



# REFERENTIEL de l'ANOCEF pour les GLIOMES de L'ADULTE

**Actualisation** : 21 décembre 2012

**Coordonnateurs** : Pr Luc TAILLANDIER (CHU Nancy), Dr Luc BAUCHET (CHU de Montpellier)

**Responsables de Thème** :

Anatomie Pathologique et Biologie des Gliomes de Grade OMS II, III et IV : Pr Dominique FIGARELLA-BRANGER (CHU Marseille) ; Pr François LABROUSSE (CHU Limoges) ; Dr Karima MOHKTARI (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris)

Gliomes de Grade II : Pr Hugues DUFFAU (CHU Montpellier) et Pr Luc TAILLANDIER (CHU Nancy)

Gliomes de Grade III : Dr Caroline DEHAIS et Pr Jean-Yves DELATTRE (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris)

Gliomes de Grade IV (glioblastome) : Pr Bruno CHAUFFERT (CHU Amiens)

**Rédacteurs**

Gliomes de Grade II : Pr Hugues DUFFAU (CHU Montpellier) ; Pr Luc TAILLANDIER (CHU Nancy)  
Dr Johann PALLUD (CHU Saint Anne, Paris)

Gliomes de Grade III : Pr Jean-Yves DELATTRE et Dr Caroline DEHAIS (CHU Pitié-Salpêtrière, Pr Hugues LOISEAU (CHU Bordeaux) ; Dr Loïc FEUVRET (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris)

Gliomes de Grade IV : Pr Bruno CHAUFFERT (CHU Amiens) ; Dr Luc BAUCHET (CHU de Montpellier) ; Pr Georges NOEL (Centre Paul Strauss, Strasbourg) ; Dr Thierry FAILLOT (CHU Beaujon, Paris) ; Pr Rémy GUILLEVIN (CHU Poitiers) ; Dr Alexandra BENOUAICH-AMIEL (CHU Toulouse) ; Pr Pierre VERELLE (Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand).

**Relecteurs :** Dr Marie-Hélène BARON (CHU Besançon) ;; Dr Patrick BEAUCHESNE (CHU Nancy) ; Dr Mathieu BOONE (CHU Amiens) ; Dr Laurence BOZEC (Institut Curie, Paris) ; Pr Mario CAMPONE (Centre René GAUDUCHEAU, Nantes) ; Dr Isabelle CATRY-THOMAS (CHU Bordeaux) ; Pr Olivier CHINOT (CHU Marseille); Dr Alexandre COUTTE (CHU Amiens) ; Dr Edouard DEZAMIS (CHU Saint Anne, Paris) ; Dr Frédéric DHERMAIN (Institut Gustave Roussy) ; Dr François DUBOIS (CHU Lille) ; Dr François DUCRAY (CHU Lyon) ; Dr Michel FABBRO (Centre Val d'Aurelle, Montpellier); Dr Didier FRAPPAZ (Centre Léon Bérard, Lyon) ; Dr Marc FRENAY (Hôpital Pasteur, Nice) ; Dr Jean-Sébastien FRENEL (Centre René Gauducheau, Nantes) ; Pr Jean-Sébastien GUILLAMO (CHU Caen) ; Dr Jacques GUYOTAT (CHU Lyon); Dr Anne d'HOMBRES (CHU Lyon Sud); Pr Khe HOANG-XUAN (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris) ; Dr Ahmed IDBAIH (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris); Pr Emmanuel JOUANNEAU (CHU Lyon) ; Dr Christine LEBRUN-FRENAY (CHU Nice) ; Dr Emilie LE RHUN (CHU LILLE) ; Pr Jean Philippe MAIRE (CHU Bordeaux) ; Pr. Philippe MENEL (CHU Angers) ; Pr Philippe METELLUS (CHU Marseille) ; Pr Elizabeth MOYAL (CHU Toulouse); Dr Veronique QUILLIEN (Centre Eugene Marquis, Rennes); Dr Carole RAMIREZ (CHU Lille) ; Pr Damien RICARD (Hôpital du Val de Grâce, Paris) ; Pr Marc SANSON (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris); Dr Sophie TAILLIBERT (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris) ; Dr Elodie VAULEON (Centre Eugene Marquis, Rennes) ; Pr Pierre VERELLE (Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand).

## **Méthodologie**

Ce référentiel est un travail collaboratif placé sous l'égide de l'ANOCEF (Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française), de la Société Française de Neurochirurgie, de la Société Française de Neuropathologie et de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO).

Ce travail repose sur les référentiels régionaux de Neuro-Oncologie (Annexe 1). Les éléments les plus informatifs des référentiels ont été intégrés dans le référentiel ANOCEF avec le minimum de modifications. Ces informations ont été confrontées aux référentiels des NCCN des USA et aux Guidelines du Canada (Annexe 1).

La base de données Medline a été interrogée en mars 2012 sur les essais randomisés, méta-analyses, conférences de consensus et recommandations de pratique clinique avec le mot-clé « glioblastoma », sans limitation de date, ni de langue. Les recommandations ont été gradées selon le niveau des preuves disponibles dans la littérature, ou en cas de preuves insuffisantes selon l'avis d'experts. Les essais cliniques accessibles en France ont été cherchés par interrogation de la base de données des essais thérapeutiques en cours en France de l'INCA ([www.e-cancer](http://www.e-cancer)) ou sur le site : <http://clinicaltrials.gov/>

Des membres de l'ANOCEF (Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française), de la SFNC (Société Française de Neurochirurgie), de la SFNP (Société Française de Neuro-Pathologie), de la SFRO (Société Française de Radiothérapie Oncologique) et de la SFNR (Société Française de Radiologie) se sont chargés de la relecture.

Les référentiels sur l'imagerie et la radiothérapie des gliomes seront proposés ultérieurement.

## **Avertissement**

Les informations contenues dans ce référentiel constituent des options que vous devez apprécier, sous votre responsabilité, en fonction de l'état pathologique de votre patient. En effet, l'utilisation de ces informations s'effectue sur le fondement des principes déontologiques fondamentaux d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine. La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) permet d'intégrer les recommandations du référentiel dans une décision médicale partagée qui tient compte des moyens thérapeutiques disponibles.

Les recommandations ont été élaborées par des professionnels de santé sur la base de leur expertise de l'état des connaissances scientifiques au moment de leur rédaction, et de la rigueur qui préside à l'élaboration de tout référentiel médical.

Toutefois, compte tenu de l'évolution de la recherche et de la pratique médicale, il ne peut être exclu qu'au moment où vous prenez connaissance de ce référentiel et où vous décidez de l'utiliser dans le cadre de votre pratique médicale, les données soient incomplètes, obsolètes ou inexactes le temps qu'il soit mis à jour. Une actualisation annuelle est prévue. En cas de publication susceptible de modifier significativement les pratiques, une mise à jour d'urgence sera faite et les membres des sociétés savantes seront invités par mail à se référer au document actualisé.

# TABLES DES MATIERES

## **GLIOMES de Grade II** \_\_\_\_\_ **5**

Problématique. Méthodologie	5
1- NEUROPATHOLOGIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	6
1.1 Astrocytomes	6
1.2 Oligodendrogliomes	6
1.3 Oligoastrocytomes	6
1.4 Limitations	7
2- CARACTERISTIQUES CLINIQUES	7
3- NEUROIMAGERIE	7
3.1 IRM	7
3.2 Imagerie Métabolique	8
4- FACTEURS PRONOSTIQUES	9
5- TRAITEMENT ANTI-EPILEPTIQUE	9
6- CHIRURGIE	10
7- RADIOTHERAPIE	11
8- CHIMIOTHERAPIE	12
9 - DEFICITS NEUROCOGNITIFS	13
10- RECOMMANDATIONS	14
11- REFERENCES	16

## **GLIOMES de Grade III** \_\_\_\_\_ **22**

1- EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES	22
1.1 Aspects cliniques	22
1.2 Aspects neuroradiologiques	23
1.2.1 Imagerie conventionnelle	23
1.2.2 Apport de l'IRM multimodalité	23
1.2.3 Apport de l'imagerie métabolique	24
1.3 Diagnostic histologique	24
1.4 Biologie moléculaire	24
1.5 Facteurs pronostiques	25
2- PRISE EN CHARGE NEUROCHIRURGICALE	25
2.1 Confirmation du diagnostic	25
2.2 Critères d'opérabilité : biopsie versus exérèse	25
2.3 Place des implants imprégnés de carmustine (Gliadel®)	26
2.4 Evaluation de la qualité d'exérèse	26
3- PRISE EN CHARGE MEDICALE ET TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES	26
3.1 Modalités thérapeutiques	27
3.1.1 Radiothérapie	27
3.1.2 Chimiothérapie	28
3.1.3 Thérapies ciblées	28

3.2 Traitement au diagnostic, après la prise en charge neurochirurgicale	29
3.2.1 Références	29
3.2.2 Options thérapeutiques	30
3.2.3 Essais cliniques	31
3.3 Traitement à la récurrence	31
3.3.1 Références	31
3.3.2 Options thérapeutiques	32
3.3.3 Essais cliniques	32
4- SUIVI	33
5- TRAITEMENTS ASSOCIES	33
6- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	33

## **GLIOMES de Grade IV (glioblastome) 36**

1- INTRODUCTION/EPIDEMOLOGIE	36
2- CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC	37
3- IMAGERIE	37
4- DIAGNOSTIC	38
5- TRAITEMENT	38
5.1 Traitement de première ligne	38
5.1.1 Traitement chirurgical	38
5.1.2 Place des implants imprégnés de carmustine (GIADEL®) :	39
5.1.3 Radiothérapie	40
5.1.4 Chimiothérapie	42
5.1.5 Indications thérapeutiques selon les classes RPA	43
5.1.6 Particularités des patients âgés	44
5.2 Traitement des récurrences	45
5.3 Traitements symptomatiques	48
6- ESSAIS CLINIQUES	48
6.1 Essais terminés ou clos	48
6.2 Essais en cours	49
7- BIBLIOGRAPHIE	50
8- ANNEXES	
ANNEXE 1 : SITES WEB DES RÉFÉRENTIELS UTILISÉS	55
ANNEXE 2 : ECHELLE du MRC POUR L'ÉVALUATION DE LA PERFORMANCE NEUROLOGIQUE	56
ANNEXE 3 : CRITERES RANO	57
ANNEXE 4 : EXEMPLE DE FORMULAIRE DE NON OPPOSITION A L'UTILISATION D'ÉCHANTILLONS A DES FINS DE RECHERCHE	58
ANNEXE 5 : Classes RPA RTOG RPA )	59

## GLIOMES de Grade II

### Problématique

Les gliomes de grade OMS 2 (GG2) diffus supra-tentoriels de l'adulte constituent un groupe hétérogène de tumeurs avec différentes caractéristiques clinique, radiologique, histologique et moléculaire.

Les GG2 représentent approximativement 15% des gliomes (incidence de l'ordre de 1/100 000 habitants par an).<sup>1</sup> Ils affectent essentiellement les patients jeunes (médiane aux alentours de 40 ans), qui mènent une vie familiale, sociale et professionnelle normale. Ces tumeurs sont le plus souvent révélées par des crises d'épilepsie (plus de 80 % des cas).<sup>2</sup> Elles sont fréquemment localisées au sein (ou proche) des zones cérébrales fonctionnelles, impliquées dans les fonctions sensorimotrices, langagières, visuo-spatiales, mnésiques ou cognitives.<sup>3</sup> Les GG2 croissent de façon lente mais régulière, avec un taux de croissance radiologique du diamètre moyen de l'ordre 4 mm (i.e. extrait du calcul du volume) par an - tant pour les gliomes symptomatiques<sup>4</sup> qu'asymptomatiques.<sup>5</sup> Ils migrent le long des principaux faisceaux de substance blanche.<sup>6,7</sup> Les GG2 ont *in fine* un risque quasiment inéluctable de transformation maligne, mettant en jeu le pronostic fonctionnel puis vital.<sup>8</sup> Même si la survie est très variable d'un patient à l'autre, et par conséquent imprédictible à l'échelon individuel,<sup>9</sup> le taux de survie à 5 ans a été évalué entre 58% et 72% dans les études randomisées, démontrant qu'il ne s'agit en rien d'une tumeur "bénigne". Les séries plus récentes montreront très probablement des résultats améliorés. Suite à plusieurs décennies de controverses, la prise en charge des GG2 commence à être mieux codifiée.<sup>10</sup>

### Méthodologie

Nous avons fait nos recherches dans les databases suivantes: the Cochrane Library jusqu'à aujourd'hui; Medline-Ovid (janvier 1966 à aujourd'hui); Medline-ProQuest; Medline-EIFL; Embase-Ovid (janvier 1990 à aujourd'hui); CancerNet; Science Citation Index. Nous avons utilisé des mots-clés spécifiques ainsi que des combinaisons de mots-clés.

Le panel des membres du groupe de travail couvre l'ensemble des spécialités thérapeutiques chirurgicale (neurochirurgie oncologique) et médicales (radiothérapie et oncologie médicale).

Le niveau de preuve scientifique des articles de la littérature a été évalué selon les recommandations européennes.<sup>11</sup> Les articles de classe I sont représentés par les essais cliniques prospectifs randomisés; de classe II par les études prospectives (études observationnelles, de cohorte et cas-témoins); de classe III par les études rétrospectives; et de classe IV par les rapports de cas et les opinions d'experts. Le niveau de preuve A nécessite au moins une étude de classe I ou deux études concordantes de classe II; le niveau B nécessite au moins au moins une étude de classe II ou plusieurs études concordantes de classe III; et le niveau C au moins deux études concordantes de classe III. Quand un niveau de preuve de A-C n'était pas disponible, une recommandation de "bonne pratique" a été donnée à la condition qu'un accord entre l'ensemble des membres du groupe de travail ait été obtenu.

## 1- NEUROPATHOLOGIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

La classification de l'OMS reconnaît les astrocytomes, oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade 2.<sup>12</sup> Les critères morphologiques différencient les astrocytomes des oligodendrogliomes, même si une telle distinction peut poser problème, en particulier dans les formes "mixtes". L'OMS n'a ainsi pas donné de recommandation précise sur la proportion respective de tissus à différenciation astrocytaire et oligodendrogliale permettant de poser le diagnostic d'oligoastrocytome.

### 1.1 Astrocytomes

Les astrocytomes diffus incluent les formes fibrillaire (la plus fréquente), protoplasmique et gémistocytaire, cette dernière se devant, malgré quelques controverses,<sup>13</sup> d'être mise à part en raison d'un risque majoré de transformation maligne. L'astrocytome fibrillaire peut présenter quelques atypies nucléaires au sein d'une matrice fibrillaire. La variante gémistocytaire est constituée de cytoplasmes éosinophiles ballonisés avec des noyaux excentrés dans plus de 20% des cellules tumorales. L'activité mitotique dans les astrocytomes de grade OMS 2 est très faible. Une seule mitose ne doit pas déboucher sur le diagnostic d'astrocytome anaplasique, même si une mitose sur une biopsie stéréotaxique doit faire poser la question.

L'altération moléculaire la plus fréquente dans les astrocytomes est la mutation IDH1, rapportée dans approximativement 75 % des astrocytomes.<sup>14</sup> Toutefois, cette altération est retrouvée avec une fréquence similaire dans les oligodendrogliomes, et représente donc un marqueur des astrocytomes, oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grades OMS 2 et 3. Le développement d'un anticorps spécifique (H09) de la mutation IDH1-R132H est très utile pour le diagnostic des astrocytomes, oligodendrogliomes et oligoastrocytomes.<sup>15</sup> H09 couvre plus de 90% de toutes les mutations IDH1 dans les gliomes diffus, et aide à les différencier des autres gliomes de grade plus faible.<sup>15</sup>

L'index de prolifération étudié à l'aide de l'anticorps anti-Ki-67/MIB-1 est généralement inférieur à 4 % dans les astrocytomes diffus. La nécrose tumorale, la prolifération endothélio-capillaire, la thrombose vasculaire et une activité mitotique élevée ne sont pas compatibles avec un astrocytome diffus de grade OMS 2. Le meilleur marqueur immunohistochimique est la GFAP (glial fibrillary acidic protein). La mutation p53 est présente dans 50% des astrocytomes diffus et dans plus de 80% des astrocytomes gémistocytaires, tandis que la co-délétion 1p19q est rare.<sup>16</sup>

### 1.2 Oligodendrogliomes

Les oligodendrogliomes ont une densité cellulaire modérée et présentent typiquement un halo périnucléaire donnant un aspect en "nid d'abeille" ou "oeuf sur le plat". Occasionnellement, des cellules tumorales avec un petit cytoplasme éosinophile sont rencontrées et sont appelés "mini-gémistocytes". Les oligodendrogliomes ont un réseau dense de capillaires et contiennent fréquemment des micro-calcifications. Des mitoses occasionnelles et un index Ki-67/MIB-1 jusqu'à environ 5 % sont compatibles avec un oligodendrogliome de grade OMS 2. Il n'existe pas de marqueur immunohistochimique spécifique des oligodendrogliomes.

La caractéristique moléculaire des oligodendrogliomes est la co-délétion 1p19q, retrouvée dans 80% de ces tumeurs (Classe II),<sup>17</sup> tandis qu'une mutation p53 ne survient que dans seulement 5 % des cas. Une mutation somatique IDH1 est présente dans 80 % des oligodendrogliomes.<sup>18,19</sup>

### 1.3 Oligoastrocytomes

Les oligoastrocytomes devraient être diagnostiqués lors de la détection de composantes astrocytaire et oligodendrogliale substantielles, mais la différence inter-observateur pour le diagnostic d'oligoastrocytome reste élevée.<sup>20</sup> La plupart des oligoastrocytomes présente soit une perte 1p19q, soit une mutation p53. Ces altérations ont tendance à être retrouvées dans les deux compartiments tumoraux.<sup>21</sup> Jusqu'à 80 % des oligoastrocytomes sont porteurs d'une mutation somatique IDH1.<sup>18,19</sup>

### 1.4 Limitations

Un certain nombre de limitations sont toutefois à connaître concernant la classification neuropathologique. Tout d'abord, il a été démontré que la variabilité inter- et intra-observateurs était important et devait être prise en compte du fait d'un manque de reproductibilité de la classification actuelle de l'OMS.<sup>20</sup>

Ceci explique pourquoi l'examen neuropathologique morphologique se doit d'être combiné à l'étude des caractéristiques moléculaires.

Par ailleurs, dans le cadre de biopsies chirurgicales, notamment en condition stéréotaxique, même si ces dernières sont guidées par une imagerie métabolique et sont étagées, il persiste un risque de sous-cotation du grade tumoral.<sup>22,23</sup> En effet, les GG2 sont des tumeurs hétérogènes, avec des possibles macro-foyers, voire des micro-foyers de « transformation maligne » au sein d'une tumeur de grade 2, qui peuvent ne pas être intéressés par la biopsie. De même, l'infiltration tumorale à la périphérie d'un glioblastome (grade 4 OMS) peut revêtir les caractéristiques d'un gliome de grade 2. Ainsi, les prélèvements ne représentant qu'un échantillon du gliome, un "faux négatif" en terme de grading peut déboucher sur une prise en charge thérapeutique inappropriée.

Enfin, la classification actuelle de l'OMS ne reconnaît pas clairement l'existence d'un continuum entre les gliomes de grade 2 et 3. Le nombre, le volume et la répartition spatiale des foyers de transformation maligne potentiels ne sont pas pris en compte.

## 2- CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Les crises d'épilepsie, partielles ou généralisées, représentent le symptôme inaugural chez approximativement 90 % des patients, et sont corrélées à un meilleur pronostic.<sup>24</sup> Elles sont rebelles au traitement médical dans la moitié des cas environ, en particulier en régions temporale et insulaire/paralimbique.<sup>25</sup>

Les déficits neurologiques sont peu fréquents lors du diagnostic et l'hypertension intracrânienne est exceptionnelle.

Par contre, les troubles cognitifs sont régulièrement objectivés, en particulier ceux concernant les processus attentionnels, la mémoire de travail et les fonctions exécutives, à condition d'effectuer un bilan neuropsychologique de façon systématique.<sup>26</sup>

## 3- NEUROIMAGERIE

### 3.1 IRM

L'IRM est utile pour le diagnostic, pour guider la biopsie ou la résection chirurgicale, pour planifier la radiothérapie et pour surveiller la réponse aux traitements.<sup>27</sup> Les GG2 apparaissent typiquement comme des lésions mal limitées, en hypo-signal T1 et hyper-signal en pondération T2/FLAIR. Ces tumeurs ne se rehaussent généralement pas après injection de produit de contraste.

L'apparition d'une prise de contraste, a fortiori si elle est nodulaire, signe souvent la « transformation maligne ». Toutefois, certains rehaussements mal délimités peuvent rester stables dans le temps.<sup>28</sup>

La mesure de la pente de croissance tumorale doit être réalisée en comparant les diamètres

moyens (calculé à partir du volume selon la formule  $d = \sqrt[3]{\frac{6Vol}{\pi}}$ ) sur deux IRMs espacées d'au moins 3 mois). Cette mesure représente une aide substantielle lors du diagnostic initial, notamment en détectant les gliomes à croissance rapide (> 8 mm/an) qui se comportent alors comme une véritable tumeur maligne.<sup>29</sup>

Lors de la présence, au moment de la première IRM, de 2 critères péjoratifs au sein de la classification de UCSF, le deuxième examen IRM sera proposé plus précocement à 6 semaines du premier.

