



Référentiel

Glioblastome

Version 2025

SOMMAIRE

1- INTRODUCTION/EPIDEMIOLOGIE	3
2- CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC	5
3- IMAGERIE	6
3.1 Imagerie initiale	6
3.1.1. IRM	6
3.1.2. TEP	7
3.2. Imagerie de suivi-surveillance	7
3.3. Imagerie d'évaluation de la pseudoprogression	8
4- DIAGNOSTIC	9
5- TRAITEMENT	12
5.1 Traitement de première ligne	13
5.1.1. Traitement chirurgical	13
5.1.2. Place des implants imprégnés de carmustine en première ligne	15
5.1.3. Radiothérapie	16
5.1.4. Chimiothérapie	21
5.2. Prise en charge en première ligne des patients âgés (> 70 ans)	25
5.3 Arbre décisionnel de prise en charge en 1^{ère} ligne selon l'ANOCEF	28
5.4 Traitement des récurrences	29
5.4.1. Nouvelle chirurgie d'exérèse	29
5.4.2. L'insertion d'implants de carmustine à la récurrence	30
5.4.3. Ré-irradiation	31
5.4.4. Chimiothérapie et traitements ciblés de 2 ^{ème} ligne	31
5.5 Traitements symptomatiques	37
6- REFERENCES	38
7 - ANNEXES	50
ANNEXE 1 : FIGURES EPIDEMIOLOGIQUES	50
ANNEXE 2 : ECHELLES POUR L'EVALUATION DU PERFORMANCE STATUS et NEUROLOGIQUE	51
ANNEXE 3 : CRITERES RANO 2.0.	53
ANNEXE 4 : EXEMPLE DE FORMULAIRE DE NON-OPPOSITION A L'UTILISATION D'ECHANTILLONS A DES FINS DE RECHERCHE	54

1- INTRODUCTION/EPIDEMIOLOGIE

- ▶ Le glioblastome représente **14 % des tumeurs cérébrales primitives**, 50 % des tumeurs cérébrales primitives malignes et constitue le **type histologique le plus fréquent** parmi les gliomes (Ostrom, 2023).
- ▶ L'incidence des glioblastomes est de **3,3/100 000** en France et aux Etats-Unis (Fabbro-Peray, 2019 ; Ostrom, 2022). On estime à plus de **3000 le nombre de nouveaux cas** en France métropolitaine par an (3481 nouveaux cas en 2018 selon le réseau français des registres des cancers) (Bauchet, 2015 ; Defossez, 2019). L'incidence des glioblastomes, faible chez l'enfant, **augmente de manière linéaire jusqu'à 75-80 ans** pour diminuer ensuite, ce qui s'explique en partie par un moindre recours à la chirurgie aux âges avancés (Annexe 1). L'âge médian au diagnostic est d'environ **65 ans**. Les glioblastomes prédominent chez **l'homme** avec un sex ratio d'environ 1,5.
- ▶ Les facteurs de risque des gliomes et en particulier des glioblastomes sont en grande partie méconnus. Les **facteurs de risque génétiques** actuellement identifiés comme favorisant la survenue des glioblastomes sont les **syndromes de prédisposition génétique héréditaires aux cancers**, tels que la neurofibromatose de type 1 (gène *NF1*), le syndrome de Li-Fraumeni (gène *TP53*), le syndrome de Lynch (gènes *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*), le syndrome de Turcot (gènes *MLH1*, *PMS2*) et la polypose adénomateuse familiale (gènes *APC* et *MMR*) (Baldi, 2010 ; Ostrom, 2014 ; Ostrom, 2019). Ces facteurs n'expliquent qu'une faible proportion des gliomes et sont plus fréquemment retrouvés chez des sujets jeunes. Ces dernières années, les études pangénomiques ont identifié **plusieurs polymorphismes génétiques de simple base** associés à une augmentation du risque de gliome, dont certains spécifiques du glioblastome (Melin, 2017 ; Ostrom, 2019). De plus, bien que des **cas familiaux** de gliomes soient rapportés dans la littérature, ils ne représentent que moins de 5 % des cas (Malmer, 2003).
- ▶ Parmi les autres facteurs de risque identifiés pour contribuer au risque de glioblastome, **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, avec des résultats contradictoires. Par exemple, l'étude internationale MOBI-kids n'a pas montré de lien de causalité entre l'utilisation d'un téléphone portable et la survenue d'une tumeur cérébrale chez les jeunes (Castano-Vinyals, 2022). Ces facteurs de risque restent très surveillés (Ostrom, 2019 ; Wen, 2020). La contribution d'autres facteurs environnementaux, parmi lesquels les **expositions professionnelles**, a aussi été étudiée : des résultats divergents ont été rapportés concernant les pesticides ou les solvants chlorés, nécessitant encore des recherches. Toutefois, le glioblastome est reconnu comme maladie professionnelle pour les patients ayant travaillé dans la fabrication

ou le conditionnement des nitrosoguanidines et des nitrosourées ([http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html? refINRS=RG%2085](http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2085)). Le lien avec des agents infectieux et notamment le cytomégalovirus est exploré (Guyon, 2024). Les **terrains allergiques** (asthme, eczéma, certaines allergies alimentaires, etc.) ont été associés à une diminution significative du risque de gliome (Ostrom, 2014). Certains médicaments comme l'aspirine ou les statines seraient protecteurs (Ostrom, 2019).

- ▶ Selon les données des registres des cancers, le nombre annuel de nouveaux cas de glioblastomes a été **multiplié par quatre** entre 1990 et 2018 en France (Defossez, 2019). Cette augmentation s'explique, au moins en partie, par le vieillissement de la population, l'amélioration des pratiques diagnostiques, en particulier chez les personnes âgées, mais aussi par une augmentation du risque de cancer lui-même (Defossez, 2019).
- ▶ La **médiane de survie globale en population (tous patients confondus)** est d'environ **10 mois** (Woehrer, 2014), la survie à 5 ans est de 7 % (Ostrom, 2022).

2- 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 neurologiques les plus fréquents au diagnostic sont des **céphalées inhabituelles, un déficit neurologique central d'apparition subaiguë, une première crise d'épilepsie, des troubles du comportement et/ou cognitifs nouveaux**. Même frustrés, ces signes doivent inciter à une **imagerie par résonance magnétique (IRM)** encéphalique, examen de référence, sans attendre l'installation de signes d'hypertension intracrânienne ou de déficit neurologique marqué.
- ▶ L'**examen clinique neurologique physique** doit faire partie de l'évaluation initiale du patient, en s'aidant, pour la cotation du déficit moteur, de l'échelle MRC (Medical Research Council). L'**état général** du patient doit être consigné, soit avec l'indice de Karnofsky (Karnofsky Performance Status - KPS), soit avec l'indice de performance status selon l'OMS (PS) ([Annexe 2](#)). Une **évaluation cognitive minimale** est encouragée, par le Montreal Cognitive Assesement (MoCA) si possible.

3- IMAGERIE

3.1 Imagerie initiale

3.1.1. IRM

- ▶ L'IRM (imagerie par résonance magnétique) constitue l'**examen de référence** ; seules les situations de contre-indication à l'IRM peuvent justifier de limiter l'exploration à une tomodensitométrie sans et avec injection de produit de contraste.
- ▶ La présentation classique du glioblastome sur l'IRM est celle d'une **masse irrégulière et nécrotique, prenant le contraste, entourée d'anomalies de signal évocatrices de tumeur infiltrante et d'œdème**. Une composante kystique, des remaniements hémorragiques sont fréquents (Wen, 2020).
- ▶ L'IRM doit comporter au minimum :
 - des séquences T1 avant, puis après injection de produit de contraste (gadolinium)
 - des acquisitions volumiques T2 FLAIR et T1 post-Gd (FSPGR) pour permettre 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 hauteurs de coupe (max 5 mm).
- ▶ Au-delà des données morphologiques, les **séquences multimodales** (tenseur de diffusion, ADC, perfusion) sont particulièrement utiles au diagnostic. Elles permettent d'écarter les diagnostics différentiels, et de connaître des informations concernant, pour :
 - la perfusion, la présence d'une néoangiogenèse, marqueur du glioblastome.
 - la diffusion et l'ADC (Apparent Diffusion Coefficient), la densité cellulaire.
 - la spectroscopie RM proton, un profil de concentration des métabolites dans la lésion.
- ▶ 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-indication à l'IRM, ou après biopsie. 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 de la simulation de radiothérapie. Le délai préconisé entre cette IRM et la première séance de radiothérapie est **au maximum de 2 semaines**

(Niyazi, 2023). En effet, certaines tumeurs, même réséquées, peuvent évoluer rapidement entre le geste chirurgical et la mise en route de la radiothérapie.

3.1.2. TEP

- ▶ La **tomographie à émission de positons (TEP) aux acides aminés [¹⁸F]-FDOPA, [¹⁸F]-FET ou TEP au [¹⁸F]-FDG avec séquences tardives** peut compléter le bilan d'imagerie initial (Law, 2019 ; Verger, 2022).
- ▶ Les indications de la TEP aux acides aminés ([¹⁸F]-FDOPA, [¹⁸F]-FET) dans les glioblastomes au diagnostic sont :
 - la **différenciation** des tumeurs gliales « glioblastoma-like » des lésions non néoplasiques ou des autres types de gliomes en complément de l'IRM (Zinsz, 2024),
 - le **pronostic des gliomes**, avec une importance d'utiliser des acquisitions dynamiques dans ce cas (Lohmeier, 2023 ; Hajri, 2023),
 - la définition du **site de biopsie optimal** (typiquement le site de fixation maximale du traceur) (Pauleit, 2005 ; Pafundi, 2013 ; Harat, 2023),
 - la **délimitation de l'étendue** de la tumeur pour la planification de la chirurgie et de la radiothérapie (Seidlitz, 2021 ; Laack, 2021).
- ▶ La TEP au [¹⁸F]-FDG joue un rôle plus limité que la TEP aux acides aminés dans l'imagerie des gliomes en raison de l'absorption physiologique élevée du FDG dans la matière grise cérébrale normale et de l'absorption variable par les lésions inflammatoires. Cependant, dans le cas des glioblastomes, la TEP au [¹⁸F]-FDG a un rôle pronostique (Colavolpe, 2012). La TEP au [¹⁸F]-FDG peut être sensibilisée par des acquisitions tardives.

3.2. Imagerie de suivi-surveillance

- ▶ L'**IRM** reste l'imagerie de référence pour le suivi et doit comporter, là aussi :
 - des séquences T1 avant, puis après injection de produit de contraste (gadolinium)
 - des acquisitions volumiques T2 FLAIR et T1 post-Gd (FSPGR)
 - des séquences T2 (FLAIR et/ou FST2, T2*)
 - des séquences multimodales (tenseur de diffusion, ADC, perfusion, spectroscopie)
 - les trois plans de l'espace doivent être explorés avec une technique uniforme, dans le même plan et avec les mêmes épaisseurs et hauteurs de coupe (max 5 mm).
- ▶ La **TEP aux acides aminés** peut être utilisée dans l'évaluation de la réponse pendant et après la radiothérapie et/ou la chimiothérapie (Prather, 2022 ; Darcourt, 2023 ; Zinsz, 2024) ainsi que pour

la différenciation de la réponse tumorale de la pseudo-réponse pendant un traitement antiangiogénique (Schwarzenberg, 2014).

- ▶ Une IRM (+/- TEP) est effectuée généralement **tous les 2 à 3 mois** pour évaluer l'efficacité des traitements, puis lors de la surveillance, en complément de l'examen clinique. Même plus espacé, le suivi ne doit jamais être interrompu après la première ligne thérapeutique (Accord d'experts).
- ▶ La réponse aux traitements est évaluée selon les **critères RANO 2.0** (annexe 3) et **PET-RANO 1.0** (Wen, 2023 ; Albert, 2024).
- ▶ 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.
- ▶ Si possible, il est souhaitable de 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, 2015).
- ▶ Idéalement, un radiologue, formé à la neuro-oncologie et participant à la RCP de neuro-oncologie, interprète les IRM initiales et de suivi.

3.3. Imagerie d'évaluation de la pseudoprogression

- ▶ La **pseudoprogression** (PP) s'évalue avec une **imagerie multimodale** comportant (Dhermain, 2010 ; Le Fevre, 2021 ; Sidibe, 2023) :
 - une **IRM avec des séquences de perfusion** : la perfusion n'est en théorie pas augmentée en cas de PP ; +/- les séquences émergentes moléculaires APT (Amide Proton Transfert) (Nichelli, 2021).
 - une **TEP aux acides aminés** (Galdiks, 2015 ; Rozenblum, 2022 ; Darcourt, 2023).

