oct 1991;64(4):769-74.
- Bohman L-E, Swanson KR, Moore JL, Rockne R, Mandigo C, Hankinson T, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of glioblastoma multiforme: implications for understanding glioma ontogeny. *Neurosurgery*. nov 2010;67(5):1319-27; discussion 1327-1328.
- Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich PY, Dirix LY, Macdonald D, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol*. févr 2001;12(2):259-66.
- Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 20 oct 2010;28(30):4601-8.
- Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, Bertorelle R, Gioia V, Franceschi E, et al. Temozolomide

- 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer*. 6 nov 2006;95(9):1155-60.
- Brandes AA, Carpentier AF, Kesari S, Sepulveda-Sanchez JM, Wheeler HR, Chinot O, et al. A Phase II randomized study of galunisertib monotherapy or galunisertib plus lomustine compared with lomustine monotherapy in patients with recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2016;18(8):1146-56.
- Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 10 oct 2013;155(2):462-77.
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 20 janv 2013;31(3):337-43.
- Cha Y, Kim YJ, Lee S-H, Kim T-M, Choi SH, Kim D-W, et al. Post-bevacizumab Clinical Outcomes and the Impact of Early Discontinuation of Bevacizumab in Patients with Recurrent Malignant Glioma. *Cancer Res Treat*. janv 2017;49(1):129-40.
- Chaichana KL, Zadnik P, Weingart JD, Olivi A, Gallia GL, Blakeley J, et al. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. *J Neurosurg*. avr 2013;118(4):812-20.
- Chamberlain MC, Tsao-Wei DD. Salvage chemotherapy with cyclophosphamide for recurrent, temozolomide-refractory glioblastoma multiforme. *Cancer*. 15 mars 2004;100(6):1213-20.
- Chiang GC, Kovanlikaya I, Choi C, Ramakrishna R, Magge R, Shungu DC. Magnetic Resonance Spectroscopy, Positron Emission Tomography and Radiogenomics-Relevance to Glioma. *Front Neurol*. 2018;9:33.
- Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy-Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 20 févr 2014;370(8):709-22.
- Combs SE, Debus J, Schulz-Ertner D. Radiotherapeutic alternatives for previously irradiated recurrent gliomas. *BMC Cancer*. 30 août 2007;7:167.
- Combs SE, Edler L, Rausch R, Welzel T, Wick W, Debus J. Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma. *Acta Oncol*. janv 2013;52(1):147-52.
- Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol*. 1 déc 2005;23(34):8863-9.
- Combs SE, Widmer V, Thilmann C, Hof H, Debus J, Schulz-Ertner D. Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM). *Cancer*. 15 nov 2005;104(10):2168-73.
- Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst*. 5 mai 1993;85(9):704-10.
- De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 10 juill 2012;30(20):2559-65.
- Dhermain F, de Crevoisier R, Parker F, Cioloca C, Kaliski A, Beaudre A, et al. [Role of radiotherapy in recurrent gliomas]. *Bull Cancer*. nov 2004;91(11):883-9.
- Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH, et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology*. déc 1982;32(12):1323-9.
- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N*

- Engl J Med. 25 juin 2015;372(26):2499-508.
- Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*. 9 nov 2000;343(19):1350-4.
- Felsberg J, Thon N, Eigenbrod S, Hentschel B, Sabel MC, Westphal M, et al. Promoter methylation and expression of MGMT and the DNA mismatch repair genes MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 in paired primary and recurrent glioblastomas. *Int J Cancer*. 1 août 2011;129(3):659-70.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. mars 2010;46(4):765-81.
- Field KM, Simes J, Nowak AK, Cher L, Wheeler H, Hovey EJ, et al. Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol*. nov 2015;17(11):1504-13.
- Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy: An Effective Therapy for Recurrent High-Grade Gliomas. *J Clin Oncol*. 20 juin 2010;28(18):3048-53.
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 1 oct 2009;27(28):4733-40.
- Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, Hutterer M, Rapp M, Sabel M, et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2015;42(5):685-95.
- Galldiks N, Langen K-J, Holy R, Pinkawa M, Stoffels G, Nolte KW, et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *J Nucl Med*. juill 2012;53(7):1048-57.
- Gaspar LE, Fisher BJ, Macdonald DR, LeBer DV, Halperin EC, Schold SC, et al. Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications for external beam local treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24(1):55-7.
- Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 20 févr 2014;370(8):699-708.
- Gonda DD, Warnke P, Sanai N, Taich Z, Kasper EM, Chen CC. The value of extended glioblastoma resection: Insights from randomized controlled trials. *Surg Neurol Int* [Internet]. 28 août 2013 [cité 17 mai 2017];4. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3768170/>
- Grabb PA, Albright AL, Pang D. Dissemination of supratentorial malignant gliomas via the cerebrospinal fluid in children. *Neurosurgery*. janv 1992;30(1):64-71.
- Grasbon-Frodl EM, Kreth FW, Ruitter M, Schnell O, Bise K, Felsberg J, et al. Intratumoral homogeneity of MGMT promoter hypermethylation as demonstrated in serial stereotactic specimens from anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Int J Cancer*. 1 déc 2007;121(11):2458-64.
- Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stärk S, Piert M, Thamm R, et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2005;63(2):511-9.
- Guedes de Castro D, Matiello J, Roa W, Ghosh S, Kepka L, Kumar N, et al. Survival Outcomes With Short-Course Radiation Therapy in Elderly Patients With Glioblastoma: Data From a Randomized Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2017;98(4):931-8.
- Hartmann C, Hentschel B, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, et al. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase

- mutations. *Clin Cancer Res.* 15 sept 2013;19(18):5146-57.
- Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* oct 2009;118(4):469-74.
- Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New England Journal of Medicine.* 10 mars 2005;352(10):997-1003.
- Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol.* 1 sept 2008;26(25):4189-99.
- Hertenstein A, Hielscher T, Menn O, Wiestler B, Winkler F, Platten M, et al. Impact of tapering and discontinuation of bevacizumab in patients with progressive glioblastoma. *J Neurooncol.* 2016;129(3):533-9.
- Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 10 févr 2005;23(5):1011-27.
- Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, Rosenzweig KE, Wolden SL, Patel SG, et al. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting--the MSKCC experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2007;67(3):691-702.
- Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Eigenbrod S, Schmid-Tannwald C, Zwergal A, et al. Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients. *J Nucl Med.* févr 2014;55(2):198-203.
- Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Todica A, Eigenbrod S, et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J Nucl Med.* janv 2015;56(1):9-15.
- Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 12 avr 2007;356(15):1527-35.
- Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev.* 10 août 2011;(8):CD008586.
- Kong D-S, Lee J-I, Kim JH, Kim ST, Kim WS, Suh Y-L, et al. Phase II trial of low-dose continuous (metronomic) treatment of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology.* mars 2010;12(3):289-96.
- Kong D-S, Nam D-H, Kang S-H, Lee JW, Chang J-H, Kim J-H, et al. Phase III randomized trial of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy for newly diagnosed glioblastoma in Korea. *Oncotarget.* 24 janv 2017;8(4):7003-13.
- Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 10 févr 2009;27(5):740-5.
- Lacouture ME, Davis ME, Elzinga G, Butowski N, Tran D, Villano JL, et al. Characterization and management of dermatologic adverse events with the NovoTTF-100A System, a novel anti-mitotic electric field device for the treatment of recurrent glioblastoma. *Semin Oncol.* juin 2014;41 Suppl 4:S1-14.
- Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol.* sept 2002;64(3):259-73.
- Lassman AB, Pugh SL, Gilbert MR, Aldape KD, Geinoz S, Beumer JH, et al. Phase 2 trial of dasatinib in target-selected patients with recurrent glioblastoma (RTOG 0627). *Neuro-oncology.* juill 2015;17(7):992-8.

- Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2010;76(3 Suppl):S20-27.
- Lee JH, Lee J-H, Lim Y-S, Yeon JE, Song T-J, Yu SJ, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. juin 2015;148(7):1383-1391.e6.
- Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2011;79(5):1487-95.
- Lim DA, Cha S, Mayo MC, Chen M-H, Keles E, VandenBerg S, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype. *Neuro Oncol*. oct 2007;9(4):424-9.
- Lorentini S, Amelio D, Giri MG, Fellin F, Meliado G, Rizzotti A, et al. IMRT or 3D-CRT in glioblastoma? A dosimetric criterion for patient selection. *Technol Cancer Res Treat*. oct 2013;12(5):411-20.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. juin 2016;131(6):803-20.
- Lun M, Lok E, Gautam S, Wu E, Wong ET. The natural history of extracranial metastasis from glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. nov 2011;105(2):261-73.
- Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*. juill 1990;8(7):1277-80.
- Malmer B, Henriksson R, Grönberg H. Familial brain tumours-genetics or environment? A nationwide cohort study of cancer risk in spouses and first-degree relatives of brain tumour patients. *Int J Cancer*. 20 août 2003;106(2):260-3.
- Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. sept 2012;13(9):916-26.
- Malmström A, Poulsen HS, Grønberg BH, Stragliotto G, Hansen S, Asklund T, et al. Postoperative neoadjuvant temozolomide before radiotherapy versus standard radiotherapy in patients 60 years or younger with anaplastic astrocytoma or glioblastoma: a randomized trial. *Acta Oncol*. déc 2017;56(12):1776-85.
- Mason WP, Maestro RD, Eisenstat D, Forsyth P, Fulton D, Laperrière N, et al. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Oncol*. juin 2007;14(3):110-7.
- Miwa K, Matsuo M, Ogawa S, Shinoda J, Yokoyama K, Yamada J, et al. Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using 11C-methionine PET/CT/MRI image fusion for hypofractionated stereotactic radiotherapy by intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol*. 14 août 2014;9:181.
- Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr*. 1988;(6):279-84.
- Nieder C, Astner ST, Mehta MP, Grosu AL, Molls M. Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma. *Am J Clin Oncol*. juin 2008;31(3):300-5.
- Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, et al. ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". *Radiotherapy and Oncology*. 1 janv 2016;118(1):35-42.