Le calcul de pente de croissance sera utile tout au long de la surveillance et pour objectiver la réponse aux thérapies. Les principes de mesure « au quotidien » sont précisés dans les articles référencés.<sup>30,31,32</sup> Par ailleurs, l'utilisation de nouvelles techniques d'imagerie permet d'affiner le diagnostic (Classes II-III).<sup>33,34</sup>

La spectroscopie-IRM mesure les principaux métabolites dans le tissu tumoral. Le spectre typique d'un GG2 montre une choline élevée, reflétant une augmentation du turnover membranaire, une diminution du N-acetyl-aspartate, reflétant la perte neuronale et une augmentation du myo-inositol, reflétant la prolifération gliale. Cependant, ces anomalies spectrales peuvent également être observées dans certaines lésions non-néoplasiques. Il n'est pas possible de préciser le grade du gliome sur la base de la seule spectroscopie, en raison de similarités entre les gliomes de bas grade et de haut grade. La présence de lactates et de lipides (reflétant la nécrose) est associée à une plus importante activité proliférative et à un comportement plus agressif.<sup>35</sup> L'IRM spectroscopique peut être utile pour guider la réalisation d'une biopsie, malgré les limitations déjà mentionnées, ainsi que pour le suivi longitudinal, y compris sous traitement.<sup>36,37</sup>

Les séquences de perfusion-IRM DSC (dynamic susceptibility contrast imaging) permettent de calculer le volume sanguin cérébral relatif (VSCr), qui est corrélé à la micro-vascularisation. Un VCSr augmenté dans les GG2 est prédictif d'une transformation maligne avant même l'apparition d'une prise de contraste.<sup>38</sup> Toutefois, ces observations semblent limitées aux astrocytomes, en raison d'un VCSr plus élevé dans les oligodendrogliomes.<sup>39</sup>

Les séquences DCE-MRI (dynamic contrast-enhanced imaging) mesurent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique en calculant un coefficient de transfert (Ktrans), qui est corrélé au grade de la tumeur, même si cette corrélation n'est pas aussi forte que pour le VCSr.<sup>40</sup>

Quant à l'IRM de diffusion, les valeurs du coefficient de diffusion apparent sont moindres et plus variables dans les oligodendrogliomes que dans les astrocytomes.<sup>41</sup> Il n'y a pas de corrélation entre ce coefficient de diffusion et le taux de choline.<sup>42</sup>

L'IRM quantitative dans les oligodendrogliomes avec délétion 1p19q montre un signal T1 et T2 plus hétérogène, des marges moins bien délimitées et un VCSr augmenté en comparaison avec les gliomes sans délétion.<sup>43,44</sup>

### **3.2 Imagerie Métabolique**

La TEP au [18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) a une valeur limitée, en raison d'une faible captation des GG2 par rapport au cortex normal.

L'intérêt du PET-FDG se résume à la détection d'une transformation anaplasique dans les astrocytomes (Classe II)<sup>45</sup> et au diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence tumorale (Classe II).<sup>46</sup>

La TEP à la 11C-méthionine (MET) offre l'avantage d'une captation de MET corrélée à l'activité proliférative des cellules tumorales. La captation de MET par le tissu cérébral normal est moindre que celle de FDG, permettant un meilleur contraste et une meilleure délimitation des GG2.<sup>47</sup> Les GG2 avec une composante oligodendrogliale captent davantage la MET. La TEP-MET est utile pour différencier les GG2 des lésions non-tumorales (Classe II),<sup>48</sup> pour guider les biopsies en condition stéréotaxique (Classe II),<sup>49</sup> pour définir le volume pré-opératoire (Classe II)<sup>50</sup> et pour quantifier la réponse aux traitements (Classe III).<sup>51</sup> Un cyclotron est toutefois nécessaire

La 18F-fluoro-L-thymidine est un marqueur de la prolifération mais ne rentre pas dans le cerveau à moins d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique: son intérêt est de fait très limité.<sup>52</sup>

Récemment, la 18F-fluoro-ethyl-L-tyrosine (FET) a été utilisée pour guider les biopsies et pour la planification des traitements dans les gliomes.<sup>52</sup> La FET offre l'avantage d'une plus longue demi-vie que la MET, permettant ainsi la confection du traceur dans un centre avec un cyclotron et son transport vers d'autres institutions. L'expérience de la FET-TEP reste toutefois limitée par rapport à la MET-TEP, mais les deux traceurs semblent avoir une captation et une distribution similaire dans les tumeurs cérébrales .



## 4- FACTEURS PRONOSTIQUES

L'âge élevé et l'existence d'un déficit neurologique lors du diagnostic représentent des facteurs de plus mauvais pronostic (Classe I).<sup>53-56</sup>

Sur le plan de l'imagerie, un volume tumoral important la traversée de la ligne médiane sont corrélées avec une survie globale plus courte (Classe II).<sup>54</sup> Ainsi, un volume supérieur à 10 mL, et a fortiori à 30 mL, a été corrélé significativement à un plus haut risque de transformation maligne rapide et à une survie plus courte.<sup>57-58</sup>

Le taux de croissance est inversement proportionnel à la survie (Classe III).<sup>29</sup>

La corrélation entre la prise de contraste et pronostic est sujet à controverse,<sup>59</sup> mais il semblerait que l'apparition d'une prise de contraste et qu'un rehaussement nodulaire représentent des facteurs péjoratifs.<sup>28</sup>

Un faible VCSr<sup>60</sup> et une faible captation à la TEP-MET<sup>61</sup> sont corrélés à une plus longue survie globale (Classe III). La corrélation entre VCSr et survie a été reproduite dans différentes institutions.<sup>62</sup>

Les oligodendrogliomes ont un meilleur pronostic que les astrocytomes, tandis que les oligoastrocytomes ont un pronostic intermédiaire (Classe I).

La délétion complète du chromosome 1p (avec ou sans la délétion 19p) est un facteur pronostique favorable (Classe II).<sup>63-65</sup>

La méthylation du promoteur de la MGMT pourrait prédire une survie prolongée chez les patients traités par le Témzolomide (Classe III).<sup>66</sup>

La valeur de la mutation IDH1 reste controversée dans les GG2.<sup>67</sup>

## 5- TRAITEMENT ANTI-EPILEPTIQUE

Il n'y a pas d'essais sur les antiépileptiques chez les patients porteur de GG2.<sup>25</sup> Le niveau de preuve est toutefois élevé pour les traitements contre l'épilepsie en général.<sup>68-70</sup>

Chez les patients qui ont présenté une seule crise, un traitement antiépileptique immédiat augmente le délai avant une seconde crise éventuelle et avant une crise généralisée par rapport à un traitement retardé, sans grever la qualité de vie et sans complications « sérieuses » (Classe I).<sup>71</sup>

Les médications antiépileptiques les plus anciennes, notamment la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate ont démontré leur efficacité dans des études contrôlées contre placebo (Classe I).<sup>72</sup>

Aux USA, la démonstration de l'efficacité de nouveaux antiépileptiques nécessite la mise en évidence d'une supériorité par rapport à une molécule établie, alors qu'une non-infériorité est suffisante en Europe.

Les nouvelles médications, dont gabapentine, lacosamide, lamotrigine, oxcarbazépine ou topiramate ont montré leur équivalence mais non leur supériorité par rapport à la carbamazépine, à la phénytoïne et au valproate.<sup>73</sup>

Un essai randomisé comparant la carbamazépine aux médicaments plus récents (lamotrigine, gabapentine, oxcarbazépine ou topiramate) a mis en évidence un délai plus long avant échappement thérapeutique avec la lamotrigine.<sup>74</sup>

Par ailleurs, un meilleur statut cognitif a également été retrouvé sous lamotrigine.

Le levetiracetam, indiqué en monothérapie dans les épilepsies partielles, a également démontré son équivalence par rapport à la carbamazépine dans un essai prospectif randomisé.<sup>76</sup> Le levetiracetam peut être introduit et augmenté rapidement, ce qui représente un avantage par rapport aux autres médicaments, en particulier la lamotrigine. Il est aussi disponible en solution injectable (comme le valproate) avec un excellent rapport efficacité/tolérance en neurooncologie.<sup>77</sup>

Le lacosamide en association à un autre traitement (« add on therapy ») semble être efficace et bien toléré et dans l'indication « tumeur cérébrale ».<sup>78</sup>

Les études suggèrent que les nouveaux antiépileptiques sont aussi efficaces que les plus anciens et peuvent présenter moins d'effets secondaires, mais le niveau de preuve reste faible.<sup>74</sup>

Le valproate peut potentialiser l'hématotoxicité liée à la chimiothérapie. Il pourrait à l'inverse posséder des propriétés antitumorales via son activité inhibitrice de l'histone deacétylase.<sup>79,80</sup>

L'effet inducteur enzymatique de certains antiépileptiques peut interagir avec plusieurs molécules de chimiothérapie (nitrosourées, paclitaxel, cyclophosphamide, topotécan, irinotécan, thiotépa) (Classe II).<sup>69</sup>

La décision d'interruption du traitement antiépileptique doit être prise au cas par cas en fonction du mode de vie de chaque patient, et se doit d'être progressive sur une durée d'environ 3 à 6 mois.<sup>81</sup> Elle est rarement possible en neurooncologie.

L'état de mal épileptique est une urgence médicale. Une tumeur est retrouvée dans 2 % à 5 % des états de mal dans la plupart des séries - excepté dans 12 % des cas dans une étude.<sup>82</sup> La mortalité peut alors aller jusqu'à 20 % lorsqu'il y a une tumeur sous-jacente. Une méta-analyse portant sur 11 essais contrôlés randomisés chez plus de 2000 patients, toutefois ne présentant pas de tumeur, a démontré la supériorité du lorazépam intraveineux par rapport au diazépam.<sup>83</sup> Lors d'un état de mal réfractaire aux benzodiazépines, les phénytoïnes peuvent être utilisées en perfusion. En cas de résistance dans cadre d'un état de mal tonico-clonique, les drogues anesthésiques barbituriques, propofol ou midazolam peuvent être employées. En cas d'état de mal partiel, les recommandations de l'EFNS (European Federation of Neurological Sciences) plaident en faveur de la perfusion de levetiracetam ou de valproate avant l'utilisation des drogues d'anesthésie.

## 6- CHIRURGIE

La chirurgie est dans tous les cas nécessaire pour bénéficier d'un prélèvement tissulaire, dans le but de différencier les sous-types tumoraux, de définir le grade de la tumeur et d'étudier son statut moléculaire. La vérification histologique peut également être nécessaire dans quelques rares cas de doute diagnostique entre un GG2 et une lésion non-néoplasique (par exemple pathologie inflammatoire ou infectieuse). Les limitations de la biopsie ont déjà été évoquées.

L'étendue de la résection doit systématiquement être objectivée par une IRM post-opératoire.

Les exérèses complètes sur l'imagerie améliorent le contrôle de l'épilepsie, en particulier chez des patients avec une épilepsie pré-opératoire prolongée et dans le cas de gliomes insulaires (Classe II).<sup>25</sup>

L'utilisation des techniques de cartographie augmente significativement le pourcentage de patients pouvant bénéficier d'une résection totale ou subtotal, et diminue significativement le taux de déficits postopératoires permanents (Classe II).<sup>57-59,84,85</sup>

La chirurgie éveillée est une procédure bien tolérée, qui permet (i) d'étendre les indications opératoires en régions fonctionnelles (ii) d'identifier les structures corticales et sous-corticales cruciales pour la fonction, notamment concernant les fonctions sensorimotrices, langagières et visuo-spatiales (iii) d'optimiser l'étendue des exérèses, la résection étant effectuée selon des limites fonctionnelles (iv) de majorer la survie globale (Classe III).<sup>58,86-88</sup>

La chirurgie éveillée a également permis d'effectuer une ou plusieurs ré-opérations avec minimisation du risque et amélioration de l'étendue de la résection, y compris en zone fonctionnelle, grâce aux mécanismes de plasticité cérébrale.<sup>89</sup>

Un point critique est la définition précise de la résection complète, ce qui signifie pour les GG2 une ablation de l'ensemble des régions en hypersignal FLAIR, vérifiable en comparant les IRMs pré- et post-chirurgicales. Malgré l'absence d'essais randomisés, toutes les séries chirurgicales basées sur une évaluation postopératoire objective par IRM ont démontré un impact significatif de la résection complète ou subtotale sur la survie globale en retardant la transformation maligne (Classe II).<sup>59,86,90</sup>

Une étude récente a montré que l'utilisation d'une cartographie fonctionnelle en condition éveillée chez les patients à haut risque du fait de GG2 localisés en régions éloquentes avait permis d'augmenter très significativement la survie à long-terme via une majoration de l'étendue de l'exérèse.<sup>90</sup> Par ailleurs, la chirurgie éveillée en régions "non-fonctionnelles" peut déboucher sur une résection "supra-totale" - à savoir, d'enlever une marge de sécurité autour de l'hypersignal FLAIR visible sur l'IRM, car infiltré par des cellules tumorales dans un rayon de 1 à 2 cm<sup>91</sup> avec un impact significatif sur la transformation maligne (Classe III).<sup>92</sup>

Même en utilisant des techniques de résection guidée par l'image, en particulier l'IRM per-opératoire, le taux de résection complète n'est que de l'ordre de 36 %.<sup>93</sup>

Lorsqu'une exérèse totale n'est pas réalisable pour des raisons fonctionnelles, une ou plusieurs ré-interventions peuvent être envisagées, avec un impact sur la survie globale tout en préservant les fonctions cérébrales (Classe III).<sup>94,95</sup>

Une chimiothérapie néo-adjuvante peut également être effectuée dans le but de faire régresser l'infiltration tumorale et de rendre ainsi une résection totale ou subtotale possible (Classe III).<sup>96</sup>

Le rapport initial du RTOG 9802 basé sur une surveillance seule chez les patients après chirurgie pour GG2 a retrouvé un taux de survie à 5 ans de 93 %, même si 52 % des patients ont vu une progression tumorale justifiant un traitement adjuvant (Classe II).<sup>97</sup>

Les séries les plus anciennes suggéraient de retarder l'intervention.<sup>98,99</sup> Du fait d'un risque majoré de transformation maligne et de moindre qualité d'exérèse en raison d'une progression de l'infiltration tumorale pendant la période de surveillance, la chirurgie précoce est actuellement préconisée lors de la période diagnostique (dès après l'obtention de la preuve d'une évolutivité volumique).<sup>86</sup> La chirurgie dans le cadre des GG2 asymptomatiques commence à être discutée.<sup>5</sup>

En conclusion, selon les recommandations européennes, la chirurgie d'exérèse représente actuellement la première option thérapeutique dans les GG2.<sup>10</sup>

## 7- RADIOTHERAPIE

Quatre essais randomisés de phase III ont été réalisés.

L'étude EORTC 22845 a étudié l'impact du délai de l'irradiation.<sup>100,101</sup> Bien que la survie sans progression ait été majorée par une radiothérapie précoce, aucune différence significative n'a été retrouvée sur la survie globale (Classe I). La radiothérapie peut permettre un meilleur contrôle des crises d'épilepsie.<sup>102</sup>

Deux essais randomisés ont également étudié différentes doses d'irradiation.

Les études EORTC (45 versus 59.4 Gy) et NCCTG (50.4 versus 64.8 Gy) n'ont pas montré l'avantage des hautes doses par rapport aux plus faibles doses (Classe I).<sup>103,104</sup> Par contre, une toxicité accrue a été induite par les doses plus élevées, avec une incidence de radio-nécroses de 2,5 % dans les 2 ans post-radiothérapie<sup>105</sup> ou un impact négatif sur la qualité de vie, en particulier du fait d'une fatigue plus importante, d'insomnie et de troubles émotionnels.<sup>106</sup>

L'essai RTOG 9802 a comparé la radiothérapie seule versus la radiothérapie associée à une chimiothérapie par PCV.<sup>107, 108</sup> Dans le bras radiothérapie seule, étant donné que deux-tiers des patients ont secondairement reçu une chimiothérapie en raison d'une progression, cette étude peut finalement être considérée comme une comparaison entre chimiothérapie précoce versus chimiothérapie à la progression. La survie sans progression a été améliorée, mais pas la survie globale (Classe I). Cependant, au delà de 2 ans, l'adjonction à l'irradiation d'une chimiothérapie par PCV a réduit le risque de décès de 48 % et le risque de progression de 55 %, suggérant un effet retardé de la chimiothérapie. La toxicité de grade NCI 3-4 était toutefois plus importante chez les patients traités par radiothérapie et chimiothérapie (67 % versus 9 %) (Classe I).

Les patients traités par irradiation pan-encéphalique ont une incidence supérieure de leucoencéphalopathie et de déficits cognitifs par rapport aux ceux traités par une radiothérapie focale (Classe II).<sup>109</sup> De fait, un effet moindre de la radiothérapie sur la cognition a été observé dans les séries modernes (Classe II).<sup>108-110</sup>

Néanmoins, une étude récente a démontré chez des patients avec un suivi neuropsychologique de 12 ans et sans récurrence tumorale que ceux sans irradiation avaient préservé leur statut cognitif alors que ceux irradiés présentaient une aggravation des fonctions exécutives et attentionnelles ainsi qu'un ralentissement du traitement de l'information dans 57 % des cas.<sup>111</sup> L'étude multivariée était en faveur d'une atteinte prédominante des fonctions attentionnelles.

## 8- CHIMIOThERAPIE

L'utilité de la chimiothérapie chez les patients opérés et irradiés a été bien établie (Classe II), en particulier pour les oligodendrogliomes. L'association Procarbazine, CCNU et Vincristine (PCV) ainsi que le Témzolomide ont débouché sur un taux et une durée de réponses objectivées sur l'imagerie relativement similaires, à savoir respectivement de 45-62 % et 10-24 mois - avec toutefois une toxicité moindre et une meilleure tolérance sous Témzolomide.<sup>112-116</sup> Il nous faut préciser que les réponses étaient majoritairement qualifiées de mineures (sachant, par ailleurs, que les critères d'évaluation n'ont jamais été volumétriques). De plus, un bénéfice fonctionnel, en particulier du fait d'un impact favorable sur les crises d'épilepsie, est fréquemment observé, non seulement chez les patients avec une régression radiologique significative mais également lors de la stabilisation de la tumeur sous chimiothérapie.

La chimiothérapie par PCV ou Témzolomide a également été administrée en post-opératoire avant toute radiothérapie, notamment chez les patients avec une résection partielle, une épilepsie rebelle et/ou une progression rapide sur les imageries de contrôle (Classe II).<sup>117-120</sup> Une majorité de patients ont été qualifiés de « répondeurs » avec la plupart du temps une stabilisation, voire une régression volumétrique, même si celle-ci était le plus souvent partielle. Cet impact peut être retardé jusqu'à 24-30 mois et peut persister malgré l'arrêt de la chimiothérapie.<sup>121</sup> Même si les chances statistiques de réponses sont plus importantes pour les tumeurs oligodendrogliales, elles restent non négligeables pour les tumeurs astrocytaires ou mixtes (d'autant que le diagnostic morphologique est peu reproductible).<sup>122</sup> La plupart des patients avec une épilepsie pharmaco-résistante peuvent bénéficier d'une diminution de la fréquence et de l'intensité des crises, y compris en l'absence de régression volumétrique sur l'IRM.<sup>123</sup>

Les critères radiologiques classiques de MacDonald<sup>124</sup> ne sont pas adaptés pour la surveillance des patients traités pour GG2, du fait de l'absence de prise de contraste. Les calculs des cinétiques évolutives devraient être dorénavant effectués sur la base des séquences IRM T2/FLAIR.

Une chimiothérapie néo-adjuvante peut également être effectuée en première intention dans les tumeurs non opérables en raison d'une infiltration trop massive des zones fonctionnelles. Cette chimiothérapie peut permettre une régression de l'infiltration et ouvrir la porte à une chirurgie d'exérèse seconde (Classe III).<sup>97</sup>

Même si l'impact de la délétion 1p19q sur le taux de réponse à la chimiothérapie reste sujet à controverses, la durée de réponse semblerait plus longue en cas de co-délétion (Classe III).<sup>125</sup>

De plus faibles doses de Témzolomide mais administrées quotidiennement 3 semaines sur 4 pourraient offrir un avantage par rapport aux doses habituelles données 5 jours par mois, particulièrement dans les gliomes non méthylés (Classe III),<sup>126</sup> au prix toutefois d'une possible majoration de la toxicité.<sup>127</sup>

Il est important de souligner que la qualité de vie ne semble globalement pas altérée par la prise de Témzolomide au cours des mois, voire des années (Classe II).<sup>128</sup>

Il faut signaler l'étude en cours EORTC 22033-26033 qui a comparé temozolomide versus radiothérapie pour les gliomes diffus de bas grade (inclusions closes, résultats en attente).

## 9- DEFICITS NEUROCOGNITIFS

Les déficits cognitifs, fréquents dans les GG2 bien que longtemps sous-estimés, peuvent être expliqués par la tumeur elle-même, l'épilepsie et ses traitements, les thérapeutiques oncologiques et par les facteurs psychologiques. Le déclin des fonctions cognitives, qui pourrait à l'extrême déboucher sur une démence, altère la qualité de vie des patients et leur bien-être. C'est la raison pour laquelle la neurocognition est de plus en plus intégrée comme critère d'évaluation dans les études cliniques chez les patients porteurs de GG2.<sup>129-130</sup> Il faut toutefois reconnaître que dans la littérature, les bilans neuropsychologiques systématiques n'ont été effectués que dans un nombre limité d'études, et ce chez peu de patients (Classe II).

