

Prise en charge des tumeurs cérébrales primaires: une approche multidisciplinaire

Drs BIANCA MOURA^a, DENIS MIGLIORINI^c, Prs JEAN BOURHIS^a, ROY DANIEL^b, MARC LEVIVIER^b et Dr ANDREAS F. HOTTINGER^{a,b}

Rev Med Suisse 2016; 12: 821-5

Les gliomes représentent deux tiers des tumeurs cérébrales primaires. Leur pronostic est directement lié à leur degré de différenciation. À l'IRM, le caractère infiltrant et la prise de contraste reflètent l'agressivité tumorale. Cependant, la suspicion clinique et radiologique doit être confirmée par une histologie complétée par une analyse des marqueurs moléculaires. Ils permettent d'affiner le diagnostic et d'adapter le traitement: les mutations *IDH1* et *IDH2*, impliquées dans la formation des gliomes de bas grade; la codéletion 1p/19q, marqueur des oligodendrogliomes et la méthylation du gène *MGMT*, facteur prédictif et pronostique des glioblastomes. La prise en charge des gliomes devrait toujours être définie lors d'une discussion par une équipe multidisciplinaire composée d'un neurochirurgien, d'un oncologue médical, d'un radio-oncologue, d'un neuropathologue et d'un neuroradiologue.

Multidisciplinary approach to the management of gliomas

Gliomas represent two thirds of all primary brain tumors. Their prognosis depends directly upon their level of differentiation. On MRI, tumoral aggressivity is highlighted by contrast uptake and the infiltrative nature of the lesion. Clinical suspicion must however be confirmed by histology and molecular markers become essential to refine the diagnosis and tailor the treatment. Isocytate dehydrogenase (IDH) mutations, codeletion of 1p and 19q and the presence of methylation of the MGMT promoter identify a subgroup of gliomas with better prognosis and may help predict response to treatment. Management of patients with primary brain tumors should always be defined in multidisciplinary tumor boards involving neurosurgeons, oncologists, radiation oncologists, neuropathologists and neuroradiologists.

INTRODUCTION

Les tumeurs cérébrales primaires représentent seulement 2% de toutes les maladies tumorales. Avec une incidence totale de 7:100000 chez les adultes, cela représente malgré tout près de 500 patients par an en Suisse.¹ Deux tiers des tumeurs cérébrales primaires sont des gliomes, classés par l'OMS (tableau 1) en fonction de la cellule gliale d'origine et le degré de différenciation. Le pronostic est directement lié à leur degré de différenciation. Parmi les gliomes, les astrocytomes peuvent être de grade 1 (astrocytome pilocytique), de grade 2 (astrocytome diffus), de grade 3 (astrocytome anaplasique) ou de grade 4 (glioblastome). Les gliomes ont un caractère infiltrant,

sans marges bien définies, ce qui ne permet habituellement pas une résection chirurgicale complète.

PRÉSENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

Les symptômes des patients souffrant de gliomes sont très variables et dépendent en premier lieu de la localisation de la tumeur et de la fonction cérébrale de cette région. Une tumeur corticale ou juxta-corticale risque d'entraîner des crises d'épilepsie, une localisation occipitale des problèmes visuels, une localisation frontale peut entraîner des modifications de la personnalité. Un hémisyndrome peut également suggérer la présence d'une tumeur. Les céphalées sont rarement un symptôme inaugural, mais des céphalées persistantes et localisées, surtout matinales, peuvent être rencontrées.

En situation d'urgence, le CT-scan reste, en raison de sa plus grande disponibilité, l'examen de choix. Cependant, l'examen d'imagerie optimal en cas de suspicion est l'IRM cérébrale avec injection de produit de contraste. Les séquences de perfusion, de diffusion et la spectroscopie peuvent aider à renforcer la suspicion diagnostique (figure 1). Néanmoins, une suspicion clinique et radiologique doit systématiquement être confirmée par une histologie.

