

UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA
FACULTE DE MEDECINE DE BLIDA

Thèse De Doctorat En Sciences Médicales

Soutenue par :

Fatima Zohra GUETTAF

Maître Assistante En Radiothérapie Oncologie

Le 17/12/2018

**Prise en charge des gliomes de haut grade:
état actuel et facteurs pronostiques et
prédictifs de réponse aux traitements**

Membres du Jury:

Pr AREZKI	Mohammed	Président
Pr IGUERTSIRA	Mustapha	Examineur
Pr OUAHIOUNE	Wahiba	Examineur
Pr OUKRIF	Seam	Examineur
Pr BOUALGA	Kada	Directeur de thèse

Année: 2018

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Kada BOUALGA

Directeur de thèse

Je tiens à vous remercier pour la confiance, l'orientation et la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce modeste travail n'aurait pas pu être réalisé.

J'ai eu le privilège de compter parmi vos élèves et de profiter de votre savoir, et de vos précieux conseils qui m'ont guidé tout le long de mon travail.

Veillez trouver, l'expression de mon profond respect.

Je vous remercie pour votre disponibilité.

A Monsieur le Professeur AREZKI Mohammed

Président du jury

Monsieur, Je suis très touchée de l'honneur que vous me faites en présidant ce modeste travail, Je suis très reconnaissante que vous acceptiez de le juger,

Votre avis sur celui-ci sera une source d'encouragement pour la poursuite de mon activité de recherche.

Veillez trouver, l'expression de mon profond respect.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

**A Monsieur le Professeur IGUERTSIRA
Mustapha**

Examineur du jury

Monsieur, vous me faites un grand honneur en acceptant de juger cette thèse. Veuillez, trouver l'expression de mon profond respect

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

Merci pour votre disponibilité

**A Madame le Professeur OUAHIOUNE
Wahiba**

Examinatrice du jury

Madame, Je suis très touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Veuillez trouver, dans ce travail, l'expression de mon profond respect.

Je tiens à vous remercier ainsi que votre équipe d'anatomopathologie pour votre contribution dans la réalisation de l'immunohistochimie ainsi que les photos du diagnostic histologique et immunohistochimique prises dans votre service.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,

Merci pour votre disponibilité.

A Madame le Professeur OUKRIF Seam

Examinatrice du jury

Madame, je suis très touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Veuillez trouver, dans ce travail, l'expression de mon profond respect.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,

Merci pour votre disponibilité.

Dédicaces

A ma très chère mère

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.

Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices.

Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.

A mon très cher père

De tous les pères, tu es le meilleur.

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme.

En témoignage de brut d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières.

Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour.

Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.

A mon très cher époux

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon
attachement à toi.*

*Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de
m'épauler.*

Tu me voulais toujours la meilleure.

Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité.

*Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux
moments les plus difficiles de ma vie, tu étais toujours à mes côtés,*

Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu.

*Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon
respect.*

Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins.

Puisse le bon dieu nous procure santé et longue vie.

A mon très cher fils IMAD-EDDINE

Puisse Dieu te préserver et te procurer santé et bonheur.

Je dédie ce travail à :

Mes sœurs : Amina, Leila et leurs époux

Mes frères : Ahmed, Abdelkrim, Kadda, Amine et leurs épouses

Mes nièces et neveux

Mon oncle Miloud et sa femme

Dr GUERMI Mohamed, je te remercie pour ta disponibilité

Ma très chère amie et sœur ZINEB

Ma très chère amie et sœur SOUHILA

Tu as été à mes côtés pendant toutes les étapes de ce travail, je t'en suis très reconnaissante.

Puisse dieu te protéger, garder et renforcer notre fraternité et amitié.

Ma très chère amie et sœur NADIA.

Mon amie et collègue Yamina

La nourrisse de mon Fils Yamina, son mari, et ses enfants

Mohamed et Hanaa

Mes collègues de travail

Et tous ceux qui ont participé de près ou de loin pour la réalisation de ce modeste travail.

Sommaire

Remerciement	
Dédicace	
Abréviations	p5
Chapitre I: Revue générale sur les gliomes de haut grade III et IV.....	p7
I- Introduction et aperçu historique	p8
II- Données épidémiologique	p11
II.1. Epidémiologie descriptive	p11
II.2. Epidémiologie analytique	P12
II.2.1. Facteurs de risques intrinsèques	p12
II.2.2. Facteurs de risques extrinsèques.....	p13
III- Aspects pré thérapeutiques	p15
III.1. Aspects cliniques	p15
III.2. Aspects neuroradiologiques	p16
III.3. Aspects histopathologiques et moléculaires	p19
III.3.1 Classification OMS 2007 des gliomes	p19
III.3.2. Classification HSA des gliomes	p21
III.3.3. Caractéristiques moléculaires et Classification 2016	p25

