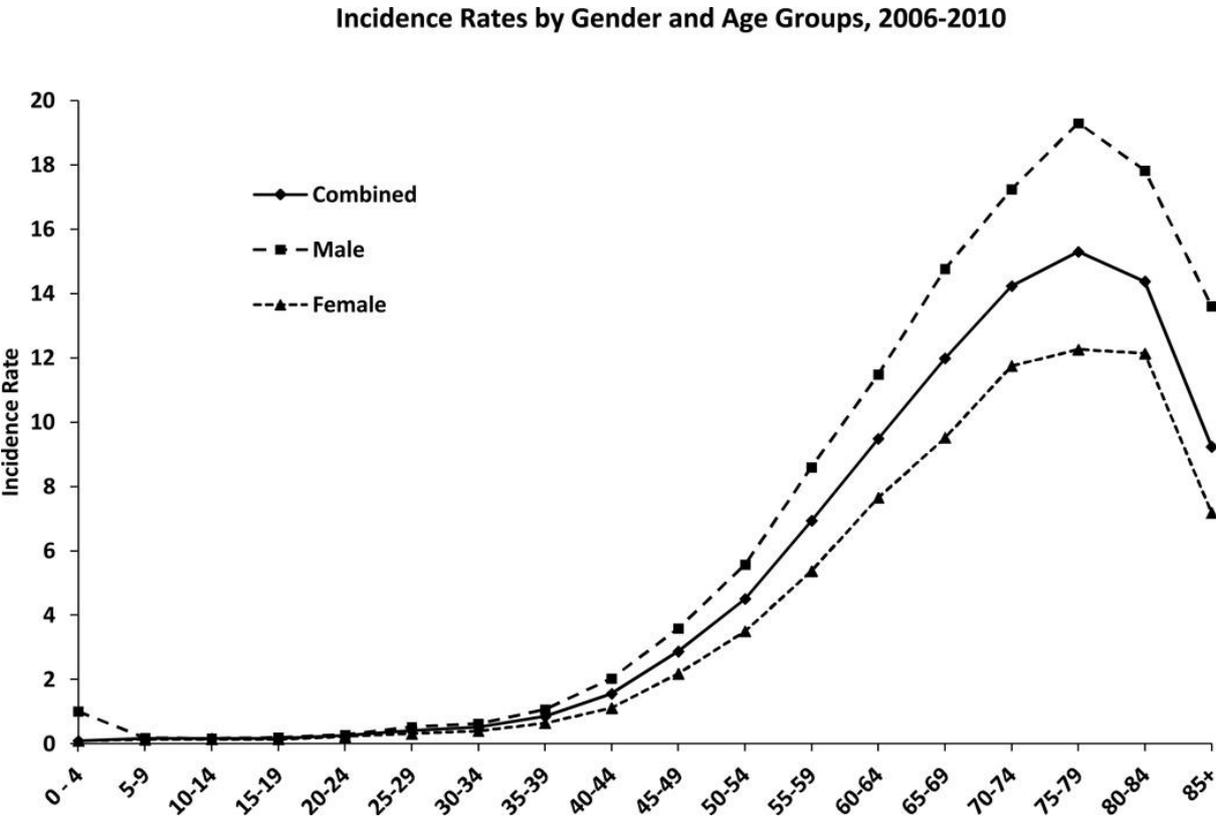


ANNEXE 1 : épidémiologie (JIGISHA P. 2015)



Incidence du glioblastome par 100'000 habitants selon l'âge et le sexe. Registre CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States)

