

# LE TRAITEMENT MULTIDISCIPLINAIRE DU GLIOBLASTOME

N. BARTHELEMY (1), C. GENNIGENS (2), F. SCHOLTES (3), L. TSHIBANDA (4), B. OTTO (5), P. PIRET (6),  
D. MARTIN (7), G. JÉRUSALEM (8), P. COUCKE (9)

**RÉSUMÉ :** Le glioblastome est une tumeur cérébrale primitive, atteignant souvent le sujet âgé. Malgré les progrès réalisés dans les différentes disciplines participant à sa prise en charge, son pronostic reste mauvais. Cette revue décrit la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, les trois modalités thérapeutiques participant conjointement à la prise en charge des patients atteints de glioblastome.

**MOTS-CLÉS :** Glioblastome - Traitement - Multidisciplinaire

## MULTIDISCIPLINARY TREATMENT OF GLIOBLASTOMA

**SUMMARY :** Glioblastoma is a primary brain tumor that occurs most often in elderly patients. Despite improved management, the prognosis of this cancer remains poor. This review describes the multidisciplinary management of the patient with glioblastoma. It includes surgery, radiation therapy and chemotherapy

**KEYWORDS :** Glioblastoma - Treatment - Multidisciplinary

## INTRODUCTION

Chez l'adulte, 2% des cancers sont des tumeurs cérébrales primitives. Parmi celles-ci, près de la moitié sont des gliomes malins, essentiellement des glioblastomes (1). Il s'agit d'une maladie du sujet âgé : plus de la moitié des patients souffrant de ce cancer ont plus de 65 ans. Dans 20 ans, plus des deux tiers des patients souffrant d'un glioblastome appartiendront à cette catégorie d'âge (2). Cette affection altère profondément la qualité de vie des patients qui en sont atteints. Il est donc essentiel d'attacher une grande importance aux soins de confort.

Le pronostic de ces tumeurs est très sombre. En l'absence de traitement, la survie à 2 ans ne dépasse pas 9%. Lorsque les patients sont traités de manière adéquate, la médiane de survie est de 12 à 18 mois. En effet, malgré un traitement multidisciplinaire combinant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, ces tumeurs récidivent fréquemment au sein même de la région traitée. Diverses variables influencent le pronostic. Il s'agit, notamment, de facteurs propres au patient comme l'âge, l'état général, les symptômes et l'état mental. D'autres facteurs sont propres à la tumeur, comme la localisation et les anomalies génétiques, ou encore

au traitement comme l'étendue de la résection chirurgicale ainsi que l'administration d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie postopératoires.

Depuis 1993, la répartition en différentes classes en fonction de divers facteurs pronostiques permet de proposer aux patients les traitements les mieux adaptés à leur situation. Récemment, de nouveaux marqueurs biologiques, comme l'état de méthylation du gène MGMT ont été ajoutés à la liste des facteurs pronostiques, facilitant ainsi les décisions thérapeutiques multidisciplinaires ainsi que la conception et l'interprétation des études cliniques (3).

En raison du pronostic désastreux de ce cancer, des recherches sont réalisées au sein de chaque discipline intervenant dans la prise en charge de ces patients afin d'en optimiser le traitement. Elles ont permis d'encourageantes améliorations de survie. Elles concernent les méthodes diagnostiques, notamment l'anatomopathologie, l'imagerie morphologique, métabolique et fonctionnelle ainsi que la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (4).

Cette revue décrit les différents traitements contribuant à la prise en charge de ces patients ainsi que les progrès récents enregistrés dans ce domaine.

(1) Professeur de Clinique, (6) Chef de Clinique, (9) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(2) Chef de Clinique, (8) Chef de Service, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

(3) Professeur, Université de Liège, Chef de Clinique, (7) Chef de Service, Service de Neurochirurgie, CHU de Liège.

(4) Chef de Service, Service de Neuro-imagerie, CHU de Liège.

(5) Consultant, Service de Radiologie, CHU de Liège.

## CHIRURGIE

La chirurgie contribue tant au diagnostic qu'au traitement des glioblastomes. Elle permet d'obtenir du tissu tumoral pour l'analyse anatomopathologique et de réaliser une cytoréduction tumorale aussi large que possible.

