

MODALITES THERAPEUTIQUES DES GLIOBLASTOMES ET PROPOSITION D'UN PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE

H. BEKRALAS¹, S. BAKHTI¹, M. DJENNAS²

1. Service de Neurochirurgie EHS Ali Ait Idir, Faculté de Médecine Université Alger

2. Service de Neurochirurgie CHU Mustapha Pacha, Faculté de Médecine Université Alger

RÉSUMÉ : Les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes de l'adulte. Elles touchent en général les adultes de 45 à 65 ans. Le traitement de ces tumeurs fait appel à une combinaison de chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Le pronostic de ces processus est habituellement sombre ; cependant nous avons vu émerger ces dernières années des avancées dans le domaine de la recherche clinique et de la biologie moléculaire en particulier qui nous font entrevoir une lueur d'espoir. Des facteurs de pronostic ont été identifiés et ils permettent de mettre en place une stratégie thérapeutique ainsi que d'avoir une idée sur la réponse au traitement. Nous rapportons les résultats d'une série prospective de 193 patients opérés par la même équipe chirurgicale et tentons de proposer un protocole de prise en charge pouvant servir de base à des études multi centriques dans notre pays.

Mots clés : Glioblastome, Chirurgie, Protocole Stupp, Facteurs de pronostic.

ABSTRACT : Glioblastomas are the most frequent tumors in adults. They occur generally in adults from 45 to 65 years. Treatment of this disease is a combination of surgery, radiotherapy and chemotherapy. Prognosis is generally dismal but advances have been done these late years in the field of clinical and biological researches that can lead to some hope. Prognosis factors have been identified and they allow having a treatment strategy and an idea about response to treatment. We report results of a prospective study of 193 patients operated by the same surgical team and try to propose a protocol of management which may be use for multicentric studies in our country..

Keywords : Glioblastoma, Surgery, Stupp protocol, Prognosis factors.

INTRODUCTION

Les glioblastomes représentent un problème majeur de la neuro-oncologie du fait de leur fréquence, leur gravité et leur difficulté de traitement [3, 37]. L'incidence annuelle est de l'ordre de 1,56 à 3,69 / 100.000 habitants ; cette dernière présente une pente ascendante jusqu'aux années 80 puis une phase en plateau à partir des années 90. Par ailleurs, elle est en augmentation linéaire jusqu'à l'âge de 75 ans puis en diminution par la suite [8, 10, 14, 16]. Les étapes du diagnostic sont bien établies [1, 2, 27, 31, 34]. Les nouvelles méthodes d'immuno-histochimie et de biologie moléculaire font entrevoir les insuffisances des aspects morphologiques seuls au profit de critères d'oncogénèse cellulaire [5, 12, 15, 38, 41]. La relation entre le degré de l'extension de l'exérèse et la durée de survie est bien établie et la chirurgie optimale aidée par les nouvelles technologies est devenue le temps essentiel du traitement initial et parfois celui de la récurrence [1, 3].

Les avancées dans le domaine de la radiothérapie ont permis une réduction considérable des effets iatrogènes de l'irradiation, une meilleure précision balistique ainsi qu'une optimisation du choix thérapeutique. En dépit de tous ces progrès les résultats obtenus sont encore modestes et surtout transitoires [22, 29].

L'apport de la chimiothérapie est médiocre de par les obstacles pharmacocinétiques, le faible nombre de molécules disponibles et les capacités innées ou acquises des systèmes de chimio-résistance et de réparation des lésions alkylantes ; il y a tout de même l'espoir que des sous-groupes chimio sensibles puissent être identifiés [35, 42].

Enfin, plusieurs essais d'immunothérapie et de thérapie ciblée en phase I et II sont en cours ; ils pourront peut être combler la distance entre les connaissances acquises en recherche fondamentale et les résultats cliniques actuels [17, 30, 43].

PATIENTS ET METHODES

Nous rapportons une série rétrospective de 193 patients adultes opérés durant la période allant de Janvier 2011 à Janvier 2016. Tous ces patients ont été opérés par la même équipe chirurgicale. Le recul moyen varie entre 12 et 62 mois.

Tous les patients ont été évalués sur le plan clinique avec recherche de l'origine géographique du patient, examen neurologique et somatique ainsi que l'indice de Karnofsky. L'état de conscience a été évalué par le score de Glasgow (GCS).

L'IRM cérébrale a été réalisée chez tous les patients. Certains d'entre eux ont bénéficié aussi d'une spectroscopie.