Ces déficits neurocognitifs, notamment à type de troubles des fonctions exécutives, de l'attention et de la mémoire, ont été retrouvés chez 91 % des patients porteurs de tumeur cérébrale avant tout traitement, plaidant en faveur d'un impact négatif du GG2 par lui-même.<sup>131</sup>

Les patients avec un gliome ont tendance à présenter des déficits cognitifs plus globaux, portant sur différents domaines, contrairement aux patients avec un accident vasculaire cérébral. Notamment, lors de tumeur dans l'hémisphère gauche dominant, des troubles de la mémoire, de l'attention, de la fluence verbale et de l'apprentissage sont plus fréquents que lors de gliomes au sein de l'hémisphère dit "non-dominant".<sup>130</sup> En raison d'une réduction de la masse tumorale, mais également du fait d'un effet plus global sur les réseaux neuronaux, la chirurgie pratiquée dans des conditions optimales est bénéfique pour les fonctions cognitives (Classe II).<sup>131</sup> Ainsi, une amélioration prolongée de la mémoire de travail a été rapportée en comparaison par rapport aux scores pré-opératoires suite à la résection de GG2,<sup>132</sup> généralement après un déficit cognitif transitoire dans la phase post-chirurgicale immédiate.<sup>90</sup>

Après la radiothérapie, la sévérité des déficits cognitifs peut varier depuis des troubles modestes de l'attention ou de la mémoire jusqu'à une véritable démence (Classe II). Un suivi prolongé des fonctions supérieures a permis d'observer l'existence d'une relation entre le statut neuropsychologique et les anomalies radiologiques (atrophie cérébrale et leucoencéphalopathie) qui se majorit au cours du temps dans le groupe de patients irradiés comparés à un autre groupe sans radiothérapie.<sup>113</sup>

Les effets néfastes des traitements anti-épileptiques sur le plan cognitif peuvent majorer les troubles induits par la chirurgie ou la radiothérapie (Classe II). Les médicaments les plus anciens (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et acide valproïque) peuvent diminuer les capacités cognitives en altérant l'attention et la mémoire.<sup>133</sup> Parmi les nouvelles molécules, la gabapentine, la lamotrigine et le lévétiracétam ont moins d'effets adverses sur les fonctions neurocognitives, contrairement au topiramate.<sup>134</sup>

Enfin, il est important d'insister sur le fait qu'un essai randomisé récent a démontré que la rééducation cognitive avait un impact favorable sur les plaintes cognitives à court et long-termes ainsi que sur la fatigue mentale chez les patients porteurs de gliomes (Classe II).<sup>135</sup>

## 10- RECOMMANDATIONS

- Les astrocytomes, oligodendrogliomes et oligoastrocytomes sont diagnostiqués sur la base de critères morphologiques selon la classification de l'OMS (Niveau A).
- La co-délétion 1p/19q est un marqueur en faveur du diagnostic d'oligodendrogliome ou d'oligoastrocytome (Niveau B).
- L'analyse immunohistochimique de la mutation IDH1-R132H (anticorps spécifique H09) différencie la grande majorité des astrocytomes, oligodendrogliomes et oligoastrocytomes des autres types de gliomes de « bas grade »; elle peut également faciliter le diagnostic de ces tumeurs lors de prélèvements effectués en périphérie du gliome.
- L'IRM en pondération T1 avec injection de produit de contraste et pondération T2/FLAIR est le "gold standard" pour surveiller un GG2 et calculer sa cinétique avant et après toute intervention thérapeutique: une IRM semestrielle semble adaptée, sauf lors de facteurs de risque défavorables (bonne pratique).
- La spectroscopie RM peut être utile pour différencier les GG2s de lésions non tumorales et pour guider les biopsies en condition stéréotaxique (Niveau C).
- L'IRM de perfusion peut être effectuée lors du suivi pour tenter de prédire la transformation maligne (Niveau C).
- La TEP peut être utilisée pour différencier les GG2s de lésions non tumorales (Niveau B), pour guider les biopsies en condition stéréotaxique (Niveau B), pour différencier la radionécrose de récurrence tumorale (Niveau B) et lors du suivi pour tenter de prédire la transformation maligne (Niveau C).
- Une prophylaxie anti-épileptique ne doit pas être administrée si aucune crise n'est survenue (Niveau A) mais peut être discutée après une chirurgie d'exérèse dans la phase post-opératoire immédiate pendant 4 à 12 semaines (bonne pratique).
- Un traitement antiépileptique doit être immédiatement débuté à la suite d'une première crise (Niveau A).
- Les molécules anti-épileptiques doivent être adaptées à l'échelon individuel en fonction du type de crises, des co-médications, des co-morbidités et de la tolérance du patient (bonne pratique).
- Chez les patients qui nécessitent une chimiothérapie, les anti-épileptiques non inducteurs enzymatiques doivent être préférés (Niveau B).
- La chirurgie d'exérèse représente la première option thérapeutique, dans le but d'optimiser l'étendue de la résection tumorale tout en préservant les fonctions cérébrales et la qualité de vie des patients (Niveau B).
- L'identification des aires cérébrales fonctionnelles se doit d'être effectuée à l'aide des techniques de cartographie pré-opératoire (neuroimagerie fonctionnelle) et per-opératoire (stimulations électriques cortico-sous-corticales) afin de préserver ces structures pendant l'exérèse (Niveau B).<sup>136</sup>
- La chirurgie éveillée améliore les résultats fonctionnels et oncologiques, en retardant le risque de transformation maligne et en augmentant la survie à long-terme (Niveau C).
- Un calcul objectif du volume tumoral résiduel doit être systématiquement effectué sur la base d'une IRM post-opératoire en pondération FLAIR (bonne pratique).

- La ré-opération peut augmenter la survie tout en préservant les fonctions cérébrales, et se doit donc d'être considérée de façon plus systématique (Niveau C).
- Quand la tumeur ne semble pas réséquable (en raison d'une infiltration trop importante des structures fonctionnelles ou du fait de comorbidités trop sévères), une biopsie (en condition stéréotaxique ou à ciel ouvert) doit être effectuée afin d'obtenir un diagnostic histologique et moléculaire, tout en restant conscient du risque de sous-cotation du grade (bonne pratique).
- Pour les patients avec des facteurs de risque défavorables (âge élevé, déficit neurologique, cinétique évolutive rapide, résection impossible ou partielle), un traitement adjuvant se doit d'être discuté (Niveau B).
- La radiothérapie ne doit pas être effectuée précocement, vu l'absence d'impact sur les médianes de survie par rapport à l'irradiation retardée, et du fait d'un risque de déficits cognitifs plus important (Niveau A). Nous signalons que cette option ne fait pas l'unanimité. Certains membres du groupe de relecture considèrent en effet que la radiothérapie peut demeurer une option notamment pour les tumeurs considérées comme inopérables et symptomatiques et que les données rapportées par Douw et al (Lancet 2009) ne doivent pas être surestimées.
- Une dose totale d'irradiation de 45 à 50.4 Gy (fractions de 1,8 Gy) représente le standard actuel (Niveau A). Les techniques de radiothérapie moderne (irradiation conformationnelle ou modulation d'intensité) doivent être préférées (Niveau B). Si la radiothérapie est pratiquée au moment de la transformation anaplasique, un schéma conventionnel permettant de délivrer 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy peut être discuté.
- Pour les patients avec des facteurs de risque favorables (patients jeunes, aucun déficit fonctionnel, cinétique évolutive lente, résection complète ou subtotal), une simple surveillance clinique et IRM semestrielle peut être instaurée à la suite de la chirurgie (Niveau B).
- Dans ce cas de figure une évaluation volumique doit être réalisée à chaque contrôle IRM (bonnes pratiques).
- La chimiothérapie représente une option thérapeutique non seulement pour les patients avec une récurrence post-chirurgie et radiothérapie (Niveau B) mais également en tant que traitement de première intention en post-opératoire (lors des facteurs de risque défavorables sus-mentionnés ou lors de ré-évolution post-chirurgicale plus tardive), afin de limiter les risques de neuro-toxicité de la radiothérapie précoce et d'améliorer le contrôle des crises dans les cas d'épilepsie rebelle (Niveau B) - et ce quelque soit le statut moléculaire. Des éléments de réponse seront apportés par les études prospectives en cours.
- La chimiothérapie néoadjuvante peut être discutée lors de tumeurs inopérables car trop infiltrantes au sein de zones fonctionnelles (Niveau C). Elle peut en effet permettre dans certains cas de proposer une résection secondaire.
- La stratégie thérapeutique globale doit être adaptée à chaque patient (bonne pratique).
- Les bilans neuropsychologiques et les évaluations de qualité de vie doivent être effectués plus systématiquement lors du diagnostic, tout au long du suivi, ainsi qu'avant et après toute action thérapeutique (bonne pratique). Les batteries de tests neurocognitifs doivent évoluer vers une base commune standardisée.
- La réhabilitation cognitive est à considérer systématiquement (Niveau B).

## 11 - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, et al. French Brain Tumor DataBase: 5-year histological results on 25756 cases. *Brain Pathol* 2011; 21:633-644.
2. Kurzwelly D, Herrlinger U, Simon M. Seizures in patients with low-grade gliomas--incidence, pathogenesis, surgical management, and pharmacotherapy. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2010;35:81-111.
3. Duffau L, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer* 2004; 100: 2622-2626.
4. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol* 2003; 53: 524-528.
5. Pallud J, Fontaine D, Duffau H, et al. Natural history of incidental World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 2010; 68:727-733.
6. Mandonnet E, Capelle L, Duffau H. Extension of paralimbic low-grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. *J Neurooncol* 2006; 78:179-185.
7. Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J Clin Oncol* 2003;21:1624-1636.
8. Piepmeier JM. Current concepts in the evaluation and management of WHO grade II gliomas. *J Neurooncol* 2009; 92:253-259.
9. Claus EB, Black PM. Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas: data from the SEER program, 1973-2001. *Cancer* 2006; 106: 1358-1363.
10. Soffiotti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 2010, 17:1124-1133.
11. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577-581.
12. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W, eds. World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, 4 edn. Lyon: IARC, 2007.
13. Tihan T, Vohra P, Berger MS, Keles GE. Definition and diagnostic implications of gemistocytic astrocytomas: a pathological perspective. *J Neurooncol.* 2006;76 :175-183.
14. Capper D, Zentgraf H, Balss J, et al. Monoclonal Antibody Specific for IDH1 R132H Mutation, *Acta Neuropathologica Berlin* 2009, 118:599-601
15. Capper D, Weißert S, Balss J, et al. Characterization of R132H Mutation Specific IDH1 Antibody binding in brain tumors, *Brain Pathol* 2010, 20:245-254
16. Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C, et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol* 2004; 108: 49-56.
17. Kraus JA, Koopmann J, Kaskel P, et al. Shared allelic losses on chromosomes 1p and 19q suggest a common origin of oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 91-95.
18. Balss J, Meyer J, Mueller W, et al. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol* 2008; 116: 597-602.
19. Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: A study of 1010 diffuse gliomas, *Acta Neuropathologica* 2009, 118:469-474
20. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, et al. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer* 1997; 79: 1381-1393.
21. Maintz D, Fiedler K, Koopmann J, et al. Molecular genetic evidence for subtypes of oligoastrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 1098-1104.
22. Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D, et al. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro Oncol* 2001; 3: 193-200.
23. Muragaki Y, Chernov M, Maruyama T, et al. Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate? *Minim Invasive Neurosurg* 2008; 51: 275-279.
24. Smits A, Duffau H. Seizures and the natural history of World Health Organization grade II gliomas: a review. *Neurosurgery* 2011; 68:1326-1333.
25. Chang EF, Potts MB, Keles GE, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008; 108: 227-235.



26. Ek L, Almkvist O, Wiberg MK, Stragliotto G, Smits A. Early cognitive impairment in a subset of patients with presumed low-grade glioma. *Neurocase*. 2010; 16:503-511.
27. Sanders WP, Chistoforidis GA. Imaging of low-grade primary brain tumors. In: Rock JP, Rosenblum ML, Shaw EG, Cairncross JG, eds. *The Practical Management of low-grade primary brain tumors*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 5-32.
28. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 2009; 11: 176-182.
29. Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 2006; 60: 380-3
30. Mandonnet E. Mathematical modeling of glioma on MRI. *Rev Neurol (Paris)*. 2011;167:715-720.
31. Pallud J, Taillandier L, Capelle L, Fontaine D, et al. Quantitative morphological magnetic resonance imaging follow-up of low-grade glioma: a plea for systematic measurement of growth rates. *Neurosurgery*. 2012;71:729-739
32. Mandonnet E, Pallud J, Clatz O, Taillandier L, Konukoglu E, Duffau H, Capelle L. Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm. *Neurosurg Rev*. 2008;31:263-269
33. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1989-1998.
34. Zonari P, Baraldi P, Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology* 2007; 49:795-803.
35. Guillevin R, Menuel C, Duffau H, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2008; 87: 181-187.
36. Guillevin R, Menuel C, Taillibert S, et al. Predicting the outcome of grade II glioma treated with temozolomide using proton magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer* 2011; 104: 1854-1861.
37. Reijneveld JC, van der Grond J, Ramos LM, et al. Proton MRS imaging in the follow-up of patients with suspected low-grade gliomas. *Neuroradiology* 2005; 47: 887-891.
38. Danchavijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, et al. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology* 2008; 247: 170-178.
39. Cha S, Tihan T, Crawford F, et al. Differentiation of low- grade oligodendrogliomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 266-273.
40. Law M, Yang S, Babb JS, et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:746-755.
41. Khayal IS, McKnight TR, McGue C, et al. Apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy of newly diagnosed grade II gliomas. *NMR Biomed* 2009; 22: 449-455.
42. Khayal IS, Crawford FW, Saraswathy S. Relationship between choline and apparent diffusion coefficient in patients with gliomas. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 718-725.
43. Jenkinson MD, du Plessis DG, Smith TS, et al. Histological growth patterns and genotype in oligodendroglial tumours: correlation with MRI features. *Brain* 2006; 129:1884-1891.
44. Brown R, Zlatescu M, Sijben A, et al. The use of magnetic resonance imaging to noninvasively detect genetic signatures in oligodendroglioma. *Clin Cancer Res* 2008; 14:2357-2362.
45. Di Chiro G, Brooks RA. PET-FDG of untreated and treated cerebral gliomas. *J Nucl Med* 1988; 29: 421-423.
46. Minn H. PET and SPECT in low-grade gliomas. *Eur J Radiol* 2005; 56: 171-178.
47. Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med* 1998; 39: 778-785.
48. Herholz K, Holzer T, Bauer B, et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1998; 50: 1316-1322.
49. Pirotte B, Goldman S, Massager N, et al. Comparison of 18F-FDG and 11C-methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas. *J Nucl Med* 2004; 45: 1293-1298.
50. Nuutinen J, Sonninen P, Lehtikoinen P. Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [(11)C] methionine PET in patients with low-grade astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 43-52.
51. Jacobs AH, Thomas A, Kracht LW, et al. 18F-fluoro- L-thymidine and 11C-methylmethionine as markers of increased transport and proliferation in brain tumors. *J Nucl Med* 2005; 46: 1948-1958.

52. Smits A and Baumert BG. The clinical value of PET with amino acid tracers for gliomas WHO grade II. *Int J Mol Imaging*. 2011; 2011:372509.
53. Pignatti F, van den Bent MJ, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low- grade glioma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2076-2084.
54. Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A, et al. Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology* 2004; 62: 1783-1787.
55. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: A report using intergroup 86-72-51. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011 May 5. [Epub ahead of print]
56. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994; 74:1784-1791.
57. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 845-851.
58. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1338-1345.
59. Chaichana KL, McGirt MJ, Niranjan A. Prognostic significance of contrast-enhancing low-grade gliomas in adults and a review of the literature. *Neurol Res* 2009; 31:931-939.
60. Law M, Young RJ, Babb JS, et al. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology* 2008; 247: 490-498.
61. Ribom D, Eriksson A, Hartman M, et al. Positron emission tomography (11)C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer* 2001; 92: 1541-1549.
62. Caiseras GB, Chleang S, Babb J et al. Relative cerebral blood volume measurements of Low Grade Gliomas predict patients outcome in a multi-institution setting. *Eur J. Radiol* 2010 ; 73:215.220.
63. Smith JS, Perry A, Borell TJ, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 2000; 18: 636-645.
64. Kujas M, Lejeune J, Benouaich-Amiel A, et al. Chromosome 1p loss: a favorable prognostic factor in low-grade gliomas. *Ann Neurol* 2005; 58: 322-326.
65. Weller M, Berger H, Hartmann C, et al. Combined 1p/19q loss in oligodendroglial tumors: predictive or prognostic biomarker ? *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6933-6937.
66. Everhard S, Kaloshi G, Criniere E, et al. MGMT methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas. *Ann Neurol* 2006; 60: 740-743.
67. Kim YH, Nobusawa S, Mittelbronn M, et al. Molecular classification of low-grade diffuse gliomas, *Am J. Pathol.* 2010, 177:2708-2714
68. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886-1893.
69. Perry J, Zinman L, Chambers A, et al. The use of prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumors -a systematic review. *Curr Oncol* 2006; 13: 222-229.
70. Tremont-Lukas IW, Ratilal BO, Armstrong T, et al. Anti-epileptic drugs for preventing seizures in patients with brain tumors (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Art No CD004424.
71. Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2007-2013.
72. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47:1094-1120.
73. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1-157.
74. Marson AG, Appleton R, Baker GA, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-134.
75. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68:402-40
76. Usery JB, Michael LM 2nd, Sills AK, Finch CK. A prospective evaluation and literature review of levetiracetam use in patients with brain tumors and seizures. *J Neurooncol.* 2010 Sep;99(2):251-60.
77. Maschio M, Dinapoli L, Mingoia M, Sperati F, Pace A, Pompili A, Carapella CM, Vidiri A, Muti P. Lacosamide as add-on in brain tumor-related epilepsy: preliminary report on efficacy and tolerability. *J Neurol.* 2011;

78. Münster P, Marchion D, Bicaku E, Schmitt M, Lee JH, et al.. Phase I trial of histone deacetylase inhibition by valproic acid followed by the topoisomerase II inhibitor epirubicin in advanced solid tumors: a clinical and translational study. *J Clin Oncol.* 2007;25:1979-1985.
79. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, van den Bent MJ et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology*; 77: 1156-1164
80. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late anti-epileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD001902.
81. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and Prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol* 2010; 67(8): 931-40.
82. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan P, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003723.
83. Meierkord H, Boon P, Engelsens B et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17:348-55.
84. Bello L, Gallucci M, Fava M, et al. Intraoperative subcortical language tract mapping guides surgical removal of gliomas involving speech areas. *Neurosurgery* 2007; 60:67-80.
85. Duffau H. Surgery of low-grade gliomas: towards a functional neurooncology. *Curr Opin Oncol* 2009; 21:543-249.
86. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Capelle L, Taillandier L. Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with grade II glioma in the dominant hemisphere. *J Neurosurg* 2008; 109: 461-471.
87. de Benedictis A, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery* 2010; 66: 1074-1084.
88. Chang EF, Clark A, Smith J, et al. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. *J Neurosurg* 2011; 114:566-573.
89. Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol* 2005; 4: 476-486.
90. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008; 62: 753-764.
91. Pallud J, Varlet P, Devaux B, et al. Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined abnormalities. *Neurology* 2010; 74: 1724-1731.
92. Yordanova YN, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake surgery for WHO grade II gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere: towards a "supratotal" resection. *J Neurosurg* 2011; 115: 232-239.
93. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 2005; 103: 1227-1233.
94. Ahmadi R, Dictus C, Hartmann C, et al. Long-term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade glioma in adult patients. *Acta Neurochir* 2009; 151:1359-1365.
95. Martino J, Taillandier L, Moritz-Gasser S, et al. Re-operation is a safe and effective therapeutic strategy in recurrent WHO grade II gliomas within eloquent areas. *Acta Neurochir* 2009; 151:427-436.
96. Blonski M, Taillandier L, Herbet G, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: a study of cognitive status and quality of life. *J Neurooncol.* 2012;106:353-366.
97. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross- total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 2008; 109: 835-841.
98. Recht LD, Lew R, Smith TW. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Ann Neurol* 1992; 31:431-436.
99. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 2000; 54: 1442-1448.
100. Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 316-324.
101. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al., EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 985-990.
102. Soffietti R, Borgognone M, Ducati A, Ricardi U, Ruda R. Efficacy of radiation therapy on seizures in low-grade astrocytomas. *Neuro Oncol* 2005; (suppl. World Congress of Neuro-Oncology, Edinburgh, 2005).

103. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/ Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2267-2276.
104. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 549-556.
105. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). *Eur J Cancer* 1998; 34: 1902-1909.
106. Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al. Final report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 9802: radiation therapy (RT) versus RT + procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) chemotherapy for adult low grade gliomas (LGG). *J Clin Oncol* 2008; 26, 90s, 2006.
107. Surma-aho O, Niemela M, Vilkki J, et al. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 2001; 56: 1285-1290.
108. Taphoorn MJ, Schiphorst AK, Snoek FJ, et al. Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy. *Ann Neurol* 1994; 36:48-54.
109. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002; 360: 1361
110. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, et al. North Central Cancer Treatment Group. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1175- 1183.
111. Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radio-logical effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8: 810-818.
112. Soffietti R, Rudà R, Bradac GB, Schiffer D. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 1998; 43: 1066-1073.
113. van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ, et al. Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group. *Neurology* 1998; 51: 1140-1145.
114. van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 2003; 21:2525-2528.
115. Pace A, Vidiri A, Galie E, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* 2003; 14: 1722-1726.
116. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 646-651.
117. Brada M, Viviers L, Abson C, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 2003; 14: 1715-1721.
118. Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 2003; 21: 251-255.
119. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3133-3138.
120. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology* 2007; 68:1831-1836.
121. Peyre M, Cartalat-Carel S, Meyronet D, et al. Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2010 Oct;12(10):1078-82.
122. Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2010 Nov;22(6):611-20.
123. Sherman JH, Moldovan K, Yeoh HK, et al. Impact of temozolomide chemotherapy on seizure frequency in patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2011;114 :1617-21.
124. McDonald DR, Cascino TL, Schold SC, et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1277-1280.
125. Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, et al. Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol* 2007; 61: 484-490.
126. Kesari S, Schiff D, Drappatz J, et al. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 330-337.
127. Tosoni A, Franceschi E, Ermani M, et al. Temozolomide three weeks on and one week off as first line therapy for patients with recurrent or progressive low grade gliomas. *J Neurooncol* 2008; 89: 179-185.

128. Liu R, Solheim K, Polley MY, et al. Quality of life in low-grade glioma patients receiving temozolomide. *Neuro Oncol.* 2009; 11:59-68.
129. van den Bent M, Wefel J, Schiff D, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol.* 2011;12 :583-593.
130. Tucha O, Smely C, Preier M, Lange KW. Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. *Neurosurgery* 2000; 47: 324-333.
131. Ruge MI, Ilmberger J, Tonn JC, et al. Health-related quality of life and cognitive functioning in adult patients with supratentorial WHO grade II glioma: status prior to therapy. *J Neurooncol.* 2011; 103:129-36.
132. Teixidor P, Gatignol P, Leroy M, et al. Assessment of verbal working memory before and after surgery for low-grade glioma. *J Neurooncol.* 2007; 81:305-13.
133. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002; 58: 21-26.
134. Meador KJ. Cognitive and memory effects of the new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2006; 68: 63-67
135. Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3712-3722.
136. Duffau H. The challenge to remove diffuse low-grade gliomas while preserving brain functions. *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154:569-574. 26.

## GLIOMES de Grade III

Les gliomes anaplasiques ou tumeurs gliales de grade III selon la classification OMS de 2007 (Louis et coll, 2007) sont définis par leur type cellulaire. Ils se déclinent en astrocytomes, oligodendrogliomes ou oligo-astrocytomes anaplasiques. Survenant en moyenne chez l'adulte autour de 45 ans, ce sont des tumeurs primitives rares du système nerveux central, représentant environ 20 % des cas de gliomes selon le recensement national des tumeurs primitives du système nerveux central (Rigau et coll, 2011). Leur incidence annuelle se situe aux environs de 0.626 cas /100 000 habitants chez l'adulte (Baldi et coll, 2011). Les gliomes anaplasiques peuvent survenir de novo ou résulter de la progression (transformation anaplasique) de gliomes diffus de grade II. Seules les formes de novo sont envisagées ici. De même, d'autres tumeurs gliales peuvent exceptionnellement avoir ou atteindre un grade anaplasique au cours de leur évolution (astrocytomes pilocytiques, gangliogliomes, etc..) et ne sont pas considérées ici.