IV.	Traitements	p30
IV- 1	Prise en charge neurochirurgicale.....	p30
IV-2	Prise en charge en radiothérapie	p30
A-	Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie	p30
B-	Définition des organes à risque et contraintes de dose ..	p32
C-	Description du traitement par radiothérapie	p32
D-	Dose totale et fractionnement	p33
E-	Délinéation des volumes cibles	p33
F-	Technique de référence	p35
G-	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité	p36
H-	Indications de la radiothérapie	p37
IV-3	Traitements par Chimiothérapie	p37
IV-4	Traitements médicaux	p39
IV-5	Les traitements expérimentaux	p39
A-	La chimiothérapie intra-artérielle intra-tumorale ...	p39
B-	La thérapie moléculaire	p39
C-	La thérapie génique.....	p41
	Chapitre II : Partie pratique	p43
I-	Justification de l'étude	p44
II-	Objectifs de l'étude	p47
II.1	Objectifs principaux	p48
II. 2	Objectifs secondaires	p48

III-	Matériels et méthodes	p49
	III-1 Type de l'étude	p50
	III- 2 Population d'étude	p50
	A- Les critères d'éligibilité	p50
	B- Les critères de non éligibilité	p50
	III. 3 Méthodologie.....	p50
	III. 4 Analyse statistique	p54
IV-	Résultats	p57
	IV.1 Analyse descriptive	p58
	IV.1.1 Caractéristiques épidémiologiques.....	p58
	IV.1.2 Caractéristiques cliniques	p61
	IV.1.3 Caractéristiques radiologiques	p65
	IV.1.4 Caractéristiques histopathologiques et immunohistochimiques	p68
	IV.1.5 Caractéristiques thérapeutiques	p78
	IV.2. Analyse bi variée.....	p90
	IV.2.1 Survie globale	p90
	IV.2.2 Survie sans progression	p99
V-	Discussion	p112
	V.1 Aspects descriptifs	p113
	V.1.1 Aspects épidémiologiques	p113
	V.1.2 Aspects cliniques	p113

V.1.3 Aspects Radiologiques et diagnostiques	p115
V.1.4 Aspects histopathologiques et Immunohistochimiques	p115
V.1.5 Aspects thérapeutiques	p116
V.1.6 pronostic	p118
A. La survie globale	p118
B. La survie sans progression	p119
C. Les facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement	p120
VI- Conclusions et perspectives	p121
VI- 1 Conclusions	p122
VI-2 Perspectives :	p125
Références bibliographiques	p126
Annexes	p144
Liste des tableaux	p149
Liste des figures	p150
Glossaire	p155
Fiche d'observation médicale	p157
Résumé	p159
Mots clés	p162

Abréviations

1p :	bras court du chromosome 1
10p :	bras court du chromosome 10
10q :	bras long du chromosome 10
19q :	bras long du chromosome 19
aa :	acides aminés
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AFIP :	Armed Forces Institute of Pathology
ARN :	Acide Ribonucléique
bFGF :	basic fibroblast growth factor
cdk :	cycline dependant kinase
CDK4 :	complexe cycline D/CD4 kinase
CDKN2 :	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CGH :	hybridation génomique comparative
Cip1 :	cdk2 inhibiting protein
CTI :	cellules tumorales isolées
del :	délétion
DMTB1 :	deleted in malignant brain tumours 1
dNTP :	désoxynucléotide triphosphate
EGF :	Epidermal Growth Factor
EGFR :	Epidermal Growth Factor Receptor
Ext-Ab :	anticorps dirigé contre le domaine extracellulaire de l'EGFR
FAK :	Focal Adhesion Kinase
FDA :	Food and Drug Administration
FISH :	Fluorescent In Situ Hybridization
GEC INCC :	Groupe d'Etudes Cliniques de l'Institut National du Cancer du Canada
GFAP :	Glial Fibrillary Acidic Protein
HB-EGF :	heparin-binding EGF
HER :	Human Epithelial Receptor
HPRT :	hypoxanthine phosphoribosyl transferase
HSA :	Hôpital Sainte-Anne
HSV :	virus Herpes simplex
IDH1 :	isocitrate deshydrogenase 1
IDH2 :	isocitrate deshydrogenase 2
INA :	Alpha-interneuxine
Int-Ab :	anticorps dirigé contre le domaine intracellulaire de l'EGFR
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
kDa :	kiloDalton
LOH :	lost of heterozygoty
MAPK :	mitogen-activated protein kinase
MDM2 :	Mouse Double Minute 2
MGMT :	MethylGuanine MethylTransferase
MMAC1 :	Mutated in Multiple Advanced Cancers 1
MTIC :	5-(3-méthyl)-1-triazen-1-yl-imidazole-4-carboxamide
mTOR :	mammalian Target of Rapamycin
nb :	nombre
NFP :	protéine neurofilamentaire
ng :	nanogramme
OERTC :	Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer
OMS :	Organisation Mondial de la Santé
pb :	paires de bases

PCR :	Polymerase Chain Reaction
PCV :	procarbazine, CCNU® (lomustine), vincristine
PI3K :	phosphatidyl inositol kinase
PIP3 :	phosphoinositol triphosphate
PTEN :	Phosphatase and TENsin homolog on chromosome 10
Rb :	rétinoblastome
SNC :	système nerveux central
SrcR :	scavenger receptor cysteine-rich
TGF α :	transforming growth factor α
TT :	tissu tumoral
VEGF :	Vascular Epithelial Growth Factor
VEGFR :	Vascular Epithelial Growth Factor Receptor
WAF1 :	Wild Type p53-activated fragment