Sur le plan de la chirurgie nous avons à chaque fois visé une exérèse maximale et nous avons pratiqué systématiquement une fermeture de la dure mère sur plastie d'élargissement. Certains patients avec troubles de la conscience (GCS inf à 8) ont eu une craniectomie.

La TDM de contrôle post opératoire a été effectuée dans les 72 heures.

Tous les examens anatomo-pathologiques ont été effectués par la même pathologiste. Le traitement oncologique adjuvant a consisté en un schéma Stupp comprenant une radiothérapie avec une dose de 60 Gy et une chimiothérapie à base de témodal per os en concomitant et en consolidation.

Le protocole de surveillance a été basé sur un calendrier avec une consultation tous les mois pendant les 6 premiers mois puis tous les 3 mois. Les IRM ont été pratiquées à 1 mois puis tous les 3 mois. L'analyse de la survie a été faite par courbe de Kaplan Meier.

RESULTATS

ORIGINE DES PATIENTS

Un quart de nos patients était originaire de la région de Msila et Boussaâda. Un autre quart de la région de Tiaret et Chlef. Le reste des autres patients venaient de la wilaya d'Alger et des autres wilayas.

AGE ET SEXE

L'âge moyen des patients est de 48,5 ans avec un maximum de patients âgés de 45 à 65 ans. Les moins de 20 ans représentent 5% des patients. Sur le plan sexe ratio il existe une nette prédominance masculine puisque 76% des patients étaient des hommes.

CLINIQUE

Le délai moyen entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic est de 30 jours avec des extrêmes allant de 10 à 60 jours. Huit (8) patients avaient à l'admission des troubles de la conscience avec un GCS inférieur à 8. Le syndrome d'hypertension intracrânienne était présent dans 62 % des cas. Un déficit moteur a été objectivé dans 56% et une épilepsie secondaire dans 30%. Le score fonctionnel apprécié par l'indice de Karnofsky était supérieur à 80 chez la moitié des patients, entre 80 et 50 chez un quart et enfin inférieur à 50 chez le quart restant.

IMAGERIE

L'IRM nous a permis de poser un diagnostic de présomption et de localiser la lésion. Cette dernière était frontale dans la moitié des cas et temporale dans un quart des cas. Les localisations pariétales, occipitales et profondes ont été retrouvées dans le quart restant.

La spectroscopie pratiquée dans 25% des cas (gliomes de bas grade en voie de dégénérescence) a révélé une augmentation de la choline ainsi qu'un pic de lactates-lipides.

CHIRURGIE

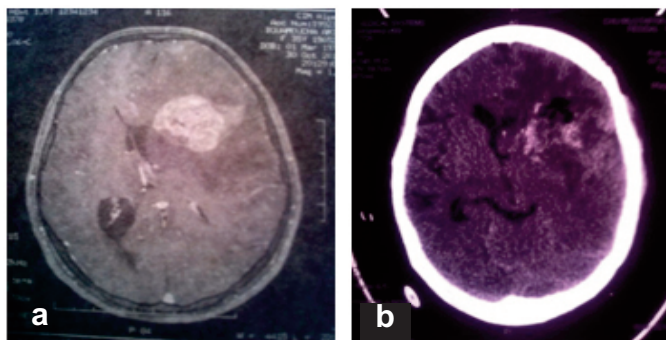
La neuronavigation a été utilisée dans 12 cas de localisation profonde. Nous avons réalisé une exérèse macroscopique totale dans 67% des cas (Fig. 1), subtotale et partielle dans 33%.

La mortalité opératoire (J0 à J30) était nulle et nous avons noté l'installation d'un déficit moteur chez 6 patients. 8 autres patients ont vu leur déficit pré opératoire aggravé.

Fig. 1 :

A. Glioblastome frontal IRM T1 avec gadolinium

B. TDM post opératoire à 24 h objectivant une exérèse totale



HISTOLOGIE

L'examen neuro-pathologique a révélé un glioblastome primaire ou de novo dans 70% des cas (Fig. 2). Des glioblastomes secondaires ou avec contingent oligodendroglial ont été objectivés dans 25%, des glioblastomes à cellules géantes dans 4% et enfin des gliosarcomes dans 1%.

TRAITEMENT ADJUVANT

Tous les patients ont été traités selon le protocole Stupp (comme nous l'avons mentionné dans la rubrique patients et méthodes) ; cependant 20% d'entre eux n'ont pas eu de témodal concomitant (du fait d'une rupture de stock) ils ne l'ont reçu qu'en schéma de consolidation. Le délai moyen entre la chirurgie et la radiothérapie était de 49,7 jours soit 7 semaines.