## ANNEXE 2: spectroscopie du proton

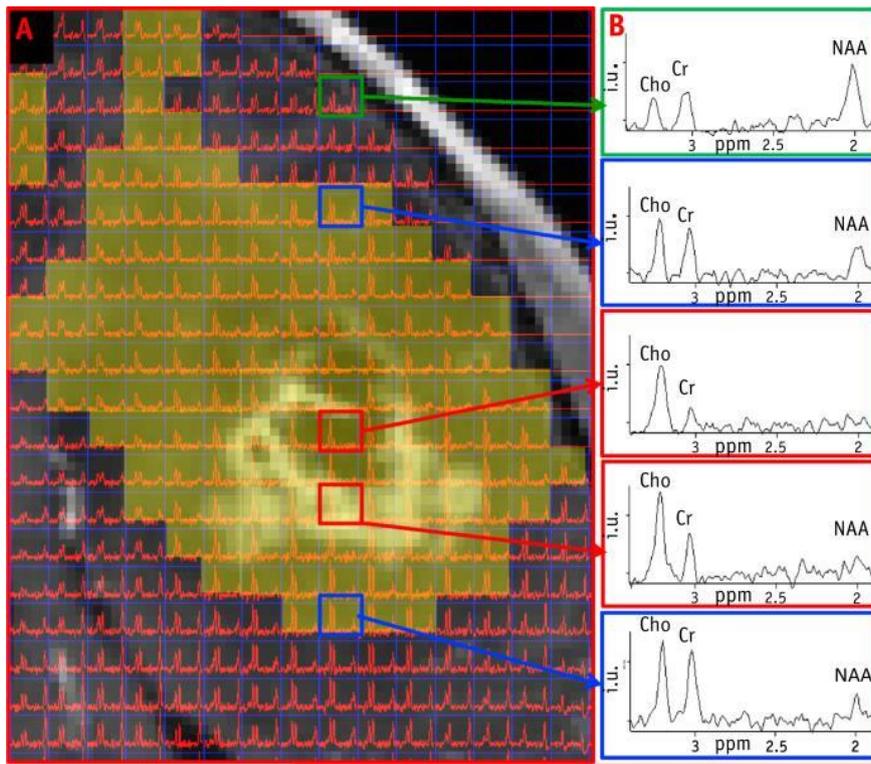
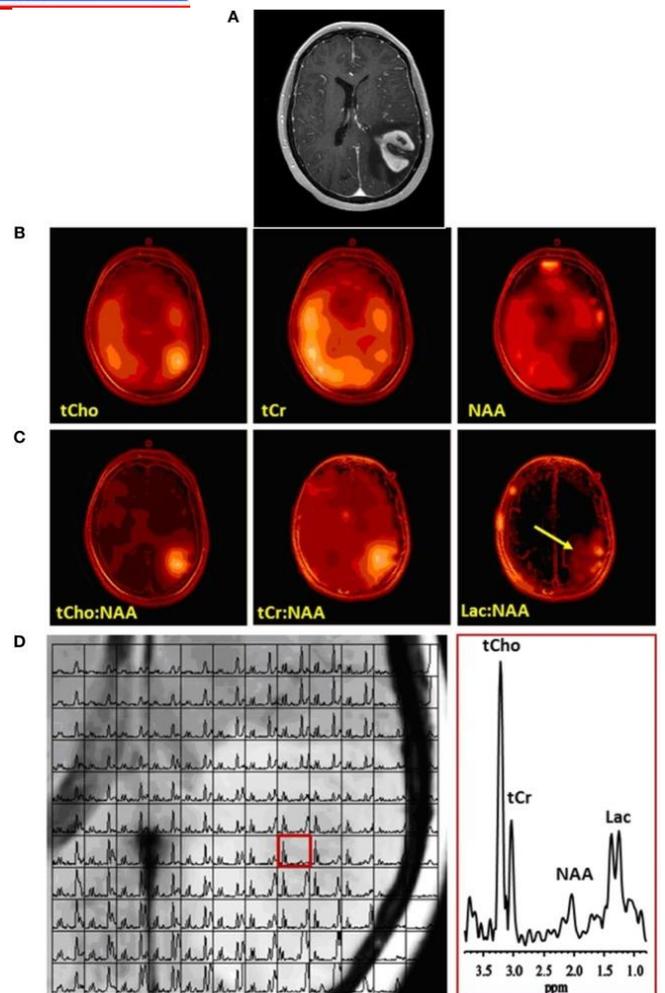


Fig. 1 (PARRA 2014)

A) IRM spectroscopie d'un glioblastome, avec focus sur la zone tumorale. IRM T1 postcontraste. La région nuancée de jaune indique une haute concentration de choline  
 B) Spectre représentatif de tissu normal, d'œdème, de lésion, de prise de contraste annulaire et d'œdème (de haut en bas)

Fig. 2 (CHIANG 2018)