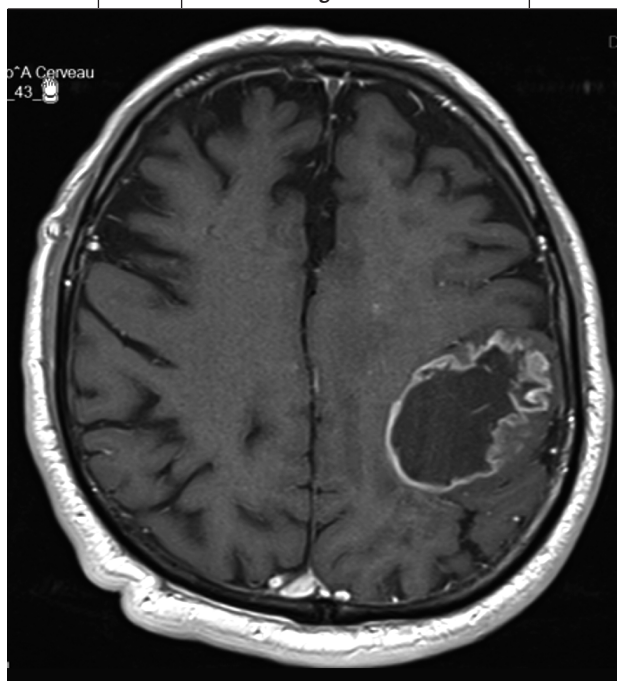
Les principaux facteurs pronostiques liés au patient sont l'âge, l'indice de performance (ECOG ou Karnofsky) et la présence de déficits neurologiques. Les corticostéroïdes doivent être utilisés en cas de symptômes liés à une hypertension

TABLEAU 1		Classification des gliomes par l'OMS
Type de tumeur, (grade OMS), caractéristiques moléculaires	Espérance de survie médiane	
Gliomes de bas grade		
Astrocytome pilocytique (grade I)	> 15 ans	
Astrocytome (grade II) <i>IDH</i> muté	7-10 ans	
Astrocytome (grade II) <i>IDH</i> non muté	3-5 ans	
Oligodendrogliome LOH 1p/19q	> 15 ans	
Gliomes de haut grade		
Astrocytome anaplasique (grade III)	3,5 ans	
Oligodendrogliome anaplasique (grade III), absence de LOH 1p/19q	3-5 ans	
Oligodendrogliome anaplasique (grade III), LOH 1p/19q	> 10-15 ans	
Glioblastome (grade IV), <i>MGMT</i> non méthylé	13 mois	
Glioblastome (grade IV), <i>MGMT</i> méthylé	23 mois	

^aDépartement d'oncologie, ^bDépartement des neurosciences cliniques, CHUV, 1011 Lausanne, ^cCentre d'oncologie, HUG, 1211 Genève 14 andreas.hottinger@chuv.ch

FIG 1

IRM cérébrale d'un patient avec glioblastome



intracrânienne ou à un déficit focal secondaire à l'œdème péri-tumoral (habituellement, dexaméthasone 4-16 mg/jour).² Cependant, il n'y a pas d'indication à une utilisation en prophylaxie après la résection chirurgicale ou avant la radiothérapie. De même, un traitement antiépileptique n'est indiqué qu'en cas de convulsion.³ Ces patients sont à haut risque de développer des événements thromboemboliques; l'anticoagulation prophylactique n'est cependant pas recommandée, mais il faut être attentif et exclure rapidement cette possibilité en cas de symptômes.⁴

En plus de la classification et de la détermination du grade, l'examen anatomopathologique permet aussi d'effectuer des analyses moléculaires pour affiner le pronostic et les modalités de prise en charge.⁵ Le choix de la chirurgie doit être effectué en fonction de la localisation de la tumeur, les caractéristiques radiologiques, l'âge, l'indice de performance et les symptômes neurologiques du patient. Selon des données rétrospectives,⁶ une résection chirurgicale maximale, sous réserve de la conservation des fonctions neurologiques, est associée à un meilleur pronostic. Dans ce contexte, l'utilisation de la neuronavigation, d'une IRM fonctionnelle, du monitoring intraopératoire ou d'une chirurgie éveillée peut significativement améliorer le taux de résection. L'utilisation du marqueur fluorescent acide 5-amino-lévilinique (5-ALA) permet une meilleure identification tumorale peropératoire, avec une augmentation du taux de résection et de la survie sans progression.⁷