SURVIE

La moyenne de la survie globale est de 25,8 mois et la médiane de survie est de 13,8 mois. 36% des patients étaient vivants à 2 ans, 11% à 3 ans et 1% à 5 ans (population des longs survivants).

RÉCIDIVE

Nous avons observé une récurrence chez tous nos patients avec cependant des délais variables. 20 patients (10,5%) ont récidivé dans les 6 mois post opératoires alors que la majorité des malades (63%) a présenté une récurrence entre 6 et 12 mois. Enfin, nous avons observé une récurrence au-delà de 12 mois chez 51 patients (Fig. 3).

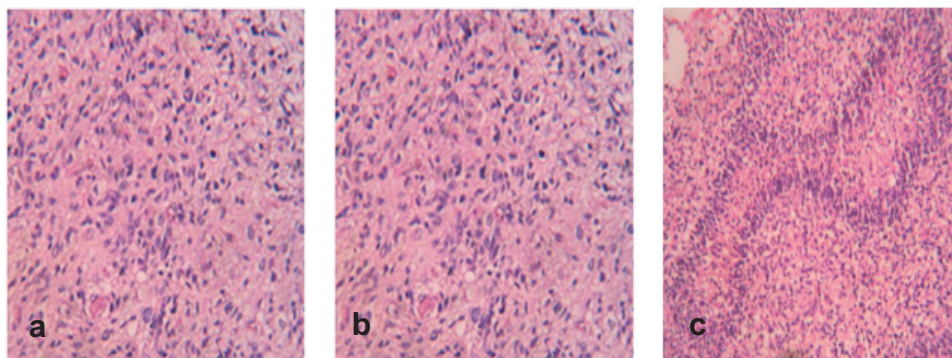


Fig. 2 : Aspect histologique typique d'un glioblastome (coloration HE). A, polymorphisme cellulaire; B prolifération endothélio-capillaire; C nécrose palissadique

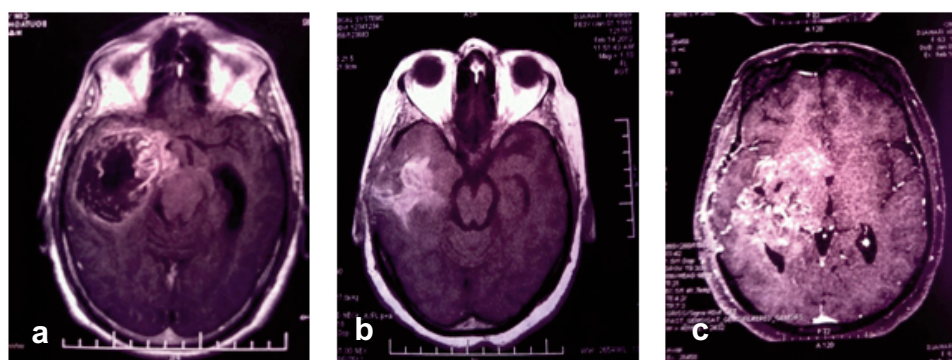


Fig. 3 : A Glioblastome temporal ; B IRM post opératoire à 1 mois objectivant une gliose ; C Récidive à 15 mois

DISCUSSION

Le glioblastome est la tumeur cérébrale la plus fréquente de l'adulte. L'incidence de cette pathologie est en nette progression avec une augmentation annuelle de 1% ; elle est de 1,56 à 3,69 / 100.000 hab [8, 10, 14, 16]. Cette incidence semble être influencée par certains facteurs ; en effet on note une

réduction du risque de survenue de l'ordre de 30 à 60% devant un terrain allergique [32] et la prise régulière d'anti inflammatoires non stéroïdiens [39]. En revanche il semble que le risque est augmenté de 30% avec l'utilisation de pesticides [37] et de l'ordre de 500% après une radiothérapie encéphalique antérieure [35]. En ce qui

concerne nos patients nous n'avons pas d'informations sur un éventuel terrain allergique et la prise d'anti inflammatoires non stéroïdiens. Aucun de nos patients n'a subi de radiothérapie ; cependant un grand nombre de nos patients sont originaires d'une région agricole ce qui pourrait suggérer une influence potentielle des pesticides. Le pic de fréquence se situe entre 45 et 65 ans, cependant la tranche d'âge entre 70 et 75 ans est de plus en plus concernée avec l'augmentation de l'espérance de vie [8, 10]. La plupart de nos patients avaient un âge entre 45 et 65 ans. La prédominance masculine signalée dans la littérature avec un sexe ratio de 1,5 à 1,8 : 1 [10] est aussi retrouvée dans notre série.