- IRM axial en T1 après produit de contraste, montrant une prise de contraste dans le lobe pariétal gauche.
- IRM spectroscopie en multivoxel avec distribution spatiale des différents métabolites. tCho : total choline, tCr : total créatine et NAA : N-acétylaspartate.
- Idem B) avec les ratios des métabolites. La flèche montre l'extension des lactates hors des marges de la tumeur.
- A gauche : grille des multivoxel  
 A droite : un simple voxel (carré rouge dans l'image de gauche) isolé qui montre une élévation de la choline et des lactates et une diminution de la résonnance du NAA



## ANNEXE 3: diagnostic différentiel radiologique d'un glioblastome (OMURO 2006)

	CT/ MRI hints	DWI	ADC	rCBV/ PWI	MRS	<sup>201</sup> Tl SPECT	PET	Comments
Malignant brain neoplasm	Variable patterns of enhancement, oedema spares cortex, with or without calcifications or haemorrhages	Variable, typically isointense or hypointense	Variable, typically increased	Increased	Increased lactate, lipids, and choline, decreased NAA and GABA	Increased uptake	Increased metabolism	
Demyelinating lesion	Open-ring enhancement, typical MS lesions may be present, haemorrhage or calcifications absent	Variable, according to phase of disease	Variable, according to phase of disease	Typically normal or decreased; occasionally increased	Variable; NAA/Cr ratio in the central lesions higher than in brain tumours	Variable; increased uptake occasionally found	Variable; increased metabolism occasionally found	Decreased transfer magnetisation suggestive; caution in interpreting biopsy findings (may mimic astrocytoma)
Sarcoidosis	Variable patterns of enhancement; meningeal or dural enhancement occasionally present	--	--	--	--	--	Increased metabolism	Presence of systemic disease is a clue to diagnosis; attention to differentiation from tuberculosis
Behçet's disease	Enhancement typically patchy; predilection for brain stem and basal ganglia	Hyperintense	Increased	--	Variable	--	Decreased metabolism	Biopsy frequently unspecific, diagnosis occasionally obtained retrospectively, after systemic manifestations
Pyogenic abscess	T2 hypointense capsule	Centre hyperintense	Reduced	Reduced	Increased lactate, cytosolic aminoacids, lipids, alanine, acetate, succinate, glycine; no NAA, choline, or creatinine increase	Variable	Increased metabolism	Attention to T2 shine-through effect (ADC should always be checked)
Toxoplasmosis in AIDS	Ring-enhancing lesions; variable locations	Hypointense	Typically higher than lymphoma	Reduced	Variable	Decreased uptake	Decreased metabolism	Positive EBV PCR in CSF helpful
CNS lymphoma in AIDS	Ring-enhancing lesions; variable locations	Hyperintense	Typically lower than toxoplasmosis	Increased	Variable	Increased uptake	Increased metabolism	
Tuberculoma	Variable patterns of enhancement; occasionally cisternal enhancement, basal ganglia infarctions or hydrocephalus present	Typically hyperintense, but varies with disease stage	Typically reduced but varies with disease stage	--	Variable; increased lipid and choline/ creatinine ratio may be seen	--	--	
Neuro-cysticercosis	Variable patterns of enhancement; typically other non-enhancing cysts and calcified cysts are present; scolex occasionally seen	Cyst centre hypointense	Cyst centre similar to CSF	--	Variable	--	--	CSF immunology and macroscopic intra-operative description helpful
Fungal infection	Variable patterns of enhancement; cranial basal location suggestive of aspergillosis	Variable, can be hypointense	--	--	Variable	--	Increased or normal metabolism	History of immunosuppression and systemic disease usually present
Syphilitic gumma	Variable patterns of enhancement, occasionally dural based, may disappear with steroids	--	--	--	--	--	--	Serum and CSF serology diagnostic
Subacute ischaemic stroke	Cyral pattern of enhancement, vascular distribution, oedema affects cortex; occasionally multiple small nodular enhancing lesions	Variable in the subacute phase	Variable in the subacute phase	Decreased	Decreased choline/ creatinine ratio	Decreased or increased uptake (luxury perfusion)	Decreased or normal metabolism (increased metabolism occasionally reported)	Diagnostic problem with multiple small brain metastasis
Haemorrhagic stroke	Enhancement difficult to characterise because of haemorrhage; early MRI more informative	Hypointense (acute), variable (subacute/ chronic)	Variable	Normal or decreased (surrounding region)	Increased lactate (surrounding region)	<sup>99m</sup> Tc-MIBI SPECT without hyperperfusion	Decreased or normal metabolism	SPECT needs to be performed early
Cavernoma	Variable patterns of enhancement, blood in several stages of degradation	--	--	--	--	--	--	
Giant aneurysm	Variable patterns of enhancement, flow voids, intraluminal thrombi	--	--	--	--	--	--	MRI angiography helpful
Radiation necrosis	Variable patterns of enhancement, may exert marked mass effect through oedema	Variable, typically spotty, markedly hypointense	Variable	Variable, typically decreased	Decreased choline and choline/creatinine	Variable, typically low uptake	Decreased metabolism	Particularly common in patients with brain metastases (after radiosurgery) and low-grade gliomas