4- DIAGNOSTIC

Histopathologie et biologie moléculaire des glioblastomes

- ▶ **La classification de l'OMS 2021** distingue parmi les gliomes diffus de l'adulte, les glioblastomes IDH-non mutés (grade 4) et les gliomes IDH-mutés (comprenant les astrocytomes IDH-mutés (grade 2 à 4) et les oligodendrogliomes IDH-mutés 1p/19q codélétés (grade 2 ou 3)). **Le terme de glioblastome est maintenant réservé aux glioblastomes IDH-non mutés** et ne doit plus être utilisé pour les astrocytomes IDH-mutés de grade 4 ou les gliomes diffus de haut grade de type pédiatrique (présentant souvent une mutation des gènes des histones H3) (Brat, 2021).
- ▶ Les glioblastomes mutés sont des tumeurs gliales **infiltrantes**, qui se dissocient du parenchyme cérébral. Ils sont constitués de **cellules tumorales de phénotype astrocytaire**, avec un cytoplasme éosinophile plus ou moins abondant, ou de phénotype indéterminé (cellules gliales très immatures). Les cellules tumorales sont de taille et de forme variables : elles présentent une anisocytose et une anisocaryose. Il existe des atypies cytonucléaires (cellules volontiers volumineuses aux noyaux hyperchromatiques irréguliers). La densité cellulaire est habituellement élevée. Les mitoses sont nombreuses. Les glioblastomes sont caractérisés par une **néoangiogenèse** constituée de vaisseaux exubérants, présentant une prolifération de cellules endothéliales dans la lumière appelée **prolifération endothéliocapillaire** (ou PEC). En cas de PEC floride, les vaisseaux ressemblent à des glomérules rénaux (aspect gloméruloïde). La deuxième caractéristique des glioblastomes est la présence de **territoires ou foyers de nécrose à bordure pseudopalisadique**, parfois centrés par des vaisseaux thrombosés. L'indice de prolifération Ki-67 (pourcentage de cellules tumorales en cycle) est variable, pouvant aller de 10-15 % à plus de 80 %.
- ▶ **En immunohistochimie**, les glioblastomes n'expriment pas la protéine mutée IDH1-R132H et ont une expression nucléaire conservée de la protéine ATRX (absence de mutation du gène *ATRX*). Une perte d'expression d'ATRX par les cellules tumorales doit faire rechercher une mutation minoritaire des gènes *IDH1/2* par séquençage (de type NGS par exemple) ou éventuellement des gènes des histones H3 (pour éliminer un gliome diffus hémisphérique H3G34-muté ou un gliome diffus de la ligne médiane H3K27-altéré).
- ▶ Face à un **gliome diffus de la ligne médiane**, il est nécessaire de réaliser *a minima* une immunohistochimie dirigée contre la forme physiologique triméthylée des histones H3 (H3K27me3) et contre la protéine mutée H3K27M. Les gliomes diffus de la ligne médiane H3K27-altérés présentent une perte de la triméthylation de la protéine H3 et dans la plupart des cas, une mutation des gènes des histones *H3.3* ou *H3.1* (très rarement *H3.2*). Une minorité de ces gliomes

de la ligne médiane ont une mutation d'*EGFR* ou une surexpression d'EZH1P (sans mutation des gènes des histones) (Brat, 2021).

- ▶ Chez les sujets jeunes de moins de 40 ans, la recherche d'une **instabilité microsatellitaire** (a minima par une immunohistochimie dirigée contre les protéines de réparation de l'ADN : MSH6, MSH2, PMS2 et MLH1) est pertinente.
- ▶ **Sur le plan moléculaire**, les glioblastomes sont caractérisés par un **gain du chromosome 7 associé à une perte du chromosome 10 (+7/-10) et/ou une mutation du promoteur de *TERT* et/ou une amplification du gène *EGFR***. La détection d'une de ces trois anomalies suffit à retenir le diagnostic de glioblastome même en l'absence des critères morphologiques classiques (prolifération endothélio-capillaire et nécrose) (Brat, 2021).
- ▶ Une faible proportion d'astrocytomes diffus de grade 3 et d'exceptionnels cas d'astrocytomes diffus de grade 2 de l'adulte ne présentent pas de mutation *IDH1/2*. Ces cas s'apparentent à des glioblastomes IDH-non mutés. Ils représentent souvent des glioblastomes dont les secteurs les plus agressifs (avec prolifération endothélio-capillaire et/ou nécrose) n'auraient pas été intéressés par le prélèvement (typiquement une biopsie), du fait de l'hétérogénéité spatiale de la tumeur. Ils n'ont pas de mutation d'*ATRX*. Ces gliomes présentent classiquement les altérations moléculaires détectées dans les glioblastomes qu'il conviendra de rechercher (cf. supra).
- ▶ La caractérisation moléculaire des glioblastomes peut se faire à l'aide de **panels NGS** plus ou moins ciblés, permettant de détecter des mutations ponctuelles (*EGFR*, *PTEN*, *pTERT*, *IDH1/2*, *ATRX*, *TP53*...) mais également (selon les panels) des anomalies de nombre des chromosomes (chromosomes 7, 10, 9, 17, 1 et 19, par exemple). Ces anomalies de nombre peuvent aussi être recherchées sur un profil pangénomique obtenu par **CGH array** ou **SNP array**. Dans les cas de diagnostic difficile, le **méthylome** peut aider à classer la tumeur (Capper, 2018). Cette analyse permet également d'obtenir un profil pangénomique et donc de détecter les anomalies chromosomiques clés (gain du 7/perde du 10, amplification du gène *EGFR*).
- ▶ Le statut méthylé ou non du **promoteur de *MGMT*** peut être étudié par pyroséquençage (Quillien, 2012 ; Quillien, 2016) ou obtenu via l'analyse du méthylome (Capper, 2018). Il est un facteur pronostique et prédictif de réponse aux agents alkylants, pouvant guider les choix thérapeutiques, en particulier chez les personnes âgées.
- ▶ Pour les analyses complémentaires de biologie moléculaire, il est recommandé de **congeler du matériel tumoral**. Même si la plupart des analyses sont maintenant possibles à partir de matériel fixé dans le formol et inclus en paraffine, l'ADN extrait de matériel congelé est de meilleure qualité

que l'ADN extrait d'un bloc de paraffine (où il est très dégradé par la fixation formolée). L'interprétation des analyses de biologie moléculaire en sera d'autant plus aisée et fiable.

- ▶ Les cas de diagnostic difficile peuvent être discutés aux réunions régionales ou nationales du **réseau RENOCLIP-LOC**.
- ▶ Il est utile de rechercher des **cibles thérapeutiques** telles qu'une mutation *BRAF-V600E* (par séquençage ou au moins par immunohistochimie) ou une fusion *FGFR3:TACC3* (immunohistochimie anti-FGFR3 complétée, si positive, par un panel NGS-ARn). La recherche d'une cible thérapeutique dépend aussi des essais thérapeutiques en cours. La **RCP nationale Thérapies Innovantes en Neuro-Oncologie** (INNOV, 1er mercredi de chaque mois de 12h à 13h30 ; coordonnateurs M. Touat, F Bielle, M. Fontanilles et E. Tabouret) peut guider le choix des analyses moléculaires.
- ▶ **De façon schématique,**
 - Chez **l'adulte de plus de 55 ans**, devant des aspects histopathologiques et radiologiques typiques de glioblastome, une immunohistochimie anti-IDH1-R132H et anti-ATRX suffit pour retenir le diagnostic de glioblastome.
 - Chez **l'adulte de moins de 55 ans**, il faut séquencer les gènes *IDH1/2* pour rechercher une mutation minoritaire (même si l'expression d'ATRX est conservée par les cellules tumorales).
 - En dehors de ce *cut-off* défini par l'OMS, une caractérisation moléculaire plus ou moins extensive sera réalisée en fonction de l'âge du patient, de la localisation de la tumeur (médiane ou pas), des aspects histopathologiques (typiques ou pas), et des options thérapeutiques.

5- TRAITEMENT

- ▶ La prise en charge thérapeutique est guidée par la discussion en **RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) de neuro-oncologie**.
- ▶ La RCP doit obligatoirement réunir un **neurochirurgien, un (neuro-)oncologue, un radiothérapeute**. La présence d'un neuroradiologue, d'un anatomopathologiste et d'un médecin nucléaire est vivement recommandée. (Texte de référence : INCa, 2023. La réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie - Ref : REFRCP23).
- ▶ Il convient de favoriser les inclusions dans les **essais thérapeutiques**, que ce soit en 1^{ère} ligne ou à la récurrence. Les essais sont recensés sur **Cline Research** et **Clinical Trials**. Le réseau national GLIOREC aide à l'inclusion dans les essais cliniques (contacter armelle.lacroux@aphp.fr).
- ▶ Les cas pour lesquels les traitements sont a priori refusés, liés au patient (état général, comorbidité, âge) ou à la tumeur (volume, topographie) doivent être discutés et validés en RCP.
- ▶ Une **consultation d'annonce** doit être organisée selon la mesure 40 du plan cancer 2003-2007. Ce dispositif repose sur une annonce en quatre temps : un temps médical, un temps d'accompagnement soignant, l'accès à une équipe impliquée dans les soins de support et un temps d'articulation avec la médecine de ville.
- ▶ Une **personne de confiance** doit être identifiée et le patient doit être informé de la possibilité de rédiger des **directives anticipées**.
- ▶ 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 éclairé** du patient doit toujours être recherché.
- ▶ Le patient porteur de glioblastome doit être pris en charge de manière **pluridisciplinaire**. L'intérêt d'une **rééducation motrice et/ou cognitive** est souvent à discuter ([Zanotto, 2024](#)). De même, une collaboration étroite avec une **équipe de soins palliatifs**, de façon aussi précoce que possible, permet une amélioration de la qualité de vie ([Pace, 2017](#)). Les **soins de support** comportant soutien psychologique, prise en charge sociale, suivi nutritionnel, selon les besoins et les ressources, doivent être proposés au patient, tout au long de la prise en charge. L'**accompagnement des aidants** est essentiel.
- ▶ Des **infirmières spécialisées** (annonce, coordination parcours de soins, master cancérologie, Infirmière en Pratique Avancée) peuvent 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 (ou KPS $\geq 60-70$ %) et des fonctions hématologiques, rénales et hépatiques dans les normes est **consensuel**.
- ▶ Le standard thérapeutique est actuellement défini par une **résection chirurgicale optimale** puis une **chimioradiothérapie**, suivie d'une **chimiothérapie adjuvante par témozolomide**, associée à un dispositif délivrant des **champs électriques antimitotiques ou Tumor-Treating Fields** (TTF, Optune Gio®). Le standard chirurgie + chimioradiothérapie + chimiothérapie adjuvante était 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'ajout des champs électriques antimitotiques lors de la phase de maintenance par témozolomide est permis en France depuis 2023, après validation du bénéfice en termes de survie par une étude de phase III (Stupp, 2017) (Niveau 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 neurologiques** (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) (Niveau de preuve B), et même la survie globale (Rahman, 2017).
- ▶ Le **résidu tumoral post opératoire influence directement la survie** (cf. infra) (Sanai, 2011, Chaichana 2014 ; Grabowski 2014 ; Fabbro-Peray, 2019 ; Karschnia, 2023) (Niveau de preuve B).
- ▶ Les critères d'opérabilité dépendent de l'état général du patient, de ses antécédents médicaux et comorbidités, de son état clinique, de son âge, ainsi que des données anatomiques et fonctionnelles, et des supports techniques disponibles pour la chirurgie.
- ▶ Quand elle est proposée, l'exérèse tumorale doit être **optimale, c'est-à-dire aussi large que possible, en limitant le risque fonctionnel**. 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 mais n'influence pas la survie globale des patients (Stummer, 2006 ; Guyotat, 2016, Picart, 2023) (Niveau de preuve B).
 - La chirurgie éveillée avec cartographie de stimulation peut être discutée pour les glioblastomes situés en zone fonctionnelle, lorsque l'état neurologique du patient et les données d'imagerie le permettent. Elle diminue 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) (Niveau de preuve A).
- ▶ 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). 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 24 à 48 heures**), ou en cas de contre-indication par une TDM sans et avec injection.
- ▶ Les glioblastomes sont des tumeurs infiltrantes, la résection d'un glioblastome est toujours incomplète à l'échelon cellulaire, mais la qualité de la résection chirurgicale reste néanmoins un **facteur pronostique 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 variable dans la littérature, classiquement en France elle 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.

