

Référentiel Glioblastome (grade IV OMS)



En partenariat avec :



SOMMAIRE

- ▶ 1- INTRODUCTION/EPIDEMIOLOGIE
- ▶ 2- LES CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC
- ▶ 3- L'IMAGERIE
 - ▶ 3.1 Imagerie initiale
 - ▶ 3.2. Imagerie de suivi-surveillance
 - ▶ 3.3. Imagerie d'évaluation de la pseudo-progression (PP)
 - ▶ 3.4. Recommandations
- ▶ 4- DIAGNOSTIC : BIOPSIES, HISTOLOGIE, PLACE DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE, PLACE DE LA CYTOGENETIQUE
- ▶ 5- TRAITEMENT
 - ▶ 5.1 Traitement de première ligne
 - 5.1.1 Traitement chirurgical
 - 5.1.2 Place des implants imprégnés de carmustine (GIADEL®)
 - 5.1.3 Radiothérapie
 - 5.1.3.1 Préparation du traitement
 - 5.1.3.2 Technique
 - 5.1.3.3 Doses et fractionnement
 - 5.1.3.4 Volumes
 - 5.1.3.5 Surveillance dans les 3 mois suivant la radiothérapie
 - 5.1.3.6 Assurance qualité
 - 5.1.4 Chimiothérapie
 - 5.1.4.1 Chimiothérapie concomitante de la radiothérapie
 - 5.1.4.2 Chimiothérapie adjuvante
 - 5.1. 5 Indications thérapeutiques selon les classes RPA
 - 5.1.6 Particularités des patients inopérables et radiothérapie récusée en 1^{ère} intention
 - 5.1. 7 Particularités des patients âgés

- ▶ 5.2 Traitement des récives
 - 5.2.1 La récive (progression tumorale vraie)
 - 5.2.2 Une reprise neurochirurgicale
 - 5.2.3 L'insertion d'implants de carmustine (GLIADEL®)
 - 5.2.4 Une ré-irradiation
 - 5.2.5 Chimiothérapie et traitements ciblés de 2^{ème} ligne.
 - 5.2.5.1 Reprise du Témzolomide
 - 5.2.5.2 Bélustine
 - 5.2.5.3 Carmustine IV (BCNU, BICNU®)
 - 5.2.5.4 Fotémustine IV (MUPHORAN®)
 - 5.2.5.5 Schéma PCV
 - 5.2.5.6 Carboplatine + étoposide
 - 5.2.5.7 Carboplatine
 - 5.2.5.8 Bévacicumab (AVASTIN®)
 - 5.2.5.9 Les associations chimiothérapie et bévacizumab
- ▶ 5.3 Champs électriques alternés
- ▶ 5.4 Traitements symptomatiques
- ▶ 6- ESSAIS CLINIQUES
- ▶ 7- BIBLIOGRAPHIE
- ▶ 8- ANNEXES
 - ▶ 8.1 ANNEXE 1 : LISTE DES FIGURES
 - 8.1.1 Figure 1 : Incidence des glioblastomes selon l'âge et le sexe (Registre de la Gironde 2000–2004)
 - ▶ 8.2 ANNEXE 2 : ECHELLE du MRC POUR L'ÉVALUATION DE LA PERFORMANCE NEUROLOGIQUE (STATUS NEUROLOGIQUE, SN)
 - ▶ 8.3 ANNEXE 3 : CRITERES RANO
 - ▶ 8.4 ANNEXE 4 : EXEMPLE DE FORMULAIRE DE NON OPPOSITION A L'UTILISATION D'ÉCHANTILLONS A DES FINS DE RECHERCHE
 - ▶ 8.5 ANNEXE 5 : Classes RPA RTOG RPA; 1993 et 2011
 - ▶ 8.6 ANNEXE 6 : SITES WEB DES RÉFÉRENTIELS UTILISÉS

1- INTRODUCTION/EPIDEMIOLOGIE

- ▶ Le glioblastome représente le type histologique le plus fréquent parmi les gliomes. L'incidence des glioblastomes varie de 2,0 en Finlande à 3,3 en Amérique du Nord, Autriche et Israël et 4,96/100 000 en Gironde (Baldi, 2010). On peut estimer à 2000 le nombre de nouveaux cas histologiques en France métropolitaine par an (Zouaoui, 2012 ; Bauchet, 2015). L'incidence des glioblastomes, très faible chez l'enfant, augmente de manière linéaire jusqu'à 75 ans pour diminuer ensuite (Fig. 1, annexe 1). L'âge médian est d'environ 64 ans (Ostrom, 2015). Les glioblastomes prédominent chez l'homme avec un sex ratio de 1,5 à 1,8/1.
- ▶ Les facteurs de risque des gliomes et en particulier des glioblastomes sont en grande partie méconnus. Les facteurs de risque génétiques actuellement identifiés favorisant la survenue des gliomes et glioblastomes sont les syndromes de prédisposition génétique héréditaires aux cancers impliqués dans la neurofibromatose de type 1, la sclérose tubéreuse de Bourneville et le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Turcot et certains polymorphismes génétiques de simple base (Baldi, 2010 ; Ostrom, 2014). Cependant ces facteurs n'expliquent qu'une faible proportion des gliomes. De même, il existe des cas familiaux de gliomes rapportés dans la littérature, mais représentent moins de 5 % des cas (Malmer, 2003). Parmi les autres facteurs de risques identifiés pour contribuer au risque de gliome, l'exposition aux radiations ionisantes est la plus documentée (Baldi, 2010 ; Ostrom, 2014). Un certain nombre de facteurs physiopathologiques, comme, l'influence des radiations non ionisantes (téléphones portables par exemple) ou des champs électromagnétiques ont été discutés sur le risque de survenue de gliome avec des résultats actuellement non concluants (Ostrom, 2014). 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.
- ▶ Certains registres constatent une augmentation de l'incidence des glioblastomes, particulièrement chez les sujets âgés. Ceci s'explique, au moins en partie, par le vieillissement de la population dans les pays occidentaux et un meilleur accès au diagnostic d'imagerie et aux soins des personnes âgées. La médiane de survie globale en population (tout patient confondu) est actuellement d'environ 10 mois (Woehrer, 2014).

■ 2- LES CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

- ▶ 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 frustes (céphalées d'apparition récente, déficits neurologiques centraux minimes, crises d'épilepsie inaugurales) doivent inciter à une imagerie par résonance magnétique (IRM), examen de référence, sans attendre l'installation de signes évolués d'hypertension intracrânienne ou de déficits neurologiques.
- ▶ Non seulement l'Indice de performance status selon Karnofsky (Karnofsky Performance Status - KPS), ou l'indice de performance status selon l'OMS (PS), et dans la mesure du possible la cotation du déficit neurologique selon le MRC ([Annexe 2](#)), doivent faire partie de l'examen clinique, mais une évaluation cognitive au minimum par le Mini-Mental State (MMS) ou le Montreal Cognitive Assesement (MoCA) doit être encouragée en début de maladie et au cours du suivi. Les évaluations plus avancées sont en cours de définition et d'évaluation ([Berg 2016](#)).

Evaluation clinique :

Standard : signes cliniques, performance status (KPS ou PS).

Options : cotation du déficit selon MRC, MMSE ou MoCA.

■ 3- L'IMAGERIE

3.1 Imagerie initiale

- ▶ l'IRM constitue l'examen de référence; seules les situations de contre-indication à l'IRM peuvent conduire à limiter l'exploration à un examen TDM sans et avec injection de produit de contraste.
- ▶ Si la tumeur est suspectée – ou connue – l'IRM préopératoire doit comporter au minimum:
 - des séquences T1 avant, puis après injection de produit de contraste (gadolinium)
 - privilégier les acquisitions volumiques T2 Flair et T1 post-Gd (FSPGR) d'emblée qui autorisent a posteriori des reconstructions standardisées
 - des séquences T2 (FLAIR et/ou FST2, T2*) axiales et si possible coronales
 - des séquences multimodales (avec tenseur de diffusion, ADC, perfusion)

- les trois plans de l'espace doivent être explorés avec une technique uniforme, dans le même plan et avec les mêmes épaisseurs et hauteur de coupe (max 5 mm).
- ▶ En complément peut être proposé:
 - une spectroscopie RM proton
 - une tomographie à émission de positons (TEP) : pour la visualisation au niveau cérébral, le FDG le plus utilisé en routine oncologique est inférieur aux autres traceurs (F-DOPA, FET, choline), il faut au moins effectuer des séquences tardives.
 - une « single photon emission computed tomography » (SPECT).
- ▶ Une IRM précoce sans et avec injection est recommandée dans les 48 heures après le geste opératoire, afin d'apprécier le volume du résidu tumoral qui est un facteur pronostique (Lacroix, 2001, Sanai, 2011, Chaichana, 2014). Un scanner cérébral avec injection ne doit être considéré qu'en cas de contre-indications à l'IRM et exceptionnellement en option. Une IRM après 72h ne permet pas de faire la différence entre une prise de contraste d'origine tumorale ou inflammatoire post-opératoire (Mason, 2007).
- ▶ Une nouvelle IRM est recommandée au moment du centrage de radiothérapie. **Le délai préconisé entre cette IRM et la première séance de radiothérapie est au maximum de 10 jours.** En effet, certaines tumeurs, même réséquées, peuvent évoluer rapidement dans le temps séparant le geste chirurgical de la mise en route de la radiothérapie.

3.2. Imagerie de suivi-surveillance

- ▶ l'IRM est l'imagerie de référence doit comporter au minimum:
 - des séquences T1 avant, puis après injection de produit de contraste (gadolinium)
 - privilégier les acquisitions volumiques T2 Flair et T1 post-Gd (FSPGR) d'emblée qui autorisent a posteriori des reconstructions standardisées
 - des séquences T2 (FLAIR et/ou FST2, T2*)
 - des séquences multimodales (avec tenseur de diffusion, ADC, perfusion) et en option spectroscopie RM proton
 - les trois plans de l'espace doivent être explorés avec une technique uniforme, dans le même plan et avec les mêmes épaisseurs et hauteur de coupe (max 5 mm).

3.3. Imagerie d'évaluation de la pseudoprogression (PP)

- ▶ il est proposé une imagerie comportant
 - IRM avec séquence de perfusion (perfusion en théorie non augmentée en cas de PP), ou multimodale (combinant perfusion, SRM et APT (Amide Proton Transfert) imaging),
 - une tomographie à émission de positons (TEP) ([Dhermain, 2010](#)), notamment TEP à la F-DOPA ou autres traceurs, dans cadre d'une évaluation prospectives (exemple : essai POSSEIDON).

3.4. Recommandations

- ▶ Outre l'IRM diagnostic, effectuer deux IRM :
 - Post-opératoire : dans les 48h00 après la chirurgie
 - de centrage : au maximum 10 jours avant le début de la radiothérapie
- ▶ L'imagerie doit être partagée entre les équipes qui participent à une même RCP de Neuro-Oncologie ou qui prennent en charge un même patient.
- ▶ Evaluer la réponse aux traitements selon les critères RANO ([annexe 3](#)).
- ▶ Si possible, réaliser les IRM de suivi sur la même machine, surtout dans le cadre des essais cliniques où la réponse tumorale en imagerie est un des critères d'évaluation. Il est parfois difficile de comparer des acquisitions faites sur des IRM de puissance différente (1.5 ou 3 Teslas) ([Tselikas et al Neuro-Oncol 2015](#)).
- ▶ Idéalement, c'est le même radiologue, formé à la neuro-oncologie et participant à la RCP de neuro-oncologie, qui doit interpréter les IRM initiales et de suivi.

Imagerie :

▶ Standard :

• Type de séquences :

- séquences T1 avant, puis après injection de produit de contraste (gadolinium), T2 Flair et T1 post-Gd (FSPGR), T2 (FLAIR et/ou FST2, T2*) axiales et si possible coronales, et des séquences multimodales (avec tenseur de diffusion, ADC, perfusion). Les trois plans de l'espace doivent être explorés avec une technique uniforme, dans le même plan et avec les mêmes épaisseurs et hauteur de coupe (max 5 mm).

• Rythme :

- préopératoire, postopératoire dans les 48 heures, dans les 10 jours avant la radiothérapie.

▶ Options : spectroscopie RM proton, TEP ou SPECT. TDM avec et sans injection si contre-indication à l'IRM.

■ 4- DIAGNOSTIC : biopsies, histologie, place de la biologie moléculaire, place de la cytogénétique

- ▶ Il faut privilégier l'inclusion dans les bases de données clinico-biologiques (en particulier, la base nationale BCB-GB et favoriser la signature des formulaires de consentement et/ou de non opposition à l'utilisation d'échantillons à des fins de recherche ([annexe 4](#)).
- ▶ Le diagnostic repose sur l'**examen anatomo-pathologique** d'un matériel représentatif et désormais des données de biologie moléculaire (Louis 2016). L'exérèse chirurgicale permet de définir la tumeur selon la classification de l'OMS 2016 ([Louis, 2014 et 2016](#)).
Si seules des biopsies sont possibles, compte tenu de l'hétérogénéité histologique des gliomes malins:
 - ▶ les prélèvements doivent être multiples, étagés dans la zone de prise de contraste et la portion nécrotique;
 - ▶ Une sous-estimation demeure possible, et les résultats de la biopsie doivent être confrontés aux données de l'IRM ([Jackson RJ 2001](#)). Pour les aspects généraux concernant la représentativité des prélèvements et leur conditionnement : Cf. le référentiel d'anatomopathologie publié par [Figarella-Branger \(2012\)](#) avec les données moléculaires. ([Bielle, 2016](#)), mis à jour en 2017.
 - ▶ Concernant le **diagnostic histopathologique** des **glioblastomes**, l'OMS distingue différents sous-types :
 - les glioblastomes IDH non mutés avec trois sous-types morphologiques :
 - à cellules géantes
 - le gliosarcome
 - épithélioïde
 - les glioblastomes IDH mutés
 - les glioblastomes NOS : *Not Otherwise Specified* : le statut de mutation IDH n'a pas été recherché ou n'est pas possible sur le prélèvement tumoral.
 - ▶ Certains **cas particuliers** doivent être précisés
 - chez les patients de plus de 55 ans présentant un aspect typique de glioblastome à l'imagerie et à l'histologie, la négativité de l'anticorps anti-IDH1 R132H en immunohistochimie sont suffisants pour classer la tumeur en glioblastome IDH non muté.
 - tout gliome infiltrant présentant à l'histologie un aspect de grade III, mais présentant les altérations moléculaires récurrentes des glioblastomes soit un gain du chromosome 7 et une perte du chromosome 10 ou encore une amplification de l'EGFR doit être considéré comme un glioblastome moléculaire ([Reuss, 2015; Louis 2016](#)).

- ▶ L'analyse du **statut de méthylation du promoteur de MGMT** est vivement conseillée, car susceptible d'influencer la stratégie thérapeutique en particulier chez les sujets âgés ; la technique d'analyse de ce statut de méthylation n'est cependant pas standardisée. L'étude ECOM, a montré en rétrospectif, de manière multicentrique, que la meilleure technique pour analyser le statut du promoteur de la MGMT est le pyroséquençage (Quillien Cancer 2012). Cette technique a été validée lors de l'étude prospective (Quillien, oncotarget, 2016).

- ▶ **Particularités immunohistochimiques :**
 - tout gliome IDH non muté doit faire l'objet d'une recherche en immunohistochimie de l'expression d'EGFR3
 - en cas d'EGFR3 positif, il est conseillé de rechercher une fusion FGFR3 : TACC3 (Singh, 2012). Ces tumeurs peuvent bénéficier d'un traitement ciblé dans le cadre d'un essai de phase II TARGET.
 - les mutations de BRAF peuvent guider le traitement et permettre l'inclusion dans l'essai AcSé VEMURAFENIB.
 - la surexpression de cMET en immunohistochimie doit amener la recherche de l'amplification de MET (kwak Y Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8(11): 14932–14938) qui peut permettre l'inclusion dans l'essai AcSé CRIZOTINIB (cohorte actuellement fermée, en cours d'analyse).
 - dans les glioblastomes, la mutation ATRX, marqueur de lignée astrocytaire, bien que rare peut être associée à une mutation H3.3 (Suzuki, 2015 ; Brat, 2015)
 - les mutations du promoteur de TERT permettent de préciser le pronostic

 - Tout gliome de la ligne médiane doit faire rechercher par immunohistochimie l'existence d'une mutation K27M dans les gènes HIST1H3B (famille des histones H3.1) et H3F3A (famille des histones H3.3). La présence de cette mutation classe le gliome en gliome de la ligne médiane avec mutation histone K27M (OMS 2016, Louis, 2016). Bien que ces gliomes soient plus fréquents chez l'enfant, ils peuvent cependant survenir à l'âge adulte.

- ▶ **Plateforme moléculaire**
 - Intérêt des plateformes moléculaires proposant la recherche simultanée de plusieurs altérations moléculaires.
 - Nécessité d'une organisation sur le territoire des plateformes de génétique moléculaire pour un rendu rapide des résultats (en cours de validation par l'INCa).