La clinique est dominée par le syndrome d'hypertension intracrânienne, le déficit moteur et l'épilepsie [1, 2, 34] et ceci a aussi été retrouvé dans notre série. La détermination du score de Karnofsky en pré opératoire et post opératoire est capitale car il représente un des facteurs pronostic (qui seront détaillés plus tard).

L'IRM représente l'examen clé pour l'approche diagnostic [1, 2, 27, 31] et la spectroscopie peut aider à objectiver la dégénérescence d'un gliome de bas grade [13]. Elle est de nos jours systématiquement utilisée. Tous nos patients ont été explorés par TDM et IRM alors que la spectroscopie ne l'a été que dans 25%.

Le traitement des glioblastomes fait appel à la chirurgie et à la radiothérapie. Depuis quelques années l'adjonction d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie et en consolidation (protocole Stupp) a prouvé sa supériorité par rapport au schéma chirurgie associée à une radiothérapie seule [35 ; 42]. La chirurgie représente l'étape cruciale du traitement. Il est important de pratiquer une exérèse la plus complète possible car cela permet d'améliorer le pronostic des patients. Nous avons réalisé dans ce cadre une exérèse macroscopique totale dans 67% des cas. Cette exérèse est optimisée par l'utilisation de la neuronavigation et l'échographie per opératoire [1-3]. En ce qui nous concerne nous n'avons utilisé que la neuronavigation dans 12 cas de localisation profonde (l'échographie per opératoire n'étant pas disponible).

Concernant le traitement adjuvant, nous avons opté pour le protocole de Stupp compte tenu de sa supériorité. Le protocole comprend une irradiation avec des doses de 60 Gy associée à du Temodal pendant

l'irradiation et en consolidation. Cependant 20% de nos patients n'ont pas reçu de chimiothérapie concomitante du fait de la non disponibilité du produit. Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie est important ; il doit être le plus court possible et ne pas dépasser les 8 semaines [29]. Nous avons dans cette série assurer un délai moyen de 7 semaines grâce aux réunions de concertation pluridisciplinaire.

L'examen anatomo-pathologique fait appel à la morphologie et à l'immuno-histochimie. La morphologie permet de distinguer 4 types : glioblastome multiforme ; glioblastome à cellules géantes ; glioblastome à petites cellules et glioblastome à composante oligodendrogliale. Tous les spécimens ont été étudiés sur ce plan. L'immuno-histochimie est une étape importante car elle permet de rechercher la mutation TP53 qui est retrouvée dans les glioblastomes secondaires et l'amplification de l'EGFR (epidermal growth factor receptor) qui est objectivée dans les glioblastomes primitifs [28]. Nous n'avons réalisé chez nos patients que la recherche de la mutation TP53 ; les marqueurs de l'EGFR n'étant pas disponibles. La recherche de la mutation IDH1 est devenue systématique dans la cadre des glioblastomes secondaires. Nous n'avons pas réalisé cet examen car le marqueur n'était pas disponible.

Plusieurs facteurs de pronostic ont émergé au fil des années. Ils sont d'ordre clinique et biologique.

L'âge est un facteur de pronostic primordial, en effet les patients plus jeunes ont tendance à survivre plus ; nous avons observé un taux de survie à 18 mois de l'ordre de 64% pour les patients de moins de 40 ans alors qu'il était de l'ordre de 20% pour les patients entre 40 et 60 ans et de 8% pour les patients de plus de 60 ans. Ceci se confirme pour la survie à 3 ans puisqu'elle était de 25,8 % pour les patients de moins de 40 ans, de 2,3% pour les patients entre 40 et 60 ans et de 0% pour des patients de plus de 60 ans.

L'état neurologique apprécié par le score de Karnofsky (KPS) représente lui aussi un élément très important du pronostic. En effet le taux de survie à 18 mois est de 34% chez les patients avec un KPS supérieur à 70 alors qu'il n'est que de 13% pour un KPS entre 20 et 30 [19]. Ceci se confirme dans notre série puisque la médiane de survie est de 15,8 mois pour un KPS supérieur à 80 ; de 12,6 mois pour un KPS entre 80 et 50 et enfin de 4,3 mois pour un KPS inférieur à 50. La localisation tumorale est aussi un

facteur de pronostic car elle conditionne l'extension de l'exérèse. Dans cette logique, les localisations profondes ont un mauvais pronostic. Il faut noter que la localisation frontale a un meilleur pronostic dans les localisations chirurgicalement accessibles [19]. Cette relation entre localisation frontale et meilleur pronostic est aussi observée dans notre étude puisque la médiane de survie dans les localisations frontales est de 11, 4 mois alors qu'elle est respectivement de 9, 6 mois et 9, 1 mois pour les localisations pariétales et temporales.