Plus récemment, le groupe « RANO Resect » a utilisé et propose une classification, basée sur des patients en partie sélectionnés, qui intègre non seulement la « qualité » de l'exérèse mais aussi le volume résiduel (Karschnia, 2023) :

- « résection supra-maximale d'une tumeur CE (Contrast Enhancement – prenant le contraste) » : au-delà des limites de la tumeur CE (les valeurs seuils concernant la résection de l'hyper signal flair restant à définir)

- « résection complète de la tumeur CE » : ablation de toute la tumeur CE
 - « résection quasi totale de la tumeur CE » : réduction de la tumeur CE de 95 % à 99,9 % + tumeur CE résiduelle $\leq 1 \text{ cm}^3$
 - « résection subtotalaire de la tumeur CE » : réduction de la tumeur CE de 80 % à 94,9 % + tumeur CE résiduelle $\leq 5 \text{ cm}^3$;
 - « résection partielle d'une tumeur CE » : $< 80 \%$ de réduction de la tumeur CE \pm tumeur CE résiduelle $> 5 \text{ cm}^3$
- ▶ 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 fonctionnel, 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 et/ou un volume résiduel de la prise de contraste $\leq 5 \text{ cm}^3$ (Chaichana, 2014), etc. (Niveau de preuve B). Cependant, le seuil d'exérèse perd sa valeur pronostique positive dans le cas de dégradation définitive du statut neurologique du patient.
- ▶ 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). La biopsie stéréotaxique avec cadre a le meilleur rendement diagnostique.

5.1.2. Place des implants imprégnés de carmustine en première ligne

- ▶ Il s'agit de pastilles correspondant à un polymère biodégradable imprégné d'une nitrosourée (carmustine, GLIADEL[®]) 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 augmentée mais de manière non significative pour le sous-groupe des glioblastomes (13,5 mois versus 11,4 mois, $p=0.08$) (Westphal, 2003 ; Westphal, 2006) (Niveau 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 (Niveau de preuve A).
- ▶ Cependant, trois 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-témozolomide 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 (McGirt, 2008; Affronti, 2009 ; Menei, 2010 ; Noel, 2011 ; Duntze, 2013 ; Pallud, 2015), mais la toxicité de l'association est discutée par certaines équipes (Bock, 2010 ; Noel, 2011 ; Miglierini, 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 chimioradiothérapie conclu 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). Il est important de pouvoir différencier les kystes postopératoires, relativement fréquent dans la cavité d'exérèse, des abcès plus rares (Roux, 2022). 3) L'utilisation de GLIADEL® ne permet pas au patient d'être inclus dans un essai thérapeutique, les implants de carmustine pouvant être un critère d'exclusion. Aucune étude n'a évalué l'utilisation de GLIADEL® et l'utilisation de TFields (Niveau 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 la 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 (Seidlitz, 2015), voire bénéfique (Blumenthal, 2009 ; Lawrence, 2011 ; Noel 2012 ; Louvel 2016) (Niveau de preuve C).

a) Préparation du traitement

- ▶ Un scanner de dosimétrie et une IRM dosimétrique pour fusion sont effectués avec au minimum des séquences T2 FLAIR et T1 avec injection de gadolinium. 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 acquis 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 1 à 2.5 mm. On perd l'avantage des coupe SPGR dans les coupes plus épaisses.
- ▶ Un masque en plastique thermoformé (reproductibilité ≤ 5 mm) (standard) est confectionné juste avant la réalisation du scanner dosimétrique.

b) Technique

- ▶ Le contourage des volumes cibles et des organes sains (organes à risque : OAR) est réalisé sur recalage d'images TDM-IRM.
- ▶ La radiothérapie avec modulation d'intensité (iMRT) doit être la technique privilégiée, car elle permet une meilleure conformation au volume cible et offre une meilleure protection de certains organes à risque.

c) Doses et fractionnement

- ▶ Selon le protocole standard, la dose est de **60 Gy en 30 fractions de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine** (Stupp, 2005) (Niveau de preuve A).
- ▶ Chez les patients de plus de 70 ans, avec un statut OMS ≤ 2 , plusieurs schémas peuvent être proposés (Niveau de preuve A) :
- une dose de 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy, 5 jours par semaine sans témozolomide (Roa, 2004) ou avec témozolomide (Perry, 2017). 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, le bénéfice de l'association du témozolomide 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) (Niveau de preuve A).
 - une dose 34 Gy en 10 fractions de 3,4 Gy, 5 jours par semaine (essai NORDIC) (Malmstrom, 2012)
 - une dose de 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy, 5 jours par semaine (Keime-Guibert, 2007)

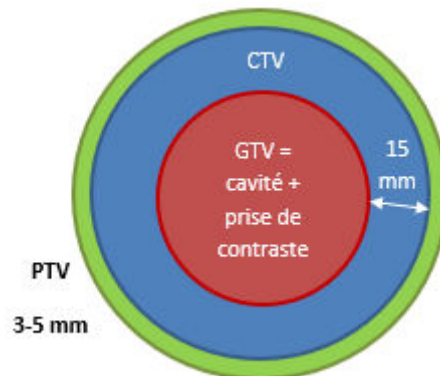
- un essai randomisé a montré la non-infériorité du schéma 25 Gy en 5 fractions versus de 40,5 Gy en 15 fractions (Roa, 2015) (Niveau de preuve C).

d) Chimiothérapie concomitante

- ▶ La chimiothérapie par témozolomide au dosage de 75 mg/m² **début 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 et les jours fériés. La durée de chimiothérapie inclut les arrêts de traitement pour des raisons de maintenance ou de panne de l'accélérateur linéaire (potentiellement 1-2 jours sur une période de 6 semaines pour le protocole standard).

e) Volumes

- ▶ Les règles de délimitation sont proposées par les sociétés savantes européenne ESTRO/EANO (European Society for Radiotherapy and Oncology / European Association of Neuro-Oncology) et américaine RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).
- ▶ Règles de l'ESTRO/EANO (Niyazi, 2023)
 - GTV (Gross Tumor Volume) : 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.
 - CTV (Clinical Target Volume) : GTV + 15 mm, CTV limité aux barrières anatomiques (crâne, ventricules, faux du cerveau, tente du cervelet, voies optiques, tronc cérébral). Ce volume peut ensuite être élargi aux régions d'hyperintensité T2/FLAIR suspectes.
 - PTV (Planning Tumor Volume) : CTV + 3-5 mm en fonction des centres.



- ▶ Règles du RTOG (Gilbert, 2014)
 - GTV1 : anomalies T2/FLAIR en incluant la cavité opératoire
 - GTV2 : cavité opératoire si existante et hypersignaux après injection de gadolinium sur les séquences T1
 - CTV1 = GTV1 + 20 mm, limité aux barrières anatomiques
 - CTV2 = GTV + 25 mm, limité aux barrières anatomiques
 - PTV = CTV + 3-5 mm
 - Le PTV1 reçoit 46 Gy, en 23 fractions
 - Le PTV2 reçoit 14 Gy supplémentaires pour une dose totale de 60 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 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 doses aux organes à risques sont publiées dans le recueil de la SFRO RECORAD (2022) (Noël et Antoni, 2022).

f) 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.

g) Surveillance sous traitement

- ▶ La corticothérapie n'est pas systématique (dose minimale nécessaire recommandée),
- ▶ La surveillance est clinique et biologique (NFS-Plaquettes et bilan hépatique) pour les patients sous témozolomide, une fois par semaine.

h) 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.
- ▶ Après chimioradiothérapie, une IRM est réalisée à 1 mois, et sert de référence pour la suite de la surveillance.
- ▶ Dans 10 à 30 % des cas, l'IRM réalisée dans le mois qui suit la radiothérapie associée au témozolomide montre une majoration des dimensions de la lésion sur le T1-gado susceptible de s'amender lors de la poursuite du traitement par témozolomide. Ce phénomène est dénommé « pseudo-progression ». Il est proposé, à l'instar des recommandations publiées par le groupe de travail RANO 2.0 (Wen, 2023) que les modifications de la prise de contraste dans la région traitée, survenant dans les 12 semaines suivant la fin de la radiothérapie, ne soient pas considérées comme une évolution tumorale, mais soient contrôlées de façon rapprochée. L'IRM multimodale ou la TEP aux acides aminés peuvent apporter des éléments d'orientation.

5.1.4 Chimiothérapie

Les lecteurs peuvent se référer à : **Recommandations pour l'administration des thérapies systémiques en neuro-oncologie adulte (ANOCEF 2016)**

- ▶ Le protocole standard qui associe une radiothérapie conformationnelle à la dose de 60 Gy et un traitement concomitant par témozolomide oral quotidien suivi d'un traitement adjuvant par témozolomide cinq jours par mois, +/- l'ajout de champs électriques antimitotiques (Optune-Gio®) est le schéma standard chez les patients de moins de 70 ans avec un performans status OMS ≤ 2 (Stupp, 2005 ; Stupp, 2017) (Niveau de preuve A).

a) Chimiothérapie concomitante de la radiothérapie

- ▶ Le témozolomide est pris à **jeun** (ou au moins 2 heures 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).
- ▶ La prise du traitement doit être surveillée chez des patients ayant des troubles cognitifs (par la famille, une infirmière à domicile...)
- ▶ Un **traitement antiémétique** par sétron doit être proposé, au moins au début de la chimioradiothérapie (3-4 premiers jours), avec un éventuel relais secondaire par le métoclopramide, le metopimazine ou la dompéridone pour éviter une constipation opiniâtre ou la survenue de céphalées liées au sétron.
- ▶ Le risque, bien que faible, d'aplasie grave et prolongée et le risque de thrombopénie sous témozolomide justifie une **surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine** pendant la radiochimiothérapie. Le témozolomide doit être arrêté si les plaquettes sont inférieures à 100 000/mm³ ou 100 G/L et une transfusion plaquettaire est indiquée en cas de plaquettes inférieures à 20-30 000/mm³ ou 20-30 G/L selon les équipes (seuil à 20 G/L pour l'HAS), ou en cas de signes hémorragiques.
- ▶ Une éruption cutanée peut nécessiter l'arrêt définitif ou transitoire du témozolomide selon son importance (après avoir éliminé l'imputabilité du BACTRIM® souvent associé et également parfois responsable d'éruption cutanée). La reprise du traitement par témozolomide dans un second temps, peut être envisagée sous corticoïdes et antihistaminiques.
- ▶ Une toxicité hépatique peut survenir ; de ce fait un contrôle des enzymes hépatiques est réalisé avant chaque cure et pendant la phase concomitante. A noter : Le traitement antiépileptique et le cotrimoxazole peuvent aussi être hépatotoxiques.

- ▶ 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 élevé (lymphopénie < 500/mm³, corticothérapie prolongée : ≥ 20 mg de prednisone ou équivalent pendant ≥ 1 mois). Sous BACTRIM®, aucune pneumopathie à *Pneumocystis* n'a été observée chez les 223 patients qui recevaient du témozolomide dans l'étude de référence (Stupp, 2005). Une étude rétrospective canadienne remet en cause son utilisation systématique pendant la radiochimiothérapie (Climans, 2022). 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. Il est également possible d'utiliser l'atovaquone (1500 mg/jour ; WELLVONE®) en alternative. En cas de contre-indication au BACTRIM®, un suivi du taux des CD4 peut être proposé avec mise en place d'un traitement prophylactique si le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³.

b) Chimiothérapie adjuvante

- ▶ La chimiothérapie adjuvante débute **4 semaines après la fin de la chimioradiothérapie**, après la réalisation de l'IRM considérée comme référence.
- ▶ Le témozolomide 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 si la tolérance clinique et hématologique est bonne. La prise de la chimiothérapie peut être effectuée le matin, ou au coucher. Les cures sont répétées tous les 28 jours, après vérification de la numération formule sanguine et du bilan hépatique, pour une **durée de 6 cycles a priori**.
- ▶ 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).
- ▶ La poursuite du témozolomide sur un rythme mensuel 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 témozolomide adjuvant. En effet, même si des études ont utilisé le témozolomide au-delà de 6 mois avec des résultats satisfaisants et une toxicité gérable (Roldán Urgoiti, 2012 ; Seiz, 2010 ; Darlix, 2013 ; Bauchet 2015 ; Fabbro-Peray, 2019) (Niveau de preuve B), une étude espagnole de

phase II (Balana, 2020) et une méta-analyse (Blumenthal, 2017) ne montrent pas de bénéfice de survie globale à poursuivre au-delà de 6 cycles (Niveau de preuve B).