Diagnostic :

- Standard :
 - **histopathologique**
 - immunohistochimie : IDH 1 R132H, mutation K27M dans les gènes HIST1H3B et H3F3A si ligne médiane, ATRX
 - biologie moléculaire : recherche mutation BRAF, amplification c-Met
- Option :
 - statut du promoteur de la MGMT par Pyroséquençage chez sujet âgé,
 - expression d'EGFR3 si IDH wt et si positif recherche fusion FGFR3 : TACC3

5- TRAITEMENT

- La prise en charge thérapeutique est guidée par la classification OMS 2016 après discussion en RCP de neuro-oncologie.
- **Il faut favoriser les inclusions dans les essais thérapeutiques.**
- Le plan thérapeutique doit être défini en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire RCP (discussion ou enregistrement simple) (standard). La RCP doit au minimum réunir un neurochirurgien, un (neuro-)oncologue, un oncologue-radiothérapeute, si possible un radiologue et un anatomopathologiste. (Texte de référence : HAS, 2013 [http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/HAS_reunion_de_concertation_pluridisciplinaire_RCP.pdf] : "En oncologie, pour être jugée valable, une RCP à visée diagnostique ou thérapeutique doit se faire en présence d'au moins 3 médecins de spécialités différentes permettant d'avoir un avis pertinent sur toutes les procédures envisagées. Dans le cas contraire, le dossier doit être représenté avec le spécialiste manquant dans les plus brefs délais").
 - Les cas pour lesquels les traitements sont a priori récusés (liés au patient (état général, comorbidité, âge) ou à la tumeur (volume, topographie, etc.)) doivent être discutés et validés en RCP.
- Une consultation d'annonce doit être organisée selon la mesure 40 du plan cancer 2003-2007 (dispositif construit autour de quatre temps : un temps médical, un temps d'accompagnement soignant, accès à une équipe impliquée dans les soins de support, un temps d'articulation avec la médecine de ville).
- Un plan personnalisé des soins (PPS) doit être expliqué et remis au patient ou à la personne de confiance si le patient a un déficit cognitif. Le consentement aux soins du patient doit être toujours recherché.
- Des soins de support comportant soutien psychologique, prise en charge sociale, suivi nutritionnel, rééducation (en fonction des ressources des différents centres) doivent être proposés au patient.
- Des infirmières spécialisées (annonce, coordination parcours de soins, master cancérologie) doivent être impliquées dans l'accompagnement et le suivi des patients et des proches aidants.

5.1 Traitement de première ligne

- ▶ Le standard de traitement en première ligne du glioblastome du sujet adulte de 18 à 70 ans, ayant un score OMS ≤ 2 et des fonctions hématologiques, rénales et hépatiques dans les normes est consensuel. A noter qu'un score OMS à 2 correspond à un KPS à 60 ou 70% (Ma,2010).
- ▶ Le standard thérapeutique est actuellement défini par la **résection chirurgicale optimale** lorsque cela est possible (cf. infra) puis **l'association radiothérapie – Témzolomide concomitant suivi de Témzolomide adjuvant**. Ce standard est basé sur l'essai de phase III (EORTC – NCIC trial) (Stupp, 2005 ; Stupp, 2009) et a été conforté par des études de population dans différents pays (Bauchet, 2010 ; Scoccianti, 2010 ; Darefsky, 2012 ; Johnson, 2012 ; Koshy, 2012 ; Ronning, 2012 ; Yabroff, 2012 ; Dubrow, 2013 ; Graus 2013 ; Ho 2014). L'ensemble des études a montré une augmentation significative de la survie globale médiane et du taux de patients longs survivants (Woehrer, 2014, Stupp, 2009). (Niveaux de preuve A).

5.1.1 Traitement chirurgical

- En l'absence d'urgence, après présentation en RCP de neuro-oncologie, les patients doivent bénéficier d'une exérèse la plus large possible tout en respectant les fonctions neurologique (Lacroix, 2001 ; Bauchet, 2010 ; Stummer, 2011 ; Lacroix, 2014 ; Marko, 2014) dont l'altération entraîne des risques de déficits post-opératoires qui impactent la qualité de vie (McGirt 2009, Jakola 2011). (Niveaux de preuve B).
- Le résidu tumoral post opératoire (cf. infra) influence directement la survie (Sanai, 2011, Chaichana 2014 ; Grabowski 2014). (Niveaux de preuve B).
- Critères d'opérabilité : Les critères d'opérabilité dépendent de l'âge du patient, de son état général, de ses antécédents médicaux et comorbidités, de son état clinique, ainsi que des données anatomiques et fonctionnelles, du type présumé de la tumeur et des supports techniques disponibles pour la chirurgie.
- Techniques chirurgicales : Quand elle est proposée, l'exérèse tumorale doit être optimale, c'est-à-dire aussi large que possible, en limitant le risque fonctionnel (standard). Des aides techniques, IRM fonctionnelle préopératoire, IRM en tenseur de diffusion préopératoire, bistouri à ultra-sons, microscope opératoire, loupes binoculaires, neuronavigation, stimulation cérébrale directe peropératoire (corticale et/ou des faisceaux de substance blanche sous anesthésie générale ou sous anesthésie locale, cartographie peropératoire en

chirurgie éveillée), échographie peropératoire, examen extemporané, IRM peropératoire, fluorescence per opératoire, etc., peuvent optimiser l'exérèse chirurgicale (options).

- La résection fluoroguidée (5 ALA) améliore la qualité de l'exérèse et la survie sans récurrence des patients (Stummer, 2006 ; Guyotat, 2016). La diffusion de cette technique en France est en cours (STIC : évaluation médico-économique de la chirurgie guidée par fluorescence pour l'optimisation de la résection des glioblastomes, actuellement fermé aux inclusions). (Niveaux de preuve B).
- La chirurgie éveillée avec cartographie de stimulation peut être discutée pour les GBM situés en zone fonctionnelle. Elle diminuerait le risque de déficit neurologique persistant sans compromettre l'étendue de la résection, y compris dans les zones éloquentes des gliomes (De Witt Hamer, 2012). (Niveaux de preuve A).
- Note : Lorsque l'exérèse n'est pas envisageable, une biopsie, si l'état du patient le permet, est recommandée. La biopsie n'est pas un traitement mais une méthode diagnostique. Elle peut se faire sous anesthésie générale ou locale. Dans la mesure du possible une biopsie doit comporter plusieurs prélèvements étagés (prise de contraste, nécrose, et interfaces). Les biopsies stéréotaxiques avec cadre ont le meilleur rendement diagnostique. Les biopsies sous neuronavigation ou à ciel ouvert sont des options.
- Evaluation et quantification de la résection : L'importance de la résection tumorale par rapport au volume macroscopique de la tumeur est rapportée par le chirurgien dans le compte-rendu opératoire (CRO). L'utilisation d'un CRO standardisé est en réflexion. Cependant, l'évaluation précise de la résection doit être effectuée sur l'IRM postopératoire en comparant les séquences T1 sans et avec injection (dans les 48 heures), ou en cas de contre-indication par un TDM sans et avec injection.

Les GBM sont des tumeurs infiltrantes, la résection d'un GBM est toujours incomplète à l'échelon cellulaire, mais la qualité de la résection chirurgicale est néanmoins un facteur pronostic majeur. Par définition, le volume tumoral résiduel est apprécié par l'analyse quantifiée de la portion tumorale charnue prenant le contraste sur l'IRM postopératoire. La description de l'exérèse est qualifiée de :

- complète/totale: absence de prise de contraste visible sur l'IRM post opératoire
- subtotale : entre 90% et 98% (selon les auteurs) du volume de la tumeur (nécrose + prise de contraste) a été réséqué
- partielle : moins de 90% du volume de la tumeur (nécrose + prise de contraste) a été réséqué
- supra-totale : exérèse complète/totale et passant à distance de l'anomalie FLAIR (ou T2), Ceci peut parfois être réalisé lors de très petite tumeur ou lors de lobectomie réglée.

- Notion de seuil pronostique de l'étendue de la résection dans la littérature actuelle : En dehors des cas particuliers de l'hypertension intracrânienne et /ou d'un effet de masse important pour lesquels la chirurgie s'envisage en termes de pronostic vital et/ou pour faciliter un traitement oncologique post exérèse, certains auteurs proposent d'une manière générale un "seuil pronostique" de l'étendue de la résection afin d'avoir un effet significatif sur la survie sans progression et la survie globale : 78 % pour l'équipe de San Francisco (Sanai, 2011), 70 % pour l'équipe de Baltimore (Chaichana, 2014) et/ou un volume résiduel de la prise de contraste $\leq 5 \text{ cm}^3$ (Chaichana, 2014). (Niveaux de preuve B).

5.1.2 Place des implants imprégnés de carmustine (GLIADEL®), en première ligne

- ▶ Il s'agit de pastilles correspondant à un polymère biodégradable imprégné d'une nitrosourée (carmustine) que le neurochirurgien place sur les berges d'exérèse dans la cavité opératoire. Cette chimiothérapie per opératoire ne peut être placée 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. Le GLIADEL® possède une AMM pour la première ligne et en récurrence. En première ligne, une seule étude randomisée de phase III a comparé exérèse + GLIADEL® suivi de radiothérapie, versus exérèse + placebo suivi de radiothérapie, dans les gliomes de hauts grades, avec une médiane de survie globale significativement augmentée (13,9 mois versus 11,6 mois) (Westphal, 2003, 2006). (Niveaux de preuve C).
- ▶ Une étude Cochrane (Hart 2011) et deux méta-analyses (Spiegel, 2007 ; Xing, 2015) ont conclu à une augmentation de la survie, sans augmentation des effets indésirables en première ligne. (Niveaux de preuve A).
- ▶ Cependant, deux points sont discutés dans la littérature : 1) aucune étude randomisée n'a évalué le GLIADEL® dans le cadre du traitement standard - une "exérèse suivie de l'association radiothérapie-Témzolomide selon le protocole publié par Stupp" ou protocole NCIC/EORTC-, et 2) des effets secondaires *a priori* attribués au GLIADEL® ont été rapportés. En effet, plusieurs études rétrospectives ont montré la faisabilité de l'association exérèse + protocole NCIC/EORTC (Menei, 2007 ; Rich, 2007 ; McGirt, 2008; Duntze, 2013 ; Noel, 2011 ; Pallud, 2015), mais la toxicité de l'association est discutée par certaines équipes (Bock, 2010; Noel, 2011 ; Migliorini, 2012 ; Xing, 2015). La plus large étude rétrospective, avec appariement et utilisation d'un score de propension, comparant l'exérèse avec ou sans GLIADEL® suivi du protocole standard de radiochimiothérapie conclut à une augmentation significative de la période sans progression sans augmentation significative de la survie pour le groupe avec GLIADEL®.

Les infections postopératoires sont significativement plus fréquentes mais n'affectent pas significativement la survie (Pallud, 2015).

(Niveaux de preuve C).

5.1.3 Radiothérapie

- ▶ La radiothérapie doit être débutée dans un **délai de 2 à 6 semaines** après le geste chirurgical d'exérèse sous réserve de cicatrisation du scalp. Elle peut être débutée plus rapidement dès 2 semaines en cas de simple biopsie. L'influence du délai entre la chirurgie et l'instauration de la radiothérapie sur la survie fait l'objet de controverses. Un délai trop long serait délétère (Irwin, 2007), ou sans influence, voire bénéfique (Lawrence, 2011 ; Blumenthal, 2009; Noel 2012 ; Louvel 2016 ; Seidlitz, 2015). (Niveaux de preuve C).

Préparation du traitement

- ▶ Scanner de dosimétrie et IRM FLAIR avec T1 Gadolinium refaite au moment du centrage pour le recalage d'image. L'imagerie peut parfois constater une récurrence précoce par rapport à l'IRM postopératoire immédiate
 - Une imagerie DICOM compatible avec un TPS (*treatment planning system*) de radiothérapie doit être réalisée (avis d'experts)
 - Au minimum SPGR (facilite les reconstructions 3D), séquence T1 avec gadolinium, séquence FLAIR
 - L'ensemble du crâne doit être évaluée et pas seulement les zones supposées d'intérêt
 - En cas d'IRM pour la dosimétrie, le scanner se fait sans injection de produit de contraste, coupes de 2,5 mm
- ▶ En cas d'association radiothérapie-chimiothérapie concomitante, la chimiothérapie débute le premier jour de la radiothérapie et se termine le dernier jour de la radiothérapie en cas de bonne tolérance biologique, digestive et cutanée. La chimiothérapie est prise également le week-end (Stupp 2005).

Technique

- ▶ Contention thermoformée (reproductibilité ≤ 5 mm) (standard).
- ▶ Contourage des volumes cibles et des organes sains (organes à risque : OAR) sur recalage d'images TDM-IRM

- faisceaux conformationnels 3D, la modulation d'intensité (RCMI) est étudiée dans certains essais. Son utilisation peut être pertinente dans certains cas d'*a priori* meilleur pronostic (exérèse complète, sujet jeune, absence de déficit, promoteur de la MGMT méthylé, petit volume...)
- accélérateur linéaire de particules
- collimateur multi-lames
- traitement de tous les faisceaux tous les jours

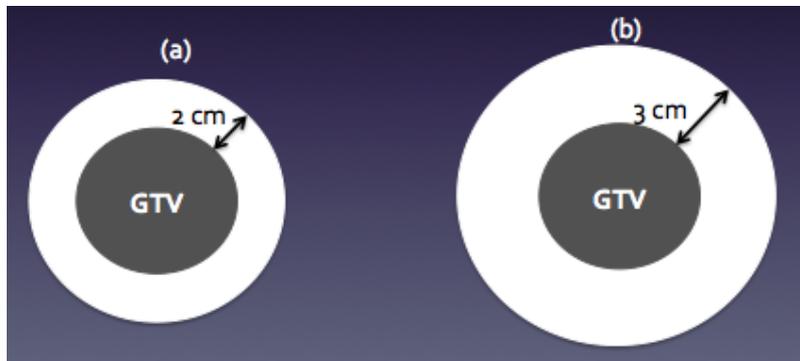
Doses et fractionnement

- ▶ En association avec le Témzolomide, la dose est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine ([essai NCIC/EORTC, Stupp, 2005](#)). (Niveaux de preuve A).
- ▶ Chez les patients de plus de 70 ans, ou avec un status OMS < 2, quel que soit le statut MGMT plusieurs schémas peuvent être proposés, (Niveaux de preuve A)
 - une dose de 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy, 5 jours par semaine ([Roa, 2004](#))
 - une dose 34 Gy en 10 fractions de 3,4 Gy, 5 jours par semaine ([Malmstrom, 2012](#))
 - une dose de 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy, 5 jours par semaines ([Keime-Guibert, 2007](#))
- ▶ Récemment, il a été démontré dans un essai randomisé que le schéma 25 Gy en 5 fractions était non inférieur à la délivrance de 40,5 Gy en 15 fractions ([Roa, 2015](#)). Cependant cet essai a été effectué pour des pays en voie de développement et son utilisation est discutable en Europe. (Niveaux de preuve C).
- ▶ Chez les patients de plus de 70 ans, ou avec un performance status OMS < 2, en présence de méthylation de la MGMT, le TEMODAL associé à la radiothérapie n'a pas été étudié de façon prospective et randomisée.
- ▶ Chez les patients de plus de 70 ans ou avec un performance status OMS 0 à 2, un essai randomisé du NCIC et de l'EORTC a montré, lors de la présentation à l'ASCO 2016 par Perry, le bénéfice de l'association du Témzolomide concomitant et adjuvant à une radiothérapie hypofractionnée accélérée versus radiothérapie seule (EORTC 26062-22061) : avec une survie globale de 9,3 vs 7,6 mois HR 0,67, IC95% [0,56-0,80], p < 0,0001 et une survie sans progression de 5,3 vs 3,9 mois HR 0,50, IC95% [0,41 – 0,60], p < 0,0001 ([Perry 2017](#)).

(Niveaux de preuve A).

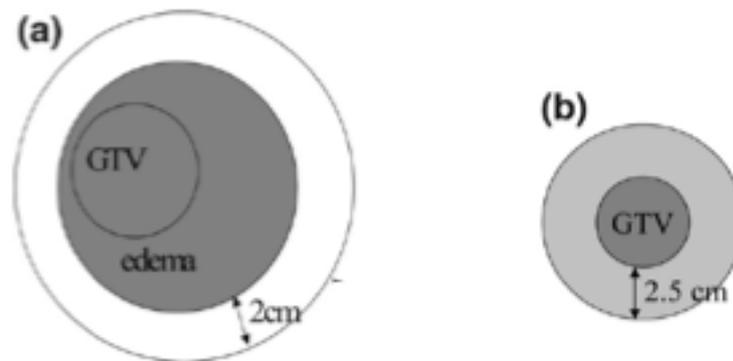
Volumes

- ▶ Les règles de contourage sont discutées dans l'article de Noël et Guillevin (Noel et guillevin 2011 b). Les références restent les délinéations selon l'EORTC ou le RTOG.
- ▶ Règle de l'EORTC
 - GTV gliome : prise de contraste sur l'IRM initiale ou cavité opératoire et prise de contraste résiduelle sur l'IRM postopératoire en séquence T1 avec injection de gadolinium.
 - L'EORTC propose 2 CTV avec une marge à 2 ou 3 cm, le choix est laissé au radiothérapeute.
 - CTV gliome: marge de 2 cm autour du GTV gliome (a)
 - CTV gliome: marge de 3 cm autour du GTV gliome (b)
 - PTV gliome= CTV + 3-5 mm : volume (a) = 60 Gy
 - PTV gliome= CTV + 3-5 mm :volume (b) = 60 Gy



- ▶ Règle du RTOG
 - GTV gliome: anomalies en T2 ou FLAIR en incluant la cavité opératoire et la prise de contraste résiduelle en IRM
 - CTV gliome: marge de 2 cm autour du GTV gliome
 - PTV gliome = volume (a) = 46 Gy
 - GTV gliome réduit: prise de contraste ou cavité opératoire et prise de contraste résiduelle en IRM

- CTV réduit gliome: marge de 2,5 cm autour du GTV gliome réduit
- PTV gliome= CTV + 3-5 mm volume (b) = 14 Gy



- ▶ Certains auteurs ont comparé les sites de rechutes en fonction des volumes RTOG ou EORTC et des volumes définis dans leurs institutions. Ces derniers sont souvent inférieurs à ceux du RTOG et/ou de l'EORTC sans que les rechutes n'apparaissent plus fréquemment hors des volumes hautes doses. Cela a conduit à proposer des délimitations plus économes du tissu sain (Minniti,2010 ; McDonald,2011).