MARQUEURS MOLÉCULAIRES

Les premières mutations impliquées dans la formation d'un gliome de bas grade touchent les gènes de l'isocitrate déshydrogénase (*IDH1* et *IDH2*). Ces mutations induisent une nouvelle fonction enzymatique qui augmente les taux d'un nou-

veau métabolite qui inhibe des enzymes impliquées dans la régulation épigénétique. Ainsi, un grand nombre de gènes vont être inactivés (phénotype d'hyperméthylation CpG (CIMP), y compris des gènes suppresseurs de tumeurs. Lorsqu'elles sont observées dans un gliome de haut grade, ces mutations suggèrent une transformation tumorale secondaire.^{8,9} Moins de 10% des glioblastomes chez l'adulte comportent une mutation *IDH*, alors qu'elles sont présentes dans environ 60% des tumeurs de grade 3.¹⁰ Les gliomes *IDH*-mutés sont associés à un meilleur pronostic.¹¹ En pratique, la mutation la plus fréquente (90% des cas) peut être mise en évidence par immunohistochimie. Si celle-ci est négative, une PCR est effectuée pour rechercher les autres mutations *IDH1* et *IDH2*.

Un autre marqueur, également lié à un meilleur pronostic, est la perte génétique du fragment de chromosome 1p/19q (codéletion ou perte d'hétérozygotie), due à une translocation. Elle a permis d'identifier un sous-type distinct d'oligodendrogliomes dont le pronostic est particulièrement favorable.¹²

La détermination du statut de méthylation du promoteur du gène *O6-méthyl-guanine-méthyltransférase (MGMT)* joue également un rôle important. La méthylation du promoteur inactive ce gène, normalement responsable de la réparation de l'ADN. Il est alors incapable de réparer les dommages provoqués par une chimiothérapie alkylante telle que le témozolomide et rend ainsi ce traitement oncologique plus efficace. La méthylation du promoteur du gène *MGMT* est présente dans 35% des glioblastomes.¹³ En pratique, la recherche du statut *MGMT* est faite par PCR.

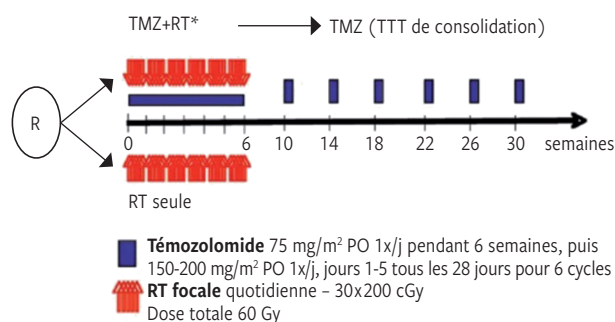
TRAITEMENT DU GLIOBLASTOME APRÈS LA RÉSECTION NEUROCHIRURGICALE

Au vu de la nature infiltrante des gliomes, une résection seule ne saurait être curative et des traitements complémentaires doivent en général être proposés. Cet article de synthèse est trop concis pour détailler la prise en charge des différents types de gliomes, mais il permet de poser quelques éléments essentiels dans la réflexion. Les décisions de traitement devraient toujours être définies lors d'une discussion par une équipe multidisciplinaire, composée d'un neurochirurgien, d'un oncologue médical, d'un radio-oncologue, d'un neuropathologue et d'un neuroradiologue.

Depuis 2005, l'addition du témozolomide à la radiothérapie externe postopératoire est devenue le traitement standard des glioblastomes. Le témozolomide, agent alkylant, est administré à une dose de 75 mg/m² par voie orale, en association avec la radiothérapie dont la dose totale est de 60 Gy en 30-33 fractions de 1,8-2 Gy. Quatre semaines après la fin de la radiochimiothérapie, une IRM cérébrale est réalisée, puis un traitement de consolidation de témozolomide 150-200 mg/m²/jour pendant cinq jours, tous les 28 jours, est poursuivi pour un total de six cycles. Ce traitement a permis une amélioration de la survie de 12,1 à 14,6 mois, avec une augmentation du taux de survie à deux ans passant de 10 à 27% (figure 2).¹⁴ Le bénéfice du témozolomide est observé principalement dans le sous-groupe des patients *MGMT* méthylés. Cependant, en l'absence d'alternatives efficaces, ce traitement reste le standard pour tous les patients. En raison de la fragilité des personnes âgées