- ▶ L'intensification de la dose de témozolomide (75/100 mg/m², J1 à J21 reprise à J28) n'est pas justifiée depuis l'essai de phase III publié par Gilbert (Gilbert, 2013). (Niveau de preuve A).
- ▶ L'ajout de bévacizumab (AVASTIN®) à la chimioradiothérapie avec le témozolomide en première ligne augmente la survie sans progression mais n'a pas d'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 bévacizumab en première ligne (Chinot, 2014 ; Gilbert, 2014 ; Taphoorn, 2015) (Niveau 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) (Niveau de preuve C). Le bévacizumab est tout de même parfois utilisé à visée symptomatique en cas d'aggravation neurologique, soit durant ou dans les 3 mois suivant la radiothérapie en association avec la radio-chimiothérapie concomitante et/ou la phase adjuvante
- ▶ L'étude de phase III française multicentrique StrateGlio, actuellement en cours, cherche à évaluer le bénéfice d'une intensification du traitement par témozolomide : le groupe expérimental reçoit du témozolomide pendant 5 jours, en amont du traitement par radiochimiothérapie et sera comparé à un groupe de patients ayant la prise en charge standardisée (Chauffert, IGCNO/ANOCEF).
- ▶ Une étude de phase III randomisée (essai CeTeG/NOA-09) a montré une amélioration de la médiane de survie des patients recevant de la lomustine en plus du témozolomide, en comparaison des patients recevant le témozolomide seul selon le protocole standard, en cas de méthylation du promoteur de *MGMT* (48.1 mois versus 31.4 mois, [HR] 0.6, p = 0,049) (Herrlinger, 2019).

c) Champs électriques antimitotiques

- ▶ Les **générateurs de champs électriques antimitotiques** (Tumor-Treating Fields ou TTF) (Optune Gio®) sont indiqués lors de la **phase d'entretien** du traitement du glioblastome, en association au témozolomide adjuvant, si le patient l'accepte. Les TTF provoquent un arrêt de la mitose des cellules en division, les faisant entrer en apoptose. Les champs électriques sont de basse intensité, de fréquence intermédiaire (200 kHz), et sont délivrés par des électrodes disposées sous forme de patchs (arrays) posés sur le cuir chevelu rasé, selon une cartographie déterminée par la localisation tumorale. Il est recommandé de porter le dispositif au moins 75 % du temps (temps cumulé sur un mois).

- ▶ Une phase III a comparé l'ajout d'un dispositif de champs électriques antimitotiques, à la chimiothérapie adjuvante par témozolomide (après la chirurgie + chimioradiothérapie). Le dispositif était poursuivi jusqu'à la 2^e progression et pour un maximum de 24 mois. Il a été mis en évidence une amélioration significative de la médiane de survie sans progression après randomisation dans le bras expérimental (6,7 vs 4,1 mois) et de la survie globale (20,9 mois vs 16 mois). La tolérance semblait satisfaisante avec une toxicité cutanée de grade II fréquente (52 %) à type de dermabrasions sans impact négatif sur la qualité de vie malgré l'alopecie systématique nécessaire pour l'application du matériel, et la contrainte du port du dispositif (Stupp, 2015) (Niveau de preuve A).
- ▶ En l'absence de test réalisé, Optune Gio® est contre-indiqué chez la femme enceinte, chez les personnes ayant un défaut osseux au niveau ou des fragments de balle et chez ceux chez lesquels un dispositif médical actif a été implanté. Le dispositif est également contre-indiqué en cas de maladie neurologique (épilepsie primaire, encéphalite, hydrocéphalie...) et en cas de sensibilité connue aux hydrogels conducteurs. L'indication ne doit pas être retenue en cas de troubles cognitifs importants.

d) Particularités des patients inopérables, sans possibilité de radiothérapie

- ▶ Le diagnostic 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 bévacizumab et irinotécan en néoadjuvant d'une chimioradiothérapie chez les patients présentant un glioblastome inopérable (Chauffert, 2012) (Niveau de preuve B). Un essai de phase II a étudié l'association témozolomide et bévacizumab 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) (Niveau de preuve B). Une étude chez 8 patients inopérables avec un déficit neurologique sévère au diagnostic a montré que l'association de bévacizumab au témozolomide (ou fotémustine) a permis la réalisation secondaire du traitement standard avec la poursuite du bévacizumab, initialement refusé chez l'ensemble des patients (Bihan, 2012) (Niveau de preuve C).
- ▶ Ces propositions doivent être mises en balance avec un traitement par **témozolomide seul** ou une prise en charge par **soins de confort exclusifs** uniquement en RCP en fonction de l'état neurologique, du performance status et des comorbidités du patient, après discussion avec le patient et ses proches s'il le souhaite.

5.2. Prise en charge en première ligne des patients âgés (> 70 ans)

- ▶ L'incidence du glioblastome chez le sujet âgé est importante et en **constante augmentation** dans les pays industrialisés (Reardon, 2012), sachant qu'un doublement de la population des personnes de plus de 65 ans est attendu entre 2010 et 2050.
- ▶ 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 13,19 et 15,17/100 000 habitants/an (Ostrom, 2022). En France, l'augmentation de l'incidence avec l'âge suit les mêmes tendances. En 2018, les hommes de 75 à 79 ans étaient concernés par un pic de 24,3 nouveaux cas pour 100 000 habitants (Defossez, 2019).
- ▶ Les principaux facteurs pronostiques cliniques sont **l'indice de Karnofsky, les comorbidités, l'âge, l'état neurologique** en termes de déficits focaux et de troubles des fonctions supérieures (Gorlia, 2008 ; 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) (Niveau de preuve B). Sur le plan biologique, des essais cliniques chez le sujet âgé ont confirmé **l'impact de la méthylation de la MGMT** (Malstrom, 2012 ; Wick, 2012 ; Weller, 2023) (Niveau 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. 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 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)38393-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)38393-0/fulltext), dans les datas supplémentaires. Certaines équipes proposent d'intégrer cette évaluation gériatrique minimale, ou au moins le CCI en complément du MoCA (ou du MMSE) et de l'indice de Karnofsky dans le choix de l'indication thérapeutique (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 corticoïdes, celle-ci doit être proposée.

- ▶ L'intérêt propre de la résection chirurgicale par rapport à la biopsie a fait l'objet d'une étude randomisée de phase III : chez des patients de plus de 70 ans ayant une tumeur évocatrice de glioblastome, opérable, la résection chirurgicale permettait un maintien plus long de l'autonomie et de la qualité de vie que dans le groupe biopsie, sans amélioration sur la survie globale cependant (Laigle-Donadey, 2022). Il n'y avait pas plus de complications dans un groupe que dans l'autre. Les études rétrospectives plaident pour un gain de survie pour les patients pouvant bénéficier d'une exérèse (Chalchana, 2011 ; Ewelt, 2011 ; Scott, 2012 ; Tanaka, 2013 ; Zouaoui, 2014).
- ▶ 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), radiothérapie classique seule versus hypofractionnée seule (Roa, 2004), radiothérapie hypofractionnée seule versus témozolomide seul (Malstrom, 2012), radiothérapie très courte versus radiothérapie hypofractionnée (Roa, 2015), radiothérapie classique seule versus témozolomide dose-dense (Wick, 2012), radiothérapie hypofractionnée seule versus radiothérapie hypofractionnée plus témozolomide (Perry, 2017).
- ▶ La réanalyse des essais Nordic/NOA-08 conclut à l'absence de bénéfice de l'utilisation du témozolomide concomitant et adjuvant chez les patients ayant un statut *MGMT* non méthylé (Hegi, 2024). Dans l'étude de Perry et al., le statut de méthylation de la *MGMT* n'était pas un facteur pronostique dans le groupe radiothérapie, mais il l'était dans le groupe chimioradiothérapie (Perry, 2017).
- ▶ Les options thérapeutiques après la chirurgie sont :
 - Pour les patients en bon état général et neurocognitif, avec comorbidité limitée : une **radiothérapie hypofractionnée** (40,5 Gy en 15 fractions) avec le **témozolomide** concomitant et adjuvant, proposé pour 12 cycles (Perry, 2017 ; Minniti, 2012) (Niveau de preuve A).
 - Pour les autres patients âgés
 - si le promoteur de *MGMT* est méthylé, possibilité de **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)
 - L'étude TAG a évalué en phase II une chimiothérapie par témozolomide dans le traitement des gliomes malins supratentoriels des sujets de 70 ans et plus, présentant un état fonctionnel altéré avec

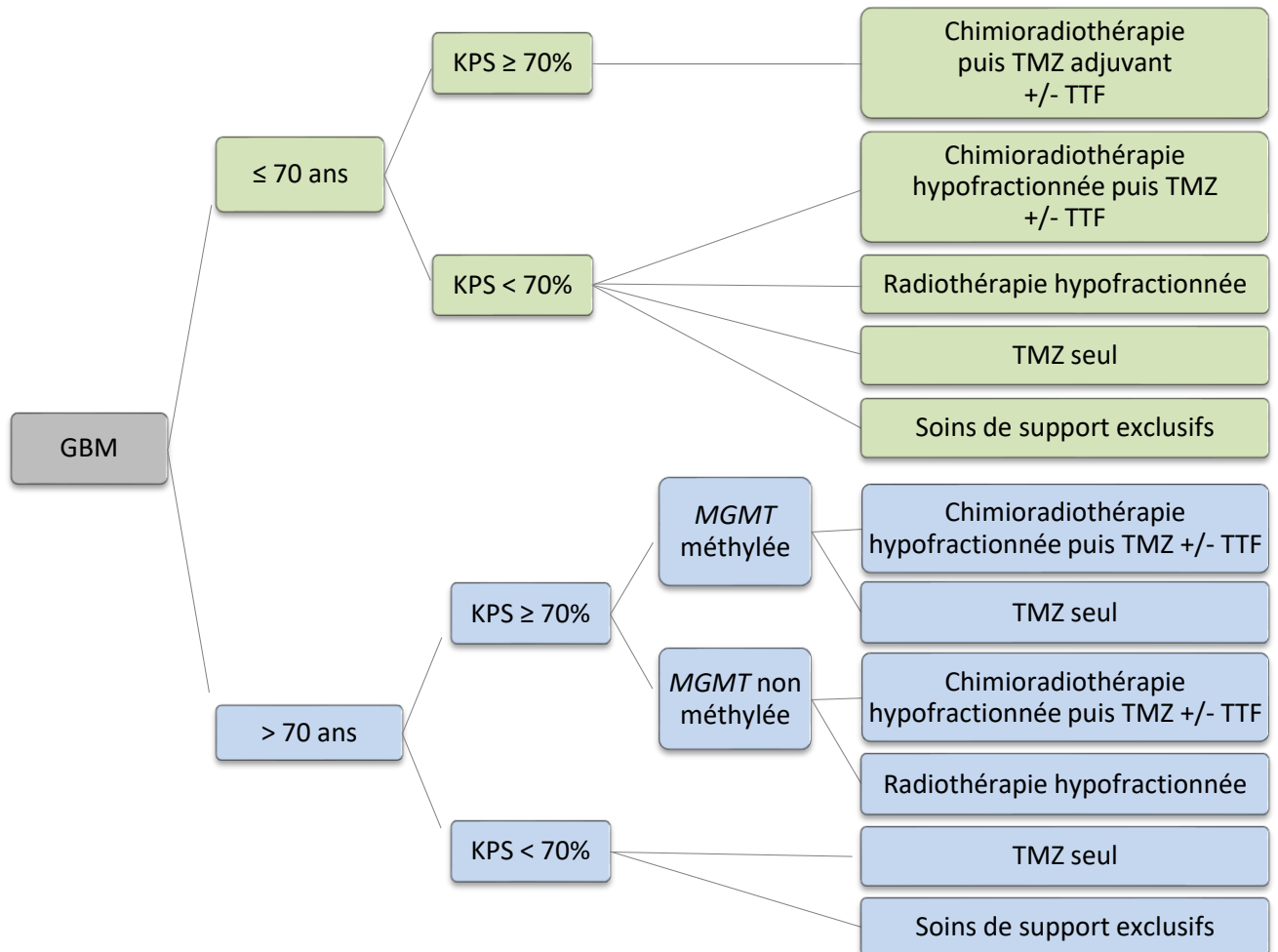
un indice de Karnofsky <70 % (Gállego Pérez-Larraya, 2011). La tolérance a été satisfaisante ; une amélioration des symptômes a été observée chez 33 % des patients. La survie semble prolongée par rapport à une série historique utilisant les seuls soins palliatifs (Niveau de preuve A).