Le degré d'extension d'exérèse chirurgicale est un facteur de pronostic capital qui est confirmé par la plupart des séries de la littérature avec une survie à 18 mois de 34% en cas d'exérèse totale, de 25% en cas d'exérèse partielle et enfin de 15% en cas de biopsie [19]. Cette influence de la qualité d'exérèse sur la survie est aussi présente chez nos patients puisque la médiane de survie est de 15, 8 mois en cas d'exérèse totale, de 11,3 mois en cas d'exérèse partielle et de 7,3 mois en cas de biopsie. Ceci se confirme aussi lorsque l'on étudie la survie en fonction des 2 paramètres que sont la qualité d'exérèse et le protocole Stupp. En effet la médiane de survie est de 16 mois en cas d'exérèse totale, de 11,2 mois en cas d'exérèse partielle et enfin de 8,7 mois en cas de biopsie.

Sur le plan histologique il est reconnu que les glioblastomes secondaires ont un meilleur pronostic que les glioblastomes primaires ou dit « de novo » ; Par ailleurs, les variantes à cellules géantes et à composante oligodendrogliale constituent elles aussi des éléments de meilleur pronostic [15, 24, 28].

Beaucoup de progrès ont été faits ces dernières années en matière de biologie moléculaire. La mutation IDH1 est l'une des plus intéressantes à rechercher car elle associée à un meilleur pronostic dans les glioblastomes secondaires en effet certaines études ont objectivé des médianes de survie de 27 à 31 mois en présence de la mutation et des médianes de survie de 11,3 à 15 mois en l'absence de cette dernière [36, 47]. D'autres anomalies biologiques peuvent exister telles que la surexpression d'EGFR, la perte de la fonction de la P53 et la co-délétion 1p19q.

Les deux premières n'ont pas de valeur pronostic [11, 20, 26, 46] ; cependant la co-délétion 1p19q est associée à un bon pronostic puisqu'elle est associée à une meilleure réponse au temodal [7].

Le délai écoulé entre la chirurgie et la radiothérapie est considéré comme un facteur de pronostic puisque le risque de décès augmenterait de 2% par jour d'attente [29]. Nous avons tenté de le raccourcir au maximum et avons pu obtenir un délai moyen de 7 semaines ce qui correspond aux délais recommandés qui sont de 4 à 8 semaines.

Il semble aussi que le protocole de Stupp constitue lui aussi un facteur de bon pronostic [35, 42].

Tous les facteurs de pronostic cités ont encore plus de poids lorsqu'ils sont associés chez un même patient. Il est important de les évaluer pour avoir une estimation de la survie et donc adapter la prise en charge thérapeutique [19]. Cette dernière sera d'autant plus agressive que les facteurs de bon pronostic sont présents.

La récurrence est de règle comme cela a été observé dans notre série. Dans ces cas la détermination d'un protocole de 2^e ligne est nécessaire. La chirurgie peut avoir sa place quand la récurrence survient au-delà de 6 mois chez un patient jeune dont le KPS est supérieur ou égal à 70 et avec une localisation accessible [169] ; il en est de même pour les traitements anti angiogéniques type Bevacizumab [21, 44]. Les taux de ré intervention varient de 9 à 31% dans la littérature ; le nôtre a été de 9%.

PROPOSITION D'UN PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE

L'établissement d'un protocole de prise en charge dans les différents services de neurochirurgie put permettre d'apprécier l'incidence, les progrès thérapeutiques, la survie et l'impact financier de cette pathologie.

INSTAURER UN TRAITEMENT INITIAL UNE FOIS LE DIAGNOSTIC POSÉ :

Un traitement anti œdème à base de méthylprednisolone à raison de 2mg/Kg/24h et / ou glycerol en sirop

Un pansement gastrique.

Un traitement anti convulsivant en cas de convulsions avérées et en prophylaxie dans les localisations épileptogènes.

Un traitement thromboembolique à base de Lovenox à dose iso coagulante 0,4 mg / 24 h en sous cutané chez les patients alités.