CHAPITRE I : REVUE GENERALE SUR LES GLIOMES DE HAUT GRADE III ET IV

I. Introduction et aperçu historique

Les tumeurs primitives du SNC représentent environ 2% de l'ensemble des cancers. Moins fréquentes que les tumeurs secondaires, elles ont une incidence globale de 18 cas pour 100000 habitants par an [1]. Elles constituent la troisième cause de décès pour le groupe de 15 à 34 ans et représentent 20% de tous les cancers chez l'enfant. Pour les adultes, les tumeurs primitives du SNC sont dans leur grande majorité (80%) des gliomes et méningiomes. Plus de la moitié sont des gliomes et 66% d'entre eux sont malins [1, 2]. Les gliomes constituent un ensemble hétérogène dans lequel chaque type tumoral correspond à l'une des cellules du tissu de soutien nerveux appelé glie. La glie se compose essentiellement d'astrocytes, d'oligodendrocytes et d'épendymocytes [Fig.1].

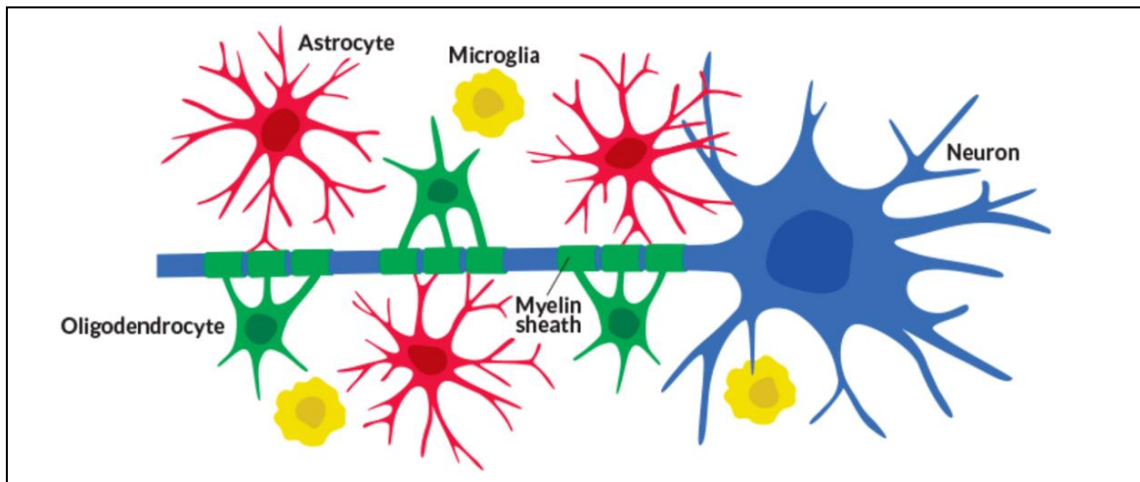


Fig.1 tissu nerveux [3]

Les gliomes regroupent principalement les astrocytomes et les oligodendrogliomes. Deux hypothèses oncogénétiques sont proposées :

- La transformation de cellules différenciées : dans ce cas, seules les cellules matures transformées auraient la capacité de se diviser et de donner naissance à une tumeur. Néanmoins, cette théorie n'explique pas l'existence de tumeurs mixtes.
- La transformation de cellules souches ou pro génitrices : ces cellules pluri ou multi potentes transformées pourraient être à l'origine de tumeurs formées de différents types cytologiques ; cette hypothèse des cellules souches cancéreuses est celle qui est actuellement privilégiée.

Au cours des dernières années, plusieurs théories se sont succédées et ont servi de point de départ pour les classifications histologiques [2].

La première description de la classification des tumeurs cérébrales est celle faite par Rudolph Virchow [3] qui, entre 1835 et 1846, après l'élaboration de la théorie cellulaire par Schleiden, et Schwann, décrivit la névroglie et lui rattacha la plupart des tumeurs cérébrales. Il isola les gliomes de l'ensemble des sarcomes cérébraux, décrivit les gliomes de l'épendymome et les psammomes, et jeta ainsi les bases d'une classification

anatomopathologique des tumeurs du système nerveux qui est restée presque inchangée pendant plus d'un demi-siècle.

Tooth [4] fut le premier, en 1912, à établir des corrélations entre les données histologiques et l'évolution clinique dans son étude des 500 tumeurs cérébrales opérées par les neurochirurgiens du National Hospital de Londres, entre 1902 et 1911.

La première classification histologique des tumeurs cérébrales fut établie par Bailey et Cushing en 1926 [5]. Elle était fondée sur le principe de l'histogénèse et la théorie des restes embryonnaires. Selon ce principe, le développement des tumeurs s'effectuerait à partir de cellules embryonnaires arrêtées à différents stades de développement et susceptibles de se différencier. Bailey et Cushing classèrent les gliomes en fonction de leur similarité avec les différents stades de différenciation au cours de l'embryogenèse et décrirèrent ainsi quatre types de gliomes astrocytaires (glioblastome, spongioblastome polaire, astroblastome et astrocytome fibrillaire ou protoplasmique), ainsi qu'un type d'oligodendrogliome.