- si le promoteur de *MGMT* n'est pas méthylé, possibilité de **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)

- ▶ Des **soins de confort exclusifs** peuvent être discutés d'emblée, en fonction de l'état neurologique/général et des souhaits du patient.

5.3 Arbre décisionnel de prise en charge en 1^{ère} ligne selon l'ANOCEF

- ▶ Différents arbres décisionnels ont été publiés (Holdhoff, 2013 ; Arold, 2014 ; Bauchet, 2014 ; Jordan, 2015 ; Perry, 2017). Ils ne sont cependant pas tous concordants.
- ▶ **Proposition de l'ANOCEF** : Traitements après chirurgie, hors essai



TMZ = témozolomide

KPS = Karnofsky Performance Status

TTF = Tumor-Treating Fields

- ▶ L'arbre décisionnel présenté ici est synthétique, mais la comorbidité, l'état général, l'état des fonctions supérieures, le volume et la topographie de la tumeur, etc. sont des éléments qui peuvent faire modifier la décision thérapeutique.

5.4 Traitement des récives

- ▶ **La récive** (progression tumorale vraie) doit être différenciée d'une **pseudo-progression (PP)** qui survient entre 1 à 12 semaines après une chimioradiothérapie avec témozolomide (de 10 % à 30 % de pseudo-progression selon les séries). La pseudo-progression serait associée à un pronostic plus favorable (Taal, 2008 ; Sanghera, 2010) (Niveau de preuve B). En cas de doute, une imagerie spécifique peut être réalisée (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 récive les patients dans les 12 semaines qui suivent la fin de la radiothérapie chez lesquels le diagnostic de pseudo-progression est possible (Wen, 2010) (Niveau de preuve B).
- ▶ Il n'existe actuellement **aucun standard, ni consensus de traitement pour la récive ou progression d'un glioblastome** (Hundsberger, 2016) (Niveau de preuve A).
- ▶ La stratégie thérapeutique devant une récive doit être discutée de **façon multidisciplinaire en RCP**.

5.4.1. Nouvelle chirurgie d'exérèse

- ▶ **Une nouvelle résection tumorale** doit être discutée en RCP devant toute récive de glioblastome. Elle peut être bénéfique chez des patients sélectionnés (Chaichana, 2013 ; Bauchet, 2015 ; Pulcini, 2024) (Niveau de preuve B).
- ▶ Il n'y a actuellement pas de consensus précis sur l'ensemble des critères cliniques et anatomiques d'opérabilité pour une deuxième exérèse. Un essai randomisé européen, coordonné par la Suisse, de phase II (Chirurgie + 2^{ème} ligne thérapie adjuvante vs. 2^{ème} ligne thérapie seule) a débuté en 2015, est toujours en cours (NCT 02394626). Une étude rétrospective multicentrique du « RANO Resect Group », utilisant des scores de propension a conclu qu'un volume résiduel (prise de contraste) inférieur ou égal à 1 cm³ était associé significativement à une survie prolongée par rapport au traitement de 2^{ème} ligne sans nouvelle résection (Karschnia, 2023).
- ▶ Les facteurs pronostiques favorables pour une nouvelle exérèse sont : un KPS \geq 70 %, un jeune âge, un délai long entre la première intervention et la récive, l'absence d'envahissement épendymaire, l'absence d'envahissement des zones dites fonctionnelles, l'absence de localisation multifocale et/ou bilatérale, un volume tumoral réduit, une récive à distance (sans récive au foyer initial) (Park, 2010 ; Lonjon, 2010 ; Chaichana, 2013 ; Park, 2013 ; Karschnia, 2024) (Niveau

de preuve B). Un délai de plus de 6 mois entre la première et la deuxième chirurgie semble nécessaire pour prolonger la survie (Djamel-Eddine, 2019).

- ▶ 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) (Niveau 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) (Niveau de preuve C).
- ▶ Dans les récurrences majoritairement kystiques, à l'origine d'une HTIC, non accessibles à une nouvelle résection tumorale, peuvent être discutées en RCP, à titre palliatif :
 - une ponction-aspiration stéréotaxique
 - au besoin une ponction assortie de l'insertion intra-kystique d'un cathéter connecté à un réservoir d'Ommaya ou Rickham permettant des aspirations répétées. (Srikandarajah, 2024).
- ▶ L'intérêt d'une biopsie peut parfois se discuter :
 - lors d'un doute sur une récurrence avant la mise en place d'un traitement de deuxième ligne.
 - 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).

5.4.2. 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 davantage profiter aux patients atteints d'un astrocytome anaplasique que chez ceux ayant développé un glioblastome. Cependant, parmi les patients atteints de glioblastome, la survie à 6 mois chez les patients traités avec des implants de carmustine était supérieure par rapport au groupe placebo (mortalité = 32/72 [44 %] vs 47/73 [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 voire

subtotale est réalisable à la récurrence. Aucune analyse de la qualité de vie n'a été réalisée (Niveau de preuve C).

- ▶ Il n'y a pas d'analyse comparative précise des effets secondaires des chimiothérapies par voie générale de deuxième ligne (CCNU, bévacizumab, 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.

5.4.3. 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).
- ▶ L'apport de la ré-irradiation par rapport à la prise en charge médicale exclusive est en cours d'évaluation dans l'essai européen de phase III LEGATO, comparant un groupe de patients traités à la récurrence par ré-irradiation + lomustine pour le groupe expérimental versus par lomustine seule.
- ▶ L'association au bévacizumab est faisable avec la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (Cuneo, 2012 ; Combs, 2013 ; Anotoni, 2016). Cette association a fait l'objet de deux essais prospectifs de phase II, démontrant la bonne tolérance du traitement (Cabrera, 2013), avec une amélioration cliniquement significative de la survie sans progression, mais sans bénéfice sur la survie globale (Tsien, 2023) (Niveau de preuve B).
- ▶ La réirradiation peut être réalisée en conditions stéréotaxiques (Combs, 2005 ; Patel, 2009 ; Fogh, 2010), ou 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).

5.4.4. Chimiothérapie et traitements ciblés de 2ème 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).

- ▶ En l'absence d'essai, si l'état général et neurologique le permet, un traitement de seconde ligne peut être proposé, bien qu'il n'existe pas de standard établi (Seysthal, 2016) (Niveau de preuve A).
- ▶ A la rechute, la survie globale varie entre 5,5 mois et 12 mois selon la littérature (McBain, 2021).

a) Reprise du témozolomide

- ▶ Si un intervalle libre a été observé entre l'arrêt du schéma adjuvant et la récurrence :
 - soit à **dose standard** = 150 mg/m²/j x 5 jours à C1 puis 200 mg/m²/j x 5 jours toutes les 4 semaines (Yung, 2000 ; Brada, 2010) (Niveau de preuve B).
 - soit **sous forme métronomique**. Différents schémas ont été proposés dans le but de saturer la MGMT et de limiter ainsi la résistance au témozolomide (Neyns, 2008), voire selon une autre hypothèse, de limiter la formation de cellules endothéliales et l'up-régulation de la transpontanine 1 entraînant un effet anti-angiogénique. Les taux de survie sans progression à 6 mois de ces schémas varient de 19 à environ 60 % (Easaw, 2011) (Niveau de preuve B) :
 - témozolomide : 75-100 mg/m²/jour en semi-continu 21 jours sur 28 (1er cycle à 75 mg/m²/jour pendant 21 jours avec NFS hebdomadaires).
 - témozolomide : 150 mg/m²/jour de J1 à J7 et de J15 à J21. Reprise à J28 (Wick, 2007).
 - témozolomide continu : 50 mg/m²/jour (Perry, 2010 ; Bosio, 2023).
- ▶ L'intervalle libre n'est pas précisément défini. Il serait de 5 mois selon une équipe italienne (Franceschi, 2018), mais est souvent proposé à plus de 9 mois de la fin du témozolomide de première ligne dans la pratique (accord d'experts).

b) Lomustine (Bélustine®)

- ▶ Il s'agit de la 2^{ème} ligne de traitement habituelle.
- ▶ Ce nitroso-urée est délivré en monothérapie per os : 100-130 mg/m² à J1 (Wick, 2010) avec 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 cumulée de 1100 mg/m², mais parfois elle apparaît dès 600 mg/m². Une épreuve fonctionnelle respiratoire peut être réalisée en cas de doute. Cette toxicité peut apparaître 6 mois ou plus après le début du traitement (Niveau de preuve B).

c) Carmustine IV (BCNU, BICNU®)

- ▶ La carmustine se fait à une dose de 80 mg/m²/j x 3 jours toutes les 8 semaines, pour un maximum de 6 cycles (schéma des études de l'EORTC). Le taux de réponse et l'impact sur la survie de cette nitroso-urée injectable sont les mêmes que ceux de la lomustine (Niveau de preuve B). Chez les sujets prétraités par témozolomide ou une autre chimiothérapie, la posologie doit être réduite à 60 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.

d) Carboplatine

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

e) Carboplatine + étoposide

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

f) Bévacicumab

- ▶ Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé ciblant le VEGF circulant.
- ▶ Plusieurs essais de phase II ont étudié la réponse du bévacizumab seul ou en association avec différentes chimiothérapies (Seysthal, 2016) (Niveau de preuve B).
- ▶ Le **bévacicumab a été enregistré par la FDA** aux Etats-Unis, sur la base de deux essais de phase II (Friedman, 2009 ; Kreisl, 2009), mais **pas par l'Agence Européenne du Médicament** en raison du manque de preuve directe d'augmentation de la survie et de l'absence de comparaison avec un bras sans bévacizumab.
- ▶ **Bévacicumab seul** : plusieurs essais ont étudié le bévacizumab en monothérapie soit dans un bras unique soit dans un des bras d'une randomisation. Les taux de réponse objectifs variaient de 6 à 38 %, les taux de survie sans progression à 6 mois variaient de 18 à 43 %, avec 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) (Niveau de preuve B).

► **Bévacizumab en association avec :**

- **le CPT-11 / irinotécan :** l'irinotécan a été une molécule fréquemment associée au bévacizumab. La combinaison des deux traitements donne des taux de réponses objectifs variant de 25 à 61 %, les taux de survie sans progression à 6 mois de 28 à 50,3 % avec des médianes de survie sans progression variant de 3,7 à 5,9 mois, et celles de survie globale de 6,7 à 9,7 mois (Friedman, 2009 ; Zhang, 2012, Seystahl, 2016)
- **le témozolomide :** l'association de témozolomide selon plusieurs posologies différentes (50 mg/m², et 150 mg/m² 7 jours sur 14) et de bévacizumab montre 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 (Verhoeff, 2010 ; Desjardin, 2012 ; Sepulveda, 2015) (Niveau de preuve B)
- **la lomustine :** le bévacizumab a été comparé seul avec la lomustine et avec l'association bévacizumab-lomustine dans deux essais de phase II, concluant à un bénéfice en survie sans progression (Taal, 2014 ; Weathers, 2016) (Niveau de preuve B). L'essai de phase III de l'EORTC 26101 a randomisé 437 patients dans 2 bras : lomustine seule versus lomustine et bévacizumab. 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 bévacizumab 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 cycles 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-bévacizumab. (Niveau de preuve B).
- **le carboplatine :** associé au bévacizumab, il est plus toxique que le bévacizumab seul sans améliorer significativement les survies sans progression et globale (essai CABARET) (Field, 2015) (Niveau de preuve B). Le carboplatine comparé au bévacizumab donne des résultats de réponse, survies sans récurrence et globale, inférieurs (Kaloshi, 2015).

- ▶ L'étude de phase II (TAMIGA) a conclu à l'absence de bénéfice sur la survie quand le bévacizumab est associé aux différentes lignes de traitements cytotoxiques à la récurrence (Brandes, 2019).
- ▶ **En conclusion de l'ensemble de ces données :**
 - Il n'y a pas de preuve de prolongation de la survie globale avec l'utilisation du bévacizumab, mais il existe un avantage en termes de taux de réponse, taux de survie sans progression, que ce traitement soit utilisé seul ou en combinaison avec des chimiothérapies (Yahia-Cherif, 2023).
 - 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 récurrences précoces.
 - L'utilisation de bévacizumab seul à la récurrence est possible, comme l'indiquent aussi les recommandations européennes (Weller, 2021). Il correspond au standard à la récurrence aux Etats-Unis.
 - Le bévacizumab peut être intéressant dans certaines situations particulières (volumineuse lésion symptomatique, important œdème) car il présente un effet anti-oedémateux certain permettant souvent une amélioration clinique sans les conséquences des corticoïdes. L'essai AVAglio a montré que l'utilisation du bévacizumab apportait une épargne en corticoïdes (Chinot, 2014).
 - La prescription de bévacizumab doit être discutée en **RCP**, en cas d'absence d'alternative thérapeutique, en l'argumentant dans le dossier du patient, et 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. Le médecin oncologue référent du patient jugera de la durée du traitement.
- ▶ Sur le plan de la prescription,
 - Le bévacizumab est souvent délivré selon le schéma : 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. La vitesse d'administration peut varier selon les habitudes des centres. Une étude américaine suggère une accélération des vitesses d'administration à 30 minutes dès la première dose, voire 0.5mg/kg/min (Reidy, 2007).
 - Une option intéressante correspond à l'administration du bévacizumab à la posologie de 15 mg/kg, tous les 21 jours : ce schéma est avantageux pour les patients, et est plus écologique (moins d'allers-retours), avec un risque non majoré d'effets secondaires (Raizer, 2010).
 - Une dose plus faible de bévacizumab pourrait ne pas diminuer son efficacité (Melhem, 2023).