Un traitement anti déprimeur.

Ce traitement devra être maintenu jusqu'à la chirurgie.

EVALUER LES FACTEURS DE PRONOSTIC RADIO-CLINIQUES : âge, indice de Karnofsky et siège de la lésion.

DÉFINIR LE TYPE DE CHIRURGIE À PROPOSER EN FONCTION DES DONNÉES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

1 Age / Karnofsky et localisation accessible

Patient âgé de moins de 40 ans avec KPS supérieur à 70 : exérèse totale avec plastie durale.

Patient âgé de moins de 40 ans avec KPS inférieur à 70 : exérèse subtotale avec plastie durale.

Patient âgé de 40 à 70 ans avec KPS supérieur à 70 : exérèse totale avec plastie durale.

Patient âgé entre 70 et 75 ans avec un KPS supérieur à 70 exérèse la plus large possible avec plastie durale.

2 Etat de conscience

Chez les patients dont le GCS est inférieur ou égal à 8 nous préconisons une craniectomie à os perdu avec exérèse la plus large possible et plastie durale.

3 Siège de la lésion

Les localisations profondes devront bénéficier d'une biopsie.

EXAMEN EXTEMPORANÉ SYSTÉMATIQUE (DE PRÉFÉRENCE TECHNIQUE SMEAR)
pour accélérer la prise en charge post opératoire

ADRESSER LA TOTALITÉ DU PRÉLÈVEMENT EN ANATOMO-PATHOLOGIE.

La recherche de la mutation IDH1 et le dosage du VEGF, si disponible, sont fortement recommandés car cela a une valeur pronostic.

IRM DE CONTRÔLE OU TDM AVEC ET SANS PRODUIT DE CONTRASTE au maximum 72 heures après la chirurgie afin d'évaluer l'éventuel reliquat post opératoire.

RÉDUIRE AU MAXIMUM LA DURÉE D'HOSPITALISATION afin de diminuer le risque de survenue de complications type infections (caractère immunodéprimé du patient).

RÉAJUSTEMENT DU TRAITEMENT MÉDICAL À LA SORTIE. Ce dernier doit être poursuivi jusqu'au début de la radiothérapie.

RACCOURCISSEMENT DES DÉLAIS ENTRE LA CHIRURGIE ET LA RADIOTHÉRAPIE ; l'idéal étant 4 à 6 semaines. Ceci fait souligner l'intérêt majeur des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP).

APPLIQUER UN PROTOCOLE STUPP EN GUISE DE THÉRAPIE ADJUVANTE.

RÉAJUSTEMENT DU TRAITEMENT MÉDICAL AVANT ET APRÈS LA RADIOTHÉRAPIE.

CONTRÔLE CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE À 1 MOIS.

L'imagerie doit être de préférence une IRM mais à défaut une TDM à haute résolution peut être pratiquée.

Ce contrôle est renouvelé à 3 mois avec toujours comme préoccupation le réajustement du traitement médical en fonction de l'indice de Karnofsky, de la qualité d'exérèse, de l'existence ou non d'œdème et de la réponse aux traitements selon les critères de Mac Donald. Les contrôles suivants seront effectués tous les 3 mois.

PRISE EN CHARGE DE LA RÉCIDIVE.

Si cette dernière survient avant les 6 mois, l'indication opératoire n'est pas de mise et il faudra continuer le temodal avec le traitement médical. Les récurrences des localisations accessibles survenant au-delà de 6 mois devront être réopérées et bénéficier de temodal et de bevacizumab.

ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT avec sa famille en expliquant les différentes étapes du traitement.

CONCLUSION

Le protocole de prise en charge des glioblastomes impose la détermination des facteurs de pronostic. Tous les efforts thérapeutiques sont faits pour augmenter la médiane de survie et conserver aussi une qualité de vie correcte permettant au patient et à sa famille de profiter au mieux de cette période. La récurrence est de règle et justifie un changement des thérapeutiques et la définition d'une stratégie de 2ème ligne dans laquelle la chirurgie peut avoir sa place ainsi que les traitements anti angiogéniques tel que le Bevacizumab.

Le glioblastome demeure un challenge thérapeutique mais la donne a changé : les résultats cliniques demeurent modestes mais bien réels et les moyens d'action sont devenus nombreux. Les progrès viennent de la recherche fondamentale en biologie moléculaire, de l'industrie de l'imagerie, de

la recherche clinique, neuropathologique mais aussi des actions coopératrices et du rapprochement des sociétés savantes dans la mouvance générale du cancer.