- ▶ Règles de délimitation de Mac Donald et al (McDonald,2011)

- Volume initial

- $GTV_{initial}$: basé sur la séquence FLAIR de l'IRM: hypersignal
- $CTV_{initial} = GTV_{initial} + 0,5 \text{ cm}$, corrigé à l'anatomie
- $PTV_{initial} = CTV_{initial} + 0,3-0,546 \text{ Gy}$

- Volume boost

- GTV_{boost} : basé sur la séquence T1 gado: lit op/prise de contraste
- $CTV_{boost} = GTV_{boost} + 0,5 \text{ cm}$, corrigé à l'anatomie
- $PTV_{boost} = CTV_{boost} + 0,3-0,5 : 14 \text{ Gy}$.

- ▶ Règles proposées au sein de l'ANOCEF – (accords experts)

- **le GTV** (Gross Tumor Volume) correspond à la tumeur rehaussée par le produit de contraste (séquence T1 gadolinium) et/ou au lit opératoire,

- **le CTV** (Clinical Target Volume) correspond au GTV auquel on ajoute une marge pour prendre en compte les potentielles extensions microscopiques de la maladie. Ce volume est adapté pour chaque patient en fonction de la situation particulière de la tumeur par rapport aux organes à risque (OAR) et aux structures voisines et en tenant compte des voies d'extension possibles et des barrières anatomiques (standard). Le CTV est souvent défini comme le GTV + 10 mm. Le CTV sera, si nécessaire, modifié pour satisfaire aux critères suivants :
 - **CTV = CTV flair + CTV gado**
 - CTV gado = GTV + 10 mm
 - CTV flair = flair = la totalité de l'œdème péri tumoral (IRM T2 flair)
 - le CTV est limité aux limites anatomiques (sillon inter hémisphérique, faux du cerveau) si elles ne sont pas franchies par la tumeur.
 - **le PTV** (Planning Target Volume) correspond au CTV auquel on ajoute une marge supplémentaire pour prendre en compte les incertitudes de repositionnement du patient durant le traitement (standard). Il est de l'ordre de 3 à 5 mm
- ▶ Les dose aux organes à risques sont publiées dans le recueil de la SFRO RECORAD (2016) – les lecteurs se référeront à l'article de G. Noël D. Antoni, I. Barillot, B. Chauvet Recorad : chapitre no 6 Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques :
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.032>

Surveillance sous traitement

- corticothérapie non systématique (dose minimale nécessaire, recommandée), prévention de l'infection à pneumocystis jiroveci des patients sous Témzolomide (Cf. 5.1.4)
- surveillance clinique et biologique (NFS Plaquettes et bilan hépatique) des patients sous Témzolomide au moins une fois par semaine.

Surveillance dans les 3 mois suivant la radiothérapie

- ▶ en dehors de signes cliniques, récents, évolutifs, ne s'amendant pas sous corticothérapie efficace, une IRM de surveillance à 3 mois post irradiation est suffisante. Une IRM réalisée 1 mois après la radiochimiothérapie devrait être la référence à condition de préciser les limites avant la demande, pour permettre la comparaison à 3 mois pour aider au diagnostic de pseudo-progression.
- ▶ dans 10 à 30 % des cas l'IRM réalisée dans le mois qui suit la radiothérapie associée au Témzolomide montre une majoration des dimensions de la lésion sur le T1-gado susceptible de s'amender lors de la poursuite du traitement par Témzolomide. Ce phénomène a été

décrit sous le terme de « pseudo-progression ». Il est proposé, à l'instar des recommandations publiées par le groupe de travail RANO (Wen, 2010) que les modifications de la prise de contraste survenant dans les 12 semaines suivant la fin de la radiothérapie ne soient pas considérées comme une évolution tumorale, à l'exception des cas où de nouvelles lésions apparaissent en dehors des zones correspondant à 80 % de l'isodose de radiothérapie. Il faut tenir compte également de l'évolution du statut clinique et du niveau de la corticothérapie pour différencier vraie et pseudo-progression. L'IRM multimodale ou la PET-IRM peuvent également apporter des éléments d'orientation.

Assurance qualité

- ▶ La surveillance du patient en cours de radiothérapie fait l'objet d'une traçabilité : un compte rendu de fin de traitement est rédigé et tracé dans le dossier patient. Il comporte :
 - l'identification du patient
 - la dose totale délivrée par volume précisant l'énergie des faisceaux
 - la dose par fraction
 - l'étalement
 - la date de début et la date de fin du traitement
 - la tolérance immédiate du traitement
 - l'utilisation d'une chimiothérapie et sa tolérance, avec date éventuelle de l'arrêt de la chimiothérapie et la cause si la prescription est faite par l'oncologue-radiothérapeute
 - l'utilisation d'une corticothérapie concomitante.
 - la dose délivrée aux organes à risque.

5.1.4 Chimiothérapie

Les lecteurs peuvent se référer à : ***Cf. recommandations pour l'administration des thérapies systémiques en neuro-oncologie adulte (ANOCEF 2016, en cours de mise à jour).***

Chimiothérapie concomitante de la radiothérapie

- ▶ **Le protocole standard** (Stupp, 2005) qui associe une radiothérapie conformationnelle à la dose de 60 Gy et un traitement concomitant par le Témzolomide oral quotidien suivi d'un traitement adjuvant par le Témzolomide cinq jours par mois est le schéma standard chez les patients de moins de 70 ans. (Niveaux de preuve A).
- ▶ **Le Témzolomide** est pris à jeun (ou 2 heures au moins après le repas précédent et 2 heures avant le repas suivant), une heure avant la radiothérapie, à la dose de 75mg/m²/jour, week-end compris, pendant toute la durée de la radiothérapie (durée totale 42 jours, maximum 49 jours).
- ▶ Le Témzolomide doit être délivré par la pharmacie par séquence de 10-14 jours. La surveillance de la prise doit être organisée chez des patients avec des troubles cognitifs (famille, infirmière à domicile...)
- ▶ **Un traitement antiémétique** par sétron doit être proposé, au moins au début de la radiochimiothérapie (4 premiers jours), avec un éventuel relais secondaire par le Métoclopramide ou la Dompéridone pour éviter une constipation opiniâtre ou la survenue de céphalées liées au sétron.
- ▶ Le risque faible mais réel d'aplasie grave et prolongée et le risque de thrombopénie sous Témzolomide justifie **une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine** pendant la radiochimiothérapie. Le Témzolomide est arrêté si les plaquettes sont inférieures à 100 000/mm³ et un pool une transfusion plaquettaire est indiquée en cas de plaquettes inférieures à 30 000/mm³ ou en cas de signes hémorragiques.
- ▶ **Une éruption cutanée** peut nécessiter l'arrêt définitif ou transitoire du Témzolomide selon son importance. Dans un premier temps, il faut arrêter le BACTRIM®, également responsable de toxicité cutanée. Si la toxicité persiste, il faut arrêter le Témzolomide. La reprise du traitement par Témzolomide dans un second temps, sous corticoïdes et antihistaminiques peut être tentée.
- ▶ Une toxicité hépatique peut survenir, de ce fait un contrôle des enzymes hépatiques est réalisé avant chaque cure et pendant la phase concomitante. Le traitement antiépileptique peut également induire une toxicité hépatique.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/TEMODAL-R-et-generiques-Toxicite-hepatique-severe-associee-au-temozolomide-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

- ▶ **Une lymphopénie** est fréquente mais ne doit pas faire interrompre le traitement.
- ▶ Le **risque de pneumopathie sévère à *Pneumocystis Jiroveci*** (2 cas/66 patients dans l'étude de phase II (Stupp, 2002) a conduit à la recommandation d'une antibioprophylaxie orale systématique par Cotrimoxazole (BACTRIM® faible: 1 cp/jour 7 j/7 ou BACTRIM FORTE® : 3 cp/semaine) pendant la période de radiochimiothérapie. Le BACTRIM® peut être arrêté pendant la phase adjuvante (Stupp, 2010), sauf si le risque reste important (lymphopénie < 500/mm³, corticothérapie prolongée). Au prix de la prescription de BACTRIM®, il n'a pas été observé de pneumopathie à Pneumocystis chez les 223 patients qui recevaient du Témzolomide (Stupp, 2005).
- ▶ En cas de toxicité cutanée ou hématologique au BACTRIM®, l'alternative repose sur un traitement par aérosol de pentamidine (PENTACARINAT 300® ; 1 aérosol par mois) plus coûteux et moins facile à mettre en œuvre (disponibilité aléatoire du produit) que le BACTRIM®. Il est également possible d'utiliser l'atovaquone (1500 mg/jour ; WELLVONE®) en alternative.
- ▶ En alternative à la contre-indication de BACTRIM®, un suivi du taux des CD4 peut être proposé avec mise en place d'un traitement prophylactique si le taux de CD4 < 200/mm³.

Chimiothérapie adjuvante

- ▶ Elle est débutée 4 semaines après la fin de la radiochimiothérapie après la réalisation de l'IRM considérée comme référence.
- ▶ Le Témzolomide est pris à jeun (ou à 2 heures du repas précédent et 2h du repas suivant) à la dose de 150 mg/m²/jour pendant 5 jours pour la première cure. La dose doit être augmentée à 200 mg/m²/jour pendant 5 jours à partir de la 2^{ème} cure s'il y a une bonne tolérance hématologique. Les cures sont répétées tous les 28 jours pour une durée de 6 cycles.
- ▶ Les cures sont données tous les 28 jours après vérification de la numération formule sanguine et du bilan hépatique.
- ▶ Un traitement antiémétique par sétron pendant 5 jours est généralement nécessaire (voire aprepitant (EMEND®) pendant 3 jours, en cas d'intolérance digestive à contrebalancer devant le risque de diminution du seuil épiléptogène). Une prise au coucher peut être tentée si la tolérance digestive de la prise matinale est mauvaise.

- ▶ La poursuite du Témzolomide sur un rythme mensuel au-delà de 6 mois, n'a pas été évaluée par une étude de phase III. Toute prolongation au-delà de 6 mois doit être justifiée, comme une poursuite d'une réponse partielle selon les critères RANO à l'IRM après le 6^{ème} cycle de Témzolomide adjuvant.
- ▶ En effet, des études ont utilisés le Témzolomide au-delà de 6 mois avec des résultats satisfaisants et avec une toxicité gérable (Roldán Urgoiti, 2012; Seiz, 2010; Darlix, 2013; Bauchet 2015). (Niveaux de preuve B). Cependant, il n'est pas possible de savoir si le Témzolomide a prolongé la survie des patients, ou si le traitement a été poursuivi car le patient avait une survie longue. Mais une méta-analyse présentée au congrès de la SNO 2015 ne montre pas de bénéfice de survie globale à poursuivre au-delà de 6 cycles. (Niveaux de preuve A).
- ▶ L'intensification de la dose de Témzolomide 75/100 mg/m², J1 à J21 reprise à J28 n'est pas justifiée depuis l'essai de phase III publié par Gilbert et al (Gilbert, 2013). (Niveaux de preuve A).
- ▶ L'adjonction de Bévacicumab (AVASTIN®) à la radiochimiothérapie avec Témzolomide en première ligne augmente la survie sans progression mais sans impact sur la survie globale. Dans l'essai AVAglio, la qualité de vie était préservée jusqu'à la progression. Cependant, ces données ont été jugées insuffisantes pour justifier l'utilisation du Bévacicumab en première ligne—(Chinot, 2014 ; Gilbert, 2014 ; Taphoorn, 2015). (Niveaux de preuve A). A noter cependant, que les patients, qui n'ont pas eu de traitement à la récurrence, avaient une survie globale plus importante dans le bras association que dans le bras standard (Saran, 2016). (Niveaux de preuve C).

Champs électriques alternés (Novo-TTF) :

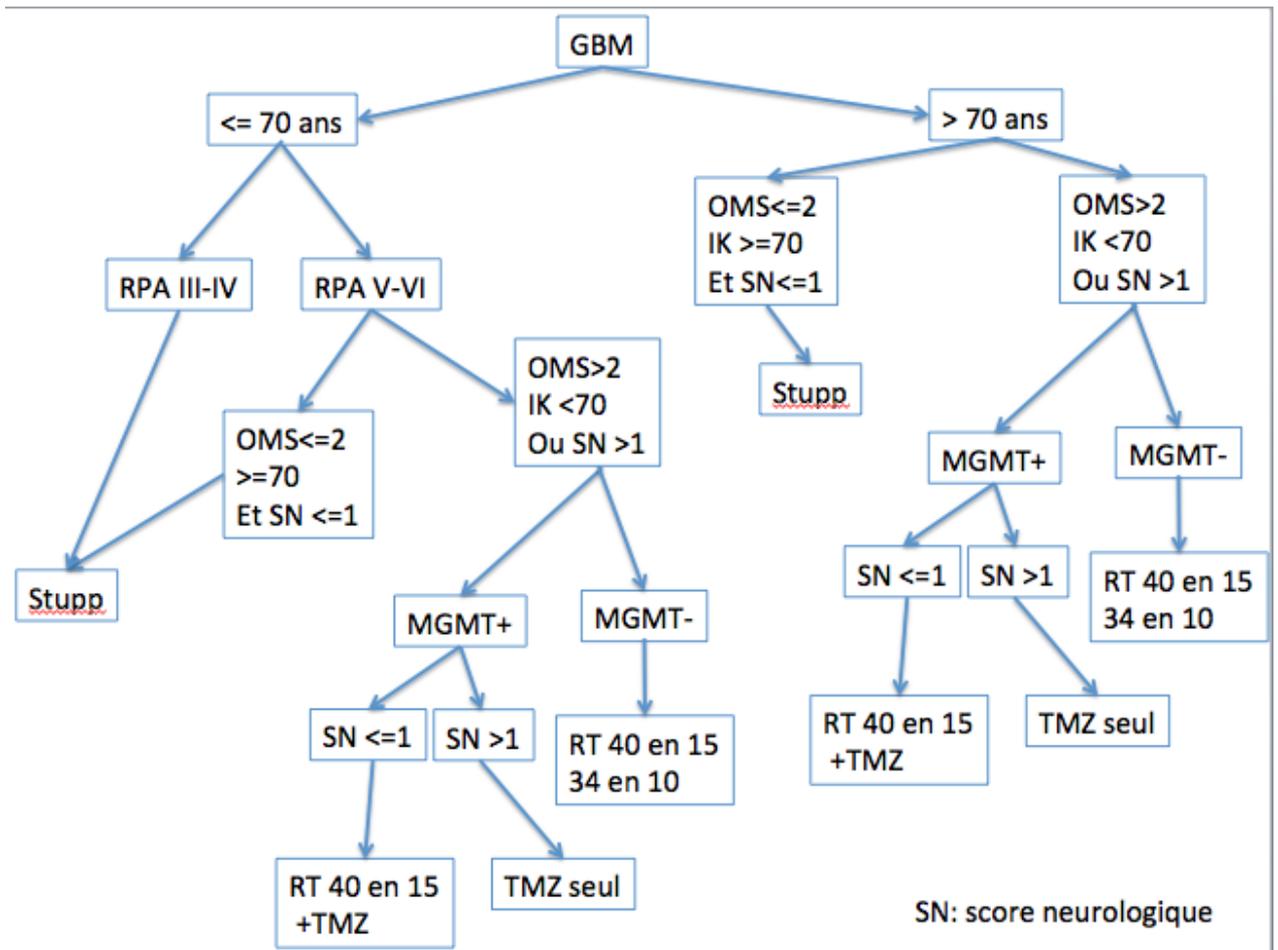
Une phase III a comparé l'ajout d'un traitement par NOVO-TTF 100A, 20h au moins sur 24, au protocole de radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par Témzolomide puis durant la seconde ligne thérapeutique après échappement. Il a été mis en évidence une amélioration significative de la médiane de survie sans progression dans le bras expérimental (7,8 vs 6,1 mois) et de la survie globale à 1 an (29,5 vs 19,1%) (p=0,01). La tolérance semble satisfaisante avec une toxicité cutanée fréquente mais de grade II, a priori, sans impact négatif sur la qualité de vie (Stupp, 2015) malgré l'alopecie systématique nécessaire pour l'application du matériel. (Niveaux de preuve A).