- Norden AD, Lesser GJ, Drappatz J, Ligon KL, Hammond SN, Lee EQ, et al. Phase 2 study of dose-intense temozolomide in recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*. juill 2013;15(7):930-5.
- Oborski MJ, Demirci E, Laymon CM, Lieberman FS, Mountz JM. Assessment of early therapy response with 18F-FLT PET in glioblastoma multiforme. *Clin Nucl Med*. oct 2014;39(10):e431-432.
- Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, Delattre J-Y. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol*. nov 2006;5(11):937-48.
- Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a « state of the science » review. *Neuro-oncology*. juill 2014;16(7):896-913.
- Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-oncology*. oct 2015;17 Suppl 4:iv1-62.
- Park C-K, Kim JH, Nam D-H, Kim C-Y, Chung S-B, Kim Y-H, et al. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*. août 2013;15(8):1096-101.
- Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, Dello Iacono D, McNabb A, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 20 août 2010;28(24):3838-43.
- Parra NA, Maudsley AA, Gupta RK, Ishkanian F, Huang K, Walker GR, et al. Volumetric spectroscopic imaging of glioblastoma multiforme radiation treatment volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2014;90(2):376-84.
- Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol*. 20 avr 2010;28(12):2051-7.
- Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 16 2017;376(11):1027-37.
- Perry JR, Rizek P, Cashman R, Morrison M, Morrison T. Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: the « rescue » approach. *Cancer*. 15 oct 2008;113(8):2152-7.
- Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature*. 29 oct 1992;359(6398):845-8.
- Prados MD, Wara WM, Sneed PK, McDermott M, Chang SM, Rabbitt J, et al. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2001;49(1):71-7.
- Reardon DA, Desjardins A, Schuster J, Tran DD, Fink KL, Nabors LB, et al. IMCT-08ReACT: LONG-TERM SURVIVAL FROM A RANDOMIZED PHASE II STUDY OF RINDOPEPIMUT (CDX-110) PLUS BEVACIZUMAB IN RELAPSED GLIOBLASTOMA. *Neuro Oncol*. nov 2015;17(Suppl 5):v109.
- Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T, Cloughesy TF, O'Neill A, Plotkin S, et al. Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 1 déc 2008;26(34):5610-7.
- Reardon DA, Nabors LB, Mason WP, Perry JR, Shapiro W, Kavan P, et al. Phase I/randomized phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, with or without protracted temozolomide in adults with recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*. mars 2015;17(3):430-9.

- Reifenberger G, Weber RG, Rieher V, Kaulich K, Willscher E, Wirth H, et al. Molecular characterization of long-term survivors of glioblastoma using genome- and transcriptome-wide profiling. *Int J Cancer*. 15 oct 2014;135(8):1822-31.
- Reifenberger G, Wirsching H-G, Knobbe-Thomsen CB, Weller M. Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. juill 2017;14(7):434-52.
- Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 1 mai 2004;22(9):1583-8.
- Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, et al. International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol*. 10 déc 2015;33(35):4145-50.
- Rossetti AO, Stupp R. Epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Neurol*. déc 2010;23(6):603-9.
- Ryu S, Buatti JM, Morris A, Kalkanis SN, Ryken TC, Olson JJ, et al. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. juill 2014;118(3):489-99.
- Sampson JH, Vlahovic G, Sahebjam S, Omuro AMP, Baehring JM, Hafler DA, et al. Preliminary safety and activity of nivolumab and its combination with ipilimumab in recurrent glioblastoma (GBM): CHECKMATE-143. *JCO*. 20 mai 2015;33(15\_suppl):3010-3010.
- Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, Dietz K, Dichgans J, Weller M. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology*. 28 févr 2006;66(4):587-9.
- Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu X-Y, Jones DTW, Pfaff E, Jacob K, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature*. 29 janv 2012;482(7384):226-31.
- Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. oct 2011;12(11):997-1003.
- Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. *Crit Rev Oncol Hematol*. mars 2016;99:389-408.
- Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS, Selker RG, VanGilder JC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. *Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001*. *J Neurosurg*. juill 1989;71(1):1-9.
- Sharma RR, Singh DP, Pathak A, Khandelwal N, Sehgal CM, Kapoor R, et al. Local control of high-grade gliomas with limited volume irradiation versus whole brain irradiation. *Neurol India*. déc 2003;51(4):512-7.
- Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2004;60(3):853-60.
- Stummer W, Bent MJ van den, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: new arguments in an old discussion. *Acta Neurochir*. 1 juin 2011;153(6):1211-8.
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*. mai 2006;7(5):392-401.