Malgré ce cadre restreint, les gliomes anaplasiques forment un groupe extrêmement hétérogène par leur présentation clinico-radiologique et leurs caractéristiques histo-moléculaires. La grande hétérogénéité de leur évolution est également remarquable. Pour un même diagnostic histologique, la survie d'un gliome anaplasique peut en effet être similaire à celle d'un glioblastome ou au contraire s'étendre sur des décennies, comparable à celle de gliomes de grade II. Cette hétérogénéité repose sur l'existence d'entités distinctes partageant un même aspect morphologique et dont le démembrement est actuellement en cours.

Sur le plan thérapeutique, le nombre d'études spécifiquement dédiées à cette population est très limité. Les recommandations faites dans les gliomes anaplasiques reposent souvent sur l'extrapolation de données obtenues sur des séries de « gliomes de haut grade confondus », ou les glioblastomes étaient très majoritaires; leur application aux gliomes anaplasiques est contestable (manque de puissance, analyse de sous groupes), indépendamment de l'hétérogénéité propre à ces tumeurs.

### Méthodologie

Ce travail repose sur une analyse de la littérature à partir de la base PubMed en utilisant les termes « tumeurs cérébrales, gliomes, astrocytomes, oligodendrogliomes, oligo-astrocytomes » ainsi que les termes « anaplasie, grade III » qui ont été croisés avec « biologie, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, évaluation de la réponse ». Seuls les articles en Français et en Anglais ont été revus. Les référentiels disponibles en France (régionaux ou nationaux) et à l'étranger (NCCN..) ont également été consultés.

## 1- EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES

### 1.1 Aspects cliniques

Les symptômes cliniques révélateurs de gliomes sont non spécifiques et sont communs à tout processus expansif intracrânien rapidement évolutif. Ils sont fonction de la localisation et du volume tumoral. Le début est le plus souvent progressif, avec une extension dite en tache d'huile : déficit neurologique central focal, troubles cognitifs, syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC). Mais il peut être brutal : crise épileptique focale ou généralisée, poussée d'HTIC... Plus rarement, la découverte est fortuite lors de la réalisation d'un examen d'imagerie cérébrale pour un autre motif.

Dans les oligodendrogliomes anaplasiques de novo analysés dans la série POLA (n = 199), les symptômes révélateurs sont par ordre de fréquence décroissante: épilepsie (54% cas), céphalées (21% cas), déficit neurologique focal (15% cas) puis troubles cognitifs (10% cas). Dans les oligoastrocytomes anaplasiques de novo (n = 123), les symptômes révélateurs sont épilepsie (51% cas), céphalées (26% cas), troubles cognitifs (14% cas) puis déficit neurologique focal (9% cas).

## 1.2 Aspects neuroradiologiques

### 1.2.1 Imagerie conventionnelle

L'apparition d'un signe clinique sus-cité doit conduire à la réalisation d'une imagerie cérébrale.

La tomодensitométrie (TDM) cérébrale est réservée aux contre-indications à un examen par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et aux situations d'urgence (HTIC, crise épileptique) mais dans cette dernière circonstance, le bilan devra être complété rapidement par une IRM.

Protocole minimal de réalisation de l'IRM cérébrale : *Cf. référentiel élaboré par le groupe radiologie*

Il n'y a pas de présentation radiologique caractéristique des gliomes anaplasiques.

Trois cas de figure peuvent se présenter :

- La lésion est similaire à celle d'un gliome grade II, infiltre le parenchyme et ne prend pas le contraste après injection. Le diagnostic de gliome anaplasique sera porté par l'examen histologique.

- La lésion est similaire à celle d'un glioblastome caractérisée par une masse hétérogène et oedémateuse, prenant le contraste « en anneau » autour d'une zone apparemment nécrotique. Là aussi, l'examen histologique permettra de reconnaître qu'il s'agit en réalité d'un gliome de grade III. Une attention particulière sur la représentativité des échantillons analysés sera nécessaire. Il est également admis que les gliomes anaplasiques se présentant avec une prise de contraste « en anneau » ont un pronostic plus sombre (Cairncross et al, 1998).

- La lésion est hétérogène, en partie oedémateuse, et prend le contraste de façon nodulaire ou hétérogène « en flaques », sans prise de contraste annulaire identifiée. Ce dernier aspect est le plus évocateur de gliome anaplasique même s'il n'est en rien spécifique.

A titre d'exemple, dans la série d'oligodendrogliomes anaplasiques POLA (n = 69), les types 1, 2, et 3 représentent respectivement 25%, 17% et 58% des patients.

### 1.2.2 Apport de l'IRM multimodalité

*Cf. référentiel élaboré par le groupe radiologie*

Il y a très peu d'études dédiées à l'analyse par IRM multimodalités des gliomes anaplasiques de novo qui sont ici encore généralement associés aux glioblastomes dans des comparaisons « haut grade versus bas grades ». En revanche, une augmentation progressive du rapport choline/NAA, associée à l'apparition d'un pic de lactates/lipides, et à une élévation du rCBV seraient des signes précurseurs d'une transformation anaplasique d'un gliome diffus de grade II (Danchaivijitr et al, 2008 ; Guillevin et al, 2011). Les rares travaux réalisés en IRM multimodalité ne permettent pas d'identifier de facteurs propres aux gliomes anaplasiques de novo, en particulier en termes de spécificité, et ne font que refléter l'hétérogénéité caractéristique de ces tumeurs avec des profils d'altération en IRM de perfusion et de spectroscopie qui vont d'un aspect évocateur d'un gliome de bas grade à celui d'un glioblastome. En règle générale, le rCBV est augmenté (> 1.75 mais inférieur à 5). La valeur du rapport choline/NAA ainsi que le pic de lipides/lactate semblent peu discriminant pour différencier les gliomes anaplasiques des glioblastomes. Dans les tumeurs oligodendrogliales anaplasiques, deux études ont rapporté que le rCBV était plus élevé dans les tumeurs présentant une co-délétion 1p-19q que dans les tumeurs ne présentant pas cette altération mais la différence n'était significative que dans une seule d'entre elles (Kapoor et al, 2009). Des travaux récents suggèrent que l'accumulation de 2-OH glutarate dans les tumeurs qui présentent une mutation IDH

est détectable par spectroscopie IRM. L'identification non invasive de ce marqueur pourrait s'avérer très précieuse (Andronesi et al, 2012).

### 1.2.3 Apport de l'imagerie métabolique

*Cf. référentiel élaboré par le groupe radiologie*

### 1.3 Diagnostic histologique

*Cf. référentiel élaboré par le groupe anatomo-pathologie*

La classification de l'OMS révisée en 2007 doit être utilisée, éventuellement complétée par la classification de Sainte-Anne.

Le lecteur est invité à se reporter au référentiel d'Anatomie Pathologique et Biologie, notamment au tableau 1 qui résume les principaux critères du grading et à l'algorithme du diagnostic histologique pour les gliomes de haut grade. Il est indispensable que l'Anatomopathologiste ait accès aux données de l'imagerie pré-opératoire et le compte-rendu anatomopathologique doit être rédigé selon les modalités standardisées établies par la Société Française de Neuropathologie.

En bref, la classification histologique des gliomes de grade III est difficile et sa reproductibilité inter-observateurs reste médiocre pour des raisons variées. Citons, entre autres, (1) la difficulté d'identification du type de cellules tumorales quand un aspect typique en nid d'abeille n'est pas présent, (2) l'absence de critères permettant de définir le caractère oligo-astrocytaire, « mixte » d'une tumeur, (3) l'imprécision sur l'évaluation de l'activité mitotique dans les tumeurs oligodendrogiales, (4) la signification différente de la présence d'une nécrose dans les oligodendrogliomes anaplasiques et les oligo-astrocytomes anaplasiques. La taille des échantillons tumoraux constitue une difficulté supplémentaire : les échantillons obtenus après biopsie cérébrale conduisent à une sous estimation du grade comparativement aux fragments d'exérèse (Glantz et al, 1991).

Dans ce contexte, la relecture systématique des gliomes de grade III est vivement recommandée.

A titre d'exemple, la relecture systématique collégiale pratiquée pour les oligodendrogliomes et oligo-astrocytomes anaplasiques dans le réseau POLA, révèle que le diagnostic initial porté localement par des neuropathologistes expérimentés n'est pas retenu dans 1/3 des cas et que parmi ces patients exclus, le diagnostic finalement retenu est celui de glioblastome dans 75% des cas et de gliome de grade II dans 20% des cas, ce qui implique un pronostic et une stratégie thérapeutique très différents. Il est donc recommandé, pour toute suspicion d'oligodendrogliome anaplasique ou d'oligoastrocytome anaplasique de recourir au réseau national POLA dès l'établissement du diagnostic afin que chaque patient puisse bénéficier d'une double lecture histologique et d'un génotypage dans un délai très rapide (<http://www.e-cancer.fr/>). Les astrocytomes anaplasiques posent les mêmes difficultés de diagnostic et doivent eux aussi être soumis à une double lecture histologique.

### 1.4 Biologie moléculaire

L'apport des études moléculaires dans les gliomes anaplasiques est essentiel et vient compléter l'examen anatomo-pathologique.

La recherche de co-délétion 1p19q est nécessaire pour les gliomes de grade III. La co-délétion (en fait, une translocation déséquilibrée) s'observe essentiellement dans les oligodendrogliomes anaplasiques (60-80% des cas), gliomes mixtes anaplasiques (20-30% des cas) et très rarement dans des tumeurs classés astrocytomes anaplasiques (0-5% des cas). La signification fonctionnelle de la co-délétion 1p-19q est inconnue mais des travaux récents indiquent qu'elle est très souvent associée (2/3 à ¾ des cas) à une mutation du gène CIC (Capicua homolog) qui semble impliqué dans la voie de signalisation des récepteurs des tyrosine kinases (Bettegowda et al, 2011). La découverte d'une co-délétion 1p-19q chez un patient pris en charge pour un gliome anaplasique indique un pronostic bien meilleur en comparaison avec les tumeurs ne possédant pas cette co-délétion (médiane de survie 3-5 fois plus longue) (Cairncross et van den Bent, 2006 and 2012). La co-délétion semble avoir à la fois un rôle pronostic propre (évolution spontanée plus lente de la tumeur) et un rôle prédictif de meilleure réponse aux traitements par radiothérapie et chimiothérapie mais une claire distinction entre ces 2 composantes reste à établir.



La recherche de la mutation *IDH* est également importante dans les gliomes anaplasiques. Elle est pratiquement toujours présente chez les patients présentant une co-délétion 1p-19q mais elle est inconstante chez les patients non co-délétés (32-35% des cas) (Labussiere et al, 2009 ; Van den Bent et al, 2010). Quand la mutation *IDH* est isolée, elle semble définir au sein des gliomes anaplasiques un groupe pronostic intermédiaire, entre les patients co-délétés 1p-19q-*IDH* mutés ayant le meilleur pronostic et les patients n'ayant ni co-délétion ni mutation *IDH* qui constituent le groupe le plus défavorable. Dans les tumeurs oligodendrogiales anaplasiques, la présence d'une mutation *IDH* apparaît comme un facteur pronostic favorable et non comme un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie par PCV (Van den Bent et al, 2010)

La méthylation du promoteur de *MGMT* a également un rôle pronostique (et non prédictif) dans les tumeurs oligodendrogiales anaplasiques (van den Bent et al, 2009). En fait, la méthylation du promoteur de *MGMT* est très étroitement associée à la mutation *IDH* et à un profil CIMP (Cpg Islands Hypermethylated Phenotype) qui semble être le principal facteur responsable du meilleur pronostic associé aux mutations *IDH* (van den Bent et al, 2011). La découverte récente que l'accumulation intracellulaire de D-2-hydroxyglutarate (conséquence métabolique de la mutation *IDH*) induit l'apparition du profil CIMP dans la tumeur (Turcan et al, 2012) plaide en faveur de cette hypothèse.

En résumé, la recherche d'une co-délétion 1p-19q et d'une mutation *IDH* constituent actuellement les 2 altérations moléculaires qui doivent pouvoir être réalisées en pratique courante chez les patients souffrant d'un gliome anaplasique.

### **1.5 Facteurs pronostiques**

Très peu d'études ont spécifiquement étudiées les facteurs pronostiques au cours des gliomes de grade III (Chul-Kee Park et al, 2009 ; Ramirez et al, 2010). Les facteurs pronostiques favorables qui semblent pouvoir être retenus sont les suivants: un âge inférieur à 50 ans, un index de performance élevé (KPS>70 ou ECOG<2), une résection macroscopiquement complète, un phénotype oligodendrogial (meilleur qu'un phénotype mixte, lui-même meilleur qu'un phénotype astrocytaire pur). Il faut ajouter comme facteur favorable la présence d'une co-délétion 1p-19q ainsi qu'une mutation *IDH* (cf supra).

## **2- PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE**

### **2.1 Confirmation du diagnostic**

Les signes cliniques et les examens neuroradiologiques sont insuffisamment spécifiques pour pouvoir affirmer le diagnostic de tumeur de nature gliale et pour en déterminer à la fois le type cellulaire et le grade. La confirmation histologique est fondamentale pour le diagnostic et nécessite l'examen d'un prélèvement tumoral obtenu par voie neurochirurgicale. Cette confirmation histologique doit être systématique avant toute décision d'instauration d'un traitement complémentaire carcinologique (radiothérapie et/ou chimiothérapie).

### **2.2 Critères d'opérabilité : biopsie versus exérèse**

En dehors des cas d'urgence chirurgicale, il est recommandé qu'une RCP précède la chirurgie afin de définir la meilleure stratégie thérapeutique et de déterminer la faisabilité d'un geste d'exérèse chirurgicale.

Il n'y a pas d'étude spécifiquement dédiée à la prise en charge neurochirurgicale des gliomes de grade III. Cependant, les revues systématiques de la littérature (Tsilakidis et coll, 2010 ; Hart et Coll, 2011) sont en faveur d'une exérèse la plus complète possible si elle est réalisable, sans risque fonctionnel majeur.

La décision d'opérabilité doit tenir compte :

- de l'âge du patient,
- de son état général et de l'existence éventuelle de co-morbidité(s) (risque anesthésique),
- de son état clinique fonctionnel (Index de Karnofsky, score OMS),

- des données anatomiques et fonctionnelles de la lésion présumée tumorale,
- de la topographie de la lésion présumée tumorale,
- du type supposé de tumeur,
- des possibilités techniques disponibles.

Une biopsie (stéréotaxique, sous neuronavigation ou à ciel ouvert) doit être proposée quand l'exérèse neurochirurgicale n'est pas retenue.

Le chirurgien doit prélever un (des) échantillon(s) représentatif(s) de la lésion particulièrement au niveau de la zone de prise de contraste quand elle existe. Le site de biopsie peut être guidé par l'IRM multimodalité ou par l'imagerie métabolique. La quantité de tissu prélevé doit être suffisante pour permettre le diagnostic anatomopathologique, la réalisation d'analyses de biologie moléculaire et une conservation d'un fragment tumoral en tumorothèque (ceci nécessite la signature d'un consentement éclairé par le patient à visée ultérieure de recherche).

Toute décision d'abstention chirurgicale, y compris de biopsie, devra faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin d'évaluer le risque d'erreur diagnostique.

### **2.3 Place des implants imprégnés de carmustine (Gliadel®)**

Depuis 2005, les implants imprégnés de Carmustine (Gliadel®) disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché dans l'indication traitement d'appoint de la chirurgie et de la radiothérapie chez les patients présentant un gliome de haut-grade (grades III et IV) nouvellement diagnostiqués suite à la publication d'un essai randomisé de phase III (Westphal et coll, 2003) mettant en évidence un gain de survie de 2,3 mois chez les patients traités par Gliadel® versus placebo dans cette population ( $p = 0.03$ ). La mise en place d'implants de Gliadel® doit être préalablement discutée en RCP afin de ne pas limiter l'accès du patient à un essai clinique.

### **2.4 Evaluation de la qualité d'exérèse**

L'importance de la résection tumorale par rapport au volume macroscopique doit être rapportée par le chirurgien dans son compte-rendu opératoire.

Une IRM précoce sans et avec injection doit être pratiquée au mieux dans les 48 heures, au maximum dans les 72 heures après le geste opératoire afin d'apprécier le volume du résidu tumoral (Mason et coll, 2007). Cette IRM précoce pourra être utilisée comme IRM de référence pour estimer ultérieurement la réponse au traitement ou la progression tumorale.

Par exemple, dans les oligodendrogliomes et gliomes mixtes anaplasiques analysés dans le réseau POLA ( $n = 322$ ), les taux de résection complète, partielle et de biopsie fondés sur l'évaluation du chirurgien sont respectivement de 33%, 45% et 16% cas.

## **3- PRISE EN CHARGE MEDICALE ET TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES**

### **Principes généraux :**

- Toute décision thérapeutique doit être discutée dans une RCP incluant un représentant au moins de chacune des spécialités suivantes : neurochirurgie, neuro-pathologie, (neuro-)radiologie, radiothérapie, (neuro-)oncologie.
- La confrontation de l'histologie avec l'imagerie pré-opératoire et la clinique avant l'instauration de tout traitement complémentaire carcinologique doit être réalisée afin de vérifier la cohérence du tableau clinique.
- Dans les gliomes anaplasiques, la décision thérapeutique doit tenir compte : du diagnostic histologique selon la classification OMS, des résultats des marqueurs moléculaires disponibles (1p-19q, IDH), de l'âge du patient, de son état clinique fonctionnel et cognitif, des traitements antérieurement reçus.

- Il est particulièrement recommandé d'inclure les patients souffrant de gliomes anaplasiques dans les essais thérapeutiques. En effet, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de définir des standards de soins basés sur des travaux suffisamment robustes.

### **3.1 Modalités thérapeutiques**

#### **3.1.1 Radiothérapie**

*Cf. référentiel élaboré par le groupe radiothérapie*

La plupart des essais randomisés évaluant la place de la radiothérapie après chirurgie d'un gliome de haut-grade ont été réalisés à la fin des années 1970 ou au début des années 1980. Aucune n'a été spécifiquement dédiée aux gliomes de grade III. Dans ces études, les gliomes « malins » sont regroupés et les glioblastomes représentent 80-90% des patients, ce qui ne permet pas d'analyser spécifiquement la population des gliomes anaplasiques.

Une méta-analyse (Laperriere et coll, 2002) incluant 6 études randomisées comparant l'effet sur la survie d'une radiothérapie post-opératoire à un traitement par chimiothérapie ou à l'absence de traitement carcinologique complémentaire a conclu à l'intérêt de la radiothérapie post-opératoire sur la survie globale comparativement à l'absence de radiothérapie (RR = 0,81 ; IC 95% 0,79-0,88 ;  $p < 0,000001$ ) mais il faut répéter que les gliomes anaplasiques de grade III ne représentaient qu'une petite fraction (10-15%) des patients analysés.

#### **Volumes**

Le volume tumoral à irradier est défini par l'IRM pré- et post-opératoire sur les séquences axiales FLAIR et T1 après injection de gadolinium.

Bien qu'aucune étude n'ait comparé irradiation cérébrale focale et irradiation cérébrale totale dans un groupe significatif de gliomes anaplasiques, l'irradiation cérébrale totale est aujourd'hui abandonnée (à l'exception des très rares gliomatoses cérébrales diffuses) en raison de la majoration du risque neurotoxique.

#### **Dose d'irradiation totale**

En l'absence d'études dédiées aux gliomes de grade III, la dose d'irradiation est classiquement calquée sur celle des glioblastomes. Si cette stratégie paraît adaptée dans les gliomes de grade III présentant des facteurs pronostics défavorables et notamment l'absence de co-délétion 1p-19q et de mutation *IDH1*, l'administration post-opératoire immédiate d'une telle dose est plus discutable dans les gliomes de grade III présentant une co-délétion 1p-19q et une mutation *IDH1*. En effet, la survie médiane de ces patients au pronostic favorable excède souvent celle de gliomes de grade II (plus d'une décennie). Dans ce sous groupe de gliomes de grade III au pronostic plus favorable, les questions (i) d'une réduction de la dose d'irradiation, proche de celle utilisée dans les gliomes de grade II (autour de 50 Gy) ou (ii) d'une radiothérapie réalisée de manière retardée, méritent d'être posées afin de réduire le risque neurotoxique tardif qui paraît très significatif chez les patients survivants à long terme.

Si on extrapole aux gliomes de grade III, les observations faites dans les glioblastomes, les remarques suivantes peuvent être faites :

- Il n'a pas été démontré de bénéfice sur la survie globale d'une dose d'irradiation totale supérieure à 60 Gy.
- La dose recommandée est de 57 à 60 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy.
- Chez les sujets âgés (âge > 70 ans) ou en mauvaise situation clinique fonctionnelle (IK < 70), un schéma de radiothérapie hypofractionnée accélérée peut être appliqué : 40-50 Gy en 15 à 20 fractions.

#### **Délai de début de la radiothérapie**

Une seule étude (Irwin et coll, 2007) a évalué l'impact du délai entre chirurgie et début de la radiothérapie sur la survie dans les gliomes de haut grade (principalement des glioblastomes). Un délai de 2 à 6 semaines est recommandé pour l'instauration du traitement. Il est recommandé de prendre rendez vous auprès d'un service de radiothérapie dès le diagnostic histologique connu.

### Surveillance post-radiothérapie

Une consultation de suivi annuelle est recommandée auprès du radiothérapeute pendant au moins 5 ans pour juger des effets tardifs (critères d'agrément N° 18 de l'INCA pour la radiothérapie externe).

#### 3.1.2 Chimiothérapie

Les options de chimiothérapie dans le traitement des gliomes anaplasiques sont :

- Témzolomide ;
- Nitrosourées utilisés seuls (CCNU, BCNU, Fotemustine) ou en association selon le protocole PCV (CCNU, Procarbazine, Vincristine),
- Sels de platine,
- Etoposide.

Le bénéfice de la chimiothérapie des gliomes de grade III a initialement été démontré avec le PCV lors des récurrences après radiothérapie d'oligodendrogliomes et de gliomes mixtes (grade III d'emblée ou probables transformations anaplasiques de grade II) (Cairncross et al, 1988). Des résultats voisins ont ensuite été rapportés avec le temozolomide même si la question d'une possible supériorité du PCV reste posée (Lassmann et al, 2011). Il a ensuite été établi que cette chimiosensibilité était étroitement liée à la présence d'une co-délétion 1p-19q (Cairncross 1998). Ces résultats initiaux lors des récurrences ont conduit à la réalisation de 2 grandes études (nord américaine et européenne) randomisées comparant la radiothérapie seule et l'association radiothérapie - PCV administrées en première ligne de traitement (PCV administré en condition néo-adjuvante dans l'essai nord américain et adjuvante dans l'essai Européen) (Cairncross et al, 2006 ; van den Bent et al 2006). Les résultats initiaux et concordants de ces essais ont confirmé que la présence d'une co-délétion 1p-19q était un facteur pronostique favorable considérable aboutissant au constat que les tumeurs avec et sans co-délétion 1-19 étaient des entités différentes qui devraient être étudiées séparément.

