

LE GLIOBLASTOME

MARTIN DH (1), BIANCHI E (2), BEN MUSTAPHA S (3), FRÈRES P (4)

RÉSUMÉ : Le glioblastome est la tumeur cérébrale maligne primitive la plus fréquente. Malgré des traitements combinant la chirurgie d'exérèse, la chimiothérapie et la radiothérapie, la survie globale reste faible avec une incidence élevée de récidive tumorale. Les progrès dans la compréhension de la maladie, et en particulier de la biologie moléculaire et des mécanismes d'action des traitements systémiques et radiothérapeutiques, de même que le développement des techniques chirurgicales guidées par l'image, permettent d'entrevoir un espoir dans le contrôle de cette maladie jusqu'ici incurable.

Mots-clés : *Glioblastome - Chirurgie - Radiothérapie - IDH - MGMT*

GLIOBLASTOMA

SUMMARY : Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor. Despite treatments combining excisional surgery, chemotherapy, and radiotherapy, overall survival remains low and the incidence of tumor recurrence remains high. Advances in the understanding of the disease, particularly its molecular biology and the mechanisms of action of systemic and radiotherapeutic treatments, as well as the development of image-guided surgical techniques, offer hope for the control of this hitherto incurable disease.

KEYWORDS : *Glioblastoma - Surgery - Radiotherapy - IDH - MGMT*

INTRODUCTION

Le glioblastome (GBM) est la forme la plus fréquente, et la plus agressive, des tumeurs cérébrales primitives. Son pronostic est mauvais, avec une survie moyenne de 12 à 15 mois seulement (1, 2). Cette sombre perspective est liée à la localisation anatomique souvent en zone fonctionnelle, à la vitesse élevée de croissance, à l'envahissement du tissu sain, à l'hétérogénéité cellulaire au sein de la tumeur et au taux élevé de récidive en dépit du traitement (3).

Le classement des tumeurs gliales (rassemblées sous le vocable général de «gliomes» et dont fait partie le GBM) a évolué au fil du temps. Jusqu'en 2007, date de l'avant-dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les gliomes étaient classés selon leurs caractéristiques histologiques et leur degré de malignité (4, 5). Ce système, utilisé pour la première fois dans les années 1920 par Bailey et Cushing (6), repose sur la similitude de la tumeur avec les types de cellules gliales connus : astrocyte, oligodendrocyte, microglie et cellules épendymaires. Ainsi, par leurs caractéristiques cytologiques, les gliomes étaient classés, pour les plus fréquents, en astrocytomes, oligodendrogiomes et oligoastrocytomes mixtes. Le degré de bénignité/malignité (de I à IV) se caractérise par la présence d'atypies nucléaires, par l'activité proliférative mitotique, par la prolifération microvasculaire et la nécrose (4). Les gliomes de grade I sont histologiquement

bénins, bien circonscrits, non infiltrants, rares et comprennent deux types, les astrocytomes pilocytiques et les astrocytomes à cellules géantes sous-épendymaires. Les autres gliomes, classés par malignité croissante en grades OMS II à IV, sont diffus. Le terme «diffus» fait référence à l'infiltration par la tumeur, parfois à grande distance, du tissu nerveux sain (7). Le GBM correspond au grade IV et est donc le plus malin.

En 2016, l'OMS a profondément revu la classification (8). Le nouveau système reste fondé sur l'histologie (phénotype histologique), mais a été complété par des informations génétiques moléculaires (génotype somatique) pour parvenir à une identification finale. L'importance de l'apport de la génétique moléculaire est telle que, dans les rares cas où il y a conflit, le génotype est désormais considéré comme plus important que le phénotype histologique. Bien que devenu moins pertinent (2), le système de gradation de II à IV, basé sur les critères histologiques, reste largement utile et utilisé, car il est associé à des aspects caractéristiques en imagerie.