L'approche chirurgicale du glioblastome a beaucoup évolué au cours des dernières années,

entre autres grâce aux progrès des techniques d'imagerie cérébrale. Ceux-ci ont permis de mieux définir l'extension macroscopique de la tumeur et donc de la résection chirurgicale. En IRM, la prise de contraste observée en pondération T1 définit l'extension macroscopique qui est associée à une destruction parenchymateuse complète. Dans cette zone, le parenchyme nerveux fonctionnel est considéré comme détruit. Cette zone doit donc être réséquée totalement. Il s'agit de la cible chirurgicale. L'IRM peut désormais être utilisée en salle d'opération pour guider le geste du chirurgien. Elle permet de réséquer le maximum de tissu pathologique, tout en préservant le parenchyme sain. Le chirurgien peut aussi utiliser d'autres moyens comme la fluorescence des glioblastomes induite par un agent biologique (5-ALA) administré par voie orale et permettant, dans certains cas, de mieux distinguer les zones pathologiques du parenchyme «normal» adjacent. Les avancées récentes ont rendu le geste de résection plus efficace et plus sûr.

Le but de la chirurgie est de réaliser la résection la plus large possible, idéalement macroscopiquement complète, même si l'impact sur le pronostic vital du degré de résection reste controversé. Au-delà de l'extension macroscopique, le parenchyme cérébral contient toujours des cellules néoplasiques disséminées dans du tissu sain (5). La résection sera toujours microscopiquement incomplète vu le caractère infiltratif du glioblastome dans des zones parenchymateuses d'allure saine. Dans la littérature, on retrouve, assez systématiquement, une corrélation entre l'étendue de la résection et la survie du patient (6). La revue rétrospective des données de notre propre institution sur les quatre dernières années confirme l'avantage d'une résection complète par rapport à une résection partielle en termes de survie (7). La résection maximale ne doit toutefois pas se faire au prix d'un déficit neurologique significatif.

Un déficit fonctionnel important au moment du diagnostic ou un état neurologique et/ou général défavorable peuvent conduire au refus de la chirurgie d'exérèse. Il en est de même pour l'âge avancé. Ces trois facteurs déterminent un mauvais pronostic. L'approche thérapeutique sera clairement, et aussi ouvertement que possible, discutée avec le patient et éventuellement ses proches. Dans les cas limites pour lesquels les connaissances actuelles ne permettent qu'une attitude équivoque, ils doivent participer au choix thérapeutique. Lorsqu'il n'est pas

envisageable de réséquer la tumeur, une biopsie est néanmoins indispensable pour confirmer le diagnostic histologique avant d'envisager d'autres traitements comme la radiothérapie et la chimiothérapie. Cette biopsie se fera le plus souvent à l'aide de techniques stéréotaxiques.

Depuis la fin du siècle passé, la neuronavigation est devenue un outil indispensable pour le traitement chirurgical optimal des tumeurs cérébrales primitives. Cette technique peut être comparée au système GPS: l'espace intracrânien «navigable» correspond au globe terrestre, les images préopératoires du patient aux cartes géographiques et les instruments chirurgicaux au voyageur utilisant le GPS. A l'heure actuelle, un bon repérage des marqueurs anatomiques crâniens en salle d'opération permet d'atteindre une précision millimétrique pour la plupart des régions cibles. Au cours de l'intervention, la neuronavigation permet, notamment, de localiser et d'atteindre des lésions parfois invisibles au moment de la craniotomie. Ceci permet de planifier avec précision le geste opératoire et la voie d'abord et de guider le chirurgien au cours de l'intervention.

Il reste néanmoins une limitation significative : les «cartes» utilisées correspondent aux images préopératoires. Elles perdent leur pertinence avec la progression de l'intervention. Cette dernière provoque une modification de la position des structures intracrâniennes, le «shift». De plus, on enlève progressivement la cible chirurgicale, qui sera pourtant toujours visible sur les images préopératoires. Il en résulte une certaine perte de fiabilité de la navigation ainsi que l'impossibilité de vérifier l'étendue de la résection. On tente de remédier à ces limitations par le recours à l'imagerie peropératoire, notamment à l'IRM souvent appelée alors «interventionnelle». La présence en salle d'opération d'un appareil d'IRM permet d'obtenir des images constamment actualisées. Elles permettent de tenir compte du «shift» peropératoire et d'évaluer la qualité de la résection. Tout ceci permet de déterminer si le but défini avant l'intervention a pu être atteint. Dans le cas contraire, l'intégration de ces images actualisées dans le système de navigation permet de naviguer sur des «cartes» actualisées et de réaliser avec précision une résection plus large. Il s'agit d'une technologie récente en constante évolution et dont le bénéfice potentiel sur la survie reste à être déterminé par des études prospectives randomisées.

## RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie a prouvé son efficacité dans le traitement des glioblastomes depuis de nombreuses années. Les résultats de 6 études randomisées publiées avant 1991 comparant la survie des patients traités par chirurgie seule ou par chirurgie suivie de radiothérapie ont été combinés dans une méta-analyse (8). Celle-ci démontre une meilleure survie lorsqu'une radiothérapie est administrée après la chirurgie.

De multiples développements technologiques ont permis d'améliorer la prise en charge des patients devant bénéficier d'une radiothérapie, tant lors de la simulation que lors de la planification dosimétrique ou lors de la réalisation du traitement au jour le jour. Déterminer la zone à irradier après une chirurgie est un véritable défi. Elle doit inclure, outre le lit tumoral, la région à haut risque de récurrence. Il s'agit de la zone entourant le lit tumoral et infiltrée de cellules pathologiques. L'étendue de celle-ci est toujours difficile à déterminer. Lors de la simulation précédant la radiothérapie, la fusion de deux examens de repérage, le CT scan et l'IRM, contribue à mieux préciser le volume à irradier (9). Ce volume comprend, outre l'extension microscopique probable, une marge de sécurité tenant compte des possibles mouvements de la tête du patient pendant la séance de traitement. Signalons toutefois que ces mouvements sont limités grâce au système de contention : un masque thermoformé. Il en résulte que le volume cérébral irradié est toujours important.

A l'heure actuelle, l'intérêt des techniques d'imagerie fonctionnelle dans la détermination de ce volume est en cours d'évaluation. Parmi ces techniques, citons la tomographie à émission de positons à la méthionine (MET-PET), la tomographie à émission mono-photonique à la tyrosine (IMT-SPECT), l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la spectroscopie en résonance magnétique (MRS), l'imagerie de diffusion (DWI et DTI) et l'imagerie de perfusion. Ces examens pourraient permettre de mieux apprécier l'extension tumorale microscopique dans l'œdème péri-lésionnel et dans le parenchyme avoisinant. Ils permettraient également de distinguer la tumeur de la radionécrose ainsi que la pseudo-progression de la pseudo-réponse (10). Ces examens pourraient s'avérer très utiles, tant lors du traitement de la tumeur primitive que pour celui de la récurrence qui peut nécessiter une seconde irradiation (11).

Classiquement, la radiothérapie des glioblastomes consiste en l'administration de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy, à raison d'une séance par jour, cinq fois par semaine. Le témozolomide, un cytostatique radio-sensibilisant, est associé systématiquement à la radiothérapie (12). Ceci sera détaillé dans le paragraphe consacré à la chimiothérapie. Lorsque le patient âgé est en bon état général, il peut bénéficier du même traitement que le patient plus jeune. Par contre, si son état général est médiocre, la même dose d'irradiation sera administrée en un plus petit nombre de séances (radiothérapie hypo-fractionnée) et, donc, dans un temps plus court. Compte tenu du très mauvais pronostic et de la très courte survie de ces patients quel que soit le traitement, cette réduction du nombre de séances évite de nombreux déplacements et un traitement d'une durée approchant celle de sa survie. Chez ces patients âgés en mauvais état général, les résultats en termes de survie et de qualité de vie d'une radiothérapie hypofractionnée seront identiques à ceux d'un traitement administré en fractionnement conventionnel, avec un rapport coût/bénéfice plus favorable au patient. Actuellement, le National Cancer Institute of Canada (NCIC) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) mènent une étude randomisée évaluant, chez les patients de plus de 65 ans, l'intérêt de l'association du témozolomide à une radiothérapie hypo-fractionnée (2).

Diverses études ont testé les effets de l'administration d'une radiothérapie à dose plus élevée. Elles ont indéniablement montré une augmentation de toxicité, sans allongement de la survie. La récurrence survient, le plus souvent, dans la zone traitée. Débuter la radiothérapie 4 semaines après la chirurgie est raisonnable. Débuter ce traitement plus tôt n'apporte aucun bénéfice et pourrait même être délétère (13).