--unavailable or unknown.

## ANNEXE 4 : Critères RANO (WEN 2010)

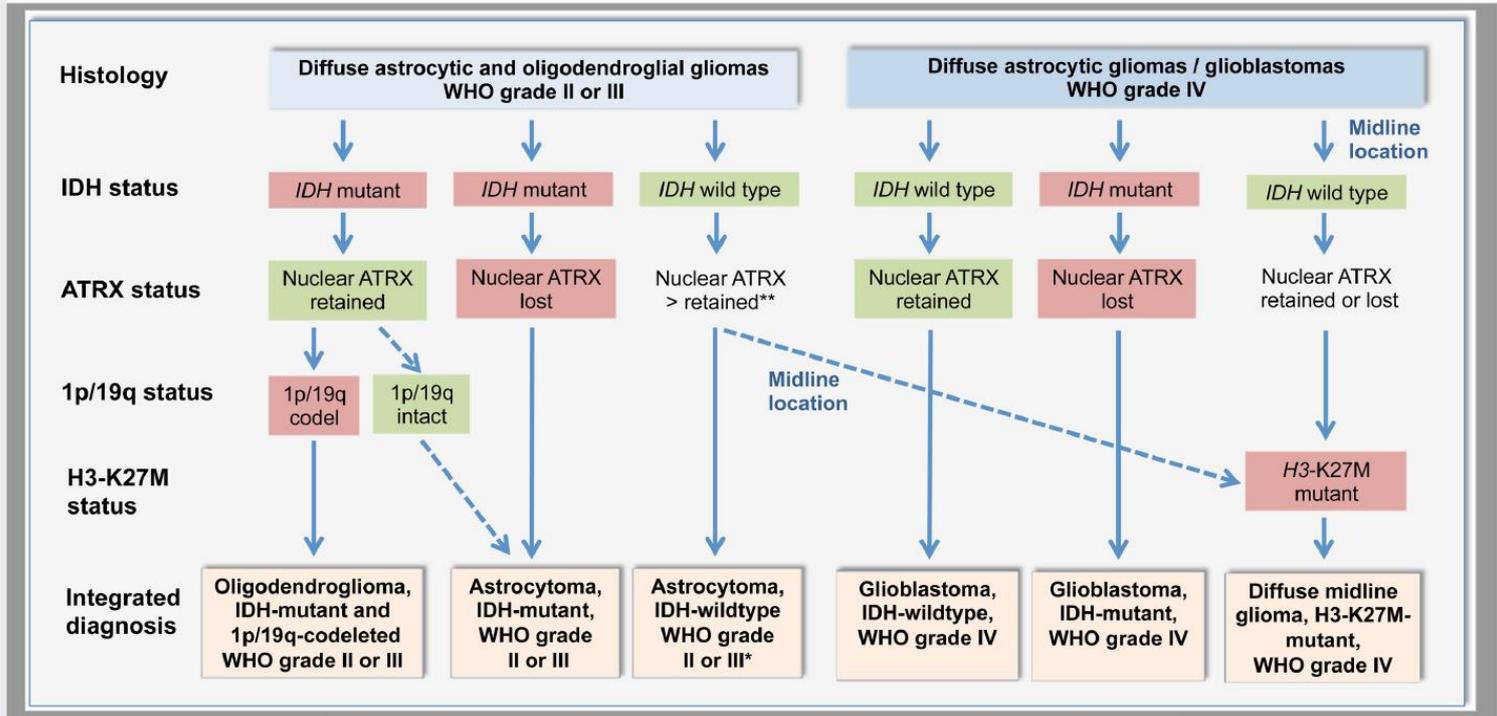
REPONSE	CRITERES CLINIQUES	CRITERES IRM	REMARQUES
Réponse Complète (RC)	<p>Demande tous les critères suivants : amélioration ou stabilité clinique</p> <p>sevrage complet des corticoïdes (sauf posologie de substitution)</p>	<p>Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables prenant le contraste (T 1 gadolinium) pendant au moins 4 semaines</p> <p>Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR * Pas de nouvelles lésions</p>	Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
Réponse Partielle (RP)	<p>Demande tous les critères suivants : amélioration ou stabilité clinique</p> <p>dose stable ou diminuée des corticoïdes</p>	<p>Diminution de 50 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen de référence</p> <p>Pas de nouvelles lésions mesurables ou non mesurables</p> <p>Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes</p>	Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
Stabilité	<p>Demande tous les critères suivants : absence de réponse complète, partielle ou de progression</p> <p>dose stable ou diminuée des corticoïdes</p>	Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes	
Progression	<p>Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur (épilepsie, effets adverses de médicaments, complication des traitements, accident vasculaire, infection)</p> <p>augmentation de la dose des corticoïdes rendue nécessaire par la détérioration clinique</p>	<p>Augmentation de 25 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen ayant mesuré les dimensions tumorales les plus faibles (soit avant le traitement, soit au moment de la meilleure réponse)</p> <p>Augmentation du signal T2/FLAIR non lié à une comorbidité : irradiation, démyélinisation, accident ischémique, infection, épilepsie, modifications postopératoires, autres effets des traitements.</p> <p>Toutes nouvelles lésions mesurables ou non mesurables</p> <p>Absence de nouvelle évaluation IRM liée au décès ou à la détérioration neurologique.</p>	-