Les GBM sont de deux types : primaire ou secondaire (9). Tout en partageant des caractéristiques histologiques similaires, les GBM primaires et secondaires ont des profils génétiques très différents (10). Le type primaire constitue environ 90 % des GBM et est considéré comme une voie *de novo* (11). Le type secondaire est la transformation d'un gliome de plus bas grade en GBM. Le GBM primaire s'avère généralement plus malin que le GBM secondaire (12). Les hommes sont un peu plus susceptibles de développer un GBM primaire tandis que les femmes sont plus exposées à développer un GBM secondaire (13).

Dans la suite de cet article, nous rappellerons les bases de cette nouvelle classification et sa raison d'être, car il ne s'agit pas d'une simple démarche descriptive. La génétique moléculaire a démontré que ce qu'on appelait autrefois le

(1) Service de Neurochirurgie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

(4) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

«GBM» est loin d'être une entité monolithique, mais correspond, en réalité, à un groupe hétérogène de tumeurs avec des origines et, surtout, un pronostic distinct et des réponses différentes au traitement.

FACTEURS DE RISQUE

Plusieurs études ont tenté, sans preuve évidente, d'identifier des associations spécifiques du GBM avec l'exposition environnementale et professionnelle. Seuls les rayonnements ionisants constituent l'un des rares facteurs de risque connus (14). Des expositions environnementales au chlorure de vinyle, aux pesticides, au tabagisme, aux produits de raffinage du pétrole et à la fabrication de caoutchouc synthétique ont été évoquées, mais non prouvées. De même, il n'a pas été démontré que les champs électromagnétiques ou les rayonnements non ionisants des téléphones portables induisent l'apparition du GBM (15).

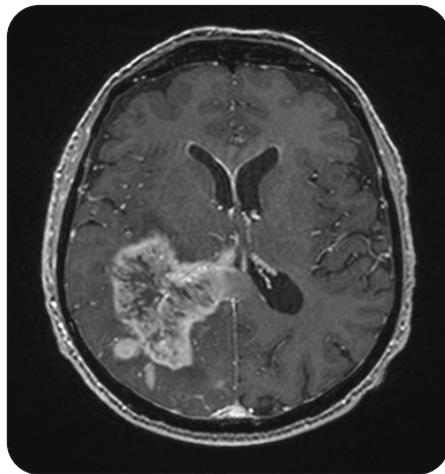
Une incidence accrue du gliome est observée dans certaines maladies génétiques telles que la neurofibromatose 1 et 2, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Li-Fraumeni, le rétinoblastome et le syndrome de Turcot. Cependant, moins de 1 % des patients atteints d'un gliome ont une maladie héréditaire connue (14).

PRÉSENTATION CLINIQUE ET IMAGERIE

La présentation clinique d'un GBM nouvellement diagnostiqué varie considérablement selon la taille et la localisation cérébrale de la tumeur (16). En raison de la croissance rapide de la tumeur et de l'effet de masse, des symptômes d'hypertension intracrânienne sont souvent présents. Les déficits neurologiques focaux, progressant souvent en tache d'huile, dépendent de la localisation tumorale (habituellement déficits moteurs, troubles phasiques et altérations du champ visuel). Une crise comitiale est le mode de présentation de 25 % des patients et peut survenir ultérieurement chez 50 % d'entre eux (17, 18). Il est d'ailleurs conseillé d'instaurer, dès la première crise, un traitement antiépileptique (19).

À l'IRM (**Figure 1**), le GBM se présente, généralement, sous la forme d'une masse irrégulière avec un anneau dense de rehaussement et souvent une nécrose centrale hypo-intense témoignant de l'inadéquation entre la néovascularisation et la croissance rapide de la tumeur (20, 21).

Figure 1. IRM T1 +C en coupe axiale. L'image est caractéristique d'un glioblastome. On y retrouve un vaste processus expansif, temporo-occipital droit, envahissant le corps calleux. La tumeur présente un centre nécrotique entouré d'une intense prise de contraste et d'un œdème périlésionnel.