En 1949, Kernohan *et al* [6] supposèrent que les gliomes se développaient à partir de cellules adultes susceptibles de se différencier et introduisirent la notion de « grading » histologique de malignité fondé sur la présence ou l'absence de critères d'anaplasie. L'absence de différence de survie dans le groupe constitué par les grades 1 et 2 aboutira au concept tenace de bas grade. Les mêmes constatations sont observées entre les grades 3 et les grades 4. Malgré le caractère obsolète de cette classification, le concept de bas grade et de haut grade sera conservé dans le langage médical. Il faut noter que les astrocytomes pilocytiques ne sont pas individualisés dans la classification de Kernohan.

En 1950, Ringertz [27] définit trois grades de malignité en s'appuyant sur l'idée que la transformation des astrocytomes, des oligodendrogliomes et des épéndymomes en glioblastomes passaient par des formes intermédiaires.

En 1979, la première classification OMS établit un premier consensus en associant des éléments de la classification de Bailey et Cushing à celle de Kernohan. La classification OMS a depuis subi plusieurs révisions (1993, 2000, 2007), mais n'a pas sensiblement évolué : le type tumoral est défini en fonction du type cytologique prédominant et le grade en fonction des critères d'anaplasie. Les principales modifications ont concerné le cadre nosologique des glioblastomes. Classé en 1976 dans le cadre nosologique des tumeurs mal différenciées et embryonnaires, les glioblastomes ont intégré en 1993 le groupe des tumeurs astrocytaires et en 2007, la notion de glioblastome à composante oligodendrogliale a été retenue.

La théorie actuelle selon laquelle les glioblastomes dériveraient de cellules souches neurales cancéreuses [8] représente en quelque sorte un retour à la théorie des restes embryonnaires et rend compte des difficultés nosologiques rencontrées. Des données récentes de la biologie et de la génétique moléculaire sont venues compléter cette classification histologique dans la version 2000, puis 2007 de l'OMS [29, 34]. Bien que cette classification soit internationalement reconnue, elle présente un défaut majeur de reproductibilité qui entrave considérablement l'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques.

Pour pallier ces problèmes, une autre classification a été proposée par Catherine Daumas-Duport, qui intègre les données de la clinique et de l'imagerie [25].

La croissance tumorale des gliomes se distingue de celle des autres tumeurs malignes. D'une part, une évolution métastatique est exceptionnelle, excepté dans le liquide céphalorachidien. D'autre part, l'extension tumorale se fait par infiltration du tissu cérébral par des cellules tumorales isolées. Cette infiltration induit une réaction du parenchyme cérébral qui présente une hyperplasie astrocytaire, appelée gliose cérébrale [29]. Les travaux de Catherine Daumas-Duport [30] ont montré qu'il y a deux types de tissu tumoral : le tissu tumoral solide (TT) composé uniquement de cellules tumorales et le tissu formé de cellules tumorales infiltrantes (CTI). Les gliomes infiltrants peuvent être composés uniquement de CTI, et la densité de cellules tumorales est alors variable dans la tumeur, ou bien être constitué de TT avec une composante associée de CTI. Lorsqu'une tumeur présente une composante de TT, il s'y associe une néo-angiogenèse qui n'existe pas dans le contingent de CTI [15]. Le microenvironnement des cellules tumorales, qui représente le stroma, est donc de nature différente dans les contingents de TT et de CTI.

Les glioblastomes sont toujours formés de TT et d'une composante de CTI. Les oligodendrogliomes, les astrocytomes ou les oligoastrocytomes peuvent aussi présenter une structure mixte, mais au moment du diagnostic clinique les deux tiers de ces tumeurs ne sont formées que de CTI. Les astrocytomes pilocytiques sont des tumeurs particulières qui ne sont constituées que de TT, sans composante de CTI associée. Ces données ont deux conséquences. D'une part, elles permettent de comprendre et d'intégrer les données de l'imagerie : - après injection de produit de contraste, la prise de contraste étant étroitement liée au degré d'édification vasculaire, la composante de TT se traduit sur le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) par une prise de contraste, - la composante de CTI ne prend pas le contraste mais, par l'intermédiaire de l'œdème qui lui est généralement associé, elle se traduit par une hypodensité au scanner et en IRM par un hyper signal en T2 et FLAIR (ou par un hypo signal en T1). D'autre part, la densité des cellules tumorales étant variable d'un type tumoral à l'autre, mais également au sein d'une même tumeur, l'interprétation des résultats de l'analyse moléculaire doit s'effectuer en fonction des données de l'examen histopathologique. C'est la confrontation histo-moléculaire, en 2016 en introduisant les nouvelles données de biologie moléculaire. Qui sera détaillée dans la partie des aspects histologique.

Quant au traitement il n'a pas eu beaucoup de développement, le traitement standard était une chirurgie suivie d'une radiothérapie, les études publiées sont très hétérogènes car les deux techniques ont connu un développement au fil des années, jusqu'à 2005 avec l'étude de phase III de Stupp et al [218] qui a permis l'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie post opératoire et qui est le standard du traitement des glioblastomes.