## ANNEXE 5 : Pathologie

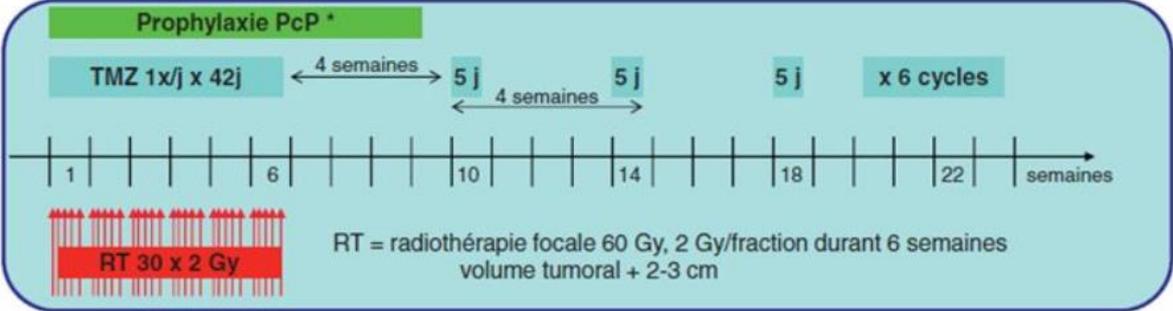
Fig. 1 : (LOUIS 2016)

	IDH-wildtype glioblastoma	IDH-mutant glioblastoma
Synonym	Primary glioblastoma, IDH-wildtype	Secondary glioblastoma, IDH-mutant
Precursor lesion	Not identifiable; develops de novo	Diffuse astrocytoma Anaplastic astrocytoma
Proportion of glioblastomas	~90%	~10%
Median age at diagnosis	~62 years	~44 years
Male-to-female ratio	1.42:1	1.05:1
Mean length of clinical history	4 months	15 months
Median overall survival		
Surgery + radiotherapy	9.9 months	24 months
Surgery + radiotherapy + chemotherapy	15 months	31 months
Location	Supratentorial	Preferentially frontal
Necrosis	Extensive	Limited
<i>TERT</i> promoter mutations	72%	26%
<i>TP53</i> mutations	27%	81%
<i>ATRX</i> mutations	Exceptional	71%
<i>EGFR</i> amplification	35%	Exceptional
<i>PTEN</i> mutations	24%	Exceptional