Le recours aux techniques modernes d'irradiation, IMRT ou 3D, permet de mieux protéger les organes à risque comme le chiasma optique, le tronc cérébral ainsi que les tissus sains entourant la tumeur. Ceci diminue le risque de radionécrose et des autres effets secondaires pouvant altérer la qualité de vie des patients (14). A l'heure actuelle, l'irradiation en condition stéréotaxique ne présente guère d'intérêt lors de la radiothérapie adjuvante à l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive. A l'inverse, ce type de traitement peut se révéler avantageux en cas de récurrence (15). Il est possible de traiter les récurrences. Cependant, il est indispensable d'évaluer, pour chaque patient, les bénéfices

attendus d'un «retraitement» et les risques d'effets délétères (16). Cette seconde irradiation, comme la reprise chirurgicale ou la chimiothérapie de seconde ligne, peut être associée à des effets secondaires, notamment une neurotoxicité pouvant altérer la qualité de vie du patient alors que la survie est peu améliorée. Il est donc essentiel de discuter en concertation interdisciplinaire, au cas par cas, l'intérêt de ce traitement. Le patient et éventuellement son entourage ainsi que le médecin traitant doivent participer aux choix et décisions.

L'irradiation cérébrale peut induire de la fatigue, une alopécie (en général partielle), des céphalées ainsi que des nausées. Ces symptômes, d'apparition précoce, sont souvent réversibles. Des symptômes plus tardifs peuvent également survenir, souvent irréversibles, comme une diminution de la mémoire, des troubles des fonctions cognitives, comportementales et motrices.

## CHIMIOTHÉRAPIE

Les progrès de la chimiothérapie ont soulevé, dès le début des années 1990, la question de son intérêt dans le traitement des glioblastomes. Les études comparant des groupes de patients bénéficiant de traitements par chirurgie et radiothérapie, seuls ou associés à la chimiothérapie, ont été regroupées dans diverses méta-analyses. Ces dernières ont démontré que l'adjonction d'une chimiothérapie au traitement conduisait à une augmentation de survie, allant de 4 et 17% à deux ans (17-19). Les résultats les plus modestes ont été obtenus avec des drogues parfois très anciennes comme la carmustine (BCNU) ou encore une association de procarbazine, vincristine et de lomustine (CCNU). Ces agents sont tous lipophiles et pénètrent donc bien dans le système nerveux central.

Les toxicités les plus importantes sont l'asthénie, les nausées, la myélosuppression et des risques de fibrose pulmonaire.

Le témozolomide (Temodal®), apparu au début des années 2000, a amélioré nettement les résultats. Utilisé dans un premier temps lors des récidives, il fait partie actuellement du traitement de première ligne. Il s'agit d'un agent alkylant pouvant être administré par voie orale. Sa biodisponibilité est proche de 100% lorsqu'il est ingéré à jeun. Son absorption est très rapide au niveau gastro-intestinal et il atteint une concentration élevée dans le liquide céphalorachidien (20). Il doit être administré pendant

et après la radiothérapie. L'activité synergique des deux traitements, radio- et chimiothérapie, augmente la toxicité cellulaire. Une étude multicentrique de phase III a confirmé l'efficacité de l'association témozolamide et radiothérapie. Elle a inclus 573 patients, âgés de 18 à 70 ans, avec un indice fonctionnel de 0 à 2 n'ayant pas encore été traités. Ils ont été randomisés après le traitement chirurgical en deux groupes. Les patients du premier groupe ont reçu une radiothérapie seule à raison de 60 grays en 30 fractions, ceux du second la même radiothérapie associée à du témozolomide à 75 mg/m<sup>2</sup>/jour durant la radiothérapie, suivie d'une interruption d'un mois puis de 6 cycles de témozolomide à 150-200 mg/m<sup>2</sup> à raison de 5 jours par mois. Dans cette étude, quel que soit l'âge, le taux de survie à 2 ans est plus élevé dans le groupe combinant les deux traitements, 26,5 *versus* 10,4%. La survie médiane est de 14,6 *versus* 12,1 mois pour une même qualité de vie (12, 21).

La Methyl Guanine Methyl Transférase (MGMT), protéine de réparation de l'ADN, confère une résistance tumorale à de nombreux agents alkylants et donc au témozolomide. La méthylation du promoteur de cette enzyme entraîne une diminution du taux de MGMT et, donc, une augmentation de la sensibilité à ces drogues. Elle est donc un facteur pronostique et prédictif de la réponse au témozolomide (22). L'incidence de la méthylation du promoteur de la MGMT chez les patients atteints d'un glioblastome est de 45%. Actuellement, les décisions thérapeutiques ne sont pas encore basées sur ce statut de méthylation. Le témozolomide est administré et remboursé par l'INAMI chez tous les patients. Le statut de méthylation du promoteur de la MGMT est utilisé principalement dans la classification et la sélection des patients dans les études cliniques.