Alors qu'aucune différence de survie n'avait été mise en évidence selon les différents bras de traitement dans la population sans co-délétion mais aussi avec co-délétion 1p19q lors de la 1<sup>e</sup> publication des résultats en 2006, l'analyse à long-terme de ces 2 essais, récemment publiée (Van den Bent et al, 2012 ; Cairncross et al, 2012) montre, au contraire, une médiane de survie très significativement prolongée chez les patients présentant une co-délétion 1p-19q et traités d'emblée par l'association radiothérapie-PCV. Ainsi dans l'essai nord-américain, la survie médiane est de 14.7 ans versus 7.3 ans pour les patients traités par PCV-radiothérapie versus radiothérapie seule respectivement ( $p = 0.03$ ) tandis que dans l'essai européen, la médiane de survie est de 112 mois pour les patients traités par radiothérapie seule alors qu'elle n'est pas atteinte chez ceux traités par radiothérapie-PCV. Cette association devient le traitement standard chez les patients souffrant d'un gliome de grade III avec co-délétion 1p-19q.

Par ailleurs, il faut également signaler un essai randomisé du groupe allemand (NOA-04) qui a comparé en première ligne radiothérapie et chimiothérapie (par temozolomide ou par PCV) dans une large série de gliomes de grade III. Le traitement (radiothérapie ou chimiothérapie) non administré en première ligne l'était à la récurrence. L'objectif de l'essai était de démontrer une supériorité du traitement initial par chimiothérapie en termes de « time to treatment failure », ce que les auteurs n'ont pu démontrer. La conclusion proposée par les auteurs qu'un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie initiale produit des résultats « comparables » doit être considérée avec une très grande prudence. Il ne s'agit en aucun cas d'un essai de non infériorité ou d'équivalence. Les intervalles de confiance des « hazard ratios » sont considérables pour la PFS ou la survie globale et ne permettent pas de tirer une conclusion robuste de cet essai. Il apparaît inapproprié d'utiliser les résultats de cet essai pour en tirer des options thérapeutiques.

#### 3.1.3 Thérapies ciblées

**Bevacizumab** seul ou en association avec une chimiothérapie. Dans les gliomes de grade III, le bevacizumab a été étudié lors des récurrences, à un moment où bon nombre de ces tumeurs déjà

multitraités étaient vraisemblablement au stade de « glioblastome secondaire ». Ces rares données rétrospectives suggèrent que les gliomes anaplasiques en récurrence peuvent répondre pendant un temps limité au bevacizumab selon des modalités similaires aux glioblastomes (Taillibert et al, 2010). En l'absence d'AMM, toute prescription de bevacizumab doit être discutée en RCP et le rapport bénéfice/risque doit être envisagé. Le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription.

### 3.2 Traitement au diagnostic, après la prise en charge neurochirurgicale

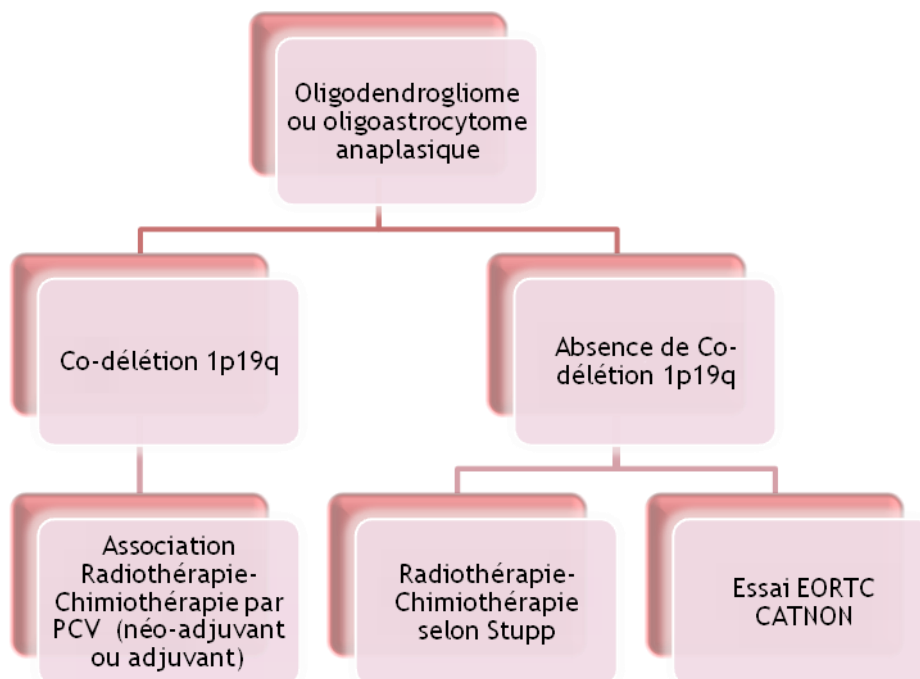
#### 3.2.1 Références

##### *Traitement de première ligne*

Actuellement, le traitement des gliomes anaplasiques n'est pas déterminé par le type cytologique mais par l'existence ou non d'une co-délétion 1p-19q. Cette stratégie recoupe largement mais seulement en partie la classification histologique dans la mesure où la co-délétion 1p-19q est caractéristique des tumeurs oligodendrogiales et que la vaste majorité, sinon la quasi-totalité des astrocytomes anaplasiques n'ont pas la co-délétion. Les astrocytomes anaplasiques « purs » constituent un groupe très rare, particulièrement peu étudié et il reste à savoir si ces tumeurs nécessitent ou non une prise en charge différente de celle des oligodendrogliomes ou oligoastrocytomes anaplasiques ne présentant pas de co-délétion 1p-19q.

Pour les patients présentant un gliome de grade III avec une co-délétion 1p-19q (cf supra), les données récentes indiquent que la combinaison radiothérapie-PCV devient le traitement standard. Des questions persistent sur les modalités optimales d'administration de la chimiothérapie (néo-adjuvante ou adjuvante) et sur la dose de radiothérapie (cf supra). Les recommandations du réseau POLA ont été modifiées en conséquence (lors de la réunion POLA - ANOCEF de juin 2012).

Pour les patients présentant un gliome de grade III (astrocytomes anaplasiques et tumeurs oligodendrogiales anaplasiques) sans co-délétion 1p-19q, il n'y a pas de standard établi. La radiothérapie est classiquement considérée comme le traitement de référence et le bénéfice de la chimiothérapie concomitante-adjuvante reste à démontrer.



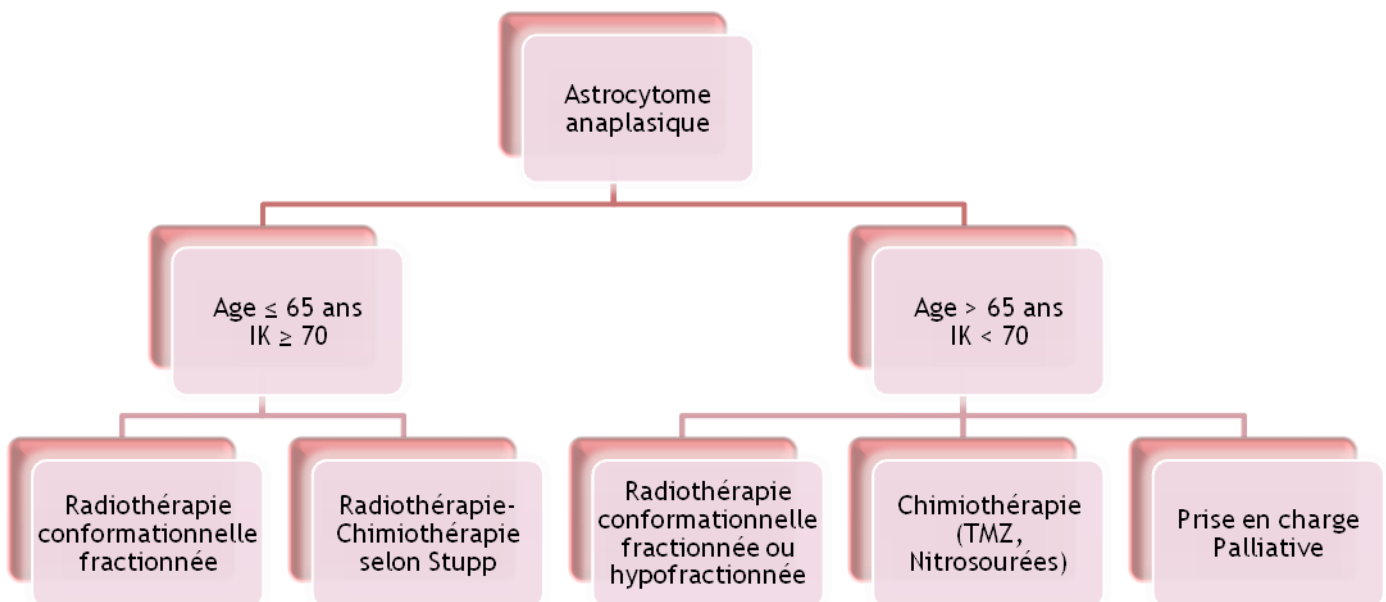
**Figure 1: Recommandations du réseau national POLA pour la prise en charge des tumeurs oligodendrogiales anaplasiques**

### 3.2.2 Options thérapeutiques

Dans les gliomes anaplasiques de l'adulte (< 70 ans) avec co-délétion 1p-19q, certains auteurs préfèrent commencer par la chimiothérapie seule dans l'espoir de retarder la radiothérapie et les complications radio-induites. En dehors d'un essai thérapeutique qu'il serait important de débiter dès que possible, cette stratégie ne peut être actuellement considérée comme une option.

Dans les gliomes anaplasiques de l'adulte (< 70 ans) sans co-délétion 1p-19q, les options sont

- Radiothérapie seule,
- Radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante selon le protocole de Stupp. Cette option paraît légitime compte tenu du pronostic très sombre à court terme de ces patients qui ont une survie voisine de celle des glioblastomes. Elle correspond à la recommandation du réseau POLA pour les centres qui ne sont pas en mesure d'inclure les patients dans l'essai CATNON (cf infra).
- La chimiothérapie initiale seule ne peut être considérée comme une option chez ces patients.



**Figure 2: Options thérapeutiques pour la prise en charge des astrocytomes anaplasiques**

Dans les gliomes anaplasiques de l'adulte âgé de 70 ans ou plus, les options thérapeutiques sont :

- Radiothérapie seule,
- Chimiothérapie par temozolomide (Ducray et al, 2011).

### 3.2.3 Essais cliniques

#### ***Essai prospectif de phase III EORTC 26053-26054 « CATNON »***

*Gliome anaplasique (relecture histologique centralisée) sans co-délétion 1p19q en 1<sup>e</sup> ligne de traitement.*

**Bras 1** : Radiothérapie seule. 59, 4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy. 5j/7. 6,5 semaines

**Bras 2** : Radiothérapie (59, 4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy. 5j/7. 6,5 semaines + TMZ oral concomitant 75mg/m<sup>2</sup> pendant 45 jours.

**Bras 3** : Radiothérapie (59, 4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy. 5j/7. 6,5 semaines suivi de TMZ oral J1-J5 150-200mg/m<sup>2</sup> . 1 cycle = 28 jours. 12 cycles maximum.

**Bras 4** : Radiothérapie (59, 4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy. 5j/7. 6,5 semaines + TMZ oral concomitant 75mg/m<sup>2</sup> pendant 45 jours suivi de TMZ oral J1-J5 150-200mg/m<sup>2</sup> . 1 cycle = 28 jours. 12 cycles maximum.

#### ***Essai prospectif de phase III EORTC 26081 « CODEL »***

Les inclusions dans cet essai ont été suspendues compte tenu des données récemment identifiées chez les patients porteurs d'une co-délétion 1p-19q.

*Gliome anaplasique (relecture histologique centralisée) avec co-délétion 1p19q en 1<sup>e</sup> ligne de traitement.*

**Bras A** : Radiothérapie seule. 59, 4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy. 5j/7. 6 semaines

**Bras B** : Radiothérapie (59, 4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy. 5j/7. 6 semaines + TMZ oral concomitant 75mg/m<sup>2</sup> pendant 42 jours suivi de 6 cycles de TMZ oral J1-J5 150-200mg/m<sup>2</sup>. 1 cycle = 28 jours. 6 cycles maximum

**Bras C** : TMZ oral J1-J5, 150-200 mg/m<sup>2</sup> tous les 28 jours. Au maximum 12 cycles.

### **3.3 *Traitement à la récurrence***

La récurrence doit être différenciée d'une pseudo-progression ou d'une complication de type radio-nécrose. L'évaluation radiologique par IRM multimodalité et/ou imagerie métabolique peut permettre de distinguer ces différentes situations.

La stratégie thérapeutique devant une situation de récurrence doit être systématiquement discutée en RCP.

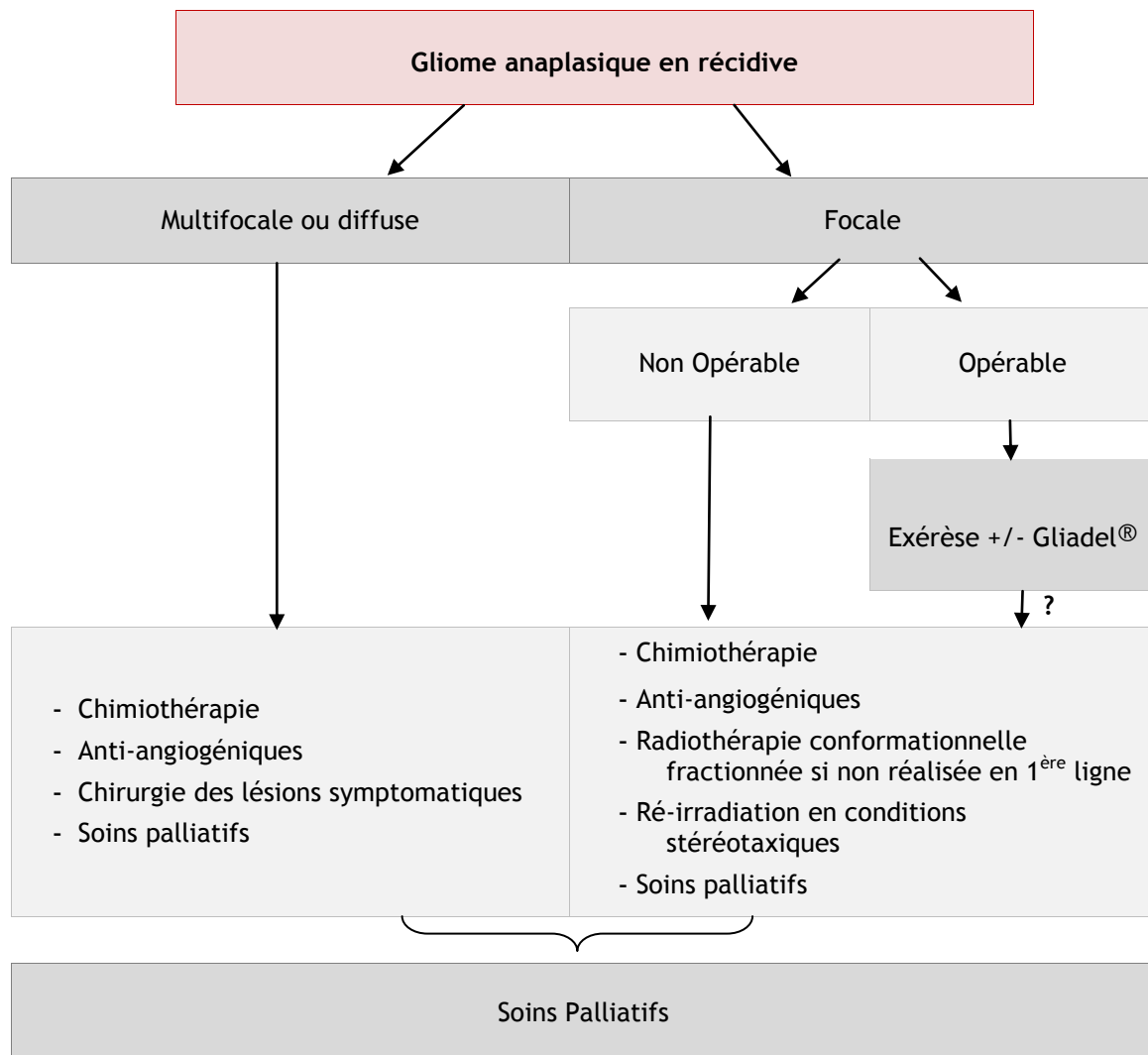
La décision thérapeutique doit tenir compte du (des) traitement(s) antérieurement reçus.

#### **3.3.1 Références**

Absence de standard de traitement.

### 3.3.2 Options thérapeutiques

Elles sont résumées dans l'algorithme présenté ci-dessous.



**Figure 3 :**

**Options thérapeutiques dans la prise en charge des gliomes anaplasiques en récurrence**

### 3.3.3 Essais cliniques

#### **Essai prospectif de phase II EORTC 26091 « TAVAREC »**

Gliomes de grade II ou III sans co-délétion 1p19q à la 1<sup>e</sup> récurrence après 1 ligne de traitement (radiothérapie ou chimiothérapie).

**Bras Témzolomide seul :** TMZ oral J1-J5, 150-200 mg/m<sup>2</sup> tous les 28 jours. Au maximum 12 cycles

**Bras Témzolomide selon le même schéma associé à Bevacizumab IV 10 mg/kg J1 et J14.** 1 cycle = 4 semaines. Poursuivi pendant la durée du traitement par TMZ, si arrêt du traitement par TMZ à la demande du patient, si arrêt du traitement par TMZ pour toute autre raison que progression tumorale et jusqu'à introduction d'un autre traitement anti-tumoral.



## 4- SUIVI

Le suivi repose sur l'examen clinique et l'évaluation par IRM cérébrale. Il n'existe pas de règle validée de suivi des gliomes de grade III. En pratique, les patients sont généralement suivis tous les 2-3 mois pendant 1 à 2 ans puis l'intervalle de suivi est progressivement allongé en conservant chez les survivants à long terme un rythme bi-annuel de suivi. Toute aggravation neurologique justifie un nouveau bilan.

La réponse radiologique au traitement doit être évaluée selon les critères RANO.

Un suivi neuropsychologique peut être proposé aux patients traités par radiothérapie chez lesquels on peut craindre l'apparition de complications toxiques tardives du traitement.

## 5- TRAITEMENTS ASSOCIES

Se référer aux référentiels de l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) accessibles à <http://www.afsos.org/>

## 6- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Andronesi OC, Kim GS, Gerstner E, et al. Detection of 2-hydroxyglutarate in IDH-mutated glioma patients by in vivo spectral-editing and 2D correlation magnetic resonance spectroscopy. *Sci Transl Med.* 2012 Jan 11;4(116):116ra4
- Baldi I, Gruber A, Alioum A, Berteaud E, Lebaillly P, Huchet A, Tourdias T, Kantor G, Maire JP, Vital A, Loiseau H; Gironde TSNC Registry Group. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007. *Neuro Oncol.* 2011 Dec;13(12):1370-8.
- Bettgowda C, Agrawal N, Jiao Y, et al. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science.* 2011 ;333(6048):1453-5.
- Cairncross JG, Macdonald DR. Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendroglioma. *Ann Neurol.* 1988 ;23(4):360-4.
- Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(19): 1473-1479.
- Cairncross JG, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III Trial of Chemotherapy Plus Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone for Pure and Mixed Anaplastic Oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006 24:2707-2714
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2012 Oct 15.
- Chul-Kee Park, Se-Hoon Lee, Jung Ho Han, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in WHO grade III glioma patients treated with radiotherapy or radiotherapy plus chemotherapy. *BMC Cancer* 2009, 9:450 doi:10.1186/1471-2407-9-450
- Danchaivijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, et al. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology.* 2008 Apr;247(1):170-8.
- Ducray F, Sierra del Rio M, Carpentier C, et al. Up-front temozolomide in elderly patients with anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *J Neurooncol.* 2011 Feb;101(3):457-62.
- Glantz MJ, Burger PC, Herndon JE, et al. Influence of the type of surgery on the histologic diagnosis in patients with anaplastic gliomas. *Neurology* 1991 Nov; 41(11):1741-1744.
- Guillevin R, Menuel C, Vallée JN. Multimodal magnetic resonance imaging of brain tumors. *Rev Neurol (Paris).* 2011 Oct;167(10):704-14
- Hart MG, Grant R, Metcalfe ME. Biopsy versus résection for high-grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, issue 3.
- Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D. Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. *J Neurooncol.* 2007 ;85(3):339-43.