TRAITEMENT CHIRURGICAL DU GLIOBLASTOME

La chirurgie d'exérèse est le traitement recommandé. Cependant, le GBM est un gliome diffus infiltrant le cerveau avoisinant. Il est impossible d'en réaliser la résection complète. Les objectifs de la chirurgie sont donc la cytoréduction pour soulager l'effet de masse, améliorant ainsi l'hypertension intracrânienne et les déficits neurologiques. L'intervention permet aussi d'obtenir des échantillons tissulaires adéquats pour l'étude histologique et moléculaire. Cette chirurgie cytoréductive doit, selon les normes actuelles, être suivie d'un traitement adjuvant (ce qui signifie en complément de la chirurgie) radio- et chimiothérapeutique (voir plus bas) (22, 23).

L'importance de la résection tumorale et, dans une relation inverse, le volume de la tumeur résiduelle postopératoire (24) ont un effet significatif sur le temps de progression tumorale et la survie médiane (25). Il a été démontré qu'une exérèse de 97 % ou plus de la lésion était associée à une survie accrue (26). Dans la mesure du possible, une résection macroscopique totale (ce qui ne veut pas dire microscopique complète) de la tumeur, avec préservation des structures éloquentes et critiques, sera donc l'objectif. Les progrès récents dans la localisation des tumeurs et la cartographie intraopératoire ont permis une résection plus efficace et plus sûre. On citera, en particulier, l'utilisation systématique de la neuronavigation (que l'on peut comparer à un

appareil GPS) montrant la progression du geste chirurgical sur l'imagerie préopératoire. L'échographie apporte une dimension supplémentaire en permettant aisément de contrôler le geste chirurgical et ses conséquences. L'utilisation de l'IRM intraopératoire n'a, par contre, pas permis d'améliorer la qualité de l'exérèse et la survie du GBM (27).

Outre la localisation sur la cartographie cérébrale peropératoire par la neuronavigation, il est possible d'améliorer l'identification visuelle intraopératoire de la tumeur par l'acide 5-amino-lévulinique (5-ALA). Ingéré par le patient quelques heures avant l'intervention, le 5-ALA est métabolisé par le GBM en porphyrines fluorescentes qui s'accumulent dans les cellules. Éclairée par de la lumière ultraviolette ($\lambda = 405$ nm) pendant l'opération, la tumeur apparaît en rose, ce qui permet de la distinguer du tissu sain et de suivre la progression de la résection. Des études rétrospectives contrôlées ont prouvé que l'utilisation du 5-ALA permet une résection plus complète (28).

Lorsque la résection est incomplète, le bénéfice de l'intervention est très incertain (29). Par conséquent, l'indication chirurgicale peut être récusée si l'exérèse totale ou subtotale macroscopique n'est pas réalisable. C'est le cas pour le GBM étendu dans l'hémisphère dominant, le GBM bilatéral (en ailes de papillon), le patient âgé ou avec un faible score de performance de Karnofsky (< 70) et les gliomes multicentriques.

ANATOMOPATHOLOGIE

Outre la description des caractéristiques histologiques classiques rappelées ci-dessus, l'analyse microscopique du GBM comporte désormais, dans la nouvelle classification OMS de 2016, une caractérisation immunohistochimique au moyen des anticorps anti-Ki67, GFAP, ATRX et IDH1.

Le Ki67 permet d'évaluer l'activité proliférative de la lésion, surtout dans les foyers où celle-ci est la plus variable. L'activité mitotique observée dans les GBM se situe à 15-20 % et peut parfois atteindre plus de 50 % (8).

Le marqueur astrocytaire GFAP (Glial Fibrillar Acid Protein) est très souvent exprimé par les cellules tumorales, avec un degré de positivité variable dépendant de la morphologie de la lésion et des composantes cellulaires observées (8). La mise en évidence d'une expression nucléaire intense et homogène par l'anticorps anti-ATRX (syndrome d'alpha-thalassémie et retard mental lié au chromosome X) au sein de