Fig. 2 : (REIFENBERGER 2017)



ANNEXE 6: Protocole de STUPP



## ANNEXE 7 : Scores pour l'évaluation du status de performance et neurologique

Fig.1 : Echelle de Karnofsky – status de performance

<b>indice</b>	<b>description</b>
100	Normal ; aucune plainte, aucun signe de maladie.
90	En mesure de poursuivre une activité normale ; signes ou symptômes mineurs de maladie.
80	Activité normale, avec un effort ; quelques signes ou symptômes de maladie.
70	Autonome ; incapable de poursuivre une activité normale ou de travailler de façon active.
60	Nécessité occasionnelle d'assistance mais capacité de pourvoir à ses besoins essentiels.
50	Nécessité d'aide considérable à la personne, soins médicaux fréquents.
40	Invalide ; nécessité de soins et d'assistance spécifiques.
30	Complètement invalide ; indication d'hospitalisation, pas de risque imminent de décès.
20	Très malade ; hospitalisation nécessaire, traitement actif ou de support nécessaire.
10	Moribond ; issue fatale proche.
0	Décédé.

Fig. 2 : echelle OMS – Score ECOG

#### **description**

0 : Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).

1 : Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).

2 : Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).

3 : Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de se prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).

4 : Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).

5 : Mort.

#### **Calcul MMS**

[http://www.medecine.upstlse.fr/dcem4/module11/chamontin/2010\\_2011/169/MMS.pdf](http://www.medecine.upstlse.fr/dcem4/module11/chamontin/2010_2011/169/MMS.pdf)

#### **Calcul MoCA**

[http://www.mocatest.org/pdf\\_files/test/MoCA-Test-French\\_7\\_1.pdf](http://www.mocatest.org/pdf_files/test/MoCA-Test-French_7_1.pdf)

## ANNEXE 8 : Radiothérapie

Fig. 1 : (NIYAZI 2016)

**Table 1**

Guidelines for target delineation of glioblastoma, according to the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

EORTC treatment volumes (EORTC 22981/22961, 26071/22072 (Centric), 26981–22981, and AVAglio trials)	RTOG treatment volumes (RTOG 0525, 0825, 0913, and AVAglio trials)
Phase 1 (to 60 Gy in 30 fractions) GTV = surgical resection cavity plus any residual enhancing tumour (postcontrast T1 weighted MRI scans). CTV = GTV plus a margin of 2 cm <sup>*</sup>  PTV = CTV plus a margin of 3–5 mm	Phase 1 (to 46 Gy in 23 fractions) GTV1 = surgical resection cavity plus any residual enhancing tumour (postcontrast T1 weighted MRI scans) plus surrounding oedema (hyperintensity on T2 or FLAIR MRI scans). CTV1 = GTV1 plus a margin of 2 cm (if no surrounding oedema is present, the CTV is the contrast enhancing tumour plus 2.5 cm). PTV1 = CTV1 plus a margin of 3–5 mm Phase 2 (14 Gy boost in 7 fractions) GTV2 = surgical resection cavity plus any residual enhancing tumour (postcontrast T1 weighted MRI scans) CTV2 = GTV2 plus a margin of 2 cm PTV2 = CTV2 plus a margin of 3–5 mm

GTV = gross tumour volume; CTV = clinical target volumes; PTV = planning target volume.

MRI = magnetic resonance imaging.

\* Margins up to 3 cm were allowed in 22981/22961 trial, and 1.5 cm in 26981–22981 trial.

Fig. 2 : (NIYAZI 2016)

**Table 2**

OAR definitions and dose limits in GBM patients - individual adaptation necessary according to the clinical situation. \*Most protocols allow ipsilateral cochlea to receive 60 Gy rather than compromise dose.