- Kapoor GS, Gocke TA, Chawla S, et al. Magnetic resonance perfusion-weighted imaging defines angiogenic subtypes of oligodendroglioma according to 1p19q and EGFR status. *J Neurooncol* (2009) 92:373-386
- Labussière M, Idbaih A, Wang XW, Marie Y, Boisselier B, Falet C, Paris S, Laffaire J, Carpentier C, Crinière E, Ducray F, El Hallani S, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Sanson M. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology*. 2010 Jun 8;74(23):1886-90.
- Laperrière N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults : a systematic review. *Radiother Oncol* 2002 ; 64 :259-273.
- Lassman AB, Iwamoto FM, Cloughesy TF, et al. International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro-Oncology* 2011 13(6):649-659.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114(2):97-109.
- Mason WP, Maestro RD, Eisenstat D, Forsyth P, Fulton D, Laperrière N, Macdonald D, Perry J, Thiessen B. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Oncol*. 2007;14(3):110-7.
- Ramirez C, Bowman C, Maurage CA, Dubois F et al. Loss of 1p, 19q, and 10q heterozygosity prospectively predicts prognosis of oligodendroglial tumors - towards individualized tumor treatment ? *Neuro-oncology* 2010; 12(5): 490-499.
- Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Maran A, Trétarre B, Bessaoud F, Bauchet F, Attaoua R, Fabbro-Peray P, Fabbro M, Kerr C, Taillandier L, Duffau H, Figarella-Branger D, Costes V, Bauchet L. French brain tumor database: 5-year histological results on 25 756 cases. *Brain Pathol*. 2011;21(6):633-44.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; 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(10):987-96.
- Taillibert S, Vincent LA, Granger B, et al. Bevacizumab and irinotecan for recurrent oligodendroglial tumors. *Neurology*. 2009 May 5;72(18):1601-6.
- Tsiatlakidis A, Foroglou N, Venetis C, Patsalas I, Hatzisotiriou A, Selviaridis P. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas : a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2010 ; 112 : 1020-1032.
- Turcan S, Rohle D, Goenka A, et al IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype: *Nature* 2012 doi: 1038/nature 10866
- van den Bent MJ, Carpentier A, Brandes AA, et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Improves Progression-Free Survival but Not Overall Survival in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendrogliomas and Oligoastrocytomas: A Randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2006 24:2715-2722
- van den Bent MJ, Dubbink HJ, Sanson M, et al. MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: a report from EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):5881-6.
- van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, Brandes AA, Taphoorn MJ, Wesseling P, Frenay M, Tijssen CC, Lacombe D, Idbaih A, van Marion R, Kros JM, Dinjens WN, Gorlia T, Sanson M. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin Cancer Res*. 2010 Mar 1;16(5):1597-604
- van den Bent MJ, Gravendeel LA, Gorlia T, et al . A Hypermethylated Phenotype Is a Better Predictor of Survival than MGMT Methylation in Anaplastic Oligodendroglial Brain Tumors: A Report from EORTC Study 26951. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17(22); 7148-55.
- van den Bent MJ, Brandes A, Taphoorn M, Kros J et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine and Vincristine chemotherapy in Newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol* 2012 Oct 15.
- Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*. 1978 ;49(3):333-43.
- 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 10;28(11):1963-72.

- Westphal M, Hilt DC, Bortley E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jaaskelainen 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; 5(2): 79-88.
- Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, Sabel MC, Koeppen S, Ketter R, Meyermann R, Rapp M, Meisner C, Kortmann RD, Pietsch T, Wiestler OD, Ernemann U, Bamberg M, Reifenberger G, von Deimling A, Weller M. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):5874-80.

### Référentiels régionaux, nationaux et internationaux

- 1- Groupe NENO (Nord et Est Neuro-Oncologie) .Actualisation Décembre 2011. Consulter le référentiel sur le site des réseaux ONCOLOR (Lorraine), ONCOBOURGOGNE, ONCOLIE (Franche Comté), ou CAROL (Alsace)  
[http://www.oncolor.org/referentiels/nerveux/neuro\\_onco\\_gbm.htm](http://www.oncolor.org/referentiels/nerveux/neuro_onco_gbm.htm)
- 2- Thesaurus de la Société Bretonne de Neuro-Oncologie. Actualisation Juillet 2011  
[http://www.oncobretagne.fr/telechargt/refernt/snob/Thesaurus\\_2011.pdf](http://www.oncobretagne.fr/telechargt/refernt/snob/Thesaurus_2011.pdf)
- 3- Réseau de Cancérologie Midi-Pyrénées (ONCOMIP). Actualisation Mars 2011  
<http://www.oncomip.org/fr/espace-professionnel/referentiels/neurologie-75>
- 4- Réseau de Cancerologie Aquitaine. Actualisation Juillet 2010  
[http://sircamt.canceraquitaine.org/rca/pro/referentiels\\_recommandations/neurologie.php](http://sircamt.canceraquitaine.org/rca/pro/referentiels_recommandations/neurologie.php)
- 5- Réseau de Cancérologie ONCO Pays de Loire. Actualisation Novembre 2008  
<http://www.onco-paysdelaloire.asso.fr/pro/medias/gliome.pdf>
- 6- NCCN Central Nervous System cancer (actualisation 2011)  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
- 7- Guide ALD - Cancer primitif du système nerveux central de l'adulte (INCa Décembre 2010)  
<http://www.e-cancer.fr/expertises-publications-de-l-inca/guides-ald-medecins-traitants#snc>
- 8- <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares>. Structuration de l'offre de soins pour les patients adultes atteints de cancers rares

## GLIOMES de Grade IV (glioblastome)

### 1- INTRODUCTION/EPIDEMIOLOGIE

L'incidence des glioblastomes varie de 2,0 en Finlande à 3,3 en Amérique du Nord, Autriche et Israël et 4,96/100 000 en Gironde (Baldi, 2010). On peut estimer à 2000 le nombre de nouveaux cas histologiques en France par an (Zouaoui, 2012). L'incidence des glioblastomes, très faible chez l'enfant, augmente de manière linéaire jusqu'à 75 ans pour diminuer ensuite (Fig. 1). Les glioblastomes prédominent chez l'homme dans un rapport de 1,5 à 1,8/1 selon les études.

L'incidence des glioblastomes augmente à un rythme annuel de l'ordre de 1 %. Cette augmentation peut s'expliquer par le vieillissement de la population. L'amélioration de l'accès à l'imagerie et le développement des biopsies stéréotaxiques expliquent aussi en partie l'augmentation des cas enregistrés.

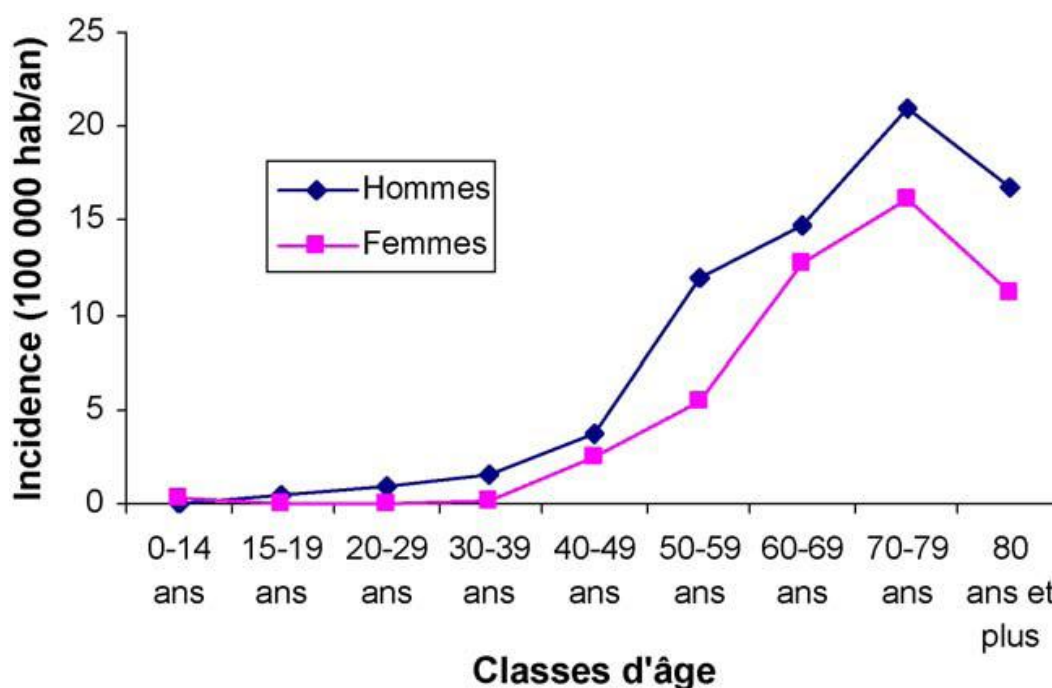


Figure 1 : Incidence des glioblastomes selon l'âge et le sexe (Registre de la Gironde 2000-2004). (Baldi, 2010)

## 2- LES CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic et le traitement des glioblastomes obéissent à une relative urgence car l'évolution peut être rapide et les déficits neurologiques acquis ne sont que difficilement réversibles. Les signes cliniques frustrés (céphalées d'apparition récente, déficits neurologiques centraux minimes, crises d'épilepsie inaugurales) doivent inciter à une imagerie IRM, examen de référence, sans attendre l'installation de signes évolués d'hypertension intracrânienne ou les déficits neurologiques.

L'indice de Karnofsky ou l'indice de performance OMS, la cotation du déficit neurologique selon le MRC (Annexe 2) ainsi que le Minimental Score doivent être précisés en début de maladie et au cours du suivi.

[Site pour calcul du MMS :

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

## 3- L'IMAGERIE

*Pour plus de précisions se reporter au chapitre du référentiel qui sera consacré à l'imagerie.*

### 3.1 Imagerie initiale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est supérieure à la tomodensitométrie qui n'est qu'un examen de débrouillage (standard).

Si la tumeur est suspectée - ou connue - l'IRM doit comporter :

- des séquences T1 avant, puis après injection de produit de contraste (gadolinium),
- des séquences T2 (FLAIR et/ou FST2),
- les trois plans de l'espace doivent être explorés avec une technique uniforme, dans le même plan et avec les mêmes épaisseurs et hauteur de coupe (standard).

A cette imagerie de base, peuvent être associées en pré-opératoire (options) :

- une IRM fonctionnelle d'activation,
- une IRM de perfusion,
- une IRM de diffusion, avec tenseur de diffusion,
- une spectroscopie RM.

Dans le cadre de protocoles de recherche clinique, il est possible de réaliser en plus (options) :

- une tomographie à émission de positons (TEP),
- une « single photon emission computed tomography » (SPECT).

***Une IRM précoce*** sans et avec injection doit être pratiquée, **au mieux dans les 48 heures** après le geste opératoire, afin d'apprécier le volume du résidu tumoral. Une IRM plus tardive ne permet pas de faire la différence entre une prise de contraste d'origine tumorale ou cicatricielle (Mason, 2007).

***Une nouvelle IRM*** doit être pratiquée au moment du **centrage de radiothérapie** (7 à 10 jours avant la première séance de radiothérapie) car certaines tumeurs, même réséquées, peuvent évoluer rapidement dans le temps séparant la biopsie de la mise en route de la radiothérapie. Les IRM post-opératoires et pré-radiothérapie doivent être programmées dès l'intervention pour réduire les délais.

### Recommandations

- graver les images IRM (acquisitions natives et reconstructions si utilisation de la 3D) sur un support numérique (CD rom par exemple) (option),
- confier un CD au patient qu'il conserve dans son dossier personnel (option),
- recourir à un archivage informatique dans un système PACS (Picture Archiving and Communication System). Ce système doit être mis en réseau entre les équipes qui participent à une même RCP de Neuro-Oncologie,
- réaliser les IRM de suivi sur la même machine, surtout dans le cadre des essais cliniques où la réponse en imagerie est un des critères d'évaluation. Il est parfois délicat/impossible de comparer des acquisitions faites sur des IRM de puissance différente (1.5 ou 3 Teslas),
- idéalement, c'est le même radiologue, formé à la neuro-oncologie et participant à la RCP de neuro-oncologie, qui doit interpréter les IRM initiales et de suivi,
- évaluer la réponse aux traitements selon les critères RECIST et RANO (annexe 3).

## 4- DIAGNOSTIC : BIOPSIE, HISTOLOGIE, PLACE DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE, PLACE DE LA CYTOGENETIQUE

*Se reporter au chapitre du référentiel consacré à l'anatomie pathologique.*

*Le cas échéant faire signer un formulaire de non opposition à l'utilisation d'échantillons à des fins de recherche (annexe 4).*

## 5- TRAITEMENT

- la prise en charge thérapeutique est guidée par la classification OMS (standard),
- il faut favoriser les inclusions dans les essais thérapeutiques,
- le plan thérapeutique doit être défini en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (standard),
- un plan personnalisé des soins doit être expliqué et remis au patient ou à la personne de confiance s'il y a un déficit cognitif chez le patient,
- pour des motifs liés au patient (état général, âge) ou à la tumeur (volume), la chirurgie et/ou la radiothérapie peuvent être récuses : cette décision doit être discutée et validée en RCP,

### 5.1 Traitement de première ligne

#### 5.1.1 Traitement chirurgical

Le résidu tumoral post opératoire influant directement sur la survie, les patients doivent bénéficier d'une **exérèse la plus large possible** en fonction des contraintes fonctionnelles (Stummer, 2011), de préférence après présentation en RCP de neuro-oncologie s'il n'y a pas de caractère d'urgence.

- Les critères d'opérabilité dépendent de l'âge du patient, de son état général, de son état clinique jugé ainsi que des données anatomiques et fonctionnelles, du type présumé de la tumeur 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, sans entraîner de risque fonctionnel majeur (standard). Des aides techniques (IRM fonctionnelle préopératoire, IRM en tenseur de diffusion préopératoire, bistouri à ultra-sons, microscope opératoire, loupes binoculaires, neuronavigation, cartographie per-opératoire, échographie per-opératoire, examen extemporané) peuvent optimiser l'exérèse chirurgicale (options).

La résection fluoroguidée (5 ALA) améliore la qualité de l'exérèse et la survie sans récurrence des patients (Stummer, 2006). La diffusion de cette technique en France est en cours (STIC Pr Guyotat, Lyon). La chirurgie éveillée avec cartographie de stimulation peut être discutée pour les GBM situés en zone fonctionnelle. Comme pour les gliomes de grade moins élevé, elle diminue par deux le risque de déficit neurologique persistant sans compromettre l'extension de la résection, y compris dans les zones éloquentes (De Witt Hamer, 2012).

- Les GBM sont des tumeurs infiltrantes. L'importance de la résection tumorale par rapport au volume macroscopique de la tumeur est rapportée par le chirurgien dans le compte-rendu opératoire (CRO). L'utilisation d'un CRO standardisé est souhaitable (option).

La résection d'un GBM est toujours incomplète à l'échelon cellulaire puisque des cellules tumorales existent au-delà de toute anomalie visible à l'IRM. La qualité de la résection chirurgicale est néanmoins un facteur pronostic majeur.

Le volume tumoral résiduel est apprécié par l'analyse quantifiée de la portion tumorale charnue prenant le contraste sur l'IRM post-opératoire pratiquée dans les 48 hr au plus après l'intervention (recommandation). La résection ne peut être au mieux que subtotal (gross tumoral resection): il n'y plus de zone prenant le contraste sur l'IRM post-opératoire pratiquée dans les 48 heures suivant le geste. Si du tissu tumoral reste en place, la résection est jugée partielle.

### **5.1.2 Place des implants imprégnés de carmustine (GLIADEL®) :**

- Il s'agit de pastilles correspondant à un polymère biodégradable imprégné d'une nitrosouree (carmustine) que le neurochirurgien place dans la cavité d'exérèse tumorale. Le GLIADEL® possède une AMM pour la première ligne et la récurrence.

Il ne peut être placé que si *l'exérèse est complète ou quasi-complète*. La mise en place de GLIADEL® exige la preuve anatomo-pathologique préalable ou extemporané du diagnostic de GBM.

- Il faut tenir compte des complications possibles (poussée d'œdème peu sensible aux corticoïdes, abcès, retard de cicatrisation, fuite de LCR, méningite, crises convulsives, détérioration neurologique, hydrocéphalie) pouvant, quand elles surviennent, concourir à l'altération de la qualité de vie (Bock, 2010) et au retard de la radiothérapie. Dans une autre étude cependant, les complications n'apparaissent pas plus fréquentes qu'après une chirurgie sans GLIADEL® (Menei, 2010).

- Une étude randomisée a montré un avantage contre placebo chez 240 adultes présentant un gliome malin de haut grade de malignité nouvellement diagnostiqué et ayant subi une craniotomie initiale pour une résection tumorale puis ayant été irradiés (Westphal, 2003, 2006).

Une analyse Cochrane (Hart 2011) et une méta-analyse (Spiegel, 2007) concluent à une augmentation de la survie, sans augmentation des effets indésirables en première ligne.

- La place du GLIADEL® par rapport au schéma dit de Stupp n'est pas définie pour le traitement de première ligne. La combinaison d'un schéma de Stupp et de GLIADEL® est possible (Rich, 2007 ; McGirt, 2008) mais il n'y a pas d'étude randomisée qui permette d'évaluer son apport par rapport au protocole de Stupp seul. Une étude rétrospective comparative non randomisée ne met pas en évidence une augmentation de la survie dans le groupe de patients traités par GLIADEL® avant un schéma de Stupp (Noel, 2011).

La tolérance du régime de Stupp après la mise en place de GLIADEL® est considérée comme satisfaisante (Salfati, 2011), même chez les personnes âgées (Chaichana, 2011b).

Une étude randomisée resterait nécessaire pour savoir si le GLIADEL® augmente l'efficacité de la radiochimiothérapie associée au témozolomide (Hart, 2011).

- Il faut savoir que l'implantation de GLIADEL® est un critère d'exclusion pour la plupart des essais thérapeutiques évaluant les nouvelles molécules car elle perturbe la surveillance IRM.

- La mise en place d'implants de carmustine (GLIADEL®) en 1<sup>ère</sup> intention peut être discutée comme une option en RCP pré-opératoire.

### 5.1.3 Radiothérapie

*Pour plus de précisions se reporter au chapitre du référentiel qui sera consacré à la radiothérapie.*

La radiothérapie doit être débutée dans un **délai de 4 à 6 semaines** après le geste chirurgical sous réserve que la cicatrisation du scalp soit obtenue. Elle peut être débutée plus rapidement 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. Elle serait délétère (Irwin, 2007), ou sans influence, voire bénéfique (Lawrence, 2011). En pratique cette période doit être comprise entre 4 et 6 semaines car un délai plus long ou plus court n'a pas été évalué.

Pour éviter les retards de prise en charge, le rendez-vous auprès du radiothérapeute doit être anticipé dès l'intervention.

#### **Préparation du traitement**

- Scanner de dosimétrie avec injection de produit de contraste et IRM FLAIR avec T1 Gadolinium refaite au moment du centrage pour la fusion d'image. L'imagerie peut parfois constater une récurrence précoce par rapport à l'IRM post-opératoire immédiate
  - coupes axiales transverses de 3 mm ; format DICOM compatible avec un TPS (treatment planning system) de radiothérapie (avis d'experts).
- En cas d'association radiothérapie/chimiothérapie concomitante, la radiothérapie débute le jour de début de la chimiothérapie (schéma de Stupp).

#### **Technique**

- Contention thermoformée (reproductibilité  $\leq 5$  mm) (standard).
- Contourage des volumes cibles et des organes sains (organes à risque : OAR) sur recalage d'images TDM-IRM.
  - faisceaux conformationnels, le TPS utilisé doit être en mesure de calculer la répartition des doses obtenues avec des faisceaux non coplanaires (standard),
  - accélérateur linéaire de particules,
  - Collimateur Multi-lames,
  - traitement de tous les faisceaux tous les jours,
  - corticothérapie non systématique,
  - surveillance des patients au moins une fois par semaine.

#### **Doses et fractionnement**

- En association avec le témozolomide, la dose est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine (essai NCIC-EORTC, Stupp, 2005)
- Chez les patients de plus de 70 ans, ou avec un status OMS > 2, une dose de 40.5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy, 5 fractions par semaine (Roa, 2004) ou une dose 34 Gy en 10 fractions de 3,4 Gy, 5 fractions par semaine (essai Nordic, Malmstrom, 2012) peut être envisagée. L'association avec le Témodal fait l'objet d'essais dont celui de l'EORTC.

#### **Volumes**

- Les règles de contourage sont discutées dans l'article de Noël et Guillevin (2011 b)
  - 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). Pour les gliomes de haut grade, 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,

- **Notion de Volume Maximal Irradiable et Organes à Risque** (d'après Emami, 1991 ; Haberer, 2010 ; Lawrence, 2010)
  - un tiers de l'encéphale ne doit pas recevoir plus de 60 Gy,
  - 2/3 de l'encéphale pas plus de 50 Gy,
  - l'ensemble du cerveau ne doit pas recevoir plus de 45 Gy.
  - Si V54 (cerveau - PTV) > 33%, le volume PTV sera PTV réduit = CTV réduit + 3-5 mm où le CTV réduit = CTV gado

La dose maximale au tronc cérébral doit être < 54 Gy et celle au niveau du chiasma doit être < 54 Gy (Haberer, 2010).

Il y a un risque de neuropathie optique de 3 à 7 pour cent à partir de 55 Gy. Le risque augmente jusqu'à 7 à 20 % au-delà d'une dose max de 60 Gy sur le chiasma, (Consensus 2007 SFRO, guide des procédures en radiothérapie externe ; Haberer, 2010)

La dose dans les organes critiques jusqu'à 60 Gy est concevable si la réduction de volume entraîne une amputation du PTV d'autant plus que le risque de neuropathie des voies optiques ou de nécrose du tronc cérébral dans les délais de survie connue des glioblastomes restent extrêmement rare au regard des récives (avis d'expert)

Cependant, ces limites ont été définies avec des techniques anciennes de radiothérapie et devraient être actualisées en fonction des progrès apportés par la radiothérapie conformationnelle sans ou avec modulation d'intensité (IMRT).

### **Surveillance dans les 3 mois suivant la radiothérapie**

Dans 20 à 30% des cas l'IRM réalisée au décours de la radiothérapie associée au TEMODAL montre une majoration des dimensions de la lésion sur les séquences IRM après injection de T1 gadolinium, susceptible de s'amender lors de la poursuite du traitement par TEMOZOLOMIDE. Ce phénomène a été décrit sous le terme de « **pseudo progression** ». Il est proposé, à l'instar des recommandations publiées par le groupe de travail RANO (Wen, 2010) que les modifications de la prise de contraste survenant dans les 12 semaines suivant la fin de la radiothérapie ne soient pas considérées comme une évolution tumorale, à l'exception des cas où de nouvelles lésions apparaissent en dehors des zones correspondant à 80% de l'isodose de radiothérapie. Il faut tenir compte également de l'évolution du statut clinique et du niveau de la corticothérapie pour différencier vraie et pseudo-progression.

### **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,
- les éléments de justification de l'acte et la procédure réalisée,
- la dose totale délivrée par volume précisant le nombre et l'énergie des faisceaux,
- la dose par fraction,
- l'étalement,
- la date de début et la date de fin,
- le volume de cerveau irradié à 95% de la dose prescrite au PTV,
- la tolérance immédiate du traitement,
- l'utilisation ou non d'une chimiothérapie et/ou d'une corticothérapie concomitante.

#### 5.1.4 Chimiothérapie

##### *Chimiothérapie concomitante de la radiothérapie*

Le **protocole de Stupp** (Stupp, 2005) qui associe une radiothérapie conformationnelle à la dose de 60 Gy et un traitement concomitant par le témozolomide oral quotidien suivi d'un traitement adjuvant par le témozolomide cinq jours par mois est le **schéma standard** chez les patients de moins de 70 ans.