la population cellulaire tumorale permet le diagnostic différentiel entre le GBM et les autres astrocytomes diffus de plus bas grade (30). Des mutations somatiques du gène ATRX ont d'abord été détectées dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques et, ensuite, dans les GBM pédiatriques. Des analyses de séries de gliomes de l'adulte ont permis de montrer une incidence élevée de la mutation d'ATRX dans les gliomes diffus de bas grade, contrairement au GBM dans lequel on n'observe pas de perte d'expression nucléaire à l'immunohistochimie car la mutation induit normalement la synthèse d'une protéine tronquée, et donc, non exprimée (30). Les isocitrates déshydrogénases (IDH) sont des enzymes du cycle de Krebs [66]. La mutation du gène codant pour l'isoforme IDH1 augmente la synthèse du 2-hydroxyglutarate qui intervient précocement dans la gliomagenèse. Cette mutation IDH est principalement observée dans l'astrocytome diffus de bas grade ainsi que dans les oligodendrogiomes (8). Des mutations de ce gène ont été décrites dans la majorité des GBM secondaires (31) et on parle alors de GBM «IDH muté». Lorsqu'il n'y a pas de mutation IDH, on parle de GBM «IDH sauvage» (ou «IDH wildtype»), ce qui est le cas de la plupart des GBM primaires (Figure 2).

RADIOTHÉRAPIE

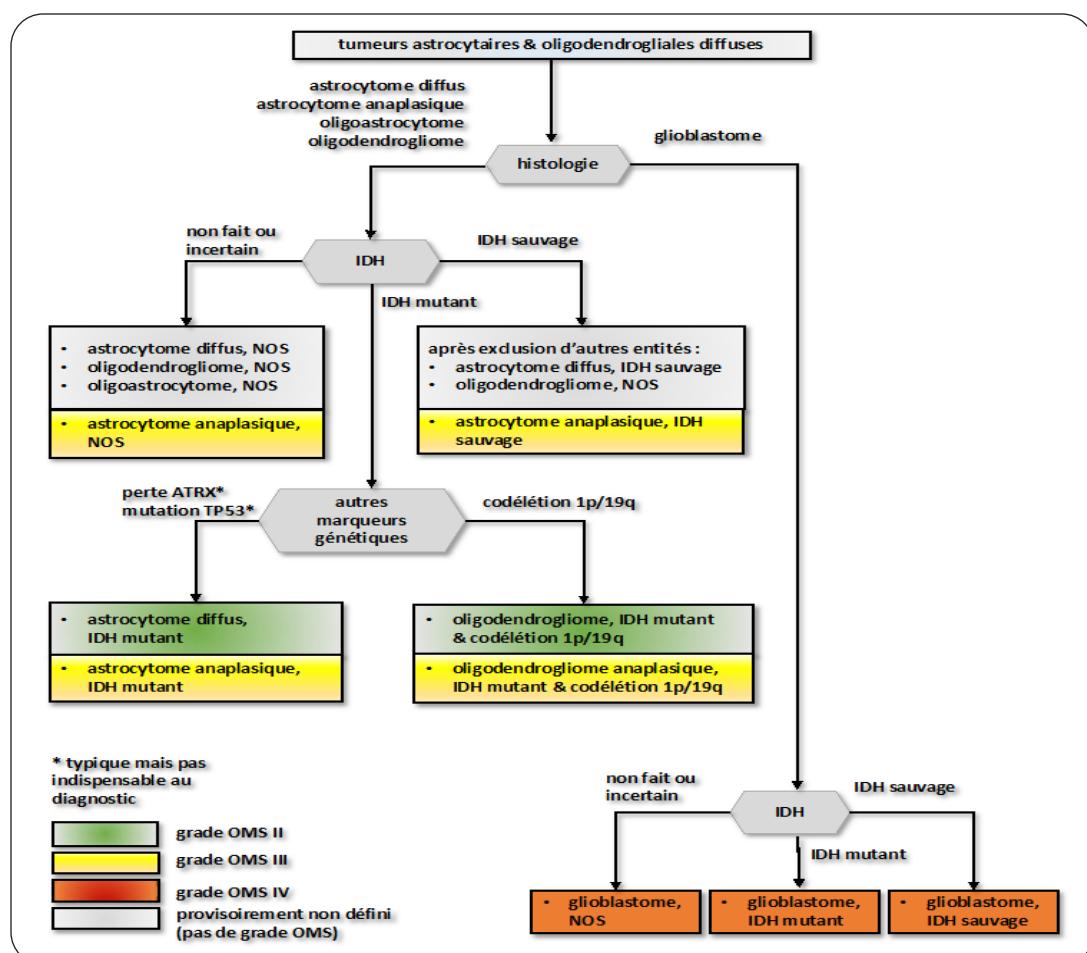
Depuis des décennies, la radiothérapie est un des traitements standard du GBM avec un bénéfice majeur et incontesté en termes de survie pour des patients opérés, mais également pour les patients inopérables (32-34). La dose requise est de l'ordre de 60 Gy (généralement délivrés en 30 fractions de 2 Gy). Les volumes à irradiier sont la cavité postopératoire avec la prise de contraste en séquence IRM T1+ C et l'hypersignal en T2 FLAIR. Les avancées dans le domaine de l'imagerie médicale (tractographie, mapping et IRM fonctionnelle) et de la médecine nucléaire (PET/MR, PET aux acides aminés) aident à mieux cibler le volume tumoral et les zones cérébrales à protéger (35).