OAR	If contouring on MRI always double check on CT in case of misalignment	Objective(s)
Brainstem	The foramen magnum to the point where the optic tract passes lateral to the midbrain (this upper limit is arbitrary but easy to define and ensures consistency). Again, for consistency, the quadrigeminal (tectal) plate should be included	$D \leq 54$ Gy [28] 1–10 cc < 59 Gy (periphery) [28]
Chiasm	Sits above and behind the anterior clinoids and runs backwards above the sella turcica. For consistency, the anterior and posterior 'limbs' should extend 5 mm to include the start of the optic nerves anteriorly and optic tracts posteriorly. The chiasm can sometimes only be seen on a single slice as it is about 3 mm thick in cranio-caudal direction. It is often easiest to identify in the coronal plane	$D_{\max} < 55$ Gy [28]
Cochlea	Sit just anterior to the lateral aspect of the internal auditory canal. They are most easily identified on the CT bone windows as small caves in the bone measuring 4–6 mm. Contour on 3 slices otherwise too small for dose calculation algorithms	Ideally one side mean <45 Gy [33]
Eyes	The whole of the outside of the globe should be contoured to include sclera and cornea. The macula lies opposite the lens	Macula <45 Gy [34]
Lacrimal glands	These can be difficult (sometimes impossible!) to see – but they lie on the superior and lateral aspect of the globe with the inferior border at the (axial) equator of the globe and wrap around superiorly about 30 degrees (i.e. face on – left eye from 1 to 3 o'clock and right eye 9 to 11 o'clock). They sit anterior to the (coronal) equator of the globe. Dose limits should not be used to compromise PTV dose	$D_{\max} < 40$ Gy [21]
Lens	Usually easy to see on the CT scan. However as cataracts are easily treatable the dose limits should never compromise PTV dose	Ideally <6 Gy Max 10 Gy [21]
Optic nerves	From the back of the globe to the optic chiasm passing through the optic canal to enter the skull anterior and inferior to the anterior clinoid. To help identify the exact path through the orbit change to CT bone windows. Ensure they join up with optic chiasm. It may be useful to check the structure in the sagittal plane to ensure the outlined structure is not an extra-ocular muscle	$D_{\max} \leq 54$ Gy [19] $D_{\max} < 55$ Gy [28]
Pituitary	Within the sella turcica with chiasm lying superior and anterior to the stalk. As hypopituitarism is easily treatable the dose limits should never compromise PTV dose	$D_{\max} < 50$ Gy [32]

Fig. 3 : (NIYAZI 2016)