Surveillance

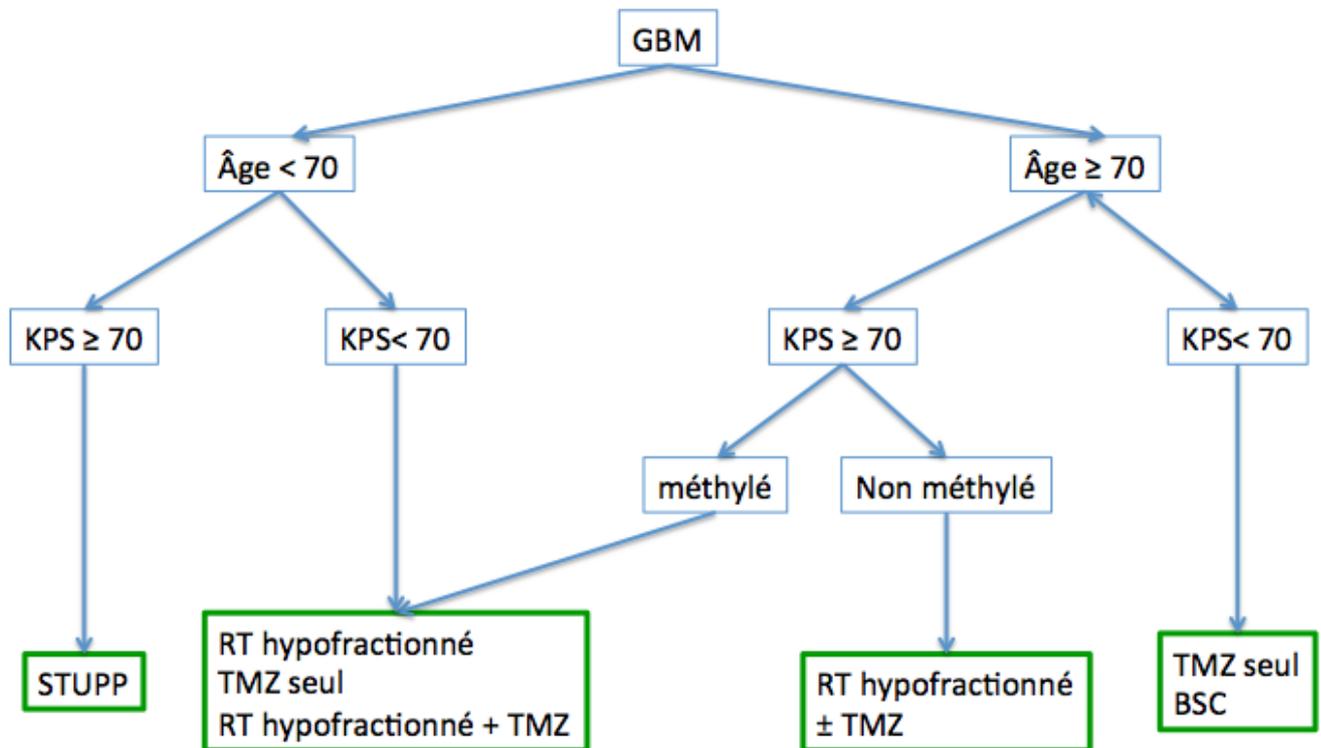
Une IRM est effectuée généralement tous les 2 à 4 mois pour évaluer l'efficacité des traitements et lors de la surveillance. Même plus espacé, le suivi ne doit jamais être interrompu après la première ligne thérapeutique ([accord expert](#)).

5.1.5 Indications thérapeutiques selon les classes RPA

- ▶ L'examen clinique, un Mini-Mental State test (MMS), le KPS et/ou le PS, et le compte rendu opératoire permettent de classer le patient dans une des classes RPA (*recursive partitioning analysis* modifiée par l'EORTC ([Mirimanoff, 2006](#)) ([Annexe 4](#))).
- ▶ **Les patients appartenant aux classes RPA III et IV** doivent être traités ([standard](#)) selon le protocole NCIC/EORTC de radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par Témzolomide ([Stupp, 2005](#)).
- ▶ Ci-dessous un diagramme de proposition de traitement en fonction des classes RPA, du performance status (PS) de l'ECOG, du score neurologique (SN selon MRC) et du statut de méthylation du promoteur de la MGMT.



- ▶ Ci-dessous un diagramme de proposition de traitement en fonction de l'âge, du performance status (KPS) et du statut de méthylation du promoteur de la MGMT.



- ▶ **La conduite à tenir est moins définie pour les patients appartenant aux classes RPA V et VI.** Une classification RPA simplifiée du RTOG a été publiée en 2011 (Li, 2011).
- ▶ Cette classification est basée sur l'âge, l'indice de Karnofsky, l'étendue de la résection tumorale et les fonctions neurologiques (annexe 2). Tous les patients ont reçu une radiothérapie à dose antitumorale. La nouvelle classification regroupe les classes V et VI qui ont la même médiane de survie globale de 7,5 mois avec une survie à 12 mois de 28%.
- ▶ Les patients appartenant à la classe RPA V-VI ne tirent qu'un bénéfice marginal mais non nul (augmentation modérée du pourcentage de longs survivants) de l'association Témzolomide + radiothérapie (Stupp, 2009). Il peut donc leur être proposé :
 - patients les plus jeunes ayant un statut général et neurologique suffisant: l'association Témzolomide + radiothérapie
 - patients âgés, selon l'état général : radiothérapie seule en fractionnement classique ou hypofractionnée ou Témzolomide seul, voire radiochimiothérapie d'après l'essai de phase III (Perry, 2017).
 - soit la mise en place de soins palliatifs sans traitement spécifique à visée oncologique.

5.1.6 Particularités des patients inopérables et radiothérapie refusée en 1^{ère} intention

- ▶ Le diagnostic anatomopathologique incluant si besoin le profil moléculaire de glioblastome doit être clairement établi.
- ▶ Le dossier doit être discuté en RCP et la radiothérapie de 1^{ère} intention refusée de façon justifiée.
- ▶ L'essai TEMAVIR a montré un bénéfice en survie sans progression à débiter par 2 cycles de Bévaccizumab et Irinotécan en néoadjuvant d'une radiochimiothérapie chez patient présentant un glioblastome inopérable RPA V (Chauffert 2011). (Niveaux de preuve B). Un essai de phase II a étudié l'association Témazolomide et Bévaccizumab chez 41 patients présentant un glioblastome inopérable ou multifocal. Le critère de jugement était la meilleure réponse au traitement avant progression avec 24,4% de réponse partielle, 68,3% de stabilité et 2,4% de progression. (Lou ,2013) (Niveaux de preuve B). Une étude chez 8 patients inopérables avec un déficit neurologique sévère au diagnostic a montré que l'association de Bévaccizumab à Témazolomide ou Fotémustine a permis la réalisation secondaire du traitement standard avec la poursuite du Bévaccizumab, initialement refusé chez l'ensemble des patients (Bihan,2012). (Niveaux de preuve C).
- ▶ Ces propositions doivent être mises en balance avec un traitement par Témazolomide seul ou une prise en charge palliative uniquement en RCP par rapport à l'état neurologique, au KPS, et aux comorbidités du patient.

5.1.7 Particularités des patients âgés

- ▶ L'incidence du glioblastome chez le sujet âgé est importante et en constante augmentation dans les pays industrialisés (Reardon, 2012). Actuellement, aux Etats Unis, les incidences du glioblastome chez les patients âgés de 65 à 74 ans et de 75 à 84 ans sont, respectivement, de 13,05 et 15,24 / 100 000 habitants / an (Ostrom, 2015). De plus dans les pays occidentaux, il a été estimé un doublement de la population des personnes âgées de plus de 65 ans entre 2010 et 2050 (Reardon, 2012). En France, une estimation du même ordre de grandeur a été publiée par l'INSEE (http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1089).
- ▶ Les principaux facteurs pronostiques cliniques sont l'indice de Karnofsky KPS, la comorbidité, l'âge, l'état neurologique en termes de déficits focaux et de troubles des fonctions supérieures, etc. (Chargari, 2012 ; Tanaka, 2013 ; Bauchet, 2014). Dans certaines études, l'indice de

Karnofsky est le facteur pronostique prépondérant notamment par rapport à l'âge (Zouaoui, 2014) (Niveaux de preuve B). La résection chirurgicale est considérée comme le facteur pronostique prépondérant dans la classification RPA (Scott, 2012) (Niveaux de preuve B). Sur le plan biologique, les récents essais cliniques chez le sujet âgé ont confirmé l'impact de la méthylation de la MGMT (Malstrom, 2012 ; Wick, 2012) (Niveaux de preuve A).

- ▶ L'évaluation oncogériatrique peut aider, et elle est de plus en plus recommandée en oncologie (Plan Cancer). L'INCa a mis sur son site une échelle simple : l'échelle ONCODAGE ou G8 (file:///clr1donnees/0100_0104/01002920/My%20Documents/Downloads/Oncodage-080113.pdf). Cependant, concernant l'évaluation gériatrique des patients atteints de glioblastomes, il n'y a pas encore de standard ni de test spécifique. D'une manière générale, le groupe de travail "the Elderly Task Force – ETF" de l'EORTC a proposé une évaluation oncogériatrique minimale basée sur 4 tests simples : 1) Charlson Comorbidity Index (CCI), 2) G8 geriatric assessment screening tool, 3) Instrumental Activities of Daily Living (IADL), et 4) Social situation. Ces quatre échelles sont disponibles en ligne (Pallis, 2011) à http://annonc.oxfordjournals.org/content/suppl/2010/11/08/mdq687.DC1/Appendix_ETF_CGA_dataset, Cf., Supplementary Data. Certaines équipes proposent d'intégrer cette évaluation gériatrique minimale, ou au moins le CCI en complément du MMS et/ou du MoCA et de le KPS dans le choix de l'indication thérapeutique (option) (Balducci, 2012 ; Bauchet, 2014 ; Fiorentino, 2015 ; Ening, 2015).
- ▶ La chirurgie peut être proposée aux patients âgés après discussion en RCP et après une évaluation gériatrique à encourager (Bauchet, 2014 ; Burton 2015). Des facteurs pronostiques défavorables en préopératoire peuvent inciter à l'abstention chirurgicale : indice de Karnofsky KPS < 60-70% (variable selon les équipes), BPCO, déficit moteur, trouble phasique, déficit cognitif, tumeur de plus de 4 cm (Chaichana, 2011). Cependant, si l'état neurologique est le fait d'une tumeur volumineuse et/ou d'un œdème important, et que le patient peut s'améliorer après une chirurgie, d'autant plus qu'il existe une amélioration après la mise en route du traitement par corticoïde, celle-ci doit être proposée.
- ▶ L'intérêt propre de la résection chirurgicale par rapport à la biopsie fait l'objet d'une étude randomisée en cours soutenue par un PHRC (Etude de phase III évaluant l'efficacité de la chirurgie dans le traitement des gliomes malins supratentoriels pour les sujets de 70 ans et plus). Les études rétrospectives plaident pour un gain important en survie pour les patients pouvant bénéficier d'une exérèse (Chalchana 2011 ; Ewelt 2011 ; Scott, 2012 ; Tanaka, 2013 ;

Zouaoui, 2014). De plus, certaines études montrent qu'il y a plus de complications chez les patients ayant eu une biopsie versus chez les patients ayant eu une exérèse (Tanaka, 2013).

- ▶ En complément de la chirurgie ou de la biopsie, il peut être proposé pour les patients de plus de 70 ans, selon leur état général et neurologique différentes options. Différents protocoles thérapeutiques médicamenteux ont été proposés (Reardon, 2012 ; Holdhoff, 2013 ; Bauchet, 2014 ; Chamberlain, 2015 ; Jordan, 2015 ; Zarnett 2015). Mais aucun n'a été retenu comme formel. (Niveaux de preuve A).
- ▶ La radiothérapie chez les patients âgés a été largement évaluée, radiothérapie classique seule avec une dose totale de 50 Gy comparée aux soins palliatifs (Keime-Guibert 2007), RT classique seule versus hypofractionnée seule (Roa 2004), hypofractionnée seule et Témzolomide seul (Malstrom 2012), RT très courte vs RT hypofractionnée (Roa, 2015), RT classique seule versus Témzolomide dose-dense (Wick, 2012), RT hypofractionnée seule vs RT hypofractionnée plus Témzolomide (Perry, 2017). (Niveaux de preuve A).
- ▶ Concernant le rôle de la méthylation de la MGMT chez la personne âgée, il n'y a pas de données qui puissent conclure à une action différente de celle des patients non âgés. L'essai NOA-08 comparait la radiothérapie seule au TMZ administré selon un protocole intensifié ; l'étude a montré qu'en terme de survie sans progression (mais non de survie globale) les patients ayant une tumeur dont le promoteur de la MGMT était méthylé tiraient bénéfice du Témzolomide, alors que ceux dont le promoteur était non méthylé répondaient mieux à la radiothérapie qu'à Témzolomide seul (Wick, 2012). Dans l'étude NORDIC, il y avait une tendance (non significative) à un bénéfice en terme de survie globale chez les patients ayant un promoteur de la MGMT méthylé traités par Témzolomide (vs radiothérapie) par contre chez les patients dont le promoteur était non méthylé la survie était similaire que les patients soient traités par radiothérapie ou Témzolomide seul (Malstrom 2012). (Niveaux de preuve A).

Les options thérapeutiques après l'acte chirurgical sont :

- ▶ Pour les patients âgés sélectionnés, en bon état général et neurocognitif, avec comorbidité limitée :
 - soit **le schéma standard de radiochimiothérapie concomitante et adjuvante** par Témzolomide
 - Une alternative est de **contracter la radiothérapie** (40 Gy en 15 fractions) avec le **Témzolomide** concomitant et adjuvant (Perry, 2017 ; Minniti, 2012). Note : dans ce protocole, en l'absence de progression, le Témzolomide adjuvant (5 jours sur 28) est proposé pour 12 cycles. (Niveaux de preuve A).

- ▶ Pour les autres patients avec
 - ▶ KPS \geq 70% et promoteur de la MGMT méthylé
 - **Témozolomide seul**
 - Protocole NORDIC : 150-200 mg/m²/j 5 jours consécutifs par mois (Malstrom 2012),
 - Protocole NOA-09 : 100 mg/m² J1 à J7, une semaine sur 2 (Wick, 2012).

(Niveaux de preuve A).
 - ▶ KPS \geq 70% et promoteur de la MGMT non méthylé
 - **Une radiothérapie seule :**
 - soit 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy qui se révèle plus efficace que les soins palliatifs (Keime-Guibert, 2007)
 - soit 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy ce qui paraît équivalent en termes de résultat à 60 Gy en 30 fractions (Roa, 2004),
 - soit 34 Gy en 10 fractions de 3,4 Gy qui semble donner de meilleur résultat que 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy (Malstrom 2012),
 - discuter une radiothérapie hypofractionnée associée à une chimiothérapie par Témzolomide avec une tendance non significative à un bénéfice en survie globale (p=0,055) (Perry, 2017).

(Niveaux de preuve A).
 - ▶ KPS < 70 % :
 - l'étude TAG a évalué en phase II une chimiothérapie par Témzolomide dans le traitement des gliomes malins supratentoriels des sujets de 70 ans et plus, présentant un état fonctionnel altéré avec IK <70% (Gállego Pérez-Larraya, 2011). La tolérance a été satisfaisante ; une amélioration des symptômes a été observée chez 33 % des patients. La survie semble prolongée par rapport à une série historique utilisant les seuls soins palliatifs.
 - **Témzolomide seul** à raison de 150-200 mg/m²/j 5 jours consécutifs par mois (Gállego Pérez-Larraya, 2011)
 - **Soins palliatifs**

(Niveaux de preuve B).

Différents arbres décisionnels ont été récemment publiés (Holdhoff, 2013 ; Arvold, 2014 ; Bauchet, 2014 ; Jordan, 2015). Ils ne sont cependant pas tous concordants. (Niveaux de preuve C).

Traitement de première ligne

Standard : chirurgie puis radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par Témzolomide

Option : biopsie puis radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par Témzolomide

Chirurgie et radio-chimiothérapie et Novo-TTF 100A

Sujet âgé :

Standard : si très bon état général : chirurgie et radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par Témzolomide (plus ou moins radiothérapie hypofractionnée)

Option : en fonction du statut de la MGMT et état général correct

Méthylé: chirurgie /biopsie si chirurgie récusée et Témzolomide

Non méthylé ou inconnu : chirurgie/biopsie si chirurgie récusée et radiothérapie

5.2 Traitement des récurrences

5.2.1 La récurrence (progression tumorale vraie)

- ▶ **La récurrence** (progression tumorale vraie) doit être différenciée d'une **pseudo-progression (PP)** qui survient de 1 à 12 semaines après une radiochimiothérapie avec Témzolomide (de 10% à 30 % de pseudo-progression selon les séries). La pseudo-progression serait associée à un pronostic plus favorable (Taal, 2008; Sanghera, 2010). (Niveaux de preuve B). En cas de doute, une imagerie spécifique peut être faite (cf supra).
- ▶ Compte tenu de la difficulté du diagnostic différentiel entre progression réelle et pseudo-progression, il n'est pas recommandé d'inclure dans des essais thérapeutiques portant sur la récurrence les patients dans les 12 semaines qui suivent la fin de la radiothérapie chez qui le diagnostic de pseudo-progression est possible (Wen, 2010). (Niveaux de preuve B).
- ▶ **Il n'existe actuellement aucun standard, ni consensus de traitement pour la récurrence (ou progression) d'un glioblastome** (Hundsberger, 2016). (Niveaux de preuve A).
- ▶ **La stratégie thérapeutique** devant une récurrence doit être discutée de façon multidisciplinaire en RCP.