- ▶ **Sur le plan de la tolérance**, le bévacizumab est généralement bien supporté.
 - Une hémorragie intratumorale est la complication la plus redoutée (environ 3 %) ;
 - La survenue de thromboses veineuses, avec ou sans embolie pulmonaire, est fréquente (10 %). Elle n'empêche pas la poursuite du bévacizumab 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.
 - Une protéinurie par bandelette urinaire est systématique avant chaque cure. L'administration de bévacizumab peut être poursuivie tant que < 2g/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 des éléments cliniques et IRM, selon les critères RANO 2.0 (annexe 3) (Wen, 2023).
 - Cliniquement, des mécanismes atypiques d'échappement thérapeutique et de rebond à l'arrêt du traitement par bévacizumab ont été décrits dans des études cliniques (Zuniga, 2010), sans que ces phénomènes ne soient clairement compris sur le plan physiopathologique ni que l'on soit certain qu'ils soient l'apanage du bévacizumab.

g) Regorafenib

- ▶ Le regorafenib est un inhibiteur multikinase. Une étude de phase II italienne semblait montrer un bénéfice en survie globale à la rechute dans le groupe regorafenib comparé à un groupe lomustine (7,4 vs 5,6 mois) (Lombardi, 2019), mais ce résultat n'a pas été confirmé dans l'étude de phase III AGILE (Wen, 2023).

h) Champs électriques antimitotiques

- ▶ Il n'existe pas de bénéfice à débiter l'utilisation du TTFIELDS chez les patients ayant une maladie avancée, au-delà de la 1^{ère} ligne de traitement, en récidive (Shah, 2020). En revanche, les patients ayant mis en place le traitement TTFIELDS en première ligne peuvent le conserver lors de la première récidive.

- ▶ 3 points utiles (Wen, 2020) :
 - l'utilisation de corticoïdes est souvent nécessaire. La cortisone doit être réduite à la plus petite dose et arrêtée dès que possible. La dexaméthasone est intéressante du fait de sa longue demi-vie, sa faible activité minéralocorticoïde et un effet neuropsychiatrique possiblement moins marqué. Une prophylaxie contre l'ostéoporose (+/- ostéodensitométrie et consultation de rhumatologie) et une prévention du risque de pneumocystose doivent être envisagées si la corticothérapie se prolonge (Dietrich, 2011).
 - un traitement anti-épileptique n'est pas indiqué en l'absence de crise d'épilepsie. Si un traitement anti-comitial est utilisé en péri-opératoire, il doit être arrêté rapidement en l'absence de crise. A l'inverse, un traitement anti-épileptique est indiqué en cas de crise initiale ou au décours de la prise en charge. Le patient doit être tenu informé de la législation concernant la conduite automobile en cas d'épilepsie.
 - l'exercice régulier ou une activité physique adaptée (dans la mesure du possible), ainsi qu'une bonne hygiène alimentaire sont recommandés. Aucun régime alimentaire n'a montré d'intérêt dans la réponse aux traitements.
- ▶ Se reporter aux Référentiels AFSOS (Association Francophone des Soins Oncologiques de Support) : <http://www.afsos.org/>
 - Neuro-oncologie et épilepsie
 - Hypertension intracrânienne et déficit neurologique central
 - Confusion mentale en cancérologie
 - Rééducation en neuro-oncologie

6- REFERENCES

- ▶ Affronti ML, Heery CR, Herndon JE 2nd, Rich JN, Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Friedman AH, Bigner DD, Friedman HS. Overall survival of newly diagnosed glioblastoma patients receiving carmustine wafers followed by radiation and concurrent temozolomide plus rotational multiagent chemotherapy. *Cancer*. 2009 Aug 1;115(15):3501-11.
- ▶ Albert NL, Galldiks N, Ellingson BM, van den Bent MJ, Chang SM, Cicone F, de Groot J, Koh ES, Law I, Le Rhun E, Mair MJ, Minniti G, Rudà R, Scott AM, Short SC, Smits M, Suchorska B, Tolboom N, Traub-Weidinger T, Tonn JC, Verger A, Weller M, Wen PY, Preusser M. PET-based response assessment criteria for diffuse gliomas (PET RANO 1.0): a report of the RANO group. *Lancet Oncol*. 2024 Jan;25(1):e29-e41
- ▶ Antoni D, Jastaniah Z, Haoming QC, Gaultier C, Ahle G, Couchot J, Atlani D, Schott R, Clavier JB, Srouf 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.
- ▶ Balana C, Vaz MA, Manuel Sepúlveda J, Mesia C, Del Barco S, et al. A phase II randomized, multicenter, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond 6 cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01). *Neuro Oncol*. 2020 Dec 18;22(12):1851-1861.
- ▶ 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.
- ▶ 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
- ▶ 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.
- ▶ Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, Hegi ME, Zhang P, Golfinopoulos V, Perry JR, Hyun Nam D, Erridge SC, Corn BW, Mirimanoff RO, Brown PD, Baumert BG, Mehta MP, van den Bent MJ, Reardon DA, Weller M, Stupp R. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro Oncol*. 2017 Aug 1;19(8):1119-1126.
- ▶ 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.
- ▶ Bosio A, Cerretti G, Padovan M, Caccese M, Denaro L, Chioffi F, Della Puppa A, Aldegheri V, Guarneri V, Zagonel V, Lombardi G. Metronomic Temozolomide in Heavily Pretreated Patients With Recurrent Isocitrate Dehydrogenase Wild-type Glioblastoma: A Large Real-Life Mono-Institutional Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2023 May;35(5):e319-e327.
- ▶ 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, Gil-Gil M, Saran F, Carpentier AF, Nowak AK, et al. A Randomized Phase II Trial (TAMIGA) Evaluating the Efficacy and Safety of Continuous Bevacizumab Through Multiple Lines of Treatment for Recurrent Glioblastoma. *Oncologist*. 2019 Apr;24(4):521-528.

- ▶ Brat DJ, Ellison DW, Figarella-Branger D. *WHO classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours*, Vol. 6, 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.
- ▶ 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.
- ▶ Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018 Mar 22;555(7697):469-474.
- ▶ Castaño-Vinyals G, Sadetzki S, Vermeulen R, Momoli F, Kundi M, et al. Wireless phone use in childhood and adolescence and neuroepithelial brain tumours: Results from the international MOBI-Kids study. *Environ Int*. 2022 Feb;160:107069.
- ▶ 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 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.
- ▶ 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, 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, Zadnik P, Weingart JD, Olivi A, et al. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. *J Neurosurg*. 2013 Apr;118(4):812-20.
- ▶ 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, Feuvret L, Bonnetain F, Taillandier L, Frappaz D, Taillia H, Schott R, Honnorat J, Fabbro M, Tennevet I, Ghiringhelli F, Guillamo JS, Durando X, Castera D, Frenay M, Campello C, Dalban C, Skrzypski J, Chinot O. Randomized phase II trial of irinotecan and bevacizumab as neo-adjuvant and adjuvant to temozolomide-based chemoradiation compared with temozolomide-chemoradiation for unresectable glioblastoma: final results of the TEMAVIR study from ANOCEF+. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1442-1447.
- ▶ 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.
- ▶ Climans SA, Grunfeld E, Mason WP, Chan KKW. Effectiveness and safety of pneumocystis pneumonia prophylaxis for patients receiving temozolomide chemoradiotherapy. *Neuro Oncol*. 2022 Oct 3;24(10):1738-1748.
- ▶ Colavolpe C, Metellus P, Mancini J, Barrie M, Béquet-Boucard C, Figarella-Branger D, Mundler O, Chinot O, Guedj E. Independent prognostic value of pre-treatment 18-FDG-PET in high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2012 May;107(3):527-35.
- ▶ 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.
- ▶ 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.
- ▶ 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.

- ▶ Darcourt J, Chardin D, Bourg V, Gal J, Schiappa R, Blonski M, Koulibaly PM, Almairac F, Mondot L, Le Jeune F, Collombier L, Kas A, Taillandier L, Verger A. Added value of [¹⁸F]FDOPA PET to the management of high-grade glioma patients after their initial treatment: a prospective multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Jul;50(9):2727-2735.
- ▶ 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.
- ▶ 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.
- ▶ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, Delafosse P, Molinié F, Woronoff AS, Bouvier AM, Bossard N, Remontet L, Monnereau A. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Juillet 2019
- ▶ 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.
- ▶ 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.
- ▶ Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Mar;4(2):233-42.
- ▶ Djamel-Eddine YC, De Witte O, Mélot C, Lefranc F. Recurrent glioblastomas: Should we operate a second and even a third time? *Interdiscip Neurosurg*. 2019 Dec;vol 18.
- ▶ 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.
- ▶ 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.
- ▶ 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, Goeppert 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.
- ▶ Fabbro-Peray P, Zouaoui S, Darlix A, Fabbro M, Pallud J, Rigau V, Mathieu-Daude H, Bessaoud F, Bauchet F, Riondel A, Sorbets E, Charissoux M, Amelot A, Mandonnet E, Figarella-Branger D, Duffau H, Tretarre B, Taillandier L, Bauchet L. Association of patterns of care, prognostic factors, and use of radiotherapy-temozolomide therapy with survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a French national population-based study. *J Neurooncol*. 2019 Mar;142(1):91-101.
- ▶ 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.
- ▶ 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.