M. Niyazi et al / Radiotherapy and Oncology 118 (2016) 35-42

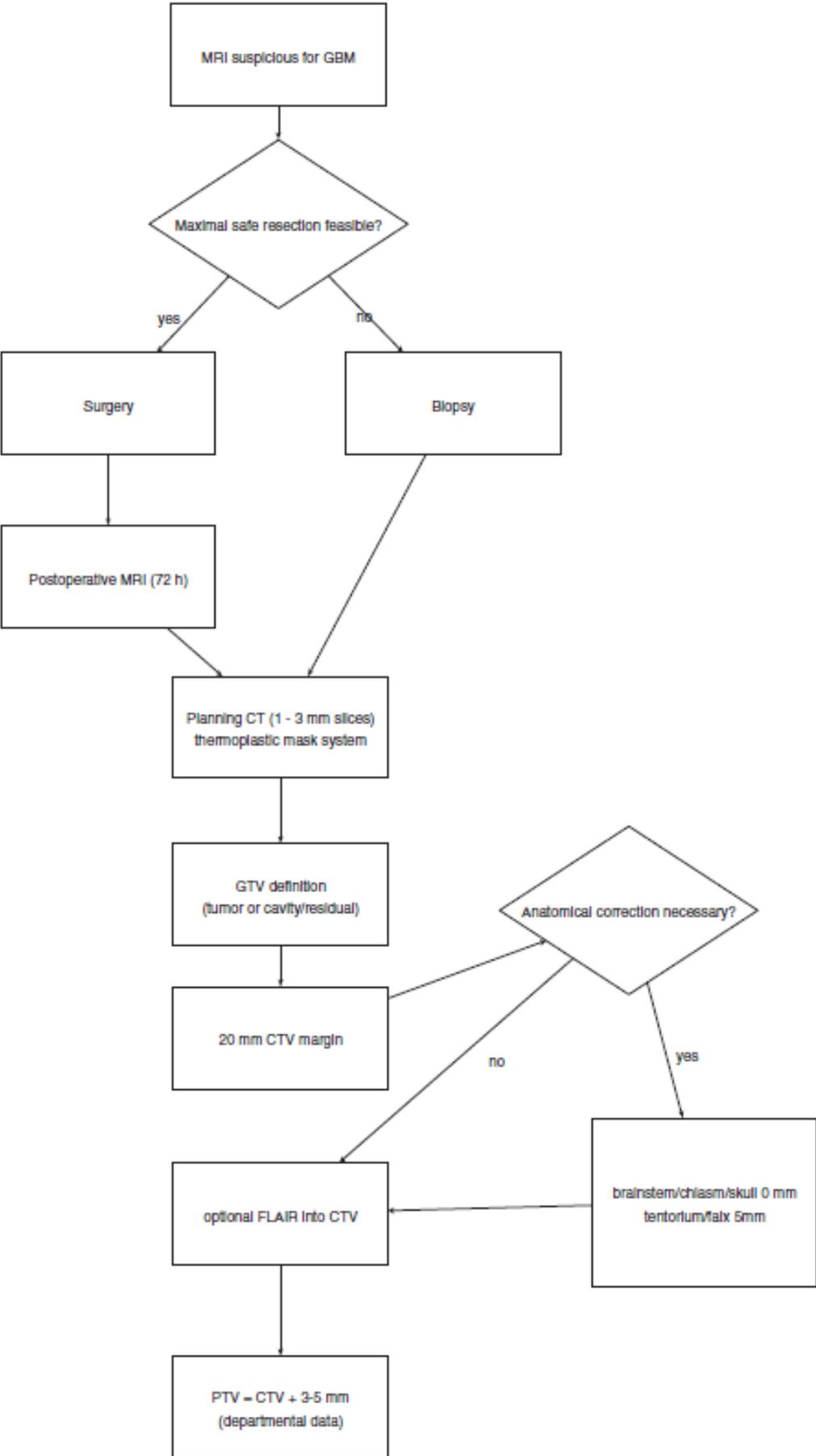
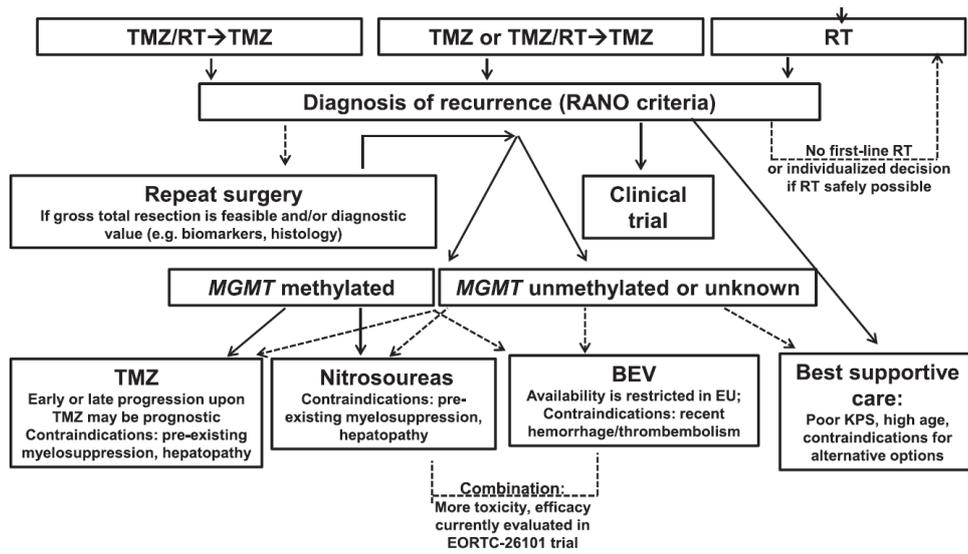


Fig. 2. Flowchart how to delineate the CTV/PTV.

## ANNEXE 9 : Schéma décisionnel pour la récurrence (SEYSTAHL 2016)



**Fig. 1.** Approach for individualized treatment decisions in patients with glioblastoma. Continuous arrows indicate evidence-based current clinical practice. Dashed arrows represent possibilities of individual decision-making which has still to be confirmed. Abbreviations: CCNU, lomustine; KPS, Karnofsky performance scale; RT, radiotherapy; TMZ, temozolomide; TMZ/RT → TMZ, radiotherapy with concomitant and maintenance