5.2.2 Reprise neurochirurgicale

- ▶ **Une reprise neurochirurgicale** doit être discutée en RCP devant toute récurrence de glioblastome. Une nouvelle chirurgie d'exérèse est bénéfique chez des patients sélectionnés (Chaichana, 2013 ; Bauchet, 2015). (Niveaux de preuve B).
- ▶ il n'y a actuellement pas de consensus précis sur l'ensemble des critères cliniques et anatomiques d'opérabilité. Un essai randomisé prenant en compte les critères d'opérabilité et les facteurs pronostiques connus, et/ou une étude en population avec scores de propension serait nécessaire pour comparer l'impact sur la survie et sur la qualité de vie de la reprise chirurgicale versus du traitement médical exclusif.
- ▶ Les facteurs pronostiques favorables pour une nouvelle exérèse sont : un KPS > ou = 70 %, le jeune âge, un délai long entre la première intervention et la récurrence, le non envahissement de l'épendyme, le non envahissement des zones dites fonctionnelles, absence de localisation multifocale et/ou bilatérale, le volume tumoral réduit (Barker, 1998 ; Park, 2010 ; Lonjon, 2010 ; Chaichana, 2013 ; Park, 2013). (Niveaux de preuve B).
- ▶ En dehors d'une hypertension intracrânienne, et/ou d'un effet de masse important, un seuil de résection de 80%, tout en préservant les fonctions, est considérée comme un facteur augmentant significativement la survie (Oppenlander, 2014). (Niveaux de preuve C).
- ▶ En cas d'opérabilité de la récurrence, la stratégie chirurgicale permet de discuter une chimiothérapie locale par GLIADEL® avec extemporané éliminant une radionécrose (Pallud, 2015). (Niveaux de preuve C).
- ▶ Dans les récurrences majoritairement kystiques, à l'origine d'une HTIC, non accessibles à une reprise chirurgicale, peuvent être discutés en RCP, à titre palliatif:

- une ponction-aspiration stéréotaxique
 - au besoin ponction assortie de l'insertion intra-kystique d'un cathéter connecté à un réservoir d'Ommaya ou Rickham permettant des aspirations répétées. (Srikandarajah, 2014).
- ▶ L'intérêt d'une biopsie en conditions stéréotaxiques peut parfois se discuter :
- lors d'un doute sur une récurrence avant la mise en place d'un traitement de deuxième ligne.
 - lors d'essai clinique de deuxième ligne ou ultérieur nécessitant une analyse biologique dans le cadre d'une thérapie ciblée, ou d'un nouveau traitement nécessitant cette analyse (avis d'expert).

5.2.3 L'insertion d'implants de carmustine à la récurrence

- ▶ **L'insertion d'implants de carmustine** (GLIADEL®) est inscrite dans l'AMM en seconde ligne. Dans une étude randomisée portant sur 222 patients atteints de gliome de haut grade, ayant bénéficié d'une réintervention, la survie médiane a été significativement plus longue pour les patients traités par le polymère chargé de carmustine (31 semaines) que pour les patients recevant le polymère chargé de placebo (23 semaines) (Brem, 1995). La tolérance était identique dans les deux groupes. Le bénéfice semblait plus profiter aux patients atteints d'un astrocytome anaplasique qu'aux patients qui avaient développé un glioblastome. Mais, parmi les patients atteints de glioblastome, la survie à 6 mois chez les patients traités avec des implants de carmustine était de 50% plus grande que chez ceux traités avec le placebo (mortalité = 32 de 72 [44%] vs 47 de 73 [64%], $p = 0,02$). Néanmoins, le bénéfice du GLIADEL® en récurrence n'est pas retenu par la méta-analyse Cochrane (Hart, 2011). Cependant, des études récentes (Pallud, 2015 ; Bauchet, 2015) plaident pour un avantage en survie de l'utilisation des implants de carmustine lorsqu'une exérèse complète voir subtotale est réalisable à la récurrence. Aucune analyse de la qualité de vie n'a été réalisée (Niveaux de preuve C).
- ▶ Il n'y a pas d'analyse comparative précise des effets secondaires des chimiothérapies par voie générale de deuxième ligne (CCNU, Bévacicumab, etc.) versus l'implantation d'implants de Carmustine en per opératoire à la récurrence, seule, et/ou associée à une chimiothérapie par voie générale de deuxième ligne.
- ▶ L'analyse des effets secondaires de l'association GLIADEL® et chimiothérapie systémique reste rare et peu documentée. La surveillance des patients ayant ces implants et une chimiothérapie par voie générale doit être attentive.
- ▶ La décision d'implantation et celle d'un traitement systémique adjuvant sont à prendre de façon pluridisciplinaire en RCP.

5.2.4 Ré-irradiation

- ▶ **Une ré-irradiation** peut être discutée en tenant compte de la dose déjà délivrée et de l'intervalle depuis la première irradiation (Noël, 2004).
- ▶ En conditions stéréotaxiques (Noel 2004, Combs, 2005; Patel, 2009 ; Fogh 2010). L'apport de la ré-irradiation par rapport à la prise en charge médicale exclusive mériterait d'être évalué par une étude randomisée. Les aspects techniques de la réirradiation devraient faire l'objet d'une recherche de consensus avant cette étude (Niveaux de preuve B).
 - L'association au bévacizumab est faisable avec la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (Anatoni, 2016; Cuneo 2012, Gutin 2009 ; Combs, 2013 ; Niyazi, 2012). Cette association a fait l'objet d'un essai prospectif de phase II, démontrant la bonne tolérance du traitement (Cabrera 2013) (Niveaux de preuve B).
- ▶ En radiothérapie conformationnelle 3D avec ou sans modulation d'intensité, en fractionnement classique si la distance par rapport au site antérieur irradié le permet et si l'on suspecte une deuxième localisation plus qu'une récurrence en site déjà traité (accord d'expert).

5.2.5 Chimiothérapie et traitements ciblés de 2^{ème} ligne.

- ▶ Pour les patients éligibles, l'inclusion dans les essais thérapeutiques est souhaitable. Les patients porteurs de tumeurs cérébrales peuvent participer aux essais de phase I (Wen, 2011).
- ▶ **Hors essais et si l'état général et le statut neurologique le permettent, on peut proposer un traitement de seconde ligne pour lequel il n'y a pas de standard** (Seysthal 2016). (Niveaux de preuve A).

Reprise du Témzolomide

- ▶ S'il y a eu un intervalle libre entre l'arrêt du schéma adjuvant et la récurrence :
 - **soit à dose standard** = 150 à C1 puis 200 mg/m²/j x 5 jours toutes les 4 semaines (Yung, 2000, Brada 2010).
 - **soit sous forme métronomique.** Différents schémas ont été proposés dans le but de saturer la MGMT et de limiter ainsi la résistance au Témzolomide (Neyns, 2008). Une autre hypothèse est qu'une faible dose et en continu le Témzolomide pourrait limiter la formation de cellules endothéliales et l'up-régulation de la transpontein 1 au un effet anti-angiogénique.
 - De multiples schémas ont été proposés avec des taux de survie sans progression à 6 mois variant de 19 à environ 60 % (Easaw, 2011) :
 - Témzolomide : 75-100 mg/m²/jour en semi-continu 21 jours sur 28. Le premier cycle doit être donné à 75 mg/m²/jour pendant 21 jours avec NFS hebdomadaires pour tester la tolérance hématologique.

- Témzolomide = 150 mg/m²/jour de J1 à J7 et de J15 à J21. Reprise à J28 (Wick, 2007).
- Témzolomide continu : 50 mg/m²/jour (Perry, 2010).

(Niveaux de preuve B).

Bélustine

- ▶ Nitroso-urée en monothérapie per os : 100-130 mg/m² à J1 (Wick JCO 2010); une prise orale toutes les 6 semaines. Le taux de réponse est faible (varie de 5 à 15 %).
- ▶ La toxicité hématologique cumulative est marquée, notamment sur les plaquettes. Une toxicité pulmonaire est redoutée à type de fibrose surtout après une dose cumulative de 1100 mg/m², mais parfois elle apparaît dès 600 mg. Une épreuve fonctionnelle respiratoire peut être réalisée en cas de doute. Cette toxicité peut apparaître 6 mois ou plus après le début du traitement.

(Niveaux de preuve B).

Carmustine IV (BCNU, BICNU®)

- ▶ soit 30 mg/m²/j x 3 jours toutes les 6 semaines (schéma adopté dans les études de l'EORTC, Van Den Bent). Le taux de réponse et l'impact sur la survie de cette nitroso-urée injectable sont les mêmes que ceux de la Bélustine,
- ▶ Chez les sujets prétraités (Témzolomide, autre chimiothérapie), la posologie doit être réduite à 150 mg/m².
- ▶ Une surveillance attentive de la fonction respiratoire est nécessaire compte tenu du risque de fibrose pulmonaire ; il ne faut pas dépasser une dose cumulée de 1200 mg/m².

(Niveaux de preuve B).

Fotémustine IV (MUPHORAN®)

- ▶ Cette autre nitroso-urée injectable possède une AMM pour les tumeurs cérébrales. Elle a une toxicité hématologique comme les autres nitroso-urées. Elle peut être utilisée selon le schéma de l'AMM : 100 mg/m² à J1, J7 et J14 puis repos thérapeutique de 4-5 semaines puis entretien par 100 mg/m² toutes les 3 semaines.
- ▶ Addeo et al ont proposé un autre schéma : Fotémustine, 80 mg/m² toutes les 2 semaines pendant 5 fois puis toutes les 4 semaines (Addeo, 2011).

- ▶ Le taux de réponse objective (non RANO) variait de 7 % à 25%, les taux de survie sans progression à 6 mois de 20% à 60% les médianes de survie globale de 6 à 11 mois (Brandes, 2009 ; Addeo, 2011 ; fabrini 2009).

(Niveaux de preuve B).

Carboplatine

- ▶ La posologie du Carboplatine se calcule selon l'aire sous la courbe ou AUC souvent égal à 5 ou 6 toutes les 4 semaines, il est utilisé seul par certaines équipes en monothérapie. Un taux de réponse objectif de 24%, avec une médiane de survie sans progression et globale, respectivement de 3,1 mois et 6,1 mois (Kaloshi Tumori 2015).

(Niveaux de preuve B).

Carboplatine + étoposide

- ▶ Cette association conduit à taux de réponse de 20 à 30 % pour des gliomes de haut grade récidivants (Jeremic 1992 ; Watanabe 2002 ; Franceschi, 2004) mais son impact sur les taux de survie sans progression et de survie globale n'est pas démontré.

(Niveaux de preuve B).

Bévacizumab (AVASTIN®)

- ▶ Anticorps monoclonal humanisé cible le VEGF circulant.
- ▶ Plusieurs essais de phase II ont étudié la réponse du Bévacizumab seul ou comparé à son association avec différentes chimiothérapies (Seystahl 2016). (Niveaux de preuve B).
- ▶ Bévacizumab seul
 - Neuf essais ont étudié le Bévacizumab seul soit dans un bras unique soit dans un des bras d'une randomisation. Les taux de réponse objectif variaient de 6 à 38 %, les taux de survie sans progression à 6 mois variaient de 18 à 43 %, conduisant à des médianes variant de 2,8 à 4,2 mois et des médianes de survie globale comprises entre 7 et 10,5 mois (Seystahl 2016). (Niveaux de preuve B).
- ▶ Bévacizumab et CPT-11 – Irinotécan
 - C'est la molécule qui a été le plus souvent associé au Bévacizumab. Globalement la combinaison des deux traitements donne des taux de réponses objectifs variait de 25 à 61%, les taux de survie sans progression à 6 mois variaient 28 à 50,3% avec des médianes de survie sans progression variant de 3,7 à 5,9 mois, et celles

de survie globale qui variaient de 6,7 à 9,7 mois (Seystahl 2016). (Niveaux de preuve B).

- La phase 2 randomisée de Friedman et al comparant Bévacicumab et CPT-11 versus Bévacicumab avait trouvé un avantage à l'association en termes de réponse objective, de survie sans progression à 6 mois, de médiane de survie sans progression mais pas en en médiane de survie globale (Friedman 2009). (Niveaux de preuve B).
 - Une méta-analyse a montré chez 297 patients traités par l'association de Bévacicumab et Irinotécan, une meilleure survie sans progression à 6 mois (48,3% versus 38,8% p=0,046), un meilleur taux de réponse (45,8% versus 33,9% p=0,013) que chez 183 patients traités par Bévacicumab en monothérapie pour un GBM récidivant mais sans bénéfice statistiquement significatif sur la survie globale médiane (8,9 versus 8,6 mois) (Zhang G, 2012). (Niveaux de preuve A).
- ▶ Le **Bévacicumab a été enregistré par la FDA** aux Etats Unis sur la base de deux essais de phase II (Friedman et al., 2009; Kreisl et al.,2009a), mais **pas par l'Agence Européenne du Médicament** en raison du manque de preuve directe d'augmentation de la survie et du fait de l'absence de comparaison avec un bras sans Bévacicumab.
- ▶ Bévacicumab et nitroso-urée
- L'association de Témzolomide selon plusieurs posologies différentes (50 mg/m², et 150 mg/m² 7 jours sur 14) et bévacicumab montrent de 28 à 41% de réponses objectives, une survie sans progression à 6 mois de 7 à 22 %, une médiane de PFS de 2,4 à 4,2 mois et médiane de survie globale à 3,6 à 8,5 mois (Desjardin, 2012, Verhoeff, 2010, Sepulveda, 2015). (Niveaux de preuve B).

Le Bévacicumab a été comparé seul avec une chimiothérapie que dans un seul essai de phase II (BELOB). Ainsi le Bévacicumab a été comparé à la Lomustine et à la combinaison des deux traitements. Les taux de survie globale à 9 mois étaient respectivement 38% (95% CI 25-51) dans le groupe Bévacicumab, 43% (95% CI 29-57) dans le groupe Lomustine, 59% (43-72) et 63% (49-75) dans le groupe Bévacicumab et Lomustine combiné. Afin d'avoir une tolérance acceptable, la posologie de la Lomustine avait dû être abaissée dans le groupe combiné (Taal 2014). Un autre essai de phase II a comparé la Lomustine + Bevacizumab au Bévacicumab seul, l'association montre une tendance à un bénéfice en survie sans progression chez les patients en première rechute (4.96 mois, IC95% [4,17-13,44] vs 3,22 mois IC95% [2,5-6,01], p = 0.08) (Weathers, 2016). (Niveaux de preuve B).

- Un essai de phase II associant Fotémustine rapportait des résultats comparables à l'association Lomustine Bévacicumab, mais avec une toxicité induisant une discontinuité du traitement (Soffietti 2014). Une étude non comparative de phase II, AVAREG a inclus des patients traités lors de la récurrence par Fotémustine ou Bévacicumab. Les taux de survie sans progression et globale à 6 mois étaient supérieures avec la Fotémustine de même que la médiane de survie globale (Brandes 2016).
(Niveaux de preuve B).
- Globalement la combinaison de Bévacicumab et nitrosourée donne des taux de réponses objectifs de 34 à 52%, les médianes de survie sans progression variaient de 4,2 à 11 mois, et celles de survie globale variaient de 9,1 à 13,1 mois (Seystahl 2016).
(Niveaux de preuve B).
- Finalement, l'essai de phase III de l'EORTC 26101, qui a randomisé 437 patients dans 2 bras : lomustine seule à lomustine et bevacizumab. Il a démontré une amélioration de la survie sans progression 4,17 versus 1,54 mois (HR 0,49 95%IC [0,39-0,61] p <0,001) mais pas de la survie globale (9,1 vs 8,6 mois p=0,65) avec l'association des deux molécules (Wick 2017). Cependant un cross-over a été réalisé avec du Bévacicumab chez 35,5% des patients du bras Lomustine seule et seulement 19% des patients ont poursuivi le bévacizumab dans le bras association. Cette différence pourrait expliquer en partie l'absence de bénéfice en survie globale contrairement à la PFS. De plus, on note que 8,8% des patients n'avaient pas de progression à 1 an dans le bras association versus 1,9% dans le bras Lomustine seule. Et il y a eu également un nombre médian de cycle plus important dans le bras association 3 versus 1 dans le bras Lomustine seule, les patients ont ainsi bénéficié plus vite d'un traitement de 2^{ème} ligne dans le bras Lomustine seule versus le bras d'association Lomustine Bévacicumab. L'étude ancillaire de qualité de vie n'a pas été rapportée (Wick ASCO 2015).
(Niveaux de preuve B).

▶ Bévacicumab et Carboplatine

- Le Carboplatine comparé au Bévacicumab donne des résultats de réponse, survies sans récurrence et globale inférieure (Kaloshi Tumori, 2015).
- Associé au Bévacicumab, il est plus toxique que le Bévacicumab seul sans améliorer significativement les survies sans progression et globale. Les médianes de survie du bras Bévacicumab seul étaient cependant plus faibles que celles classiquement rapportées (Field 2015).
(Niveaux de preuve B).