Mon travail concerne les gliomes de haut grade III et IV sur tous leurs aspects actuels épidémiologiques, cliniques, radiologiques, histopathologiques, thérapeutiques et pronostiques.

II. Données épidémiologiques

II.1. Epidémiologie descriptive

Ces dernières années des registres locaux à travers notre pays ont fait des estimations liées aux tumeurs cérébrales qui varient d'une région à une autre. Le registre des tumeurs d'Alger de l'Institut National de Santé Publique de 2015 a trouvé un taux de 3.8% de tous les cancers, le 7^{ème} cancer chez l'homme avec une fréquence relative de 3.8%, le 9^{ème} cancer chez la femme avec une fréquence relative de 2%. Au cours de l'année 2000, 5299 cas de cancers cérébraux primitifs et 3168 décès dus à des tumeurs primitives du système nerveux central ont été recensés en France. Les gliomes sont les tumeurs primitives les plus fréquentes du système nerveux central [5] de l'adulte et les secondes après les leucémies chez l'enfant. En fait, ils correspondent à plus de la moitié des tumeurs primitives du système nerveux central quel que soit l'âge. L'incidence des glioblastomes se situe entre 2,8 à 4,7 cas/an pour 100 000 habitants, et celle de l'ensemble des gliomes est de 5,1/100 000/an. L'incidence des gliomes est en augmentation régulière depuis plusieurs décennies. En fait, cette augmentation s'observe surtout chez les sujets les plus âgés et pourrait être liée au vieillissement de la population. Le tableau 1, donne des indications sur les taux d'incidence annuelle des principaux types histologiques. Les chiffres de prévalence sont rares et de. L'incidence est sous-évaluée car les registres généraux ont une information partielle ou inexistante à propos des tumeurs bénignes. Pour le (CBTRUS) 36.8% de fréquence relative pour l'année 2017. Les comparaisons sont difficiles et doivent rester prudentes car les périodes d'analyse et les moyens diagnostiques (radiologiques, histologiques, autopsiques, etc.) diffèrent.

	CBTRUS 2000-2004	GIRONDE 2000-2004	CBTRUS 2011-2015
Tumeurs neuroépithéliales	6.45	7.83	
Astrocytomes pilocytiques	0.34		
Astrocytomes grade 2 et 3	0.53	1.38	
Variantes d'astrocytomes	0.09		
Astrocytomes SAI	0.43		
Oligodendrogliome grade 2 et 3	0.59	0.20	
Gliomes mixtes	0.18	0.26	
Glioblastomes	3.09	4.96	14.7%
Gliomes Malins SAI	0.41		10.2%

Tableau 1 : les taux d'incidence annuelle des principaux types histologiques. [1]

La majorité des travaux descriptifs a identifié une augmentation de l'incidence annuelle des tumeurs cérébrales primitives dans les pays industrialisés. Les raisons essentielles sont le vieillissement de la population et l'amélioration de l'accès à l'imagerie. Il est particulièrement difficile d'effectuer des comparaisons d'un registre à un autre, possiblement à cause de variations géographiques de l'incidence ou du mode de codage. Au sein d'un même registre, les modifications successives survenues dans les outils de codage, qu'il s'agisse de la classification histologique de l'OMS ou de la classification internationale des maladies, obèrent ces comparaisons. L'incidence relativement faible des tumeurs cérébrales primitives limite, dans tous les cas, les effectifs [1].

II.2. Epidémiologie analytique

II.2.1. Facteurs de risques intrinsèques

Ethnies

D'après les données du registre américain les tumeurs neuro-épithéliales, ou des nerfs crâniens et spinaux ou encore de la moelle épinière auraient une incidence deux fois plus importante chez les blancs que chez les noirs. L'incidence des tumeurs cérébrales primitives est plus faible au Japon. [1,15]

Sexe

Les gliomes prédominent chez l'homme dans un rapport de 1,5 à 1,8/1 [1].

Syndromes de prédisposition génétique

Plusieurs maladies héréditaires (neurofibromatoses, maladie de Von Hippel-Lindau, syndrome de Turcot) donnent des tumeurs cérébrales mais n'expliquent que 5 % de l'ensemble.

En dehors des syndromes connus, la possibilité d'agrégations familiales de gliomes (5 % des familles) semble assez convaincante. La survenue dans une même famille de mélanomes et de tumeurs cérébrales a été retrouvée à plusieurs reprises.

Les causes intrinsèques ou extrinsèques n'en sont pas clairement identifiées. Le recueil systématique des antécédents familiaux de cancer devrait faciliter ces identifications [1,15]

Allergies et maladies auto-immunes

Un terrain atopique (asthme, eczéma, etc.) réduit de 30 % le risque de survenue d'un gliome [1-15] et une maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, etc.) de 30 à 50 %, celui d'un gliome.

Poids à la naissance

Comme pour d'autres cancers, un poids de naissance supérieur à 4 kg augmenterait, de 40%, le risque de survenue d'un gliome ou d'un médulloblastome chez l'enfant [1,15].

Polymorphisme génétique

Des travaux récents ont cherché à identifier un polymorphisme génétique dans différents systèmes (métabolisme des toxiques, systèmes de réparation de l'ADN, etc.).

Les résultats sont variables et attendent confirmation.