- Le **témozolomide** est pris à jeun (ou 2 heures au moins après le repas précédent et 2 heures avant le repas suivant), une heure avant la radiothérapie, à la dose de 75 mg/ m<sup>2</sup>/jour, week-end compris pendant toute la durée de la radiothérapie (durée totale 42 jours).
- Un **traitement anti-émétique** par sétron peut être proposé, au moins au début de la radiochimiothérapie, avec un relais secondaire par le métopoclopramide ou la dompéridone pour éviter une constipation opiniâtre ou la survenue de céphalées liée au sétron.
- Le risque faible mais réel d'aplasie grave et prolongée sous témozolomide justifie une **surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine** pendant la radiochimiothérapie.

Une **éruption cutanée** peut nécessiter l'arrêt définitif ou transitoire du témozolomide selon son importance. La reprise du traitement sous corticoïdes et antihistaminiques peut être tentée.

- 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 de Stupp -2002) a conduit à la recommandation d'une antibioprophylaxie orale systématique par cotrimoxazole (BACTRIM® : 1 cp/jour 7j/7 ou BACTRIM FORTE® : 3 cp/semaine) pendant la période de radiochimiothérapie. Le BACTRIM® peut être arrêté pendant la phase adjuvante (Stupp, 2010), sauf si le risque reste important (lymphopénie < 300/mm<sup>3</sup>, corticothérapie à forte dose). Au prix de la prescription de BACTRIM, il n'a pas été observé de pneumopathie à *Pneumocystis* chez les 223 patients de l'étude pivot qui recevaient du témozolomide (Stupp, 2005).

\* En cas de toxicité cutanée ou hématologique au BACTRIM®, l'alternative repose sur un traitement par aérosol de pentamidine (PENTACARINAT 300® ; 1 aérosol par mois) plus coûteux et moins facile à mettre en œuvre (disponibilité aléatoire du produit) que le BACTRIM®. Il est également possible d'utiliser l'atovaquone (1500 mg/jour ; WELLVONE®).

##### *Chimiothérapie adjuvante*

- Elle est débutée 4 semaines après la fin de la radiochimiothérapie.
- Le témozolomide est pris à jeun (ou à 2 heures du repas précédent et du repas suivant) à la dose de 150 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours pour la première cure. La dose doit être portée à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours lors de la 2<sup>ème</sup> cure s'il y a une bonne tolérance hématologique. Les cures sont répétées tous les 28 jours pour une durée de 6 cycles.

- Les cures sont données tous les 28 jours après vérification de la numération formule sanguine.

- Un traitement anti-émétique par sétron pendant 5 jours ou aprepitant (Emend<sup>®</sup>) pendant 3 jours est généralement nécessaire. Une prise au coucher peut être tentée si la tolérance digestive de la prise matinale est mauvaise.

Beaucoup d'équipes poursuivent le témozolomide sur un rythme mensuel au delà de 6 mois, notamment en cas de résidu tumoral stable sur l'imagerie. Cette attitude est confortée par une étude rétrospective canadienne qui montre une survie médiane de 16.5 mois quand le traitement adjuvant est arrêté après six cures contre 24.6 mois quand le traitement adjuvant est poursuivi plus longtemps (Roldán Urgoiti, 2012). La prolongation du traitement adjuvant n'est pas associée à une toxicité accrue. Le risque de myélodysplasie paraît faible même en cas de traitement prolongé.

- Une autre étude rétrospective monocentrique allemande montre une corrélation entre la durée d'administration du témozolomide, la survie sans progression et la survie globale (Seiz, 2010). La tolérance du témozolomide a été bonne, les accidents survenant surtout en début de traitement adjuvant.

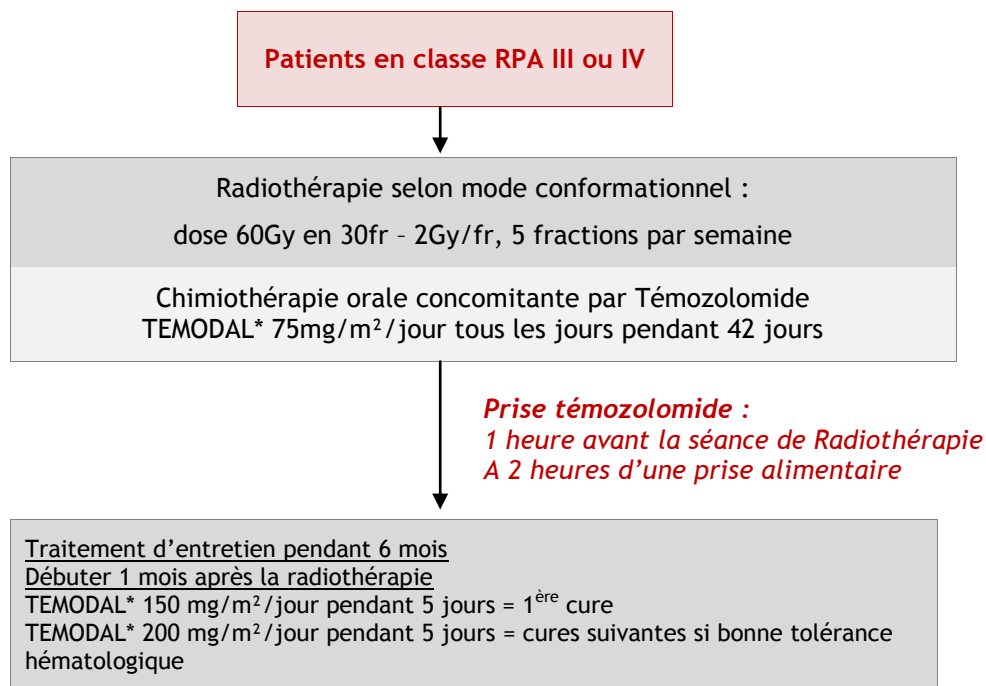
L'adjonction de bévacicumab (Avastin) à la radiochimiothérapie avec témozolomide en première ligne a été évaluée par l'essai AVAGLIO (Chinot, 2012). Cet essai randomisait la radiochimiothérapie avec témozolomide concomitant et adjuvant (bras témoin) contre le même schéma avec adjonction de bévacicumab (bras expérimental). L'anticorps anti-VEGF était donné à la dose 10 mg/kg tous les 14 jours pendant la radiochimiothérapie et pendant la phase adjuvante. La durée de survie sans progression est significativement augmentée de 4.4 mois (10.6 mois vs. 6.2 mois) dans le bras expérimental. La durée de vie avec un index de Karnofsky supérieur à 70 est plus longue et la dose de corticoïdes est plus faible que dans le bras expérimental. La toxicité de grade III et IV et le nombre d'événements indésirables graves ne sont pas significativement plus importants que dans le bras expérimental. Les données sur la survie globale ne sont pas matures et sont attendues courant 2013. La possibilité de cross over devra être prise en compte dans l'interprétation des courbes de survie globale. Il faut attendre les décisions des instances de régulation et une éventuelle autorisation de mise sur le marché dans l'indication glioblastome.

### 5.1.5 Indications thérapeutiques selon les classes RPA

L'examen clinique, un mini-mental test (MMSE) et le compte rendu opératoire permettent de classer le patient dans une des classes RPA (*recursive partitioning analysis* modifiée par l'EORTC; Mirimanoff, 06) (Annexe 4)

\* Les patients appartenant aux classes RPA III et IV doivent être traités (standard) selon le schéma de Stupp (Stupp, 2005) associant une radiothérapie conformationnelle à un traitement concomitant par le témozolomide oral (TEMODAL<sup>®</sup>). La radiothérapie doit être débutée dans un délai maximum de 6 semaines après le geste chirurgical (Irwin, 07).

Le bénéfice clinique potentiel du schéma de Stupp est calculable en utilisant le nomogramme disponible sur le site : <http://www.eortc.be/tools/gbmcaculator> (Gorlia, 2008).



La conduite à tenir est moins définie pour les patients appartenant aux classes RPA V et VI . Une classification RPA simplifiée du RTOG a été publiée en 2011 (Li, 2011). Cette classification est basée sur l'âge, l'index de Karnofsky, l'étendue de la résection tumorale et les fonctions neurologiques. Tous les patients ont reçu une radiothérapie à dose antitumorale. La nouvelle classification regroupe les classes V et VI qui ont la même médiane de survie globale de 7.5 mois avec une survie à 12 mois de 28 %. La survie est probablement moindre pour les patients n'ayant pas pu être irradiés mais les chiffres exacts ne sont pas connus.

Les patients appartenant à la classe RPA V -VI ne tirent qu'un bénéfice marginal mais non nul (augmentation modérée du pourcentage de longs survivants) de l'association témozolomide + radiothérapie (Stupp, 2009). Il peut donc leur être proposé :

- soit l'association témozolomide + radiothérapie pour les patients les plus jeunes ayant un statut général et neurologique suffisant,
- soit une radiothérapie seule en fractionnement classique ou sous une forme hypofractionnée concentrée, notamment pour les patients âgés, selon l'état général,
- soit la mise en place de soins palliatifs sans traitement spécifique à visée oncologique,
- soit l'inclusion dans un essai thérapeutique stratégique de première ligne. L'essai TEMOBEVA va tester l'association témozolomide-bévacizumab en néo-adjuvant chez les patients en classe RPA V-VI avec une radiochimiothérapie décalée chez les patients répondeurs (coordinateur B Chauffert).

#### 5.1.6 Particularités des patients âgés

L'essai de Stupp était limité aux patients d'âge inférieur ou égal à 70 ans. Les propositions pour les personnes de plus de 70 ans sont uniquement des avis d'experts.

La chirurgie peut être proposée aux patients âgés après discussion en RCP et évaluation gériatrique. Des facteurs pronostics défavorables en pré-opératoire peuvent inciter à l'abstention chirurgicale : indice de Karnofsky < 80, BPCO, déficit moteur, trouble phasique, déficit cognitif, tumeur de plus de 4 cm (Chaichana, 2011).

L'intérêt propre de la résection chirurgicale par rapport à la biopsie fait l'objet d'une étude randomisée en cours soutenue par un PHRC (Pr Cornu : Etude de phase III évaluant l'efficacité de la chirurgie dans le traitement des gliomes malins supratentoriels pour les sujets de 70 ans et plus).

En complément de la chirurgie ou de la biopsie, il peut être proposé pour les patients de plus de 70 ans, selon leur état général et neurologique :

- soit le **schéma de Stupp standard** avec témozolomide et radiothérapie en schéma classique (60 Gy en 30 fractions) pour les patients âgés sélectionnés, en bon état général et neuro-cognitif. Une alternative est de **contracter la radiothérapie (40 Gy en 15 fractions) avec le témozolomide** concomitant et adjuvant qui donne des résultats satisfaisants en phase II (Minniti, 2012),

- soit une **radiothérapie seule** :

- soit 50 Gy en 25 fractions de 2 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 du **témzolomide seul** :

- l'étude TAG a évalué en phase II une chimiothérapie par Témzolomide dans le traitement des gliomes malins supratentoriels des sujets de 70 ans et plus, présentant un état fonctionnel altéré avec IK <70 (Gállego Pérez-Larraya , 2011). La tolérance a été satisfaisante ; une amélioration des symptômes a été observée chez 33 % des patients. La survie semble prolongée par rapport à une série historique utilisant les seuls soins palliatifs,
- l'Etude Nordic Glioma a montré une survie équivalente entre radiothérapie versus chimiothérapie exclusive par témozolomide chez les patients de plus de 60 ans (Malstrom, 2012).

- le statut MGMT peut aider à choisir entre la radiothérapie et le témozolomide. L'essai NOA-08 compare la radiothérapie seule au TMZ administré selon un protocole intensifié ; l'étude a montré que les patients méthylés tiraient bénéfice du TMZ, alors que les patients non méthylés répondent mieux à la radiothérapie (Wick, 2012).

\* L'inclusion dans l'essai EORTC 26062-22061 est recommandée pour les centres participant. Cet essai de phase III concerne les sujets de plus de 70 ans. Il randomise la radiothérapie accélérée seule (40 Gy en 15 fractions) contre la radiothérapie accélérée (40 Gy) associée au témozolomide concomitant et adjuvant.

## 5.2 Traitement des récives

**5.2.1** La **récidive** (progression tumorale vraie) doit être différenciée d'une **pseudo-progression (PP)** qui survient de 1 à 12 semaines après une radiochimiothérapie avec témozolomide (jusqu'à 40 % de PP dans certaines séries). La pseudo-progression n'est pas de mauvais pronostic (Taal, 2008; Sanghera, 2010). En cas de doute, une nouvelle IRM avec séquence de perfusion (perfusion en théorie non augmentée en cas de PP) peut être proposée après une corticothérapie.

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 qui le diagnostic de pseudo-progression est possible (Wen, 2010)

La **stratégie thérapeutique** devant une récive doit être discutée en RCP.

**5.2.2** Une **reprise neurochirurgicale** doit être discutée à chaque fois qu'une résection large peut être proposée et que l'état clinique le permet. La chirurgie semble bénéfique chez des patients sélectionnés (Lonjon, 2010). Un essai randomisé serait nécessaire pour apporter la preuve d'une efficacité de la reprise chirurgicale sur la survie globale par rapport à une prise en charge médicale exclusive.

**5.2.3 L'insertion d'implants de carmustine** (GLIADEL®) est inscrite dans l'AMM en seconde ligne. Dans une étude randomisée portant sur 222 patients 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. Néanmoins, le bénéfice du GLIADEL® en récurrence n'est pas retenu par la méta-analyse Cochrane (Hart, 2011).

**5.2.4 Une ré-irradiation** peut être discutée, en conditions stéréotaxiques, en tenant compte de la dose déjà délivrée et du délai (Noël, 2004; Combs, 2005; Patel, 2009 ; Fogh 2010). L'apport de la ré-irradiation par rapport à la prise en charge médicale exclusive mériterait d'être évalué par une étude randomisée. Les aspects techniques de la réirradiation devraient faire l'objet d'une recherche de consensus avant cette étude.

A titre d'exemple, il est proposé par l'équipe de Dijon, une irradiation uniquement sur la zone prenant le contraste en T1 gadolinium avec une marge de 5mm ; 30 Gy en 5 fractions de 6 Gy.

### 5.2.5 Chimiothérapie et traitements ciblés de 2<sup>ème</sup> 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 1 (Wen, 2011).

Hors essais et si l'état général et le statut neurologique le permettent, on peut proposer un traitement de seconde ligne en reconnaissant qu'il n'y a pas de standard :

\* **Reprise du témozolomide** s'il y a eu un intervalle libre entre l'arrêt du schéma adjuvant et la récurrence

- soit à dose standard = 150-200 mg/m<sup>2</sup>/j x 5 jours toutes les 4 semaines,
- soit sous forme intensifiée. Ces schémas ont été proposés dans le but de saturer la MGMT et de limiter ainsi la résistance au témozolomide (Neyns, 2008). Cependant la preuve de leur efficacité supérieure au schéma standard n'a pas été apportée par une étude randomisée (Easaw, 2011).
  - Témzolomide : 75-100 mg/m<sup>2</sup>/jour en semi-continu 21 jours sur 28. Le premier cycle doit être donné à 75 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 21 jours avec NFS hebdomadaires pour tester la tolérance hématologique.
  - Témzolomide = 150 mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J7 et de J15 à J21. Reprise à J28.
  - (Wick, 2007).
  - Témzolomide continu : 50 mg/m<sup>2</sup>/jour (Perry, 2010).

\* **Bélustine**, nitroso-urée en monothérapie per os : 130 mg/m<sup>2</sup> à J1 ; une prise orale toutes les 6 semaines. Le taux de réponse est faible (environ 15 %). La toxicité hématologique cumulative est marquée , notamment sur les plaquettes. Une toxicité pulmonaire est redoutée (fibrose). L'effet sur la survie à 6 mois n'est pas démontré par rapport aux soins palliatifs.

\* **Carmustine IV** (BICNU, BCNU)

- soit 30 mg/m<sup>2</sup>/j x 3 jours toutes les 6 semaines (schéma adopté dans les 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 Bélustine,
- soit 200 mg/m<sup>2</sup> sur 1 heure par voie intraveineuse toutes les 6 semaines chez les sujets non prétraités, en attendant le retour des plaquettes et des leucocytes à un taux suffisant avant le deuxième cycle (Monographie Vidal ; Levin, 1985).

Chez les sujets prétraités (Stupp par exemple), la posologie doit être réduite à 150 mg/m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup>.

- **Fotémustine IV (MUPHORAN®)** : cette autre nitroso-urée injectable possède une AMM pour les tumeurs cérébrales. Elle a une toxicité hématologique comme les autres nitroso-urées. Elle peut être utilisée selon le schéma de l'AMM : 100 mg/m<sup>2</sup> à J1, J7 et J14 puis repos thérapeutique de 4-5 semaines puis entretien par 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Il y a alors 20 % de survie sans progression à 6 mois; la médiane de survie est de 6 mois (Brandes, 2009). Addeo (2011) a proposé un autre schéma : fotémustine, 80 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines pendant 5 fois puis toutes les 4 semaines. Ce schéma semble induire moins de thrombopénies et pourrait être plus efficace avec une survie sans progression de 61 % à 6 mois et une médiane de survie à 11.1 mois mais ces résultats n'ont pas été reproduits par d'autres équipes.

- **Schéma PCV** : il est plus complexe à utiliser et son avantage en termes de survie par rapport aux nitroso-urées en monothérapie n'est pas démontré. Ce schéma n'est guère utilisé pour les récives de GBM. Il est réservé aux gliomes de grade II et III. Un cycle toutes les 6 semaines peut être proposé :

- procarbazine : 60 mg/m<sup>2</sup>/jour per os de J8 à J21,
- CCNU (bélustine) : 110 mg/m<sup>2</sup> per os J1,
- vincristine : 1,4 mg/m<sup>2</sup>/jour (ne pas dépasser 2 mg) à J8 et J29.

- **Carboplatine + étoposide** : cette association produit de 20 à 30 % de réponses pour des gliomes de haut grade récidivants (Jeremic 1992 ; Watanabe 2002 ; Franceschi, 2004) mais son impact sur la survie sans progression et la survie globale n'est pas démontré.

- **Carboplatine** : AUC 5 ou 6 toutes les 4 semaines est utilisé seul par certaines équipes.

- **Bévacizumab (AVASTIN®)** : 10 mg/kg en IV sur 90 min tous les 15 jours.

Cet anticorps monoclonal humanisé cible le VEGF circulant. Il permet d'obtenir de 30 à 50 % de réponses chez les patients porteurs de GBM en rechute après radiochimiothérapie. La survie sans progression à 6 mois est de l'ordre de 40 % (Vredenburgh, 2007 a et b). Ce taux élevé de réponses a été confirmé par une méta-analyse (Wong, 2011). Le bévacizumab semble augmenter la survie sans progression à 6 mois par rapport aux nitroso-urées, mais peut être pas la survie globale.

Le bévacizumab a été enregistré par la FDA aux Etats Unis, mais pas par l'Agence Européenne du Médicament en raison du manque de preuve directe d'augmentation de la survie. Un essai de l'EORTC est en cours pour répondre à cette question.

Le bévacizumab est généralement bien toléré. Une hémorragie intratumorale est la complication la plus redoutée (environ 3 %) ; la survenue de thromboses veineuses, avec ou sans embolie pulmonaire, est fréquente (10 %) mais n'empêche pas la poursuite du bévacizumab associé à une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire. La leuco-encéphalopathie postérieure est rare (< 1 %) et de diagnostic difficile dans le contexte de tumeur cérébrale. Les épistaxis sont fréquentes et généralement bénignes. Une hypertension artérielle (30 %) doit être dépistée et traitée. La recherche d'une protéinurie par bandelette urinaire est systématique avant chaque cure. L'administration d'AVASTIN® peut être poursuivie tant que la protéinurie ne dépasse pas 2 g/jour.

L'évaluation de la réponse au bévacizumab 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 néo-angiogenèse. L'évaluation de la réponse globale doit être faite selon les critères cliniques (critères MRC ; annexe 7) et l'IRM. Les critères RECIST et RANO (annexe 6) sont convergents à condition d'inclure la mesure du signal T2FLAIR (Gállego Pérez-Larraya, 2012).

Des mécanismes atypiques d'échappement thérapeutique et de rebond à l'arrêt du traitement par bévécizumab ont été décrits dans des études cliniques (Zuniaga, 2010) sans que ces phénomènes ne soient clairement compris sur le plan physiopathologique. Des études expérimentales suggèrent que les anti-angiogéniques entraîneraient une majoration de l'hypoxie avec un effet paradoxal pouvant à terme favoriser l'invasion tumorale (Lucio-Eterovic, 2009).

Un pattern particulier de récurrence a par ailleurs été décrit en imagerie dans les glioblastomes traités par bévécizumab, sous la forme d'une majoration de l'hyper signal FLAIR, associée à une dégradation clinique rapide et ne répondant pas aux traitements de sauvetage.

- **L'association irinotécan/bévécizumab** (CAMPTO® 125 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours et AVASTIN® 10 mg/kg tous les 15 jours) n'apporte pas d'avantage en survie par rapport au bévécizumab seul (10 mg/kg tous les 15 jours) et paraît plus mal tolérée, notamment sur le plan digestif (Friedman, 2009). Les associations d'autres molécules avec le bévécizumab n'ont pas fait leur preuve et ne doivent être réalisées que dans le cadre d'essais ou de registres.

La prescription de bévécizumab doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), en cas d'absence d'alternative thérapeutique, en l'argumentant dans le dossier du patient, en se basant sur les référentiels des sociétés savantes nationale et internationales, et sur les publications des revues internationales à comité de lecture. Le rapport bénéfice/risque doit être régulièrement évalué et la poursuite du traitement discutée en RCP.

### 5.3 Traitements symptomatiques

Epilepsie, hypertension intracrânienne, confusion.

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

## 6- ESSAIS CLINIQUES

### 6.1 Essais terminés ou clos

- **L'EORTC/RTOG 0525** a terminé une étude clinique pour les patients de classe RPA III et IV. Cette étude a évalué l'impact de l'augmentation d'intensité du témozolomide d'entretien après la phase de radiochimiothérapie : témozolomide 21 jours/28 contre schéma usuel 5 jours/28. Il n'y a pas de différence en termes d'efficacité entre les deux modes d'administration du TMZ. L'augmentation d'intensité du TMZ induit plus de lymphopénie et de fatigue. Cette étude confirme la signification pronostique de la méthylation de MGMT dans le glioblastome (Gilbert, 11).