► **En conclusion de l'ensemble de ces données :**

- Il n'y a pas d'évidence de prolongation prouvée de la survie globale avec l'utilisation du Bévacicumab
- Il y a un avantage en terme de taux de survie sans progression que ce traitement soit utilisé seul ou en combinaison avec des chimiothérapies
- Il n'y a, à l'heure actuelle, pas de bénéfice démontré sur la survie globale à utiliser une combinaison Bévacicumab + chimiothérapie vs chimiothérapie seule voire Bévacicumab seul. Seule l'association à la Lomustine a été évaluée de manière prospective dans un essai de phase III et pourrait être considérée comme le traitement de référence des récives précoces. Sinon l'utilisation de Bévacicumab seul est l'option la plus optimale en termes de bénéfice/risque.
- Le Bévacicumab est la substance qui a le plus haut taux de réponses objectives dans l'ensemble des essais publiés. Cependant, cette évaluation est difficile et n'a pas toujours été effectuée selon les mêmes critères en fonction des études, d'autant plus que ce traitement semble agir en grande partie sur l'œdème.
- Il en découle que le Bévacicumab ne devrait pas être prescrit systématiquement à la récive. Il peut toutefois être intéressant dans certaines situations particulières (grosse lésion symptomatique, important œdème) car il présente un effet anti-oedémateux certain sans les conséquences des corticoïdes. Mais ceci n'a pas été évalué de façon prospective en récive. Cependant dans l'essai AVAglio, l'utilisation du Bévacicumab apportait une épargne en corticoïdes (Chinot,2015).
- Sur le plan de l'utilisation du Bévacicumab, ces conclusions sont en accord celle précédemment utilisé dans le référentiel européen et américain (Weller 2014, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp).
- L'identification d'une population spécifique très sensible au bévacizumab est en cours de validation (profil génétique, MMP... (Tabouret, 2015).
- Cependant, dans l'essai CHECKMATE 143 de phase II comparant Bévacicumab à Nivolumab dans les glioblastomes en récive, présenté par Reardon au congrès WFNOS en 2017, montre une absence de différence de survie globale. Le traitement par Bévacicumab reste le standard en récive aux Etats-Unis.
- Par conséquent, la prescription de bévacizumab doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), en cas d'absence d'alternative thérapeutique, en l'argumentant dans le dossier du patient, en se basant sur le référentiel. Le rapport bénéfice/risque doit être régulièrement évalué et la poursuite du traitement discutée en RCP et avec le patient et ses proches. De là, le médecin oncologue référent du patient jugera de la durée la plus pertinente du traitement.

► **Sur le plan de la prescription : Cf. recommandations pour l'administration des thérapies systémiques en neuro-oncologie adulte (ANOCEF 2016).**

- 10 mg/kg en IV sur 90 minutes lors de la 1^{ère} injection, 60 minutes lors de la 2^{ème} injection et 30 minutes à partir de la 3^{ème} injection en cas de bonne tolérance, tous les 15 jours.
- Le Bévacicumab est généralement bien toléré. Une hémorragie intratumorale est la complication la plus redoutée (environ 3 %); la survenue de thromboses veineuses, avec ou sans embolie pulmonaire, est fréquente (10 %) mais il n'est pas certain que celle-ci soit liée à la molécule et donc n'empêche pas la poursuite du Bévacicumab associé à une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire à dose curative. La leuco-encéphalopathie postérieure est rare (< 1 %) et de diagnostic difficile dans le contexte de tumeur cérébrale. Les épistaxis sont fréquentes et généralement bénignes. Une hypertension artérielle (30 %) doit être dépistée et traitée. La recherche d'une protéinurie par bandelette urinaire est systématique avant chaque cure. L'administration d'AVASTIN® peut être poursuivie tant que la protéinurie ne dépasse pas 2 g/jour. Les hémorragies digestives peuvent être gravissimes et les accidents ischémiques doivent entraîner l'arrêt du traitement.

▶ **L'évaluation de la réponse au bévacizumab :**

- radiologiquement, elle est difficile car les réponses cliniques et en imagerie ne sont pas systématiquement corrélées. L'imagerie sous-estime l'infiltration tumorale qui n'est pas le siège d'une néoangiogenèse. L'évaluation de la réponse globale doit être faite selon les critères cliniques ([annexe 2](#)) et l'IRM. Les critères RECIST et RANO ([annexe 3](#)) sont convergents à condition d'inclure la mesure du signal T2FLAIR ([Gállego Pérez-Larraya, 2012](#)).
- cliniquement, des mécanismes atypiques d'échappement thérapeutique et de rebond à l'arrêt du traitement par Bévacicumab ont été décrits dans des études cliniques ([Zuniaga, 2010](#)) sans que ces phénomènes ne soient clairement compris sur le plan physiopathologique ni que l'on soit certain qui soit l'apanage du Bévacicumab.

5.3 Champs électriques alternés

- ▶ Pas de différence entre l'utilisation du TTFields et la chimiothérapie chez les patients avec une maladie avancée au-delà de la 1^{ère} ligne de traitement en récurrence. Cette approche ne peut donc pas être conseillée en récurrence.
(Niveaux de preuve A).

5.4 Traitements symptomatiques

- ▶ Se reporter aux Référentiels AFSOS : <http://www.afsos.org/> :

- Neuro-oncologie et épilepsie
- Hypertension intracrânienne et déficit neurologique central
- Confusion mentale en cancérologie
- Rééducation en neuro-oncologie

Traitement de la récurrence :

- Standard : il n'y a pas de traitement standard.
- Option :
 - Chirurgie
 - Ré-irradiation
 - Traitement médical : nitrosourée, platine,
Bévacizumab seul ou associé à une chimiothérapie

■ - ESSAIS CLINIQUES

cf site de l'ANOCEF www.anocef.org/...

■ 7- BIBLIOGRAPHIE

- ▶ Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, Montella L, et al. A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011;102(3):417-24.
- ▶ Antoni D, Jastaniah Z, Haoming QC, Gaultier C, Ahle G, Couchot J, Atlani D, Schott R, Clavier JB, Srour R, Chaussemy D, Noël G. Patterns of relapse in patients with high grade glioma receiving combined treatments including stereotactic re-irradiation for a first relapse. *Cancer Radiother.* 2016 Jun;20(4):282-91.
- ▶ Arold ND, Reardon DA. Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. *Clin Interv Aging.* 2014 Feb 21;9:357-67.
- ▶ Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. Epidemiology of glioblastoma. *Neurochirurgie* 2010;56(6): 433-40.
- ▶ Balducci M, Fiorentino A, De Bonis P, Chiesa S, et al. Impact of age and co-morbidities in patients with newly diagnosed glioblastoma: a pooled data analysis of three prospective mono-institutional phase II studies. *Med Oncol.* 2012 Dec;29(5):3478-83.
- ▶ Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH, Malec MK, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 1998 Apr;42(4):709-20; discussion 720-3.
- ▶ Bauchet L, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, Rigau V, et al. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro Oncol.* 2010 Jul;12(7):725-35.
- ▶ Bauchet L, Zouaoui S, Darlix A, Menjot de Champfleury N, et al. Assessment and treatment relevance in elderly glioblastoma patients. *Neuro Oncol.* 2014 Nov;16(11):1459-68.
- ▶ Bauchet L, Zouaoui S, Darlix A, Rigau V, et al. Patterns of care for 1,602 patients with newly diagnosed glioblastoma (ASCO 2015). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e13005).
- ▶ Beauchesne P, G. Faure, G. Noel, T. Schmitt, et al. Concurrent, 3-times daily ultrafractionated radiation therapy and temozolomide for newly inoperable glioblastoma: TEMOFAC a phase II trial (ASCO 2011). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 2073).
- ▶ Beauchesne P, Quillien V, Faure G, Bernier V, Noel G, Quetin P, Gorlia T, Carnin C, Pedoux R. A concurrent ultra-fractionated radiation therapy and temozolomide treatment; a promising therapy for newly diagnosed, inoperable glioblastoma. *Int J Cancer.* 2015
- ▶ Berg JL, Durant J, Banks SJ, Miller JB. Estimate of premorbid ability in a neurodegenerative disease clinic population: comparing the Test of Premorbid Functioning and the Wide Range Achievement Test, 4th Edition. *Clin Neuropsychol* 2016, 30(4): 547-57.
- ▶ Bielle F, Figarella-branger D, Mokhtari K. Gliomes diffus de l'adulte. Correspondance en Oncotheranostic 2016 (sous presse).

- ▶ Bihan C, Foscolo S, Boone M, Blonski M, Coutte A, Darlix A, Beauchesne P, Lefranc M, Lorgis V, Taillandier L, Chauffert B. Upfront Bevacizumab and Temozolomide or Fotemustine before Radiotherapy for Patients with Glioblastoma and Severe Neurological Impairment at Diagnosis. Case Rep Oncol. 2012 Sep;5(3):530-6.

- ▶ 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. 1991 ; 64(4):769-74.

- ▶ Blumenthal DT, Won M, Mehta MP, Curran WJ, Souhami L, Michalski JM, Rogers CL, Corn BW. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):733-9.

- ▶ Bock HC, Puchner MJ, Lohmann F, Schütze M, et al. First-line treatment of malignant glioma with carmustine implants followed by concomitant radiochemotherapy: a multicenter experience. Neurosurg Rev. 2010;33:441-9.

- ▶ Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, Erridge S, Saran F, Gattamaneni R, Hopkins K, Beall S, Collins VP, Lee SM. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. J Clin Oncol. 2010 Oct 20;28(30):4601-8.

- ▶ Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, et al. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). Cancer Chemother Pharmacol. 2009;64(4):769-75.

- ▶ Brandes AA, Finocchiaro G, Zagonel V, Reni M, Caserta C, Fabi A, Clavarezza M, Maiello E, Eoli M, Lombardi G, Monteforte M, Proietti E, Agati R, Eusebi V, Franceschi E. AVAREG: a phase 2, randomized, noncomparative study of fotemustine or bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma. Neuro Oncol. 2016 Mar 6. pii: now035.

- ▶ Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. N Engl J Med. 2015 ;372:2481-98.

- ▶ Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. Lancet. 1995;345(8956):1008-12.

- ▶ Burton E, Ugiliweneza B, Woo S, Skirboll S, Boaky M. A Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare data analysis of elderly patients with glioblastoma multiforme: Treatment patterns, outcomes and cost. Mol Clin Oncol. 2015 Sep;3(5):971-978.

- ▶ Cabrera AR, Cuneo KC, Desjardins A, Sampson JH, McSherry F, Herndon JE, 2nd, et al. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: a prospective trial. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;86(5):873-9.

- ▶ Chaichana K, Chaichana KK, Olivi A, Weingart J et al. Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. J Neurosurg 114:587-594, 2011(a).

- ▶ Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, Raza SM, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2014 Jan;16(1):113-22.
- ▶ Chaichana KL, Cabrera-Aldana EE, Jusue-Torres I, Wijesekera O, Olivi A, Rahman M, Quinones-Hinojosa A. When gross total resection of a glioblastoma is possible, how much resection should be achieved? *World Neurosurg.* 2014;82(1-2):e257-65.
- ▶ Chaichana KL, Zaidi H, Pendleton C, McGirt MJ, et al. The efficacy of carmustine wafers for older patients with glioblastoma multiforme: prolonging survival. *Neurol Res.* 2011;33:759-64 (b).
- ▶ Chaichana KL, Garzon-Muvdi T, Parker S, et al. Supratentorial glioblastoma multiforme: the role of surgical resection versus biopsy among older patients. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:239-245.
- ▶ Chaichana KL, Zadnik P, Weingart JD, Olivi A, et al. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. *J Neurosurg.* 2013 Apr;118(4):812-20.
- ▶ Chamberlain MC. Glioblastoma in the elderly. *Cancer Treat Res.* 2015;163:159-70.
- ▶ Chargari C, Feuvret L, Bauduceau O, Ricard D, et al. Treatment of elderly patients with glioblastoma: from clinical evidence to molecular highlights. *Cancer Treat Rev.* 2012 Dec;38(8):988-95.
- ▶ Chauffert B, L. Feuvret, F. Bonnetain, L. Taillandier et al. Randomized multicenter phase II trial of irinotecan and bevacizumab as neoadjuvant and adjuvant to temozolomide-based chemoradiation versus chemoradiation for unresectable glioblastoma: Definitive results of the TEMAVIR ANOCEF study (LBA ESMO 2012). *Ann Oncol* 2012 ;23 : S 10 (LBA 15).
- ▶ Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):709-22.
- ▶ Clavier JB, Voirin J, Kehrli P, Noel G. Systematic review of stereotactic radiotherapy for high-grade gliomas. *Cancer Radiother.* 2010;14(8) : 739-54.
- ▶ Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, et al. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol.* 2005. 1;23(34):8863-9.
- ▶ 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* 2013;52:147-52.
- ▶ Cuneo KC, Vredenburgh JJ, Sampson JH, Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, Friedman HS, Willett CG, Kirkpatrick JP. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Apr 1;82(5):2018-24.
- ▶ Darefsky AS, King JT Jr, Dubrow R. Adult glioblastoma multiforme survival in the temozolomide era: a population-based analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results registries. *Cancer.* 2012 Apr 15;118(8):2163-72.
- ▶ Darlix A, Baumann C, Lorgis V, Ghiringhelli F, et al. Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma. *Anticancer Res.* 2013 Aug;33(8):3467-74.

- ▶ Desjardins A, Reardon DA, Coan A, Marcello J, Herndon JE 2nd, Bailey L, Peters KB, Friedman HS, Vredenburgh JJ. Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. *Cancer*. 2012 Mar 1;118(5):1302-12.

- ▶ De Witt Hamer PC, Gil Robles S, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a metaanalysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2559-65.

- ▶ Duntze J, Litré CF, Eap C, Théret E, et al. Implanted carmustine wafers followed by concomitant radiochemotherapy to treat newly diagnosed malignant gliomas: prospective, observational, multicenter study on 92 cases. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jun;20(6):2065-72.

- ▶ Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol*. 2010 Sep;9(9):906-20.

- ▶ Dubrow R, Darefsky AS, Jacobs DI, Park LS, et al. Time trends in glioblastoma multiforme survival: the role of temozolomide. *Neuro Oncol*. 2013 Dec;15(12):1750-61.

- ▶ Easaw JC, Mason WP, Perry J, Laperrière N, et al. for the Canadian Glioblastoma Recommendations Committee*. Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *Curr Oncol*. 2011;18(3):e126-e136.

- ▶ Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(1):109-22.

- ▶ Ening G, Osterheld F, Capper D, Schmieder K, Brenke C. Charlson comorbidity index: an additional prognostic parameter for preoperative glioblastoma patient stratification. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Jun;141(6):1131-7.

- ▶ Ewelt C, Goepfert M, Rapp M, Steiger HJ, Stummer W, Sabel M. Glioblastoma multiforme of the elderly: the prognostic effect of resection on survival. *J Neurooncol*. 2011;103:611-618.

- ▶ Fabrini MG, Silvano G, Lolli I, Perrone F, Marsella A, Scotti V, Cionini L. A multi-institutional phase II study on second-line Fotemustine chemotherapy in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2009 Mar;92(1):79-86

- ▶ Field KM, Simes J, Nowak AK, Cher L, Wheeler H, Hovey EJ, Brown CS, Barnes EH, Sawkins K, Livingstone A, Freilich R, Phal PM, Fitt G; CABARET/COGNO investigators, Rosenthal MA. Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2015 Nov;17(11):1504-13).

- ▶ Figarella-Branger D, Labrousse F, Mohktari K; Société française de neuropathologie; Réseau de neuro-oncologie pathologique. Guidelines for adult diffuse gliomas WHO grade II, III and IV: pathology and biology. Société française de neuropathologie. Réseau de neuro-oncologie pathologique. *Ann Pathol*. 2012 Oct;32(5):318-27.

- ▶ Figarella-Branger D, Chappe C, Padovani L, Mercurio S et al. Glial and glioneuronal tumors in adults and children: main genetic alterations and towards a histomolecular classification. *Bull Cancer*. 2013 ;100:715-26.
- ▶ Fiorentino A, Balducci M, De Bonis P, Chiesa S, et al. Can elderly patients with newly diagnosed glioblastoma be enrolled in radiochemotherapy trials? *Am J Clin Oncol*. 2015 Feb;38(1):23-7.
- ▶ Franceschi E, Cavallo G, Scopece L, Paioli A, et al. Phase II trial of carboplatin and etoposide for patients with recurrent high-grade glioma. *Br J Cancer*. 2004;91(6):1038-44.
- ▶ Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009 ; 27:4733-40.
- ▶ Fogh SE, Andrews DW, Glass J, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol*. 2010;28:3048-53
- ▶ Gállego Pérez-Larraya J, Lahutte M, Petrirena G, Reyes-Botero et al. Response assessment in recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria *Neuro-oncology*;2012.
- ▶ Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):699-708.
- ▶ Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, Armstrong TS, Wefel JS, Won M, Blumenthal DT, Mahajan A, Schultz CJ, Erridge S, Baumert B, Hopkins KI, Tzuk-Shina T, Brown PD, Chakravarti A, Curran WJ Jr, Mehta MP. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 10;31(32):4085-91
- ▶ Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol*. 2008;;9:29-38.
- ▶ Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, Vogelbaum MA. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J neurosurg*. 2014 Nov;121(5):1115-23
- ▶ Graus F, Bruna J, Pardo J, Escudero D, et al. Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008-2010 in Spain. *Neuro Oncol*. 2013 Jun;15(6):797-805.
- ▶ Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, Lymberis S, Yamada Y, Chang J, Abrey LE. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Sep 1;75(1):156-63.
- ▶ Guyotat J, Pallud J, Armoiry X, Pavlov V, Metellus P. 5-Aminolevulinic Acid-Protoporphyrin IX Fluorescence-Guided Surgery of High-Grade Gliomas: A Systematic Review. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2016;43:61-90.
- ▶ Haberer S, Assouline A, Mazon JJ. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy : brain and hypophysis. *Cancer Radiother*. 2010;14(4-5):263-8.
- ▶ Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, et al. Chemotherapy wafers for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007294. DOI: 10.1002/14651858.CD007294.
- ▶ Ho VK, Reijneveld JC, Enting RH, Bienfait HP, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas. *Eur J Cancer*. 2014 Sep;50(13):2309-18.