L'effet secondaire du témozolomide, le plus fréquent, est la myélosuppression. Elle apparaît le plus souvent tardivement, c'est-à-dire 21 jours après la prise de la drogue. Des lymphopénies, thrombopénies et neutropénies, de grades 3 à 4, sont observées dans des proportions allant jusqu'à, respectivement, 55%, 19% et 14% des cas. Il y a également des risques de nausées, de fatigue, d'alopécie et quelques rares cas d'infections au *pneumocystis carinii*. Ce dernier risque justifie l'administration d'une antibioprophylaxie à base de Bactrim® ou, en cas d'allergie, de Pentamidine®.

Malgré l'apport du témozolomide, la rechute tumorale dans le site primitif reste très fré-

quente et le pronostic très sombre. Lorsque la rechute se produit après une interruption de l'administration de témozolomide de plus de 3 mois, cette dernière est reprise.

L'importance de la néo-angiogenèse tumorale et la forte expression intra-tumorale du «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) dans le glioblastome justifient les thérapeutiques bloquant la voie du VEGF. Le VEGF est le facteur de croissance clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse qui caractérisent les glioblastomes. Des anticorps monoclonaux, comme le bévacizumab (Avastin®), se lient au VEGF et inhibent la liaison du VEGF à ses récepteurs localisés à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait involuer les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, bloquant ainsi la croissance tumorale (23). Les résultats des études utilisant le bévacizumab paraissent prometteurs. Ils suggèrent, cependant, une certaine toxicité, semblant toutefois acceptable. Il s'agit principalement d'hypertension, d'épistaxis et protéinurie. D'autres effets indésirables, moins fréquents, mais parfois sévères, ont été décrits. Il s'agit de perforation gastro-intestinale, de thromboembolie et de retard de cicatrisation. L'intérêt du bévacizumab en association avec le schéma «Stupp» a été évalué dans l'étude AVAglio. Les premiers résultats de cette étude de phase III, confirment une prolongation significative de la survie sans progression sans modification de survie globale. De nombreux autres agents tumoraux ou anti-angiogéniques sont en cours d'évaluation. L'efficacité de ces diverses drogues est toutefois limitée vu la chimiorésistance bien connue des lignées cellulaires de glioblastome, la mauvaise pénétrance de ces substances au niveau du système nerveux central et les effets secondaires qu'elles entraînent.

## SUIVI

Le suivi du patient traité pour un glioblastome est basé sur l'évaluation des symptômes cliniques ainsi que des examens réguliers par IRM. Ces IRM peuvent montrer des anomalies dont il faut faire le diagnostic différentiel entre une poursuite évolutive ou une récurrence, une pseudo-progression ou une radionécrose. Ce diagnostic différentiel est loin d'être aisé et l'évolution clinique, le délai d'apparition des signes radiologiques ainsi que l'imagerie métabolique y contribuent.

La pseudo-progression apparaît à l'IRM comme une lésion prenant le contraste, évocatrice d'une progression tumorale. En réalité, il s'agit d'une réaction inflammatoire réversible. D'apparition subaiguë, elle se développe dans les 3 mois suivant le traitement. Environ 10% des patients présentent une pseudo-progression. Décrite pour la première fois en 1979, elle consiste en un processus inflammatoire se traduisant par un œdème et une perméabilité vasculaire accrue. Elle ne s'accompagne pas de détérioration de l'état clinique. Elle est favorisée par l'administration simultanée de témozolomide. En cas d'images douteuses, il est recommandé d'attendre un minimum de 3 mois après la fin de la radiothérapie afin de poser un diagnostic exact, avant de conclure à une vraie progression et de modifier la thérapeutique (25).

La pseudo-réponse consiste en une réduction rapide de la prise de contraste suggérant une réponse tumorale. Elle survient dans les deux semaines suivant la prise d'un antiangiogène tel que le bévacizumab ou le cediranib. Elle dure quelques jours à quelques semaines. Elle résulterait de l'effet des inhibiteurs de l'angiogénèse qui normalisent la barrière hémato-encéphalique avec, pour conséquence, une absence de prise de contraste (26).