FIG 2 Schéma de traitement des glioblastomes

TMZ: témozolomide; RT: radiothérapie.



atteintes d'un glioblastome et de leur pronostic défavorable, plusieurs études ont évalué des approches moins invasives chez ce groupe de patients; notamment, un schéma de radiothérapie hypofractionnée (10x 3,4 ou 15x2,66 Gy) a montré des survies équivalentes à la radiothérapie standard¹⁵ et un essai plus récent a montré qu'un schéma hypofractionné est supérieur au schéma conventionnel chez ces patients fragiles. De plus, dans ce groupe de patients, il a été démontré que les patients MGMT méthylés ont une meilleure chance de survie et une meilleure qualité de vie s'ils sont traités par témozolomide.^{16,17}

Récemment, une nouvelle approche a été validée pour le traitement des glioblastomes: l'application de champs électriques alternés (CEA) ou *tumor-treating fields* (TTF) est un traitement antimitotique qui empêche la division cellulaire par des champs électriques alternants de basse intensité et de fréquence intermédiaire (200 kHz). Les champs électriques, à des fréquences et puissances différentes, sont utilisés depuis longtemps en médecine, que ce soit pour stimuler la contraction de cellules musculaires comme dans les pacemakers ou pour produire de la chaleur pour la radiofréquence.^{18,19} Dans les modèles précliniques, les CEA à des intensités de champs très basses (2 V/cm) et à des fréquences intermédiaires (entre 100 et 200 kHz) inhibent la division cellulaire, probablement par un réarrangement des microtubules et par la formation de forces centripètes pendant la mitose qui bloquent la séparation des cellules filles et induisent une dégradation des membranes cellulaires.²⁰ Dans la mesure où les gliomes sont limités au cerveau, et que les cellules cérébrales normales ne se divisent pas, ils représentent une cible idéale pour valider cette approche. Pour pouvoir appliquer ces champs électriques de manière continue, la compagnie Novocure a développé un système portable incluant un générateur de champs, une batterie et des électrodes de contact qui peuvent être appliquées de manière continue sur le cuir chevelu des patients rasés. Une étude multicentrique de phase III a inclus 700 patients souffrant d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué. Après avoir reçu un traitement de radiochimiothérapie par témozolomide, les patients étaient randomisés pour recevoir un traitement de consolidation par six cycles de témozolomide ou ce même traitement avec addition de TTF. L'utilisation de CEA n'a pas augmenté de manière significative les effets secondaires présentés par les patients, en dehors de problèmes cutanés liés à l'application des électrodes. Ceux-ci

pouvaient cependant être facilement contrôlés avec un traitement topique adéquat. Une analyse intermédiaire a montré une survie médiane sans progression de 7,1 mois dans le groupe traité par TTF versus quatre mois dans le groupe contrôle (HR (Hazard Ratio): 0,63; p=0,001). La survie globale médiane était de 19,6 mois pour le bras TTF versus 16,6 mois pour le groupe contrôle (HR: 0,75; p=0,034). Ceci se traduit par une survie à deux ans de 43% pour le groupe sous TTF, comparée à 29% pour le groupe sous chimiothérapie seule.²¹ Sur la base de ces résultats, cette approche thérapeutique a été approuvée par la FDA.

TRAITEMENTS À LA RÉCIDIVE

Malgré l'amélioration des thérapies de première ligne, la majorité des patients vont présenter une récurrence. La stratégie thérapeutique va alors dépendre des thérapies de première ligne et de la durée de l'intervalle libre depuis le dernier traitement. Il n'existe pas de traitement standard de deuxième ligne. En plus du témozolomide, les nitrosourées (carmustine, BCNU, CCNU...) soit en monothérapie, soit en combinaison avec la procarbazine et la vincristine, peuvent être envisagées. Les dérivés de platine et l'irinotécan peuvent également être considérés en raison de leur bonne pénétration de la barrière hémato-encéphalique.