- ▶ Holdhoff M, Chamberlain MC. Controversies in the treatment of elderly patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Sep 1;11(9):1165-72.
- ▶ Hundsberger T, Hottinger AF, Roelcke U, Roth P, et al. Patterns of care in recurrent glioblastoma in Switzerland: a multicentre national approach based on diagnostic nodes. *J Neurooncol*. 2016 Jan;126(1):175-83.
- ▶ Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D. Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. *J Neurooncol*. 2007;85:339-43.
- ▶ Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D, Lang FF, Gokaslan ZL, Shi WM, Wildrick DM, Saway. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro Oncol*. 2001 Jul;3(3):193-200.
- ▶ Jakola AS, Gulati S, Weber C, Unsgård G, Solheim O. Postoperative deterioration in health related quality of life as predictor for survival in patients with glioblastoma: a prospective study. *PLoS One*. 2011;6(12):e28592).
- ▶ Jauch T, Hau P, Bogdahn U. Re-challenge with temozolomide (TMZ) at recurrence in high-grade gliomas (HGG). *ASCO 2007 (abstract 2034)*.
- ▶ Jeremic B, Grujicic D, Jevremovic S, Stanisavljevic B, et al. Carboplatin and etoposide chemotherapy regimen for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1074-7.
- ▶ Johnson DR, O'Neill BP. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol*. 2012 Apr;107(2):359-64.
- ▶ Jordan JT, Gerstner ER, Batchelor TT, Cahill DP, Plotkin SR. Glioblastoma care in the elderly. *Cancer*. 2015 Nov 30 [Epub ahead of print].
- ▶ Jung TY, Jung S, Kim IY, Moon KS, Jang WY, Park SJ, Kim YH, Kim HS, Min JJ, Kim J. Pathologic analysis of glioblastoma via multiple stereotactic biopsies of active tumor and necrosis. *Oncol Rep*. 2012 Mar;27(3):707-13
- ▶ Kaloshi G, Diamandi P, Cakani B, Brace G, Rroji A, Petrela M. The added value of bevacizumab concomitantly administered with carboplatin versus carboplatin alone in patients with recurrent glioblastomas. *Tumori*. 2015 Jan-Feb;101(1):41-5.
- ▶ Kantor G, P. Halimi. Volumes cibles anatomocliniques des tumeurs gliales. *Cancer Radiothérapie*. 2005;9:230-239.
- ▶ Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S et al. Association of French-Speaking NeuroOncologists. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med*. 2007;356:1527-35.
- ▶ Koshy M, Villano JL, Dolecek TA, Howard A, et al. Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries. *J Neurooncol*. 2012 Mar;107(1):207-12.
- ▶ Kwak Y, Kim SI, Park CK, Paek SH, Lee ST, Park SH. C-MET overexpression and amplification in gliomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Nov 1;8(11):14932-8.

- ▶ Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001 Aug;95(2):190-8.
- ▶ Lacroix M, Toms SA. Maximum safe resection of glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2014 Mar 10;32(8):727-8.
- ▶ Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;76(3 Suppl):S20-7.
- ▶ Lawrence Y, Blumenthal D, Matcyevesky D, Kanner A, et al. Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma : how important is it to push to the front (or the back) of the line? *J Neurooncol.* 2011; published online.

- ▶ Lechapt-Zalcman E, Levallet G, Dugué AE, Vital A, Diebold MD, Menei P, Colin P, Peruzzi P, Emery E, Bernaudin M, Chapon F, Guillamo JS. O(6) -methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation and low MGMT-encoded protein expression as prognostic markers in glioblastoma patients treated with biodegradable carmustine wafer implants after initial surgery followed by radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide. *Cancer.* 2012 Sep 15;118(18):4545-54.
- ▶ Levin VA, Wara WM, Davis RL, Vestnys P, et al. Phase III comparison of BCNU and the combination of procarbazine, CCNU, and vincristine administered after radiotherapy with hydroxyurea for malignant gliomas. *J Neurosurg.* 1985;63(2):218-23.
- ▶ Li J, Wang M, Won M, Shaw EG, et al. Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:623-30.
- ▶ Li Y, Li A, Glas M, Lal B, Ying M, Sang Y, Xia S, Trageser D, Guerrero-Cázares H, Eberhart CG, Quiñones-Hinojosa A, Scheffler B, Latterra J. c-Met signaling induces a reprogramming network and supports the glioblastoma stem-like phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jun 14;108(24):9951-6.
- ▶ Lonjon N, Bauchet L, Duffau H, Fabbro-Peray P et al. Second surgery for glioblastoma. A 4-year retrospective study conducted in both the Montpellier and Nice Departments of Neurosurgery. *Neurochirurgie.* 2010;56:36-42.
- ▶ Lou E, Peters KB, Sumrall AL, Desjardins A, Reardon DA, Lipp ES, Herndon JE 2nd, Coan A, Bailey L, Turner S, Friedman HS, Vredenburgh JJ. Phase II trial of upfront bevacizumab and temozolomide for unresectable or multifocal glioblastoma. *Cancer Med.* 2013 Apr;2(2):185-95.

- ▶ Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW et al. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014 Sep;24(5):429-35.
- ▶ Louis D, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A et al. The 2016 World Health Organization:classification of tumors of the central nervous system. A summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20.

- ▶ Loureiro LV, Pontes Lde B, Callegaro-Filho D, Koch Lde O, Weltman E, Victor Eda S, Santos AJ, Borges LR, Segreto RA, Malheiros SM. Waiting time to radiotherapy as a prognostic factor for glioblastoma patients in a scenario of medical disparities. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015 Feb;73(2):104-10
- ▶ Louvel G, Metellus P, Noel G, Peeters S, Guyotat J, Duntze J, Le Reste PJ, Dam Hieu P, Faillot T, Litre F, Desse N, Petit A, Emery E, Voirin J, Peltier J, Caire F, Vignes JR, Barat JL, Langlois O, Menei P, Dumont SN, Zanella M, Dezamis E, Dhermain F, Pallud J; Club de Neuro-Oncologie of Société Française de Neurochirurgie. Delaying standard combined chemoradiotherapy after surgical resection does not impact survival in newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiother Oncol*. 2016 Jan;118(1):9-15.
- ▶ Lucio-Eterovic, A.K., Y. Piao, and J.F. de Groot. Mediators of glioblastoma resistance and invasion during antivasculature endothelial growth factor therapy. *Clin Cancer Res*, 2009 ; 15(14):4589-99.
- ▶ Ma C, Bandukwala S, Burman D, Bryson J, Seccareccia D, Banerjee S, Myers J, Rodin G, Dudgeon D, Zimmermann C. Interconversion of three measures of performance status: an empirical analysis. *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3175-83.
- ▶ McDonald MW, Shu HK, Curran WJ Jr, Crocker IR. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jan 1;79(1):130-6.
- ▶ 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*. 2003 Aug 20;106(2):260-3.
- ▶ Malmström A, Grönberg BH, Marosi C, Stupp R, 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(9):916-26.
- ▶ Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, et al. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32(8):774-82.
- ▶ Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 ;76(3 Suppl): S10-9.
- ▶ Mason WP, Maestro RD, Eisenstat D, Forsyth P, et al. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Oncol*. 2007 Jun;14(3):110-7.
- ▶ McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, Chaichana KL, et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 2009;110(3):583-8.
- ▶ McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, Than KD, Weingart JD, Quinones-Hinojosa A. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. 2009 Sep;65(3):463-9; discussion 469-70.
- ▶ Menei P, Metellus P, Parot-Schinkel E, Loiseau H, et al. Biodegradable carmustine wafers (Gliadel) alone or in combination with chemoradiotherapy: the French experience. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1740-6.

- ▶ Miglierini P, Boucekoua M, Rousseau B, Hieu PD, Malhaire JP, Pradier O. Impact of the per-operative application of GLIADEL wafers (BCNU, carmustine) in combination with temozolomide and radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme: efficacy and toxicity. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012 Nov;114(9):1222-5
- ▶ Minniti G, Amelio D, Amichetti M, Salvati M, Muni R, Bozzao A, Lanzetta G, Scarpino S, Arcella A, Enrici RM. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiother Oncol.* 2010 Dec;97(3):377-81.
- ▶ Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, Caporello P, Salvati M, et al. Phase II Study of Short-Course Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Elderly Patients With Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):93-9.
- ▶ Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2006;24 :2563-9.
- ▶ Neyns B, Chaskis C, Joosens E et al. A multicenter cohort study of dose-dense Temozolomide *Cancer Invest.* 2008;26:269-277.
- ▶ Niyazi M, Ganswindt U, Schwarz SB, Kreth FW, Tonn JC, Geisler J, et al. Irradiation and bevacizumab in high-grade glioma retreatment settings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:67-76.
- ▶ Noel G, Ben Ammar CN, Feuvret L, Valery CA, et al. Results of salvage stereotactic radiosurgery in 14 patients with grade III or IV gliomas *Rev Neurol.* 2004 ;160(5 Pt 1):539-45.
- ▶ (a) Noel G, Schott R, Froelich S, Gaub MP, et al. Retrospective Comparison of Chemoradiotherapy Followed by Adjuvant Chemotherapy, With or Without Prior Gliadel Implantation (Carmustine) After Initial Surgery in Patients With Newly Diagnosed High-Grade Gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011
- ▶ (b) Noel G, Guillemin R. Delineation of glioblastoma, simplicity to complexity, the contribution of imaging. *Cancer Radiother.* 2011;15(6-7):484-94.
- ▶ Noel G, Huchet A, Feuvret L, Maire JP, Verrelle P, Le Rhun E, Aumont M, Thillays F, Sunyach MP, Henzen C, Missohou F, de Crevoisier R, Bondiau PY, Collin P, Durando X, Truc G, Kerr C, Bernier V, Clavier JB, Atlani D, D'Hombres A, Vinchon-Petit S, Lagrange JL, Taillandier L. Waiting times before initiation of radiotherapy might not affect outcomes for patients with glioblastoma: a French retrospective analysis of patients treated in the era of concomitant temozolomide and radiotherapy. *J Neurooncol.* 2012 Aug;109(1):167-75.
- ▶ Oppenlander ME, Wolf AB, Snyder LA, Bina R, et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. *J Neurosurg.* 2014 Apr;120(4):846-53.
- ▶ Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol.* 2014 Jul;16(7):896-913.

- ▶ Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015 Oct;17 Suppl 4:iv1-iv62.
- ▶ Pallis AG, Ring A, Fortpied C, Penninckx B, et al. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1922-6.
- ▶ Pallud J, Audureau E, Noel G, Corns R, et al. Long-term results of carmustine wafer implantation for newly diagnosed glioblastomas: a controlled propensity-matched analysis of a French multicenter cohort. *Neuro Oncol.* 2015 Dec;17(12):1609-19.
- ▶ Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 20;28(24):3838-43.
- ▶ Park CK, Kim JH, Nam DH, Kim CY, et al. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2013 Aug;15(8):1096-101.
- ▶ Patel M, Siddiqui F, Jin JY, Mikkelsen T, et al. Salvage reirradiation for recurrent glioblastoma with radiosurgery: radiographic response and improved survival. *J Neurooncol.* 2009;92:185-91.
- ▶ Pavlov V, Page P, Abi-Lahoud G, Nataf F, et al. Combining intraoperative carmustine wafers and Stupp regimen in multimodal first-line treatment of primary glioblastomas. *Br J Neurosurg.* 2015;29(4):524-31.
- ▶ Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2051-7.
- ▶ Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W, et al. Short-Course Radiation plus temozolomide in Elderly Patients with glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1027-37.
- ▶ Quillien V, Lavenu A, Karayan-Tapon L, Carpentier C, Labussière M, Lesimple T, Chinot O, Wagner M, Honnorat J, Saikali S, Fina F, Sanson M, Figarella-Branger D. Comparative assesment of 5 methods (methylation-specific polymerase chain reaction, MethyLight, Pyrosequencing, methylation-sensitive high-resolution melting, and immunohistochemistry) to analyse O6-methylguanine-DNA-methyltransferase in a serie of 100 glioblastoma patients. *Cancer.* 2012;118(17):4201-11.
- ▶ Quillien V, Lavenu A, Ducray F, Joly MA, Chinot O, Fina F, Sanson M, Carpentier C, Karayan-Tapon L, Rivet P, Entz-Werle N, Legrain M, Lechapt Zalcman E, Levallet G, Escande F, Ramirez C, Chiforeanu DC, Vauléon E, Figarella-Branger D. Validation of the high-performance of Pyrosequencing for clinical MGMT testing on a cohort of glioblastoma patients from a prospective dedicated multicentric trial. *Oncotarget*, 2016, in press.
- ▶ Reardon DA. Treatment of elderly patients with glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):656-657.
- ▶ Reuss DE, Kratz A, Sahm F, Capper D *et al.* Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol.* 2015;130:407-17.
- ▶ Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B *et al.* ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 2015 ;129:133-46.

- ▶ Rich JN, Affronti ML, Day JM, Herndon JE, et al. Overall survival of primary glioblastoma (GBM) patients (pts) receiving carmustine (BCNU) wafers followed by radiation (RT) and concurrent temozolomide (TMZ) plus rotational multiagent chemotherapy. ASCO 2007 (abstract 2070).
- ▶ Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1583-8.
- ▶ Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, Hentati D, Guedes de Castro D, Dytus-Cebulok K, Drodge S, Ghosh S, Jeremić B, Rosenblatt E, Fidarova E. 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*. 2015 Dec 10;33(35):4145-50.
- ▶ Roldán Urgoiti GB, Singh AD, Easaw JC. Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2012;108(1):173-7.
- ▶ Rønning PA, Helseth E, Meling TR, Johannesen TB. A population-based study on the effect of temozolomide in the treatment of glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2012 Sep;14(9):1178-84.
- ▶ Salvati M, D'elia A, Frati A, Brogna C, et al. Safety and feasibility of the adjunct of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers to the standard multimodal approach to high grade gliomas at first diagnosis. *J Neurosurg Sci*. 2011; 55:1-6.
- ▶ Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011 Jul;115(1):3-8.
- ▶ Saran F, Chinot OL, Henriksson R, Mason W, Wick W, Cloughesy T, Dhar S, Pozzi E, Garcia J, Nishikawa R. Bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: comprehensive safety results during and after first-line therapy. *Neuro Oncol*. 2016 Jul;18(7):991-1001.
- ▶ Seidlitz A, Siepmann T, Löck S, Juratli T, Baumann M, Krause M. Impact of waiting time after surgery and overall time of postoperative radiochemotherapy on treatment outcome in glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol*. 2015 Aug 16;10:172
- ▶ Sanghera P, Perry J, Sahgal A, Symons S, Aviv R, et al. Pseudoprogression following chemoradiotherapy for glioblastoma multiforme. *Can J Neurol Sci*. 2010; 37:36-42.
- ▶ Scoccianti S, Magrini SM, Ricardi U, Detti B, et al. Patterns of care and survival in a retrospective analysis of 1059 patients with glioblastoma multiforme treated between 2002 and 2007: a multicenter study by the Central Nervous System Study Group of Airo (Italian Association of Radiation Oncology). *Neurosurgery*. 2010 Aug;67(2):446-58.
- ▶ Scott JG, Bauchet L, Fraum TJ, Nayak L, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors for glioblastoma patients aged 70 years or older. *Cancer*. 2012 Nov 15;118(22):5595-600.
- ▶ Schuster J, Lai RK, Recht LD, Reardon DA, Paleologos NA, Groves MD, Mrugala MM, Jensen R, Baehring JM, Sloan A, Archer GE, Bigner DD, Cruickshank S, Green JA, Keler T, Davis TA, Heimberger AB, Sampson JH. A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study. *Neuro Oncol*. 2015 Jun;17(6):854-61.

- ▶ Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Mar;99:389-408.
- ▶ Seiz M, Krafft U, Freyschlag CF, Weiss C, Schmieder K, et al. Long-term adjuvant administration of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme: experience of a single institution. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:1691-1695.