Parmi beaucoup de pistes intéressantes, un polymorphisme enzymatique particulier augmente le risque de survenue d'un méningiome et se majore avec une exposition professionnelle au plomb. Certains polymorphismes intéressant les régions codantes pour CDKN2B et RTEL1 constituent un facteur significatif du risque de survenue d'un gliome [15].

II.2.2. Facteurs de risques extrinsèques

Le seuil toxique et la durée d'exposition minimale sont très souvent inconnus. La survenue d'un événement et d'une exposition antérieure est analysée comparativement à un groupe témoin. Un pourcentage variable des sujets ne peut répondre et le questionnaire est rempli par des proches.

Cela induit un certain degré d'approximation lié aux inévitables biais qui surviennent en situation d'études dans les populations humaines.

Alimentation

L'ingestion de composés nitrosés présents dans l'alimentation, l'aspartame, la consommation de café ou encore d'alcool ne constituent pas un facteur de risque. En revanche, la consommation de carotènes et de certaines fibres alimentaires réduirait de 50 à 60 % le risque de survenue d'un gliome [1, 15].

Tabac

Le tabagisme est un facteur de risque beaucoup moins évident que dans d'autres cancers [1,15].

Infections

Certains virus peuvent donner des tumeurs. Plusieurs millions de personnes ont été contaminés par le simian virus-40 (retrouvé dans des tumeurs cérébrales) lors de campagnes vaccinales contre la poliomyélite. Fort heureusement, il n'y a pas, actuellement, d'augmentation démontrée du risque.

Des infections par des virus du type herpès ou des gripes récurrentes réduiraient de 30 à 40 % le risque. Les enfants nés en automne ou en hiver auraient un risque significativement plus élevé de développer une tumeur cérébrale.

Ceci constitue, pour les auteurs, un soutien indirect à l'hypothèse d'une infection survenue en cours de grossesse ou immédiatement après la naissance [1,15].

Médicaments

La prise régulière d'anti-inflammatoires non stéroïdiens réduit, d'environ 50 %, le risque de survenue d'un gliome [1].

En revanche, l'exposition, pendant la grossesse, à différentes classes de médicaments (antiépileptiques, « tranquillisants », diurétiques, analgésiques) n'a pas d'effet.

Le rôle potentiel d'une imprégnation hormonale normale ou artificielle a été étudié chez les patients atteints d'un gliome ou d'un méningiome. Cette hypothèse constituait à la fois une explication et un moyen thérapeutique potentiel.

Concernant les gliomes, si une contraception orale n'a pas d'influence, en revanche un traitement hormonal substitutif diminuerait le risque et un âge tardif des premières règles l'augmenterait [1].

Pesticides

En milieu rural, les types de cancers sont répartis différemment et, en particulier, les tumeurs cérébrales (excès de risque de l'ordre de 30 %). Le potentiel cancérogène d'un certain nombre de pesticides a été démontré. Aucune famille de produits n'est aujourd'hui mise en cause, mais le nombre d'études discriminant finement les expositions est réduit (il y a près de 1 000 molécules). Si les résultats sont actuellement contradictoires, le principe de précaution maximum devrait être appliqué [1].

Radiations électromagnétiques

L'exposition aux radiations ionisantes est un facteur de risque de survenue soutenu par le concept de tumeur radio-induites et par deux événements historiques. Celui de l'augmentation de l'incidence, dose-dépendante, des tumeurs cérébrales, surtout bénignes, dans la population civile ayant survécu aux irradiations d'Hiroshima et de Nagasaki. Et celui de la multiplication de risque de survenue d'un méningiome, d'un gliome, et d'un neurinome après irradiation des têtes du cuir chevelu, faites entre 1948 et 1960, chez environ 20 000 Israéliens, principalement des enfants [9].

Malgré quelques discordances, l'irradiation d'un adénome hypophysaire multiplie par 10 le risque (méningiome par 24,3, gliome par 7), et augmente dans le temps. Une irradiation cérébrale pour une leucémie ou une tumeur cérébrale chez l'enfant augmente très significativement, en fonction de la dose reçue, le risque (gliome par 7, méningiome par 10). Une chimiothérapie modifie le risque uniquement s'il existait un certain polymorphisme génique. Il n'y a pas de données chez les adultes pris en charge pour une leucémie aiguë, malgré le nombre élevé de tumeurs systémiques induites.

Si biologiquement, les faibles doses d'irradiation semblent avoir un pouvoir mutagène supérieur aux doses élevées, les données cliniques infirment cette hypothèse. En effet, les nouvelles techniques de radiothérapie diluent constamment la dose dans un plus grand volume et seuls quelques cas de tumeurs survenues au décours d'une radio chirurgie ont été rapportés [16, 17,18].

Pour d'autres cohortes de sujets, ayant reçu une irradiation pour le traitement d'une affection non tumorale, le risque n'était pas modifié.

Les irradiations faites à titre diagnostique (radiographies, scanner crânien, etc.) ou lors d'une exposition professionnelle ne modifient pas le risque. Seule la répétition des panoramiques dentaires le multiplierait par deux [1].