AGENTS ANTIANGIOGÉNIQUES

Le facteur de croissance épithélial vasculaire (VEGF) est déterminant pour la prolifération des cellules endothéliales des glioblastomes.²⁷ Sa surexpression peut expliquer en partie la dysfonction de la barrière hématoencéphalique, ainsi que l'œdème et les zones hémorragiques dans ces tumeurs.^{28,29} Le bévécizumab, un anticorps monoclonal qui cible directement le VEGF, est la molécule la plus étudiée et utilisée en clinique. Elle a obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA et Swissmedic, basée sur des taux de réponse importants observés dans des séries de patients et des études de phase II. Plusieurs études ont démontré des taux de réponse radiologique importants (jusqu'à 40%) sous ce traitement, malheureusement sans amélioration de la survie, que la molécule soit utilisée en première ligne ou en situation de récurrence, en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques.³⁰⁻³³ L'observation de l'amélioration de la survie sans progression, sans effet sur la survie globale des patients, peut être expliquée par le fait que les agents antiangiogéniques peuvent transitoirement normaliser la vascularisation tumorale et réduire l'œdème péri-tumoral. Ceci est clairement observé à l'IRM cérébrale et permet de remplacer ou de réduire les stéroïdes dans la pratique clinique. De nouvelles approches, telles que la modulation du système immunitaire ou les vaccins, sont décrites dans un autre article de cette revue.

GLIOMES ANAPLASIQUES (OMS GRADE III)

En raison de pronostics très différents, il faut distinguer les astrocytomes des oligodendrogliomes et des oligoastrocytomes mixtes. Historiquement, leur prise en charge standard est la

radiothérapie (30-33 fractions à 1,8-2 Gy). L'étude allemande NOA-04 a cependant montré que la séquence de traitement (radiothérapie première suivie d'une chimiothérapie de PCV (procarbazine, CCNU, vincristine) ou témozolomide, ou la séquence inverse) n'influence pas le devenir des patients. Selon la situation, la réalisation d'une chimiothérapie première puis de la radiothérapie peut cependant permettre de retarder le risque d'effets secondaires à long terme, surtout en cas de tumeurs étendues qui impliquent de gros volumes d'irradiation.²² En présence de LOH 1p/19q, les oligodendrogliomes de grade III ont un meilleur pronostic et répondent mieux aux traitements que les autres gliomes de grade III. Pour ces patients, l'addition à la radiothérapie d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (PCV) permet d'obtenir un important bénéfice de survie.^{23,24} Néanmoins, en raison des effets secondaires importants liés au PCV, de nombreux experts remplacent celui-ci par le témozolomide.

GLIOMES DE GRADE II

Les gliomes de bas grade ont une évolution très lente, avec une survie globale qui peut atteindre des décennies. La plupart de ces tumeurs présentent cependant une croissance lente mais inexorable. De plus, un certain nombre d'entre eux va se transformer en gliomes de haut grade pendant l'évolution naturelle de la maladie. Les facteurs de mauvais pronostic incluent: une tumeur de plus de 5-6 cm, un dépassement de la ligne médiane, une absence d'histologie oligodendrogliale, un âge supérieur à 40 ans et des déficits neurologiques.²⁵ La présence de deux facteurs ou moins est considérée de bon pronostic et permet d'espérer une survie médiane de 7-10 ans. Dans ce cas, une surveillance seule peut être recommandée, également afin de minimiser le risque d'effets secondaires des traitements. En cas de mauvais pronostic ou de croissance tumorale manifeste, un traitement de radiothérapie est le standard reconnu. Les données préliminaires d'un essai clinique randomisé suggèrent

cependant un gain de survie si une chimiothérapie est ajoutée précocement à la radiothérapie.²⁶