- ▶ Franceschi E, Lamberti G, Visani M, Paccapelo A, Mura A, Tallini G, Pession A, De Biase D, Minichillo S, Tosoni A, Di Battista M, Cubeddu A, Bartolini S, Brandes AA. Temozolomide rechallenge in recurrent glioblastoma: when is it useful? *Future Oncol.* 2018 May;14(11):1063-1069.
- ▶ 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
- ▶ Galldiks N, Stoffels G, Filss C, Rapp M, Blau T, Tscherpel C, Ceccon G, Dunkl V, Weinzierl M, Stoffel M, Sabel M, Fink GR, Shah NJ, Langen KJ. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro Oncol.* 2015 Sep;17(9):1293-300.
- ▶ Gállego Pérez-Larraya J, Lahutte M, Petrirena G, Reyes-Botero G, González-Aguilar A, Houillier C, Guillemin R, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY. Response assessment in recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria. *Neuro Oncol.* 2012 May;14(5):667-73.
- ▶ 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, Weller M, Cairncross JG, Eisenhauer E, Belanger K, Brandes AA, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R. 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 Jan;9(1):29-38. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70384-4. Epub 2007 Dec 21. PMID: 18082451.
- ▶ 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.
- ▶ Guyon J, Haidar Ahmad S, El Baba R, Le Quang M, Bikfalvi A, Daubon T, Herbein G. Generation of glioblastoma in mice engrafted with human cytomegalovirus-infected astrocytes. *Cancer Gene Ther.* 2024 Jul;31(7):1070-1080.
- ▶ 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.
- ▶ Hajri R, Nicod-Lalonde M, Hottinger AF, Prior JO, Dunet V. Prediction of Glioma Grade and IDH Status Using ¹⁸F-FET PET/CT Dynamic and Multiparametric Texture Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2023 Aug 5;13(15):2604.
- ▶ Harat M, Rakowska J, Harat M, Szyberg T, Furtak J, Miechowicz I, Małkowski B. Combining amino acid PET and MRI imaging increases accuracy to define malignant areas in adult glioma. *Nat Commun.* 2023 Jul 29;14(1):4572.
- ▶ Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Chemotherapy wafers for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;2011(3):CD007294.
- ▶ Hegi ME, Oppong FB, Perry JR, Wick W, Henriksson R, Laperriere NJ, Gorlia T, Malmström A, Weller M. No benefit from TMZ treatment in glioblastoma with truly unmethylated MGMT promoter: Reanalysis of the CE.6 and the pooled Nordic/NOA-08 trials in elderly glioblastoma patients. *Neuro Oncol.* 2024 Oct 3;26(10):1867-1875.
- ▶ Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, et al.; Neurooncology Working Group of the German Cancer Society. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Feb 16;393(10172):678-688.
- ▶ 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.
- ▶ 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).
- ▶ 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.
- ▶ 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.
- ▶ Karschnia P, Dono A, Young JS, Juenger ST, Teske N, Häni L, et al. Prognostic evaluation of re-resection for recurrent glioblastoma using the novel RANO classification for extent of resection: A report of the RANO resect group. *Neuro Oncol*. 2023 Sep 5;25(9):1672-1685.
- ▶ Karschnia P, Dono A, Young JS, Juenger ST, Teske N, et al. Associations between recurrence patterns and outcome in glioblastoma patients undergoing re-resection: A complementary report of the RANO resect group. *Neuro Oncol*. 2024 Mar 4;26(3):584-586.
- ▶ Karschnia P, Young JS, Dono A, Häni L, Sciortino T, et al. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro Oncol*. 2023 May 4;25(5):940-954.
- ▶ 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.
- ▶ Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K, Park J, Albert PS, Fine HA. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):740-5.
- ▶ Laack NN, Pafundi D, Anderson SK, Kaufmann T, Lowe V, Hunt C, Vogen D, Yan E, Sarkaria J, Brown P, Kizilbash S, Uhm J, Ruff M, Zakhary M, Zhang Y, Seaberg M, Wan Chan Tseung HS, Kabat B, Kemp B, Brinkmann D. Initial Results of a Phase 2 Trial of ¹⁸F-DOPA PET-Guided Dose-Escalated Radiation Therapy for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Aug 1;110(5):1383-1395.
- ▶ 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.
- ▶ Laigle-Donadey F, Metellus P, Guyotat J, Menei P, Proust F, Dufour H, Chinot O, Honnorat J, Faillot T, Paquis P, Peruzzi P, Emery E, Guillamo JS, Carpentier A, Wager M, Lebbah S, Hajage D, Delattre JY, Cornu P. Surgery for glioblastomas in the elderly: an Association des Neuro-oncologues d'Expression Française (ANOCEF) trial. *J Neurosurg*. 2022 Oct 14;138(5):1199-1205.
- ▶ Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [¹⁸F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(3):540-57.
- ▶ Lawrence YR, Blumenthal DT, Matcseyevsky D, Kanner AA, Bokstein F, Corn BW. Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma: how important is it to push to the front (or the back) of the line? *J Neurooncol*. 2011 Oct;105(1):1-7.

- ▶ 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.
- ▶ Le Fèvre C, Lhermitte B, Ahle G, Chambrelant I, Cebula H, Antoni D, Keller A, Schott R, Thiery A, Constans JM, Noël G. Pseudoprogression versus true progression in glioblastoma patients: A multiapproach literature review: Part 1 - Molecular, morphological and clinical features. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 Jan;157:103188.
- ▶ Lohmeier J, Radbruch H, Brenner W, Hamm B, Tietze A, Makowski MR. Predictive IDH Genotyping Based on the Evaluation of Spatial Metabolic Heterogeneity by Compartmental Uptake Characteristics in Preoperative Glioma Using ¹⁸F-FET PET. *J Nucl Med.* nov 2023;64(11):1683-9
- ▶ Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, Eoli M, Rudà R, Faedi M, Lolli I, Pace A, Daniele B, Pasqualetti F, Rizzato S, Bellu L, Pambuku A, Farina M, Magni G, Indraccolo S, Gardiman MP, Soffiotti R, Zaganel V. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):110-119.
- ▶ Lonjon N, Bauchet L, Duffau H, Fabbro-Peray P, Segnarbieux F, Paquis P, Lonjon M. Intérêt d'une seconde chirurgie d'exérèse dans les glioblastomes. Etude rétrospective sur quatre ans aux centres hospitalo-universitaires de Montpellier et de Nice et revue de la littérature. *Neurochirurgie.* 2010 Feb;56(1):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.
- ▶ 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.
- ▶ 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, Grønberg 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.
- ▶ 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.
- ▶ McBain C, Lawrie TA, Rogozińska E, Kernohan A, Robinson T, Jefferies S. Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 May 4;5(1):CD013579.
- ▶ 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.
- ▶ 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.
- ▶ Melhem JM, Tahir A, Calabrese E, Granovskaya I, Atenafu EG, Sahgal A, Lim-Fat MJ, Perry JR. Dose-dependent efficacy of bevacizumab in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2023 Feb;161(3):633-641.
- ▶ Melin BS, Barnholtz-Sloan JS, Wrensch MR, Johansen C, Il'yasova D, et al. Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nat Genet.* 2017 May;49(5):789-794.
- ▶ 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.
- ▶ Neyns B, Chaskis C, Joosens E et al. A multicenter cohort study of dose-dense Temozolomide *Cancer Invest.* 2008;26:269-277.
- ▶ Nichelli L, Casagrande S. Current emerging MRI tools for radionecrosis and pseudoprogression diagnosis. *Curr Opin Oncol.* 2021 Nov 1;33(6):597-607.
- ▶ Niyazi M, Andratschke N, Bendszus M, Chalmers AJ, Erridge SC, Galldiks N, Lagerwaard FJ, Navarria P, Munck Af Rosenschöld P, Ricardi U, van den Bent MJ, Weller M, Belka C, Minniti G. ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma. *Radiother Oncol.* 2023 Jul;184:109663.
- ▶ Noël G, Schott R, Froelich S, Gaub MP, Boyer P, Fischer-Lokou D, Dufour P, Kehrli P, Maitrot D. 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.* 2012 Feb 1;82(2):749-55.
- ▶ Noel G, Huchet A, Feuvret L, Maire JP, Verrelle P, et al. 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, Adel Fahmideh M, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, Bondy ML. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol.* 2019 Nov 4;21(11):1357-1375.
- ▶ 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, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol.* 2022 Oct 5;24(Suppl 5):v1-v95.
- ▶ Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro Oncol.* 2023 Oct 4;25(12 Suppl 2):iv1-iv99.
- ▶ Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, Golla H, Fleming J, Rudà R, Marosi C, Le Rhun E, Grant R, Oliver K, Oberg I, Bulbeck HJ, Rooney AG, Henriksson R, Pasmán HRW, Oberndorfer S, Weller M, Taphoorn MJB; European Association of Neuro-Oncology palliative care task force. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):e330-e340.
- ▶ Pafundi DH, Laack NN, Youland RS, Parney IF, Lowe VJ, Giannini C, Kemp BJ, Grams MP, Morris JM, Hoover JM, Hu LS, Sarkaria JN, Brinkmann DH. Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study. *Neuro Oncol.* 2013 Aug;15(8):1058-67.
- ▶ Pallis AG, Ring A, Fortpied C, Penninckx B, Van Nes MC, Wedding U, Vonminckwitz G, Johnson CD, Wyld L, Timmer-Bonte A, Bonnetain F, Repetto L, Apro M, Luciani A, Wildiers H; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Elderly Task Force. 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.
- ▶ Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller HW, Zilles K, Coenen HH, Langen KJ. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain.* 2005 Mar;128(Pt 3):678-87.
- ▶ 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.
- ▶ Picart T, Pallud J, Berthiller J, Dumot C, Berhouma M, Ducray F, Armoiry X, Margier J, Guerre P, Varlet P, Meyronet D, Metellus P, Guyotat J; Members of RESECT study group:. Use of 5-ALA fluorescence-guided surgery versus white-light conventional microsurgery for the resection of newly diagnosed glioblastomas (RESECT study): a French multicenter randomized phase III study. *J Neurosurg.* 2023 Oct 13:1-14.
- ▶ Pouchieu C, Gruber A, Berteaud E, Ménégon P, Monteil P, Huchet A, Vignes JR, Vital A, Loiseau H, Baldi I. Increasing incidence of central nervous system (CNS) tumors (2000-2012): findings from a population based registry in Gironde (France). *BMC Cancer.* 2018 Jun 14;18(1):653.
- ▶ Prather KY, O'Neal CM, Westrup AM, Tullos HJ, Hughes KL, Conner AK, Glenn CA, Battiste JD. A systematic review of amino acid PET in assessing treatment response to temozolomide in glioma. *Neurooncol Adv.* 2022 Feb 13;4(1):vdac008.
- ▶ Pulcini S, Beaussire-Trouvay L, Marguet F, Viailly PJ, Langlois O, Alexandru C, Tennevet I, Di Fiore F, Sarafan-Vasseur N, Fontanilles M. The clinical impact of EGFR alterations in elderly glioblastoma patients: results from a real-life cohort. *J Neurooncol.* 2025 Feb;171(3):619-628.
- ▶ 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 Zalcmán 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, 7(38):61916-61929.
- ▶ Rahman M, Abbatematteo J, De Leo EK, Kubilis PS, Vaziri S, Bova F, Sayour E, Mitchell D, Quinones-Hinojosa A. The effects of new or worsened postoperative neurological deficits on survival of patients with glioblastoma. *J Neurosurg.* 2017 Jul;127(1):123-131.
- ▶ Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, Nicholas MK, Chandler JP, Muro K, Dubner S, Rademaker AW, Renfrow J, Bredel M. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer.* 2010 Nov 15;116(22):5297-305.
- ▶ Reardon DA. Treatment of elderly patients with glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):656–657.
- ▶ 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, Dyttus-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.
- ▶ Roux A, Ammar H, Moiraghi A, Peeters S, Baroud M, Zah-Bi G, Benzakoun J, Parraga E, Oppenheim C, Benevello C, Chretien F, Varlet P, Dhermain F, Dezamis E, Zanello M, Pallud J. Discriminating surgical bed cysts from bacterial brain abscesses after Carmustine wafer implantation in newly diagnosed IDH-wildtype glioblastomas. *Neurosurg Rev.* 2022 Apr;45(2):1501-1511.
- ▶ Rozenblum L, Zaragori T, Tran S, Morales-Martinez A, Taillandier L, Blonski M, et al. Differentiating high-grade glioma progression from treatment-related changes with dynamic [18F]FDOPA PET: a multicentric study. *Eur Radiol.* 11 nov 2022;33(4):2548-60.
- ▶ 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.
- ▶ 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.
- ▶ 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
- ▶ Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, Ellingson BM, Pope WB, Grogan T, et al. Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juill 2014;20(13):3550-9.
- ▶ 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.
- ▶ Seidlitz A, Beuthien-Baumann B, Löck S, Jentsch C, Platzek I, Zöphel K, Linge A, Kotzerke J, Petr J, van den Hoff J, Steinbach J, Krex D, Schmitz-Schackert G, Falk M, Baumann M, Krause M. Final Results of the Prospective Biomarker Trial PETra: [¹¹C]-MET-Accumulation in Postoperative PET/MRI Predicts Outcome after Radiochemotherapy in Glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2021 Mar 1;27(5):1351-1360.
- ▶ 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.
- ▶ Sidibe I, Tensaouti F, Gilhodes J, Cabarro B, Filleron T, Desmoulin F, Ken S, Noël G, Truc G, Sunyach MP, Charissoux M, Magné N, Lotterie JA, Margaux Roques M, Peran p, Cohen-Jonathan Moyal E, Laprie A. Pseudoprogression in GLIOBLASTOME versus true progression in patients with glioblastoma: A multiapproach analysis. 2023. *Radiother Oncol.* 181.
- ▶ Shah PP, White T, Khalafallah AM, Romo CG, Price C, Mukherjee D. A systematic review of tumor treating fields therapy for high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2020 Jul;148(3):433-443.
- ▶ 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.
- ▶ 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.
- ▶ 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, 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, 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, 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.
- ▶ Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idbaih A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meco F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran D, Brem S, Hottinger A, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Bruna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Dec 19;318(23):2306-2316.
- ▶ 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.
- ▶ 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, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):943-53.
- ▶ Tabouret E, Fabbro M, Autran D, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Ducray F, Barrie M, Sanson M, Kerr C, Cartalat-Carel S, Loundou A, Guillevin R, Mokhtari K, Figarella-Branger D, Delattre JY, Chinot O. TEMOBIC: Phase II Trial of Neoadjuvant Chemotherapy for Unresectable Anaplastic Gliomas: An ANOCEF Study. *Oncologist.* 2021 Aug;26(8):647-e1304.
- ▶ 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.
- ▶ Tsien CI, Pugh SL, Dicker AP, Raizer JJ, Matuszak MM, Lallana EC, Huang J, Algan O, Deb N, Portelance L, Villano JL, Hamm JT, Oh KS, Ali AN, Kim MM, Lindhorst SM, Mehta MP. NRG Oncology/RTOG1205: A Randomized Phase II Trial of Concurrent Bevacizumab and Reirradiation Versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 20;41(6):1285-1295.
- ▶ Verger A, Kas A, Darcourt J, Guedj E. PET Imaging in Neuro-Oncology: An Update and Overview of a Rapidly Growing Area. *Cancers (Basel).* 2022 Feb 22;14(5):1103.