- **L'essai AVAGLIO** est un essai de phase III randomisé qui a évalué l'apport du bévécizumab ajouté au protocole de Stupp par rapport au régime de Stupp seul. Les inclusions sont terminées. Les résultats définitifs seront disponibles 2013 (Chinot, 11).

- **L'essai CENTRIC** a évalué l'apport du Cilengitide, un inhibiteur d'intégrine, au protocole de Stupp par rapport au régime de Stupp seul dans les glioblastomes *de novo* MGMT méthylés. Les inclusions sont terminées. Les résultats sont en attente.

- **L'essai de phase II randomisé de l'ANOCEF (TEMAVIR)** a évalué un traitement néo-adjuvant et adjuvant par irinotécan et bévécizumab encadrant une radiochimiothérapie avec témozolomide par rapport au schéma de Stupp dans les GBM non résécables de classe RPA V. Le bras expérimental avec bévécizumab produit une différence de survie sans progression, mais pas de différence en survie globale (Chauffert, 11).

- **Essai CORE** : Essai de phase 2, randomisé, évaluant l'efficacité et la tolérance de deux schémas d'administration du cilengitide associé à un traitement standard par témozolomide et radiothérapie concomitante suivi par témozolomide en traitement d'entretien, chez des patients ayant un glioblastome multiforme avec un promoteur du gène MGMT non méthylé [Promotion Merck].



- L'essai **TEMOFAC** est une étude multicentrique de phase II qui a testé une association concomitante irradiation cérébrale ultra-fractionnée et de témozolomide pour des glioblastomes inopérables de novo. Une survie encourageante est obtenue pour ces malades avec des facteurs pronostiques défavorables (Beauchesnes, 11).

## 6.2 Essais en cours

(Essais considérés comme ouverts d'après le site de l'INCA ; [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) ; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))

### Première ligne :

- **EORTC-26082** : Essai de phase 2, randomisé, comparant la radiothérapie associée à du temsirolimus en administration concomitante et adjuvante à une radiochimiothérapie par témozolomide, chez des patients ayant un glioblastome de diagnostic récent sans méthylation du promoteur du gène de la MGMT.

- **NOVOCURE EF-14** : Essai de phase 3 randomisé évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par du témozolomide associé ou non à un dispositif médical générant des champs électriques, le novoTTF-100A, chez des patients ayant un glioblastome multiforme [contact : Dr Sophie TAILLIBERT, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris ; J Honorat, CHU Lyon].

- **TEMOBEVA** (ouverture janvier 2013). Traitement néo-adjuvant des glioblastomes avec déficit neurologique inaugural marqué ou sévère par l'association bévacizumab et témozolomide avant une radiothérapie éventuelle. Etude de phase II pluricentrique portant sur 70 patients [contact : Pr B Chauffert, CHU Amiens].

### Sujets âgés :

- L'essai de phase III (**EORTC 26062-22061**) concerne les **sujets de plus de 70 ans**. Elle randomise la radiothérapie accélérée seule (40 Gy en 15 fractions) contre la radiothérapie accélérée (40 Gy) associée au témozolomide selon le schéma de Stupp avec témozolomide concomitant et adjuvant.

- **ATAG** : Essai de phase 2 évaluant l'efficacité d'un traitement associant du témozolomide et du bévacizumab, chez des patients âgés ayant un glioblastome supratentorial et un état fonctionnel altéré (index de Karnofsky < 70) [Promotion APHP ; contact JY Delattre]. Inclusions terminées. Résultats en 2013.

### Récidive :

- L'essai **EORTC 26101** est une étude de phase II randomisée qui explore la séquence bévacizumab et lomustine chez les patients en première récurrence de GBM.

- **SU11248** : Essai de phase 2, évaluant l'efficacité du sunitinib Sutent® chez des patients ayant un glioblastome en récurrence [Promotion APHP].

### Autres problématiques :

- **SPECTRO-GLIO** : Essai de phase 3, randomisé comparant une radiothérapie conventionnelle à une radiothérapie par modulation d'intensité avec majoration de dose localisée guidée par ISRM, chez des patients ayant un glioblastome traité par chimiothérapie [Promotion Centre Cl Regaud, Toulouse].

- **HYPONCO** : Essai de phase 2 évaluant l'intérêt de la TEP au F-MISO comme marqueur de l'hypoxie [CHU de Caen ; contact JS Guillamo].

## 7- BIBLIOGRAPHIE

- Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, Montella L, *et al.*  
A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma.  
*J Neurooncol.* 2011;102(3):417-24.
- Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H.  
Epidemiology of glioblastoma .  
*Neurochirurgie.* 2010;56(6):433-40
- Beauchesne P, G. Faure, G. Noel, T. Schmitt, *et al.*  
Concurrent, 3-times daily ultrafractionated radiation therapy and temozolomide for newly inoperable glioblastoma: TEOFRAF a phase II trial (ASCO 2011).  
*J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 2073).
- Bleehen NM, Stenning SP.  
A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party.  
*Br J Cancer.* 1991 ; 64(4):769-74.
- 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.
- Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, *et al.*  
Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO).  
*Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;64(4):769-75.
- 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.
- Chaichana K, Chaichana K, Olivi A, Weingart J *et al.*  
Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival.  
*J Neurosurg* 114:587-594, 2011(a).
- Chaichana KL, Zaidi H, Pendleton C, McGirt MJ, *et al.*  
The efficacy of carmustine wafers for older patients with glioblastoma multiforme: prolonging survival.  
*Neurol Res.* 2011;33:759-64 (b).
- Chauffert B, L. Feuvret, F. Bonnetain, L. Taillandier *et al.*  
Randomized multicenter phase II trial of irinotecan and bevacizumab as neoadjuvant and adjuvant to temozolomide-based chemoradiation versus chemoradiation for unresectable glioblastoma: Definitive results of the TEMAVIR ANOCEF study (LBA ESMO 2012).  
*Ann Oncol* 2012 ;23 : S 10 (LBA 15).
- Chinot O, Wick W, Mason W. *et al.*  
Phase III trial of bevacizumab added to standard radiotherapy and temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma: mature progression-free survival and preliminary overall survival results in AVAglio. (Abstract OT-03; SNO Washington, sept 2012)
- Clavier JB, Voirin J, Kehrl P, Noel G.  
Systematic review of stereotactic radiotherapy for high-grade gliomas  
*Cancer Radiother.* 2010;14(8) : 739-54.
- Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, *et al.*  
Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution.  
*J Clin Oncol.* 2005. 1;23(34):8863-9.
- 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 (in press)

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

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

Franceschi E, Cavallo G, Scopece L, Paioli A, *et al.*  
Phase II trial of carboplatin and etoposide for patients with recurrent high-grade glioma.  
*Br J Cancer.* 2004;91(6):1038-44.

Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, *et al.*  
Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma.  
*J Clin Oncol.* 2009 ; 27:4733-40.

Fogh SE, Andrews DW, Glass J, *et al.*  
Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas.  
*J Clin Oncol.* 2010;28:3048-53

Gállego Pérez-Larraya J, Lahutte M, Petirena G, Reyes-Botero *et al.*  
Response assessment in recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria  
Neuro-oncology, 2012 (in press)

Gilbert MR, Wang, K. D. Aldape, R. Stupp, *et al.*  
RTOG 0525: A randomized phase III trial comparing standard adjuvant temozolomide (TMZ) with a dose-dense (dd) schedule in newly diagnosed glioblastoma (GBM) (ASCO 2011) .  
*J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 2029).

Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, *et al.*  
Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3.  
*Lancet Oncol.* 2008;;9:29-38.

Haberer S, Assouline A, Mazon JJ.  
Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy : brain and hypophysis  
*Cancer Radiother.* 2010;14(4-5):263-8.

Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, *et al.*  
Chemotherapy wafers for high grade glioma.  
*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007294. DOI: 10.1002/14651858.CD007294.

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.

Jauch T, Hau P, Bogdahn U.  
Re-challenge with temozolomide (TMZ) at recurrence in high-grade gliomas (HGG).  
*ASCO 2007 (abstract 2034).*

Jeremic B, Gruzic D, Jevremovic S, Stanisavljevic B, *et al.*  
Carboplatin and etoposide chemotherapy regimen for recurrent malignant glioma: a phase II study.  
*J Clin Oncol.* 1992;10(7):1074-7.

Kantor G, P. Halimi.  
Volumes cibles anatomo-cliniques des tumeurs gliales.  
*Cancer Radiothérapie.* 2005;9:230-239.

Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S *et al.* Association of French-Speaking Neuro-Oncologists.  
Radiotherapy for glioblastoma in the elderly.  
*N Engl J Med.* 2007;356:1527-35.

Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, *et al.*  
Radiation dose-volume effects in the brain. Review.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;76(3 Suppl):S20-7.

Lawrence Y, Blumenthal D, Matcyeysky D, Kanner A, *et al.*

Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma : how important is it to push to the front (or the back) of the line?

*J Neurooncol.* 2011; *published online.*

Levin VA, Wara WM, Davis RL, Vestnys P, *et al*

Phase III comparison of BCNU and the combination of procarbazine, CCNU, and vincristine administered after radiotherapy with hydroxyurea for malignant gliomas.

*J Neurosurg.* 1985;63(2):218-23

Li J, Wang M, Won M, Shaw EG, *et al.*

Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:623-30.

Lonjon N, Bauchet L, Duffau H, Fabbro-Peray P *et al.*

Second surgery for glioblastoma. A 4-year retrospective study conducted in both the Montpellier and Nice Departments of Neurosurgery.

*Neurochirurgie.* 2010;56:36-42.

Lucio-Eterovic, A.K., Y. Piao, and J.F. de Groot,

*Mediators of glioblastoma resistance and invasion during antivascular endothelial growth factor therapy.*

*Clin Cancer Res,* 2009 ; 15(14):4589-99.

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.

Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken *et al.*

Use of normal tissue complication probability models in the clinic.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 ;76(3 Suppl): S10-9.

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.

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.

Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, Caporello P, Salvati M, *et al.*

Phase II Study of Short-Course Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Elderly Patients With Glioblastoma.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):93-9.

Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, *et al.*

Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial.

*J Clin Oncol.* 2006;24 :2563-9.

Neyns B, Chaskis C, Joosens E *et al.*

A multicenter cohort study of dose-dense Temozolomide

*Cancer Invest.* 2008;26:269-277.

Noel G, Ben Ammar CN, Feuvret L, Valery CA, *et al.*

Results of salvage stereotactic radiosurgery in 14 patients with grade III or IV gliomas

*Rev Neurol.* 2004 ;160(5 Pt 1):539-45.

(a) Noel G, Schott R, Froelich S, Gaub MP, *et al.*

Retrospective Comparison of Chemoradiotherapy Followed by Adjuvant Chemotherapy, With or Without Prior Gliadel Implantation (Carmustine) After Initial Surgery in Patients With Newly Diagnosed High-Grade Gliomas.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011

(b) Noel G, Guillemin R.

Delineation of glioblastoma, simplicity to complexity, the contribution of imaging.  
*Cancer Radiother.* 2011;15(6-7):484-94.

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.

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.

Rich JN, Affronti ML, Day JM, Herndon JE, *et al.*

Overall survival of primary glioblastoma (GBM) patients (pts) receiving carmustine (BCNU) wafers followed by radiation (RT) and concurrent temozolomide (TMZ) plus rotational multiagent chemotherapy.

*ASCO 2007 (abstract 2070).*

Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, *et al.*

Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial.

*J Clin Oncol.* 2004;22(9):1583-8.

Roldán Urgoiti GB, Singh AD, Easaw JC.

Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme.

*J Neurooncol.* 2012;108(1):173-7.

Salvati M, Delia A, Frati A, Brogna C, *et al.*

Safety and feasibility of the adjunct of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers to the standard multimodal approach to high grade gliomas at first diagnosis.

*J Neurosurg Sci.* 2011; 55:1-6.

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.

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.

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, *et al.* ALA-Glioma Study Group.

Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma : a randomised controlled multicentre phase III trial.

*Lancet Oncol.* 2006; 7:392-401.

Spiegel BM, Esrailian E, Laine L, Chamberlain MC.

Clinical impact of adjuvant chemotherapy in glioblastoma multiforme : a meta-analysis. *CNS Drugs.* 2007;21(9):775-87.

Stummer W, Van den bent M, Westphal M.

Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies : new arguments in an old discussion.

*Acta Neurochir.* 2011; 153 : 1211-18.

Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, *et al.*

Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide.

*J Clin Oncol.* 2002;20(5):1375-82.

Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, *et al.*

European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups ; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.

*N Engl J Med.* 2005;352:987-96.

Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, *et al.*

Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study : 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial.

*Lancet Oncol.* 2009;10:459-66.

- Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G ; ESMO Guidelines Working Group.  
High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
*Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v190-3.
- 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.
- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, *et al.*  
Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma.  
*Clin Cancer Res.* 2007(a);13:1253-9.
- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, *et al.*  
Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme.  
*J Clin Oncol.* 2007(b) ;25(30):4722-9.
- Watanabe K, Kanaya H, Fujiyama Y, Kim P.  
Combination chemotherapy using carboplatin (JM-8) and etoposide (JET therapy) for recurrent malignant gliomas : a phase II study.  
*Acta Neurochir.* 2002 ;144(12):1265-70.
- Wen PY, Macdonald D, Reardon D, Cloughesy T, *et al.*  
Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group.  
*J Clin Oncol* 28:1963-1972. 2010
- Wen PY, Norden AD, Drappatz J, Quant E.  
Response Assessment Challenges in Clinical Trials of Gliomas  
*Curr Oncol Rep* 2010; 12:68-75
- Wen PY, Schiff D, Cloughesy TF, Reardon DA, *et al.*  
It is time to include patients with brain tumors in phase I trials in oncology.  
*J Clin Oncol.* 2011; 20;29(24):3211-3.
- Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P *et al.*  
A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma.  
*Neuro Oncol.* 2003;5:79-88.
- Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E.  
Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial.  
*Acta Neurochir.* 2006;148:269-75.
- Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herrlinger U *et al.*  
Efficacy and tolerability of Temozolomide in alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma.  
*J Clin Oncol.* 2007;25:3357-61.
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, *et al.* NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society.  
Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial.  
*Lancet Oncol.* 2012;13(7):707-15.
- Wong ET, Gautam S, Malchow C, Lun M, *et al.*  
Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme : a meta-analysis.  
*J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9:403-7.
- Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Darlix A, *et al.*  
French brain tumor database: General results on 40,000 cases, main current applications and future prospects.  
*Neurochirurgie.* 2012 ;58(1):4-13.
- Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J,  
Rebound tumour progression after the cessation of bevacizumab therapy in patients with recurrent high-grade glioma.  
*J Neurooncol,* 2010; 99(2): p. 237-42

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : SITES WEB DES RÉFÉRENTIELS UTILISÉS

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

7- Groupe NENO (Nord et Est Neuro-Oncologie) . Actualisation Décembre 2011  
Consulter le référentiel sur le site des réseaux ONCOLOR (Lorraine), ONCOBOURGOGNE, ONCOLIE (Franche Comté), ou CAROL (Alsace)  
[http://www.oncolor.org/referentiels/nerveux/neuro\\_onco\\_gbm.htm](http://www.oncolor.org/referentiels/nerveux/neuro_onco_gbm.htm)

8- Thesaurus de la Société Bretonne de Neuro-Oncologie. Actualisation Juillet 2011  
[http://www.oncobretagne.fr/telechargt/refernt/snob/Thesaurus\\_2011.pdf](http://www.oncobretagne.fr/telechargt/refernt/snob/Thesaurus_2011.pdf)

9- Réseau de Cancérologie Midi-Pyrénées (ONCOMIP). Actualisation Mars 2011  
<http://www.oncomip.org/fr/espace-professionnel/referentiels/neurologie-75>

10- Réseau de Cancérologie Aquitaine. Actualisation Juillet 2010  
[http://sircamt.canceraquitaine.org/rca/pro/referentiels\\_recommandations/neurologie.php](http://sircamt.canceraquitaine.org/rca/pro/referentiels_recommandations/neurologie.php)

11- Réseau de Cancérologie ONCO Pays de Loire. Actualisation Novembre 2008  
<http://www.onco-paysdelaloire.asso.fr/pro/medias/gliome.pdf>

12- Canadian Guidelines (actualisation 2010)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2993441>

13- NCCN Central Nervous System cancer (actualisation 2011)  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

14- Guide affection longue durée INCA  
Guide ALD - Cancer primitif du système nerveux central de l'adulte (Décembre 2010)  
<http://www.e-cancer.fr/expertises-publications-de-l-inca/guides-ald-medecins-traitants#snc>

**ANNEXE 2 : ECHELLE du MRC  
POUR L'EVALUATION DE LA PERFORMANCE NEUROLOGIQUE  
(STATUS NEUROLOGIQUE, SN)**

d'après : Bleeher NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. Br J Cancer. 1991 Oct;64(4):769-74.

**Correspondance Karnofsky / MRC (proposé par le Dr Carole Ramirez)**

Echelle de Karnofsky		Echelle du MRC	
Intense, sans difficulté	100%	0	Pas de symptômes neurologiques. Activités normales à la maison ou au travail, sans assistance.
Normale + gêne modérée	90%		
Réduite	80%	1	Symptômes neurologiques mineurs. Activités normales à la maison ou au travail, sans assistance
Normale, sans aide mais efforts possibles	70%	2	Symptômes neurologiques modérés. Activités possibles à la maison avec assistance.
Restreinte aux besoins personnels	60%	3	Symptômes neurologiques marqués. Activité diminuée à la maison. Assistance nécessaire
Minime + aide occasionnelle	50%		
Aide permanente	40%	4	Symptômes neurologiques sévères; par exemple : incapacité de la marche, aphasie sévère, déficit visuel, troubles de la compréhension et du jugement. Absence complète d'autonomie.
Alitement fréquent	30%		
Grabataire	20%		
Moribond	10%		



**ANNEXE 3 : CRITERES RANO**  
(traduit de Wen et al. J Clin Oncol, 2010 ; 11 : 1963-1972)

REPONSE	CRITERES CLINIQUES	CRITERES IRM	REMARQUES
Réponse Complète (RC)	<p><u>Demande tous les critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* amélioration ou stabilité clinique</li> <li>* sevrage complet des corticoïdes (sauf posologie de substitution)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables prenant le contraste (T 1 gadolinium) pendant au moins 4 semaines</li> <li>* Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR</li> <li>* Pas de nouvelles lésions</li> </ul>	<p>Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation</p>
Réponse Partielle (RP)	<p><u>Demande tous les critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* amélioration ou stabilité clinique</li> <li>* dose stable ou diminuée des corticoïdes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Diminution de 50 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen de référence</li> <li>* Pas de nouvelles lésions mesurables ou non mesurables</li> <li>* Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes</li> </ul>	<p>Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation</p>
Stabilité	<p><u>Demande tous les critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* absence de réponse complète, partielle ou de progression</li> <li>* dose stable ou diminuée des corticoïdes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes</li> </ul>	
Progression	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur (épilepsie, effets aderses de médicaments, complication des traitements, accident vasculaire, infection)</li> <li>* augmentation de la dose des corticoïdes rendue nécessaire par la détérioration clinique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Augmentation de 25 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen ayant mesuré les dimensions tumorales les plus faibles (soit avant le traitement, soit au moment de la meilleure réponse)</li> <li>* augmentation du signal T2/FLAIR non lié à une comorbidité : irradiation, démyélinisation, accident ischémique, infection, épilepsie, modifications post-opératoires, autres effets des traitements.</li> <li>* Toutes nouvelles lésions mesurables ou non mesurables</li> <li>* Absence de nouvelle évaluation IRM liée au décès ou à la détérioration clinique</li> </ul>	

**ANNEXE 4 : EXEMPLE DE FORMULAIRE DE NON OPPOSITION  
A L'UTILISATION D'ECHANTILLONS A DES FINS DE RECHERCHE  
(Source : Réseau de Cancérologie Aquitaine)**

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

A remettre au patient avec un double dans son dossier

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

Madame, Monsieur,

Un prélèvement de votre lésion va être ou a été réalisé pour établir le diagnostic et adapter le traitement qui vous sera proposé.

Lorsque votre prélèvement n'est pas utilisé en totalité pour établir le diagnostic, il est recommandé pour la lésion que vous présentez d'en congeler une partie pour procéder à des analyses complémentaires si cela s'avérait utile pour votre diagnostic et votre traitement.

Cette partie sera cryoconservée par la tumorothèque régionale du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine dirigée par le Pr Merlio (CHU de Bordeaux) et le Pr Coindre (Institut Bergonié) ce qui permettra d'analyser éventuellement ce matériel congelé quelque soit votre lieu de traitement actuel ou ultérieur.

**Après votre diagnostic et mise en traitement, une partie de cet échantillon congelé pourra, sauf opposition de votre part, être utilisée pour la recherche médicale ou scientifique, dans le respect de la confidentialité. Vous pouvez librement, sans conséquence pour votre traitement, vous opposer à cette utilisation à but de recherche en écrivant à l'adresse ci-dessous.**

Aucun examen de vos caractéristiques génétiques héréditaires ne sera réalisé sans votre consentement écrit.

Le responsable de la consultation (nom et qualité) : .....

Cadre réservé au service	
Nom du patient :	
Date information du patient :	
Opposition exprimée	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
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.*

Pour exprimer votre opposition, adresser votre courrier au :  
Réseau de Cancérologie d'Aquitaine  
Tumorothèque régionale  
229, cours de l'Argonne – 33076 BORDEAUX Cedex  
Tél : 05 56 33 32 82 – Fax : 05 56 33 04 66

## ANNEXE 5 : Classes RPA RTOG RPA; 1993

Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials." Curran WJ et al. J Natl Cancer Inst. 1993; 5;85(9):704-10.

- Analysis of RTOG 74-01 / ECOG 1374, RTOG 79-18, and RTOG 83-02. 1578 pts included.
- Age <50 or >=50 was most significant determinant of survival.

<b>RPA Stages For GBM WHO Grade IV (No TMZ)</b>				
Stage	Characteristics	Median Survival (mo)	1-year OS	2-year OS
III	Age <50, KPS 90-100	18	70%	35%
IV	Age <50, KPS <90 <i>or</i> Age >=50, surgical resection, good neurologic function	11	45%	15%
V	Age >=50, KPS >=70, surgical resection, unable to work <i>or</i> Age >= 50, KPS >= 70, biopsy only and RT dose > 54.4 <i>or</i> Age >=50, KPS <70 and normal MS	9	30%	6%
VI	Age >=50, KPS >=70, biopsy only and RT dose <=54.4 Gy <i>or</i> Age >=50, KPS <70, abnormal MS	5	20%	4%