CONCLUSIONS

Cette dernière décennie a permis des progrès importants dans la compréhension des gliomes, qui se sont traduits par des améliorations malheureusement encore modestes du devenir des patients. Les analyses moléculaires permettent de mieux caractériser les tumeurs et d'entrevoir la possibilité de traitements ciblés et individualisés pour chaque patient. La résection chirurgicale, aussi complète que possible, reste la première étape de prise en charge des gliomes malins. Pour les tumeurs de bas grade, une attitude attentiste et une surveillance rapprochée peuvent être considérées, notamment en raison des risques de toxicité tardive des modalités thérapeutiques. Pour les tumeurs de haut grade, surtout les glioblastomes, la radiochimiothérapie avec témozolomide est le traitement standard postopératoire. Indépendamment du grade tumoral, une discussion multidisciplinaire est toujours indiquée.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La prise en charge des gliomes devrait toujours être définie lors d'une discussion par une équipe multidisciplinaire composée d'un neurochirurgien, d'un oncologue médical, d'un radio-oncologue, d'un neuropathologue et d'un neuroradiologue
- Les marqueurs moléculaires les plus importants et liés à un meilleur pronostic des patients atteints d'un glioblastome sont: les mutations des gènes *IDH-1* et *IDH-2* et le statut de méthylation du gène *MGMT*

1 * Hottinger AF, Weber DM, Levivier M, Stupp R. Management of gliomas, medulloblastoma, CNS germ cell tumors, and carcinomas metastatic to the CNS. In: Textbook of Medical Oncology, Fourth edition (eds Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, Armitage JO, Piccart M) 2009;283-301 (Informa Healthcare, 2010).
2 ** Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, et al. High-grade glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25 (Suppl. 3):iii93-101.
3 * Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: When, why, and what to do about it? Lancet Oncol 2012;13:e375-82.
4 Perry JR. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. Neuro Oncol 2012;14(Suppl. 4):iv73-80.
5 Weller M, Pfister SM, Wick W, et al. Molecular neuro-oncology in clinical practice: A new horizon. Lancet Oncol 2013;14:e370-9.
6 Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg 2001;95:190-8.
7 Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with

5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 2006;7:392-401.
8 Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. Cancer Cell 2012;22:425-37.
9 Hartmann C, Meyer J, Balsas J, 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 2009;118:469-74.
10 Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med 2009;360:765-73.
11 Schittenhelm J, Mittelbronn M, Meyermann R, et al. Confirmation of R132H mutation of isocitrate dehydrogenase 1 as an independent prognostic factor in anaplastic astrocytoma. Acta Neuropathol 2011;122:651-2.
12 Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. Cancer Res 2006;66:9852-61.
13 Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al.

MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 2005;352:997-1003.
14 * Mirimanoff R, Stupp R. Long-term survival in glioblastoma possible? Updated results of the EORTC/NCIC phase III randomized trial on radiotherapy (RT) and concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) versus RT alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:(Suppl. S):S2.
15 Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: A prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol 2004;22:1583-8.
16 Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, 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 2012;13:916-26.
17 * Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:707-15.
18 Palti Y. Stimulation of internal organs by means of externally applied electrodes.

J Appl Physiol 1966;21:1619-23.
19 Storm FK, Morton DL, Kaiser LR, et al. Clinical radiofrequency hyperthermia: A review. Natl Cancer Inst Monogr 1982;61:343-50.
20 Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. Cancer Res 2004;64:3288-95.
21 * Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: A randomized clinical trial. JAMA 2015;314:2535-43.
22 Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. J Clin Oncol 2009;27:5874-80.
23 van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. J Clin Oncol 2013;31:344-50.
24 Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors

is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 2014;32:783-90.

25 ** Pignatti F, Van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076-84.
26 Buckner JC, Pugh SL, Shaw EG, et al. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and

SWOG. *J Clin Oncol* 2014;32: abstr. 2000.

27 Huang H, Held-Feindt J, Buhl R, et al. Expression of VEGF and its receptors in different brain tumors. *Neurol Res* 2005; 27:371-7.

28 Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003;3:401-10.

29 Hottinger AF, Stupp R, Homicsko K. Standards of care and novel approaches in the management of glioblastoma multi-

forme. *Chin J Cancer* 2014;33:32-9.

30 Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007;25:4722-9.

31 Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253-9.

32 Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozo-

lomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:709-22.

33 Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:699-708.

* à lire

** à lire absolument