Champs électromagnétiques (CEM)

Présents dans nos milieux de vie depuis le développement de l'énergie électrique, les CEM génèrent des expositions nettement plus élevées aussi bien dans les circonstances professionnelles que dans les utilisations domestiques.

Dans ces situations, les études ont eu des résultats souvent contradictoires.

Les téléphones portables induisent, lors de leur utilisation, un CEM variable selon le type d'émetteur. Différents systèmes, opérant des fréquences variables ont été introduits successivement compliquant l'analyse dans un domaine ouvert à la polémique et à l'inquiétude.

Des études anciennes avaient trouvé que l'utilisation du système analogique Nordique Mobile Téléphone augmentait le risque. Avec ceux utilisés actuellement, la très grande majorité des études, effectuées dans différents pays (Amérique du Nord, Europe, Japon) a eu des résultats négatifs. Deux méta analyses (tenant compte du siège tumoral, du système utilisé et du temps d'utilisation) ont des résultats qui ne permettent pas d'incriminer l'utilisation des téléphones portables comme facteur de risque [1].

Cependant, les quelques résultats discordants publiés et les modifications considérables d'utilisation (durée) et d'utilisateurs (enfants) survenues au cours des dernières années, incitent à une certaine prudence.

III. Aspects pré thérapeutiques

III.1. Aspects cliniques

Les astrocytomes et les oligodendrogliomes anaplasiques (grade III), c'est dire les gliomes dits de haut grade, s'observent chez l'adulte d'âge moyen avec un pic de fréquence dans la cinquième décennie, alors que les glioblastomes surviennent chez l'adulte après l'âge de 50 ans avec un pic de fréquence dans la sixième décennie. La symptomatologie clinique neurologique peut être très variable, en fonction de la localisation et de la dynamique de la croissance tumorale. Les trois grands syndromes révélateurs d'un gliome sont par ordre décroissant : une épilepsie symptomatique, un déficit neurologique, au sens large du terme et une hypertension intracrânienne (HTIC). Il existe des corrélations entre la localisation, le grade histologique et les manifestations révélatrices de la maladie. La figure 2 résume les différents tableaux pouvant être rencontrés.

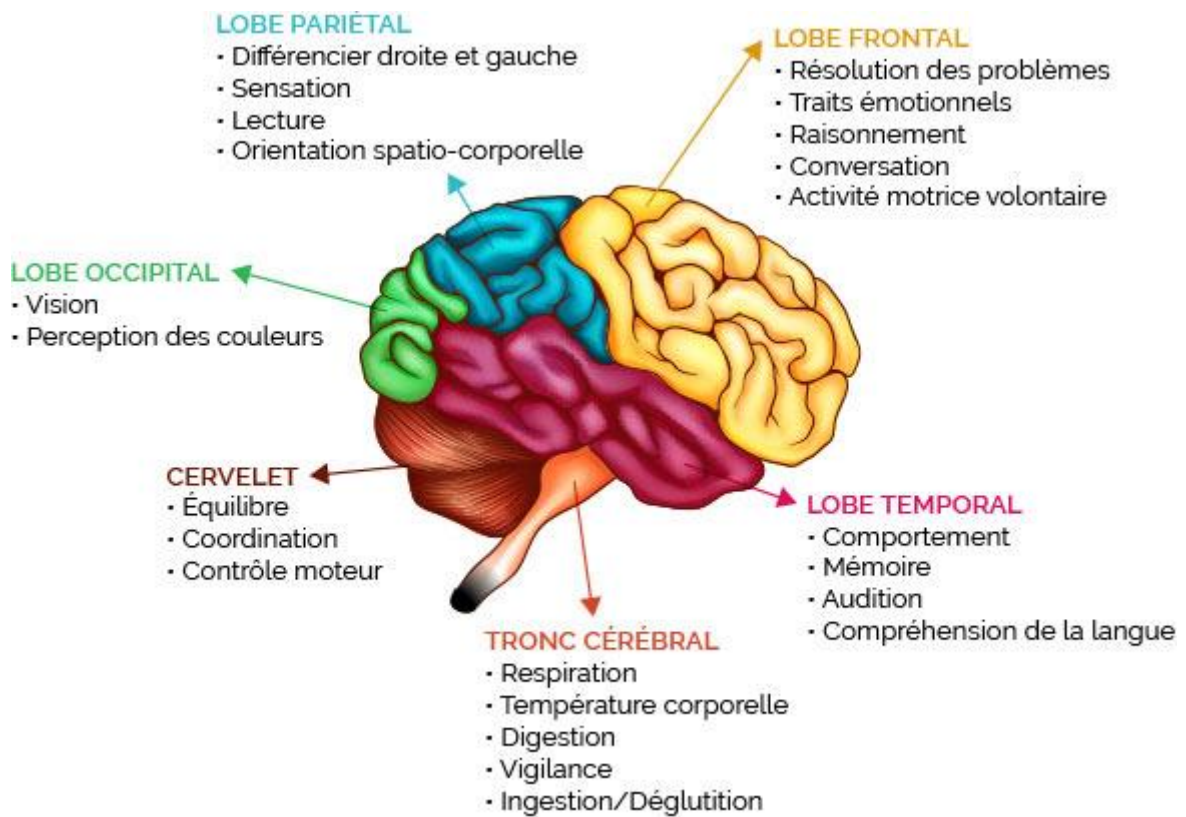
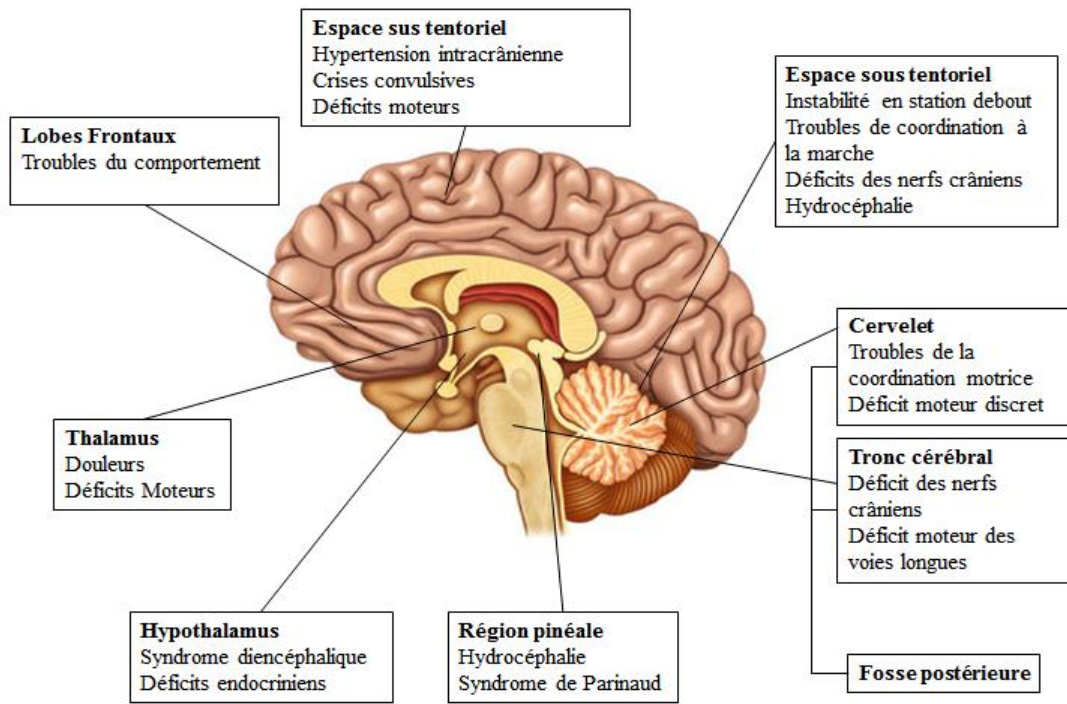