REFERENCES

- 1] CARPRENTIER AC. La chirurgie des gliomes cérébraux. *Cancer / Radiothérapie* 2008; 12 : 676-686
- 2] CARPENTIER AF. Nouvelles approches thérapeutiques des glioblastomes. *Bull Cancer* 2005 ; 92 : 355
- 3] HOTTINGER AF, STUPP R. Stratégies thérapeutiques pour le traitement des gliomes. *Revue Neurologique* 2008 ; 164 : 523-530
- 4] BALANA C, RAMIREZ J, TARON M, ROSSOS Y, ARIZA A, BALLESTER R et al. 06-methyl-guanine-DNA methyl transferase methylation in serum and tumor DNA predicts response to 1,3 bis (2 chloroethyl)-1-nitrosurea but not temozolomide plus cisplatin in glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1461-1468
- 5] BATCHELOR TT, GILBERT MR, SUPKO JG, et al. Phase II study and weekly irinotecan in adults with recurrent malignant glioma final report of NABTT 97-11. *Neuro Oncol* 2004; 6: 21-27
- 6] BIKFALVI A. Angiogenese tumorale. *Bull Cancer hors série* 2006: 1547-14
- 7] BRANDES AA, FRANCHESCHI E, TOSONI A, PESSION A, A, et al. MGMT promotor methylation statu scan predict the incidence of outcome of pseudo progression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastomas patients. *J Clin Oncol* 2008; 13: 2192-2197
- 8] BRAT D, SCIFERHELD W, PERRY A, MURRAY K, CURRAN W, group RTO et al. Analysis of 1p, 19q, 9p and 10q as prognostic markers for high grade astrocytomas using FISH on tissue microarrays from RTOG trials. *Neurooncology* 2004; 6: 96-103
- 9] BROWN M, SCHROT R, BAUER K, LETENDRE D et al. Incidences of first primary central nervous system tumors in California, 2001-2005. *J Neruro-Oncol* 2009; 94: 249-261
- 10] Cancer genome atlas research network comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma gene and care pathways. *Nature* 2008; 7216 : 1061-1068
- 11] CBTRUS statistical report primary brain tumors in the United States 2000-2004. www.cbtrus.org/reports/20072008
- 12] COULIBALY B, NANNI I, QUILICHINI B, GAUDART J, METELLUS P, FINA F et al. EGFR in glioblastomas correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *Hum Path.* 2010; 6:15-23
- 13] FIGARELLA-BRANGER D ; COLIN C ; BOUVIER C. Glioblastomes : oncogenèse et bases biologiques. *Neurochirurgie* 2010 ; 56 : 441-448
- 15] GALANAUD D, CHINOT O, METELLUS P, CROZZONE P. Apport de la spectroscopie par résonance magnétique dans l'exploration des gliomes. *Bull Cancer* 2005; 92 : 327-31
- 16] DEBORAH S, LYNCH CF, SIBENALLER ZA, RYKEN TS et al. Trends in brain incidence and survival in the United States: surveillance epidemiology and end results program 1973 to 2001. *Neurosurg Focus* 2006; 20: E1
- 17] FIGARELLA-BRANGER D, BOUVIER C. Classification anatomo-pathologique des gliomes faits et controverses. *Bull Cancer* 2005; 92: 301-9
- 18] ELIA-PASQUET S, PROVOST D, JAFFRE A. Incidence of central nervous system tumors in Gironde France/ Neuroepidemiology 2004; 23: 110-7
- 19] BERGER F, CHATEL M, Thérapie génique des glioblastomes. *Encyclopédie Med-Chir Neurologie* 2001 ; 17 : 245
- 20] DUCRAY F. Biologie des gliomes cérébraux. *Cancer / Radiothérapie* 2008 ; 6 : 250-256
- 21] FILIPPINI G, FALCONE C ; BOIARDI G, BROGGI G, et al. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neurooncol* 2009; 1: 79-87