Sepúlveda JM, Belda-Iniesta C, Gil-Gil M, Pérez-Segura P, Berrocal A, Reynés G, Gallego O, Capellades J, Ordoñez JM, La Orden B, Balañá C. A phase II study of feasibility and toxicity of bevacizumab in combination with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *Clin Transl Oncol*. 2015 Sep;17(9):743-50.
- ▶ Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Mar;99:389-408.
- ▶ Singh D, Chan JM, Zoppoli P, Niola F et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma. *Science* 2012 ;337:1231-5.
- ▶ Soffietti R, Trevisan E, Bertero L, Cassoni P, Morra I, Fabrini MG, Pasqualetti F, Lolli I, Castiglione A, Ciccone G, Rudà R. Bevacizumab and fotemustine for recurrent glioblastoma: a phase II study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology). *J Neurooncol*. 2014 Feb;116(3):533-41.
- ▶ Srikandarajah N, Patel A, Lee MK, Brodbelt A. Indications for intracranial reservoirs: a six-year study. *Br J Neurosurg*. 2014 Aug;28(4):475-7.
- ▶ Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, et al. ALA-Glioma Study Group. 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.
- ▶ Spiegel BM, Esrailian E, Laine L, Chamberlain MC. Clinical impact of adjuvant chemotherapy in glioblastoma multiforme : a meta-analysis. *CNS Drugs*. 2007;21(9):775-87.
- ▶ Stummer W, Van den bent M, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies : new arguments in an old discussion. *Acta Neurochir*. 2011; 153 : 1211-18.
- ▶ Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1375-82.
- ▶ Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups ; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987-96.
- ▶ Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, 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. *Lancet Oncol*. 2009;10:459-66.
- ▶ Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G ; ESMO Guidelines Working Group. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and

- follow- up.
Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v190-3.
- ▶ Stupp R, Taillibert S,, Kanner A A, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, Taylor LP, Lieberman F, Silvani A, Fi ?k KL, Barnett GH, Zhu JJ, Henson JW, Engelhard HH, Chen TC, Tran DD, Sroubek J, Tran ND, Hottinger AF, Landolfi J, Desai R, Caroli M, Kew Y, Honnorat,J,Idbaih A. Incidence Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma A Randomized Clinical Trial; *JAMA*. 2015;314(23):2535-2543.
 - ▶ Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet*. 2015 ;47:458-68.
 - ▶ Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer*. 2008 Jul 15;113(2):405-10.
 - ▶ Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, Buter J, Honkoop AH, Boerman D, de Vos FY, Dinjens WN, Enting RH, Taphoorn MJ, van den Berkmortel FW, Jansen RL, Brandsma D, Bromberg JE, van Heuvel I, Vernhout RM, van der Holt B, van den Bent MJ. 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*. 2014 Aug;15(9):943-53.
 - ▶ Tabouret E, Boudouresque F, Farina P, Barrié M, Bequet C, Sanson M, Chinot O. MMP2 and MMP9 as candidate biomarkers to monitor bevacizumab therapy in high-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2015 Aug;17(8):1174-6.
 - ▶ Tanaka S, Meyer FB, Buckner JC, Uhm JH, et al. Presentation, management, and outcome of newly diagnosed glioblastoma in elderly patients. *J Neurosurg*. 2013 Apr;118(4):786-98.
 - ▶ Taphoorn MJ, Henriksson R, Bottomley A, Cloughesy T, Wick W, Mason WP, Saran F, Nishikawa R, Hilton M, Theodore-Oklota C, Ravelo A, Chinot OL. Health-Related Quality of Life in a Randomized Phase III Study of Bevacizumab, Temozolomide, and Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma.*J Clin Oncol*. 2015 Jul 1;33(19):2166-75.
 - ▶ Tselikas L, Souillard-Scemama R, Naggara O, Mellerio C, et al. Imaging of gliomas at 1.5 and 3 Tesla - A comparative study. *Neuro Oncol*. 2015 Jun;17(6):895-900.
 - ▶ van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, Kouwenhoven MC, Kros JM, Carpentier AF, Clement PM, Frenay M, Campone M, Baurain JF, Armand JP, Taphoorn MJ, Tosoni A, Kletzl H, Klughammer B, Lacombe D, Gorlia T. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034.*J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1268-74.
 - ▶ Verhoeff JJ, Lavini C, van Linde ME, Stalpers LJ, Majoie CB, Reijneveld JC, van Furth WR, Richel DJ. Bevacizumab and dose-intense temozolomide in recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol*. 2010 Aug;21(8):1723-7.
 - ▶ Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 2007(a);13:1253-9.
 - ▶ Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007(b) ;25(30):4722-9.

- ▶ Watanabe K, Kanaya H, Fujiyama Y, Kim P. Combination chemotherapy using carboplatin (JM-8) and etoposide (JET therapy) for recurrent malignant gliomas : a phase II study. *Acta Neurochir.* 2002 ;144(12):1265-70.
- ▶ Weathers SP, Han X, Liu DD, Conrad CA, Gilbert MR, Loghin ME, O'Brien BJ, Penas-Prado M, Puduvalli VK, Tremont-Lukats I , Colen RR, Yung WK, de Groot JF. A randomized phase II trial of standard dose bevacizumab versus low dose bevacizumab plus lomustine (CCNU) in adults with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2016 Jul 12.
- ▶ Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, Cohen-Jonathan-Moyal E, Frappaz D, Henriksson R, Balana C, Chinot O, Ram Z, Reifenberger G, Soffietti R, Wick W; European Association for Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Malignant Glioma. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):e395-403. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70011-7.
- ▶ Wen PY, Macdonald D, Reardon D, Cloughesy T, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro- oncology working group. *J Clin Oncol* 28:1963-1972. 2010
- ▶ Wen PY, Norden AD, Drappatz J, Quant E. Response Assessment Challenges in Clinical Trials of Gliomas. *Curr Oncol Rep* 2010; 12:68–75
- ▶ Wen PY, Schiff D, Cloughesy TF, Reardon DA, et al. It is time to include patients with brain tumors in phase I trials in oncology. *J Clin Oncol.* 2011; 20;29(24):3211-3.
- ▶ Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2003;5:79-88.
- ▶ Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir.* 2006;148:269-75.
- ▶ Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herrlinger U et al. Efficacy and tolerability of Temozolomide in alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol.* 2007;25:3357-61.
- ▶ Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, et al. NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):707-15.
- ▶ Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, van den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM, Mason W, Weller M, Hong S, Musib L, Liepa AM, Thornton DE, Fine HA. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1;28(7):1168-74.
- ▶ Wick, W., Brandes, A., Gorlia, T., Bendszus, M., Sahm, F., Taal, W., et al., 2015. Phase III trial exploring the combination of bevacizumab and lomustine in patients with first recurrence of a glioblastoma: the EORTC 26101 trial. *Neuro Oncol.* 17(suppl. 5; LB05).
- ▶

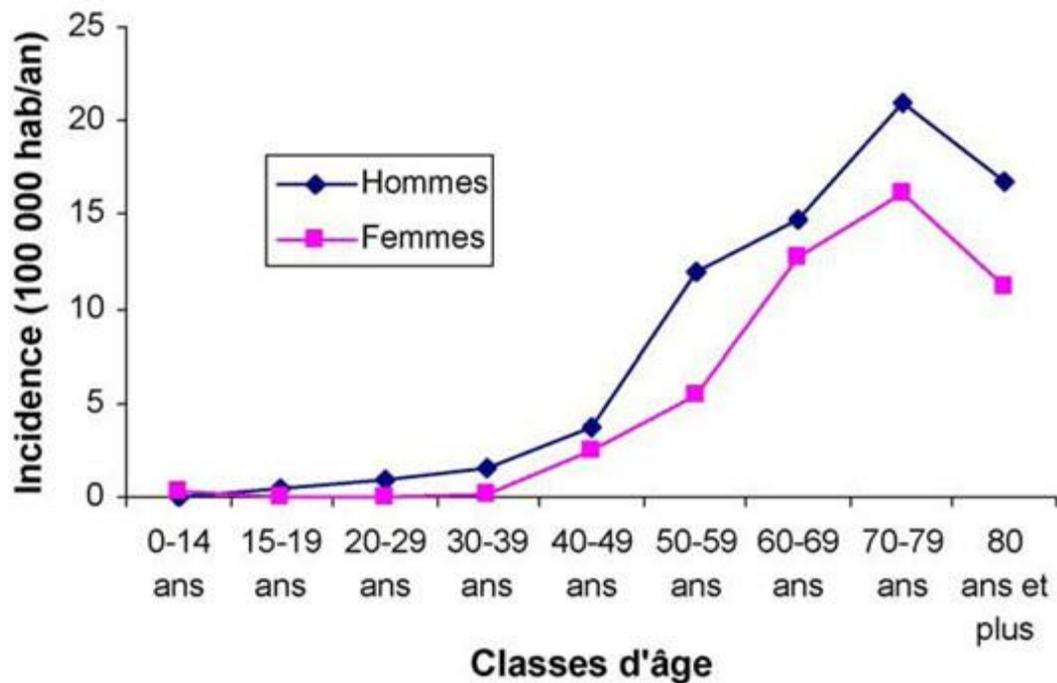
- ▶ Wick, W., Brandes, A., Gorlia, T., Bendszus, M., Taphoorn M., Sahm, F., et al., Lomustine and Bevacizumab in progressive glioblastoma. *New Engl J Med* 2017; 377: 1954-63.
- ▶ Woehrer A, Bauchet L, Barnholtz-Sloan JS. Glioblastoma survival: has it improved? Evidence from population-based studies. *Curr Opin Neurol.* 2014 Dec;27(6):666-74.
- ▶ Wong ET, Gautam S, Malchow C, Lun M, et al. Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme : a meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9:403-7.
- ▶ Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, Levin VA, Yung WK. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999;17:2572-2578).
- ▶ Xing WK1, Shao C2, Qi ZY1, Yang C1, Wang Z1.). The role of Gliadel wafers in the treatment of newly diagnosed GBM: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Jun 29;9:3341-8. doi: 10.2147/DDDT.S85943. eCollection 2015
- ▶ Yabroff KR, Harlan L, Zeruto C, Abrams J, Mann B. Patterns of care and survival for patients with glioblastoma multiforme diagnosed during 2006. *Neuro Oncol.* 2012 Mar;14(3):351-9.
- ▶ Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* 2000 Sep;83(5):588-93.

- ▶ Zhang G, Huang S, Wang Z. A meta-analysis of bevacizumab alone and in combination with irinotecan in the treatment of patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci* 2012;19:1636-1640
- ▶ Zarnett OJ, Sahgal A, Gosio J, Perry J, et al. Treatment of elderly patients with glioblastoma: a systematic evidence-based analysis. *JAMA Neurol.* 2015 May;72(5):589-96.
- ▶ Zouaoui S, Darlix A, Fabbro-Peray P, Mathieu-Daudé H, et al. Oncological patterns of care and outcomes for 265 elderly patients with newly diagnosed glioblastoma in France. *Neurosurg Rev.* 2014 Jul;37(3):415-23; discussion 423-4.
- ▶ Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Darlix A, et al. French brain tumor database: General results on 40,000 cases, main current applications and future prospects. *Neurochirurgie.* 2012 ;58(1):4-13.
- ▶ Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Rebound tumour progression after the cessation of bevacizumab therapy in patients with recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol,* 2010; 99(2): p. 237-42

ANNEXES

ANNEXE 1 : LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence des glioblastomes selon l'âge et le sexe (Registre de la Gironde 2000-2004)



(Baldi, 2010)

ANNEXE 2 : ECHELLES POUR L'ÉVALUATION DE LA PERFORMANCE STATUS et NEUROLOGIQUE

Performance status

Echelle Karnofsky

indice	description
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.

Echelle OMS

indice	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 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.

Evaluation neurologique

Echelle MRC

indice	description
0	Pas de symptôme neurologique. Activité normale à la maison au travail, sans assistance.
1	Symptôme neurologique mineur. Activité normale à la maison au travail, sans assistance.
2	Symptômes neurologiques modérés. Activité possible à la maison avec assistance.
3	Symptômes neurologiques marqués. Activité diminuée à la maison. Assistance nécessaire.
4	Symptômes neurologiques sévères ; par exemple : incapacité de la marche, aphasie sévère, déficit visuel, trouble de la compréhension et du jugement. Absence complète d'autonomie.

Calcul MMS

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

ANNEXE 3 : CRITERES RANO (Wen et al. J Clin Oncol, 2010; 11: 1963-72)

REPONSE	CRITERES CLINIQUES	CRITERES IRM	REMARQUES
Réponse Complète (RC)	<p>Demande tous les critères suivants :</p> <p>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 :</p> <p>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 :</p> <p>absence de réponse complète, partielle ou de progression</p> <p>dose stable ou diminuée des corticoïdes</p>	<p>Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes</p>	
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>	-

		Absence de nouvelle évaluation IRM liée au décès ou à la détérioration neurologique.	
--	--	--	--

ANNEXE 4 : EXEMPLE DE FORMULAIRE DE NON OPPOSITION A L'UTILISATION D'ECHANTILLONS A DES FINS DE RECHERCHE

(Source : Réseau de Cancérologie Aquitaine)

- ▶ Exemple de formulaire de consentement de la base de données BCB

A ajouter SVP sous forme PDF aussi

- ▶ Exemple de formulaire de non opposition à l'utilisation d'échantillons à des fins de recherche (Réseau de cancérologie Aquitaine).

Information du patient et vérification de l'absence d'opposition à l'utilisation des échantillons tumoraux à une fin de recherche scientifique

Ce document est remis au patient, avec un double dans son dossier. Il n'a pas à être signé par le patient.

Madame, Monsieur,
Nous avons réalisé (ou nous allons réaliser) un prélèvement biopsie (une exérèse chirurgicale) de votre lésion de tel organe.
Ce prélèvement est nécessaire pour établir le diagnostic de cette lésion et adapter le traitement qui vous sera proposé.
Au cas où le prélèvement n'aurait pas été utilisé en totalité, nous conserverons l'échantillon restant.
Une partie de cet échantillon sera conservée pour une éventuelle utilisation ultérieure dans le cadre de votre traitement. Le lieu de conservation est..... L'équipe est dirigée par.....
Une autre partie pourra, sauf opposition de votre part, **être utilisée pour la recherche médicale ou scientifique en cancérologie**, dans le respect de la confidentialité. Vous pouvez exprimer cette opposition à tout moment auprès du service.
Aucun examen de vos caractéristiques génétiques constitutionnelles ne sera réalisé sans votre consentement écrit.

Le responsable de la consultation, du service (nom et qualité)

CADRE RÉSERVÉ AU SERVICE

Nom du patient : Date information patient :
Opposition exprimée : oui non
Nom du responsable de la consultation/service :
Signature :

« Les données médicales associées au prélèvement seront réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi. »

Conformément à la loi (art.16-1 et 16-6 du code civil), ce prélèvement ne pourra être cédé à titre commercial ni donner lieu à une rémunération à votre bénéfice. Il pourra être utilisé pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés.

Modèle à télécharger en cliquant [ici](#) (format pdf)

ANNEXE 5 : Classes RPA RTOG RPA; 1993

RPA Stages For GBM WHO Grade IV (No TMZ)

Stage	Characteristics	Median Survival (mo)	1-year OS	2-year OS
III	Age <50, KPS 90-100	18	70%	35%
IV	Age <50, KPS <90 or Age ≥50, surgical resection, good neurologic function	11	45%	15%
V	Age ≥50, KPS ≥70, surgical resection, unable to work or Age ≥ 50, KPS ≥ 70, biopsy only and RT dose > 54.4 or Age ≥50, KPS <70 and normal MS	9	30%	6%
VI	Age ≥50, KPS ≥70, biopsy only and RT dose ≤54.4 Gy or Age ≥50, KPS <70, abnormal MS	5	20%	4%

ANNEXE 6 : SITES WEB DES RÉFÉRENTIELS UTILISÉS

Classés par ordre décroissant de date d'actualisation pour les chapitres Neuro-Oncologie

- ▶ Thesaurus de la Société Bretonne de Neuro-Oncologie. Actualisation mars 2017
http://www.oncobretagne.fr/telecharge/referent/snob/Thesaurus_2017.pdf
- ▶ Groupe NENO (Nord et Est Neuro-Oncologie). Actualisation Décembre 2011
Consulter le référentiel sur le site des réseaux ONCOLOR (Lorraine), ONCOBOURGOGNE, ONCOLIE (Franche Comté), ou CAROL (Alsace)
http://www.oncolor.org/referentiels/nerveux/neuro_onco_gbm.htm
- ▶ Réseau de Cancérologie Midi-Pyrénées (ONCOMIP). Actualisation Mars 2011
<http://www.oncomip.org/fr/espace-professionnel/referentiels/neurologie-75>
- ▶ Réseau de Cancérologie Aquitaine. Actualisation Juillet 2010
http://sircamt.canceraquitaine.org/rca/pro/referentiels_recommandations/neurologie.php
- ▶ Réseau de Cancérologie ONCO Pays de Loire. Actualisation Novembre 2008
<http://www.onco-paysdelaloire.asso.fr/pro/medias/gliome.pdf>
- ▶ Canadian Guidelines (actualisation 2010)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2993441>
- ▶ NCCN Central Nervous System cancer (actualisation 2016)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- ▶ Guide affection longue durée INCa
Guide ALD - Cancer primitif du système nerveux central de l'adulte (Décembre 2010)
<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Guide-ALD-Cancer-primitif-du-systeme-nerveux-central-de-l-adulte>