- ▶ 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.
- ▶ 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 J, Katzendobler S, Niedermeyer S, Harter PN, Herms J, Trumm C, Niyazi M, Thon N, Tonn JC, Stoecklein VM. Treatment benefit in patients aged 80 years or older with biopsy-proven and non-resected glioblastoma is dependent on MGMT promoter methylation status. *J Neurooncol*. 2023 Jun;163(2):407-415.
- ▶ 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, 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.
- ▶ Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P, Hegi ME, Jakola AS, Platten M, Roth P, Rudà R, Short S, Smits M, Taphoorn MJB, von Deimling A, Westphal M, Soffietti R, Reifenberger G, Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Mar;18(3):170-186. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 May;19(5):357-358.
- ▶ Wen P, Alexander B, Berry D, Buxton M, Cavenee W, et al., CTNI-85. GBM AGILE PLATFORM TRIAL FOR NEWLY DIAGNOSED AND RECURRENT GBM: RESULTS OF FIRST EXPERIMENTAL ARM, REGORAFENIB, *Neuro-Oncology*, Volume 25, Issue Supplement_5, November 2023, Pages v97–v98
- ▶ Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, Degroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, van den Bent MJ, Chang SM. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1963-72.
- ▶ 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, Batchelor TT, Chabner BA, Flaherty K, de Groot JF, Gilbert MR, Galanis E, Chang SM, Schwartz GK, Peereboom D, Mehta MP, Yung WK, Grossman SA, Prados MD, DeAngelis LM. It is time to include patients with brain tumors in phase I trials in oncology. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 20;29(24):3211-3.
- ▶ Wen PY, van den Bent M, Youssef G, Cloughesy TF, Ellingson BM, Weller M, Galanis E, Barboriak DP, de Groot J, Gilbert MR, Huang R, Lassman AB, Mehta M, Molinaro AM, Preusser M, Rahman R, Shankar LK, Stupp R, Villanueva-Meyer JE, Wick W, Macdonald DR, Reardon DA, Vogelbaum MA, Chang SM. RANO 2.0: Update to the Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for High- and Low-Grade Gliomas in Adults. *J Clin Oncol*. 2023 Nov 20;41(33):5187-5199.
- ▶ Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol*. 2020 Aug 17;22(8):1073-1113.
- ▶ Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jääskeläinen J, Ram Z. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*. 2003 Apr;5(2):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, Platten M, Blaschke B, Meyermann R, Reifenberger G, Weller M, Wick W. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3357-61.
- ▶ Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, Brandes AA, Taal W, Domont J, Idbaih A, Campone M, Clement PM, Stupp R, Fabbro M, Le Rhun E, Dubois F, Weller M, von Deimling A, Golfopoulos

V, Bromberg JC, Platten M, Klein M, van den Bent MJ. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1954-1963.

- ▶ Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, 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 Jul;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.
- ▶ 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.
- ▶ Xing WK, Shao C, Qi ZY, Yang C, Wang Z. The role of Gliadel wafers in the treatment of newly diagnosed GLIOBLASTOME: 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.
- ▶ Yahia-Cherif M, Luce S, De Witte O, Sadeghi-Meibodi N, Leurquin-Sterk G, Lefranc F. Late-line treatment with bevacizumab alone or in combination with chemotherapy in recurrent high-grade gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023 Mar;165(3):693-699.
- ▶ 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.
- ▶ Zanotto A, Glover RN, Zanotto T, Boele FW. Rehabilitation in People Living with Glioblastoma: A Narrative Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 27;16(9):1699.
- ▶ 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
- ▶ Zinsz A, Ahrari S, Becker J, Mortada A, Roch V, Doriat L, Santi M, Blonski M, Taillandier L, Zaragori T, Verger A. Amino-acid PET as a prognostic tool after post Stupp protocol temozolomide therapy in high-grade glioma patients. *J Neurooncol*. 2024 Sep;169(2):241-245.
- ▶ Zinsz A, Pouget C, Rech F, Taillandier L, Blonski M, Amlal S, Imbert L, Zaragori T, Verger A. The role of [18 F]FDOPA PET as an adjunct to conventional MRI in the diagnosis of aggressive glial lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024 Jul;51(9):2672-2683.
- ▶ Zouaoui S, Darlix A, Fabbro-Peray P, Mathieu-Daudé H, Rigau V, Fabbro M, Bessaoud F, Taillandier L, Ducray F, Bauchet F, Wager M, Faillot T, Capelle L, Loiseau H, Kerr C, Menei P, Duffau H, Figarella-Branger D, Chinot O, Trétarre B, Bauchet L. 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.
- ▶ 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

7 - ANNEXES

ANNEXE 1 : FIGURES EPIDEMIOLOGIQUES

Figure 1 : Incidence des glioblastomes selon l'âge et le sexe : analyse du registre de la Gironde 2000–2012 (Pouchieu, 2018)

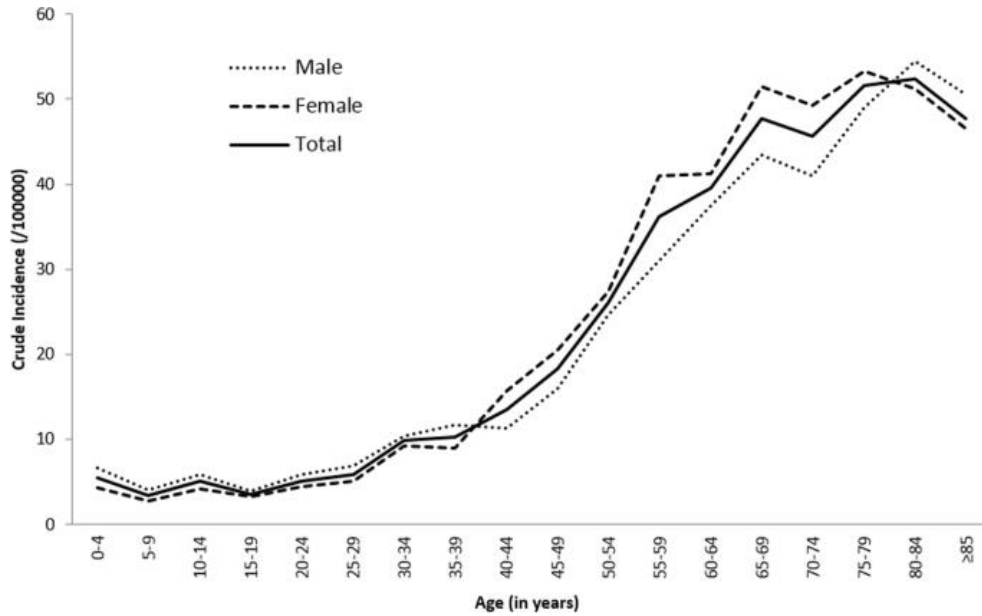
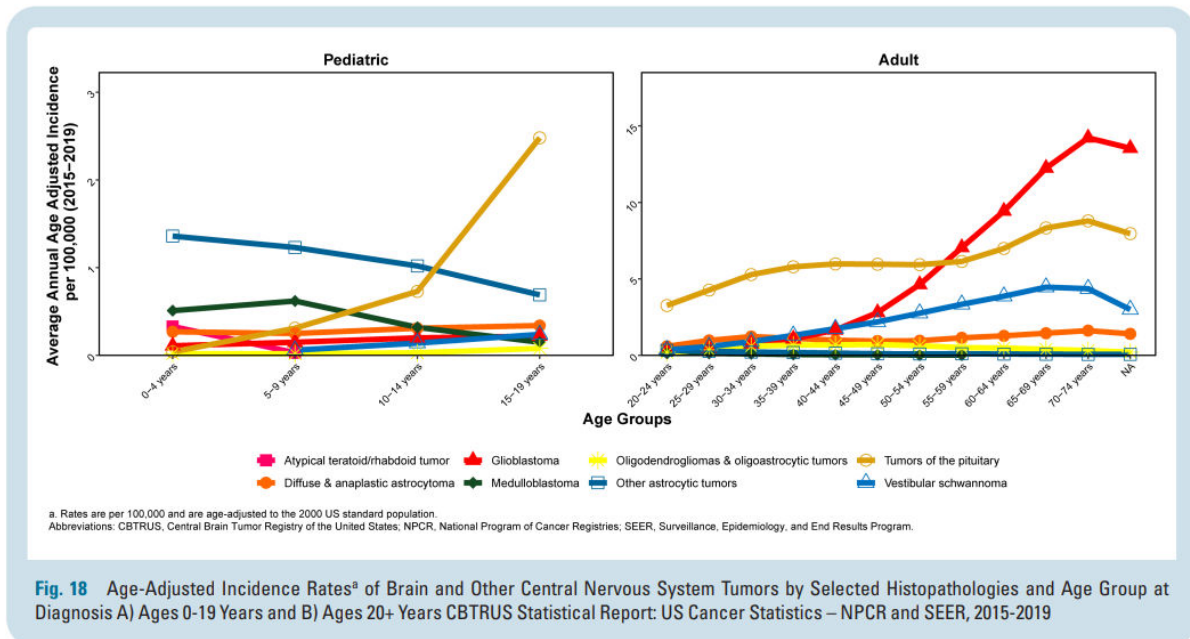


Figure 2 : Courbes d'incidence des tumeurs cérébrales aux Etats-Unis entre 2015 et 2019 (Ostrom, 2022)



Performance status

Echelle Karnofsky (KPS)

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 (gêne 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	Décédé.

Evaluation neurologique

Echelle MRC

Indice	Description
5	Force normale
4	Capacité de lutter contre la pesanteur et contre une résistance
3	Capacité de lutter contre la pesanteur mais non contre résistance
2	Possibilité de mouvement, une fois éliminée la pesanteur
1	Ebauche de mouvement
0	Aucun mouvement

MMSE : Mini Mental State Examination

[mmsjpdf.doc](#)

MoCA : Montreal Cognitive Assessment

[MoCA - copie](#)

Critères de réponse des tumeurs prenant le contraste (Wen, 2023)

REPONSE	CRITERES CLINIQUES	CRITERES IRM
Réponse Complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Amélioration ou stabilité clinique ▶ Absence de corticoïdes (sauf posologie de substitution) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables, prenant le contraste ou non ▶ Absence de nouvelle lésion prenant le contraste ou T2/FLAIR (sauf FLAIR post radiothérapie)
<p><i>Remarques RC :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous les critères doivent être réunis - La réponse doit durer au moins 4 semaines pour être complète, sinon c'est une maladie stable 		
Réponse Partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration ou stabilité clinique • Posologie de corticoïdes stable ou diminuée 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions ou $\geq 65\%$ du volume total des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen de référence • Pas de nouvelle lésion • Absence de progression des lésions non réhaussées ou non cibles
<p><i>Remarques RP :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous les critères doivent être réunis - La réponse doit durer au moins 4 semaines pour être partielle, sinon c'est une maladie stable 		
Stabilité	<ul style="list-style-type: none"> • Patients stables ou améliorés cliniquement • Posologie de corticoïdes stable ou diminuée 	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilité des lésions réhaussées • Absence de nouvelle lésion • Absence de progression des lésions non mesurables ou non cibles
<p><i>Remarques stabilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous les critères doivent être réunis - Correspond à l'absence de RC, RP ou progression 		
Progression	<ul style="list-style-type: none"> • Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur (épilepsie, effets adverses de médicaments, complication des traitements, accident vasculaire, infection) • Stabilité ou augmentation de la dose des corticoïdes rendue nécessaire par la détérioration clinique 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation $\geq 25\%$ de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions ou $\geq 40\%$ du volume total des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen ayant mesuré les dimensions tumorales les plus faibles • Apparition d'une nouvelle lésion • Apparition d'une diffusion leptoméningée • Augmentation des lésions non mesurables • Augmentation des lésions non cibles • Absence de nouvelle évaluation IRM liée au décès ou à la détérioration neurologique, en l'absence d'autre cause.
<p><i>Remarques progression :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins un des critères est présent - L'augmentation des doses de CTC, en l'absence de détérioration clinique liée à la tumeur, ne correspond pas à une progression 		

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

- ▶ 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.