- 22] FRIEDMAN HS. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastomas. *J Clin Oncol* 2009; 28: 4733-40
- 23] KANTOR G, LAPRIE A, HUCHET A, LOISEAU H, DEJEAN C, MAZERON JJ. Radiothérapie des tumeurs gliales : techniques et indications. *Cancer / Radiothérapie* 2008 ; 12 : 687-694
- 24] GRINIERE E, KALOSHI G, LAIGLE-DONADEY F, LEJEUNE J, AUGER N, MOKHTARI K, DELATTRE J, HOANG XUAN K, SANSON M et al. MGMT prognostic impact on glioblastoma is dependent on therapeutic modalities. *J Neuro Oncol* 2007; 83: 173-179
- 25] HE J, MOKHTARI K, SANSON M, MARIE Y, HUGUET S et al. Glioblastomas with an oligo dendroglial component: a pathological and molecular study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 863-71
- 26] HEGI ME, DISERENS AC, GORLIA T, HAMOU MF, DE TRIBOLET N, WELLER M, MIRIMANOFF RO, STUPP R et al. MGMT gene sequencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 10: 997-1003
- 27] HEIMBERGER AB, HLATKI R, SUKI D, YANG D, WEINBERG J, GILBERT M et al. Prognostic effect of epidermal growth factor receptor and EGFR VIII in glioblastoma multiform patients. *Clin Cancer Res* 2005; 4: 42-46
- 28] HIRAI T, MURAKAMI R, NAKAMURA H, KITAJIMA M, AKTER M, TOYA R et al. Prognostic value of perfusion MR imaging of high grade astrocytomas; long term follow-up study. *AJNR* 2008; 29: 1575-1580
- 29] KARCHER S, STEINER HA, AHMADI R, ZOUBAA S, VASVARI G, BAUER H et al. Different phenotypes in primary and secondary glioblastoma. *Int J Cancer* 2006; 9: 2182-2189
- 30] KEINE-GUILBERT F, CHINOT O, TAILLANDIER L, FRENAY M, KANTOR G, CALIN H et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007; 12: 1527-1535
- 31] KEW Y, LEVIN VA. Advances in gene therapy and immunotherapy for gliomas. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 665-670
- 32] LAW M, YANG, WANG H, JOHNSON G, CHA S. Glioma grading: sensitivity, specificity and predictive value of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR* 2003; 10: 1989-1998
- 33] LINOS E, RAINE T, ALONSO A. Atopy and risk of brain tumors : a meta-analysis. *J Nat Cancer Inst* 2007; 99: 1544-1550
- 34] LONJON N, BAUCHET L, DUFFAU H, FABRO-PARAY P, PAQUIS P, LONJON M et al. Second surgery for glioblastoma. A 4 year retrospective study conducted in both the Montpellier et Nice departments of neurosurgery. *Neurochirurgie* 2009; 108: 450-455
- 35] CHATEL M, FRENEY M, BOURG V, FAUCHON F. Glioblastomes. *EMC* 2005; 17: 210-230
- 36] MIRMANOFF R, GORLIA T, MASON W, van DEN BENT M, KORTMAN P, FISHER B et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma; recursive partitioning analysis of EORT 26981/22981 – NCIC CE 3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2563-2569
- 37] NOBUSAWA S, WATANABE K, KLEIHUES P, OHGAKI H. IDH 1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6002-6007
- 38] PROVOST D, CANTAGREL A, LEBAILLY P, JAFFRE A, LOYANT V. Brain tumors and exposure to pesticides: a case study in South Western France. *Occup Environ Med* 2007; 64: 509-514
- 39] TAILLIBERT S, PEDRETTI M, SANSON M. Génétique des gliomes. *Presse Med* 2004 ; 33 : 1268-1273
- 40] SCHEURER M, EL-ZEIN R, THOMPSON P, ALDAPE KD, LEVIN VA. Long term anti-

- inflammatory and antihistamine medication use and adult glioma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1277-1281
- 41] de BOUARD S, GUILLAMO JS. Angiogenèse et stratégies anti-angiogéniques des glioblastomes. *Bull Cancer* 2005 ; 92 : 360-372
- 42] STUPP R, HEGI ME, MASON WP, van DEN BENT MJ, JANZER RC et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5 years analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 5: 459-466
- 43] TROUILLAS P, LAPRAS C. Immunothérapie active dans les tumeurs cérébrales: 20 cas. *Neurochirurgie* 1970 ; 16 : 143-170
- 44] VERHAAK R, ROADLEY K, PURDOM E, WANG MILLER R, DING L, JAKKULAL L et al. The cancer genome atlas research network et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR and NF1. *Cancer Cell* 2010; 17: 98-110
- 45] WATANABE K, TACHINABA O, STATO K, YONEKAWA Y, KLEIHUES P, OHGAKI H et al. Over expression of the EGF receptor and P53 mutation are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastoma. *Brain Pathol* 1996; 6: 217-223
- 46] YAN H, PARSONS D, JIN G, RASHEED A, YUAN W, RIGGINS G et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360: 765-773