Pour les patients âgés ou présentant une altération de l'état général, des schémas hypofractionnés (schémas de radiothérapie plus courts mais avec des doses par fractions plus élevées) présentent un avantage en termes de survie sans impact négatif sur la qualité de vie (36, 37).

Dans le cadre d'un GBM récidivant, la radiothérapie stéréotaxique permet une ré-irradiation ciblée, avec une précision infra-millimétrique et une survie globale médiane de 6 à 12 mois (35).

Figure 2. Résumé de la classification des tumeurs gliales diffuses
(adapté de Louis DN et coll. (8) et Greenberg (16)).

La classification est basée sur l'histologie et sur les caractéristiques génétiques. Le glioblastome constitue, sur une base histologique, une entité distincte de toutes les autres tumeurs gliales. Il peut être IDH mutant, IDH sauvage (voir texte) ou encore IDH non défini (NOS pour «not otherwise specified»).



L'avenir de la radiothérapie dans le GBM pourrait être l'association de la radiothérapie avec de l'immunothérapie ou une radiothérapie qui cible, en plus du volume tumoral, les niches de cellules souches tumorales périventriculaires (38), ou encore le «dose painting», une technique qui, après définition des zones plus radiorésistantes, permet d'y délivrer, de manière ciblée, une dose supérieure à 60 Gy (35).

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE

Longtemps, la chimiothérapie systémique a été peu utilisée en raison de la pénétration limitée des agents chimiothérapeutiques à travers la barrière hémato-encéphalique (39). En 2005, Stupp et coll. (23) ont montré que, concomitamment à la radiothérapie, l'administration d'un

agent alkylant -le témozolamide- pendant toute la durée de celle-ci, puis en cures mensuelles de 5 jours pendant une période de 6 mois, améliore significativement la survie avec une toxicité additionnelle minime. La médiane de survie atteignait 15 mois et le taux de survie à 5 ans était de 5 à 10 % (22, 23).

Le témozolamide (comme les autres agents alkylants tels que les nitrosourées) endommage l'ADN en attachant un groupe alkyle (dont le plus petit est un groupe méthyle) à des bases guanine formant l'O6-méthylguanine. L'enzyme O6-méthylguanine-AD méthyltransférase (MGMT) répare l'ADN en supprimant spécifiquement ce groupe alkyle cytotoxique. Or, les GBM de type IDH sauvage ont, intrinsèquement, une activité MGMT réduite, en raison de l'hyperméthylation des îlots CpG (ou zones promotrices) du gène codant pour la MGMT. On parle alors

de «statut MGMT méthylé» que l'on recherchera systématiquement par PCR. Ce statut est un facteur pronostique favorable de la réponse à la chimiothérapie par le témozolomide. Avec le traitement combinant radio- et chimiothérapie, la survie médiane atteint 22 mois (contre 12 mois en l'absence de méthylation) (40).

De manière plus anecdotique, les traitements anti-angiogéniques (bévacizumab, régorafenib) ont permis de ralentir la progression du GBM, sans significativement améliorer la survie des patients (41, 42). Ces médicaments entravent la prolifération des vaisseaux sanguins qui irriguent la tumeur. Ils réduisent aussi l'œdème péri-tumoral, améliorant ainsi les symptômes et permettant de réduire les doses de corticoïdes.