La radionécrose est une réaction plus tardive. Elle est chronique et irréversible. Elle conduit à une rupture définitive, focale de la barrière hémato-encéphalique. Lorsqu'elle est symptomatique, elle détériore définitivement la qualité de vie des patients. Il est souvent difficile de la différencier de la persistance d'une activité tumorale.

## CONCLUSION

Aujourd'hui, le traitement du glioblastome doit combiner la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Les modalités doivent être décidées au cours d'une discussion interdisciplinaire lors de la concertation oncologique multidisciplinaire (COM). Outre les spécialistes directement impliqués dans le diagnostic et le traitement, d'autres soignants sont essentiels à la bonne prise en charge de ces patients traités dans la grande majorité des cas avec une intention palliative. Il s'agit, entre autres, des médecins traitants, des infirmiers, kinésithérapeutes, ergothérapeutes et tous les participants aux soins de confort.

Peut-être aurons-nous, dans les prochaines années, des réponses aux questions actuelle-

ment sans réponse : peut-on raccourcir la durée des traitements en associant, par exemple, le témozolomide à une irradiation hypo-fractionnée, quel est le traitement optimal de la récurrence, quelle est la place des médicaments anti-VEGF administrés seuls ou associés à la chimiothérapie, ou encore à la radiothérapie ?

## BIBLIOGRAPHIE

1. Khasraw M, Lassman AB.— Advances in the treatment of malignant gliomas. *Curr Oncol Rep*, 2010, **12**, 26-33.
2. Laperriere N, Weller M, Stupp R, et al.— Optimal management of elderly patients with glioblastoma. *Cancer Treat Rev*, 2013, **39**, 350-357.
3. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, 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.
4. Buckner JC.— Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol*, 2003, **30**, 10-14.
5. Earnest F, Kelly PJ, Scheithauer BW, et al.— Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology*, 1988, **166**, 823-827.
6. Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M.— Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies : new arguments in an old discussion. *Acta Neurochir*, 2011, **153**, 1211-1218.
7. Lambert J.— Evolution du traitement clinique des Glioblastomes : apports de la chimiothérapie par Temozolomide et de la chirurgie répétée. Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de master en sciences biomédicales, Université de Liège, 2011-2012.
8. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G.— Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults : a systematic review. *Radiother Oncol*, 2002, **64**, 259-273.
9. Tanaka M, Ino Y, Nakagawa K, et al.— High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison. *Lancet Oncol*, 2005, **6**, 953-960.
10. Wen PY, Macdonald D, Reardon DA, et al.— Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 1963-1972.
11. Caroline I, Rosenthal MA.— Imaging modalities in high-grade gliomas : pseudoprogression, recurrence, or necrosis? *J Clin Neurosci*, 2012, **19**, 633-637.
12. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al.— Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005 **352**, 987-996.
13. Lawrence YR, Blumenthal DT, Matcayevsky D, 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, **105**, 1-7.
14. Arribas Alpuente L, Menendez Lopez A, Yaya Tur R, et al.— Glioblastoma : changing expectations? *Clin Transl Oncol*, 2011, **13**, 240-248.
15. Clavier JB, Voirin J, Kehrl P, et al.— Systematic review of stereotactic radiotherapy for high-grade gliomas. *Cancer Radiother*, 2010, **14**, 739-754.
16. Easaw JC, Mason WP, Perry J, et al.— Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *Curr Oncol*, 2011, **18**, e126-e136.
17. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, et al.— Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer*, 1993, **71**, 2585-2597.
18. Stewart LA.— Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*, 2002, **359**, 1011-1018.
19. Spiegel BM, Esrailian E, Laine L, et al.— Clinical impact of adjuvant chemotherapy in glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *CNS Drugs*, 2007, **21**, 775-787.
20. Ostermann S, Csajka C, Buclin T, et al.— Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**, 3728-3736.
21. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al.— European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 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**, 459-466.
22. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al.— MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 997-1003.
23. Braghieri MI, Sabbaga J, Hoff PM.— Bevacizumab: overview of the literature. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, **12**, 567-580.
24. Chinot OL, 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. *NeuroOncology*, 2012, **14**, vi101-vi105.
25. Fink J, Born D, Chamberlain MC.— Pseudoprogression : relevance with respect to treatment of high-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol*, 2011, **12**, 240-252.
26. Sorensen AG, Batchelor TT, Zhang WT, et al.— A "vascular normalization index" as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients. *Cancer Res*, 2009, **69**, 5296-5300.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr N. Barthelemy, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, Belgique.  
Email : nbarthelemy@chu.ulg.ac.be