- Stummer W, Reulen H-J, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn J-C, et al. EXTENT OF RESECTION AND SURVIVAL IN GLIOBLASTOMA MULTIFORME IDENTIFICATION OF AND ADJUSTMENT FOR BIAS. *Neurosurgery*. 1 mars 2008;62(3):564-76.
- Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong Y-K, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. sept 2014;15(10):1100-8.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. mai 2009;10(5):459-66.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 10 mars 2005;352(10):987-96.
- Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 15 déc 2015;314(23):2535-43.
- Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*. sept 2012;48(14):2192-202.
- Sulman EP, Ismaila N, Armstrong TS, Tsien C, Batchelor TT, Cloughesy T, et al. Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 20 janv 2017;35(3):361-9.
- Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MCJ, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. août 2014;15(9):943-53.
- Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. oct 2014;23(10):1985-96.
- Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 avr 2008;(2):CD004424.
- van den Bent MJ, Hartmann C, Preusser M, Ströbel T, Dubbink HJ, Kros JM, et al. Interlaboratory comparison of IDH mutation detection. *J Neurooncol*. avr 2013;112(2):173-8.
- Verger A, Stoffels G, Bauer EK, Lohmann P, Blau T, Fink GR, et al. Static and dynamic 18F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2018;45(3):443-51.
- Vlassenbroeck I, Califice S, Diserens A-C, Migliavacca E, Straub J, Di Stefano I, et al. Validation of real-time methylation-specific PCR to determine O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene promoter methylation in glioma. *J Mol Diagn*. juill 2008;10(4):332-7.
- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 20 oct 2007;25(30):4722-9.
- Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomised study. *Acta Neurochir (Wien)*. 1 janv 2003;145(1):5-10.

- Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* juin 1989;16(6):1405-9.
- Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, van den Bent MJ, Mason W, Belanger K, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology.* 20 sept 2011;77(12):1156-64.
- Weller M, Kaulich K, Hentschel B, Felsberg J, Gramatzki D, Pietsch T, et al. Assessment and prognostic significance of the epidermal growth factor receptor vIII mutation in glioblastoma patients treated with concurrent and adjuvant temozolomide radiochemotherapy. *Int J Cancer.* 15 mai 2014;134(10):2437-47.
- Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol.* sept 2012;13(9):e375-382.
- Weller M, Tabatabai G, Kästner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, et al. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res.* 1 mai 2015;21(9):2057-64.
- Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 31 juill 2008;359(5):492-507.
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 10 avr 2010;28(11):1963-72.
- Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E, Executive Committee of the Gliadel Study Group. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien).* mars 2006;148(3):269-75; discussion 275.
- Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol.* avr 2003;5(2):79-88.
- Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herrlinger U, Platten M, Blaschke B, et al. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol.* 1 août 2007;25(22):3357-61.
- Wick W, Steinbach JP, Küker WM, Dichgans J, Bamberg M, Weller M. One week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology.* 8 juin 2004;62(11):2113-5.
- Wick W, Fricke H, Junge K, Kobayakov G, Martens T, Heese O, et al. A phase II, randomized, study of weekly APG101+reirradiation versus reirradiation in progressive glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 15 déc 2014;20(24):6304-13.
- Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med.* 16 2017;377(20):1954-63.
- Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 Randomized Phase III Trial of Sequential Radiochemotherapy of Anaplastic Glioma With Procarbazine, Lomustine, and Vincristine or Temozolomide. *JCO.* 10 déc 2009;27(35):5874-80.
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juill 2012;13(7):707-15.
- Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, van den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol.* 1 mars 2010;28(7):1168-74.
- Wu G, Broniscer A, McEachron TA, Lu C, Paugh BS, Becksfors J, et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet.* 29 janv 2012;44(3):251-3.

- Xie H, Tubbs R, Yang B. Detection of MGMT promoter methylation in glioblastoma using pyrosequencing. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(2):1790-6.
- Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 19 févr 2009;360(8):765-73.
- Young GS, Macklin EA, Setayesh K, Lawson JD, Wen PY, Norden AD, et al. Longitudinal MRI evidence for decreased survival among periventricular glioblastoma. *J Neurooncol.* août 2011;104(1):261-9.
- Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* sept 2000;83(5):588-93.
- Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Schultz L, et al. Rebound tumour progression after the cessation of bevacizumab therapy in patients with recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol.* sept 2010;99(2):237-42.