Pour les GBM qui échappent à ces traitements, le futur réside dans l'identification de nouvelles cibles biologiques. Parmi les approches prometteuses, on peut citer les thérapies «ciblées» et l'immunothérapie. Les thérapies ciblées visent à bloquer spécifiquement des récepteurs. Certaines mutations entraînent une activation permanente des récepteurs TRK (Tropomyosin Receptor Kinase) et stimulent plusieurs voies de signalisation intracellulaire induisant une croissance tumorale rapide. Certaines molécules telles que le larotrectinib et l'entrectinib inhibent l'activité tyrosine kinase des récepteurs TRK, entraînant ainsi une régression tumorale rapide et significative (43, 44). Une autre mutation, BRAFV600E, est retrouvée dans la GBM épithélioïde, une variante à extension ménin-gée rapide (1 à 2 % des GBM de l'adulte). Les inhibiteurs BRAF (dabrafénib, vemurafenib) permettent de contrôler la croissance tumorale chez les patients jeunes (45, 46).

L'immunothérapie utilisant les lymphocytes T (CAR-T cells pour «Chimeric Antigen Receptor-T cells») cible l'IL 13Ra 2 (interleukin-13 receptor alpha 2), un antigène spécifique du GBM. Ce traitement a permis une rémission complète prolongée chez un patient porteur d'un GBM avec une extension médullaire plurifocale (47). D'autres cibles (EGFRvIII, HER2, B7-H3) font actuellement l'objet d'études cliniques. En 2018, une étude de phase 1 a démontré que l'administration intratumorale d'un vaccin oncolytique utilisant un poliovirus modifié non pathogène (PVSRIPO) permet, par une activation persistante d'une réponse lymphocytaire T, un contrôle tumoral au-delà de 3 ans chez 20 % des patients porteurs d'un GBM récidivant. Le virus agit en infectant les cellules tumorales via le CD155 qui est fortement exprimé dans le GBM (48).

En 2017, Stupp et coll. ont proposé un système (Optune®) délivrant de manière continue

(au moins 18h sur 24h) un champ électrique de faible intensité par l'intermédiaire de 4 électrodes placées sur le crâne du patient. Les champs électriques («Tumor-Treating fields» ou TTfields) créent des perturbations du fuseau mitotique aboutissant à une apoptose des cellules tumorales. Le traitement débute après la fin de la radio-chimiothérapie et permet, si la tumeur est stabilisée, d'améliorer le taux de survie des patients, qui atteint alors 13 % à 5 ans (49).

CONCLUSIONS

Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques, le pronostic du GBM reste médiocre. En raison de l'hétérogénéité des tumeurs GBM, de nouvelles stratégies ont montré des limites en termes d'efficacité et d'effets secondaires. La tumorigénèse du GBM et sa résistance aux traitements sont médiées par plusieurs facteurs, ce qui suggère que seules les stratégies multicibles seront efficaces.

BIBLIOGRAPHIE

- Shinoda J, Sakai N, Murase S, et al. Selection of eligible patients with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. *J Neurooncol* 2001;52:161-71.
- Olar A, Aldape KD. Using the molecular classification of glioblastoma to inform personalized treatment. *J Pathol* 2014;232:165-77.
- Shergalis A, Bankhead A 3rd, Luesakul U, et al. Current Challenges and opportunities in treating glioblastoma. *Pharmacol Rev* 2018;70:412-45.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-109.
- Pollo B. Neuropathological diagnosis of brain tumours. *Neurol Sci*.2011;32(Suppl 2):209-11.
- Bailey P, Cushing H. A classification of the tumours of the glioma group on a histogenetic basis, with a correlated study of prognosis. *British J Surgery* 1927;14:554-5.
- Goffart N, Lombard A, Lallemand F, et al. CXCL12 mediates glioblastoma resistance to radiotherapy in the subventricular zone. *Neuro Oncol* 2017;19:66-77.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803-20.
- Li R, Li H, Yan W, et al. Genetic and clinical characteristics of primary and secondary glioblastoma is associated with differential molecular subtype distribution. *Oncotarget* 2015;6:7318-24.
- Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol* 2007;170:1445-53.
- Lee DH, Ryu HW, Won HR, Kwon SH. Advances in epigenetic glioblastoma therapy. *Oncotarget* 2017;8:18577-89.
- Davis ME. Glioblastoma: overview of disease and treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2016;20:1-8.

13. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;**23**:1985-96.
14. Ellor SV, Pagano-Young TA, Avgeropoulos NG. Glioblastoma: background, standard treatment paradigms, and supportive care considerations. *J Law Med Ethics* 2014;**42**:171-82.
15. Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacol Ther* 2015;**152**:63-82.
16. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*. 9^{ème} éd. Stuttgart: Thieme Medical Publishers; 2019.
17. Schiff D, Lee EQ, Nayak L, et al. Medical management of brain tumors and the sequelae of treatment. *Neuro Oncol* 2015;**17**:488-504.
18. Perry J, Zinman L, Chambers A, et al. The use of prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumours-a systematic review. *Curr Oncol* 2006;**13**:222-9.
19. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anti-convulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;**54**:1886-93.
20. Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ. Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. *J Neurosurg* 1993;**79**:533-6.
21. Reuter G, Moise M, Roll W, et al. Conventional and advanced imaging throughout the cycle of care of gliomas. *Neurosurg Rev* 2021;doi: 10.1007/s10143-020-01448-3.
22. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, 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.
23. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;**352**:987-96.
24. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg* 2014;**121**:1115-23.
25. Keles GE, Anderson B, Berger MS. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol* 1999;**52**:371-9.
26. Lacroix M, Abi-Said D, Journey DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;**95**:190-8.
27. Kubben PL, Scholtes F, Schijns OE, et al. Intraoperative magnetic resonance imaging versus standard neuronavigation for the neurosurgical treatment of glioblastoma: A randomized controlled trial. *Surg Neurol Int* 2014;**5**(Supplement):70.
28. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. 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.
29. Kreth FW, Thon N, Simon M, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013;**24**:3117-23.
30. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendrogloma and glioblastoma. *Acta Neuropathol* 2015;**129**:133-46.
31. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008;**321**:1807-12.
32. Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, Pizzatiello R. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;**5**:1733-40.
33. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;**5**:1725-31.
34. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: A systematic review. *Radiat Oncol* 2002;**64**:259-73.
35. Minniti G, Niyazi M, Alongi F, et al. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiat Oncol* 2021;**16**:36.
36. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004;**22**:1583-8.
37. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;**376**:1027-37.
38. Mann J, Ramakrishna R, Magge R, Wernicke AG. Advances in radiotherapy for glioblastoma. *Front Neurol* 2018;**8**:748.
39. Ellis HP, Greenslade M, Powell B, et al. Current challenges in glioblastoma: Intratumour heterogeneity, residual disease, and models to predict disease recurrence. *Front Oncol* 2015;**5**:1-9.
40. 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.
41. Iwamoto FM, Fine HA. Bevacizumab for malignant gliomas. *Arch Neurol* 2010;**67**:285-8.
42. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;**20**:110-9.
43. Liu D, Offin M, Harnicar S, et al. Entrectinib: An orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors. *Ther Clin Risk Manag* 2018;**14**:1247-52.
44. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;**378**:731-9.
45. Schreck KC, Guajardo A, Lin DD, et al. Concurrent BRAF/MEK inhibitors in BRAF V600-Mutant high-grade primary brain tumors. *J Natl Compr Cancer Netw* 2018;**16**:343-7.
46. Kaley T, Touat M, Subbiah V, et al. BRAF inhibition in BRAFV600-mutant gliomas: Results from the VE-BASKET study. *J Clin Oncol* 2018;**36**:3477-84.
47. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N Engl J Med* 2016;**375**:2561-9.
48. Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N Engl J Med* 2018;**379**:150-61.
49. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolamide alone on survival in patients with glioblastoma a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;**318**:2306-16.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr D.H. Martin, Service de Neurochirurgie, CHU Liège, Belgique.

Email : didier.martin@chuliege.be