Figure 2: Signes cliniques des tumeurs cérébrales selon la topographie tumorale d'après Andon *et al*, 2005 [28]

III.2. Aspects neuroradiologiques

L'imagerie a comme premier objectif la détection la plus précoce du processus tumoral devant les premiers symptômes cliniques. Le deuxième objectif est de préciser la topographie de la lésion et d'établir la corrélation entre le tableau clinique et les données de l'imagerie. Le troisième objectif est de définir la nature tumorale de la lésion. Le quatrième objectif est d'apporter des informations topographiques, morphologiques, métaboliques et fonctionnelles utiles à la décision thérapeutique et à la surveillance du processus tumoral [20,32]

La scannographie reste souvent la première étape du diagnostic. Devant une première crise d'épilepsie, la sensibilité de la scannographie est de plus de 90% pour le dépistage d'une étiologie tumorale. La sensibilité diminue nettement en cas de processus expansif développé au niveau de la fosse postérieure [20].

L'IRM offre une sensibilité proche de 100% pour le dépistage des tumeurs cérébrales symptomatiques. La localisation hémisphérique correspond à la moitié des tumeurs cérébrales primitives. Les gliomes du tronc cérébral représentent 10 à 20% des tumeurs intracrâniennes primitives de l'enfant. Ils sont rares chez l'adulte 5 [21].

Radiologiquement, il est classique de distinguer les tumeurs gliales de grade II de l'OMS ou de grade A de l'HSA et celles de grade III ou IV de l'OMS ou de grade B de l'HSA en fonction de la présence ou non d'une prise de contraste. Par définition, les oligodendrogliomes de grade A selon la classification HSA ne prennent pas le contraste à l'inverse des tumeurs de grade B [20].

La localisation hémisphérique correspond à la moitié des tumeurs cérébrales primitives. Les gliomes infiltrants se localisent au niveau des lobes frontaux, temporaux et insulaires, avec parfois des tumeurs s'étendant dans ces trois lobes, et plus rarement au niveau des lobes pariétaux et occipitaux. Les gliomes multifocaux sont peu fréquents : 2 à 10% des gliomes [20,25] avec une augmentation au cours des récurrences. Il s'agit alors le plus souvent de tumeurs de haut grade.

Les gliomes du tronc cérébral représentent 10 à 20% des tumeurs intracrâniennes primitives de l'enfant. Ils sont rares chez l'adulte. Ils correspondent à des astrocytomes pilocytiques chez l'enfant et des astrocytomes fibrillaires, des oligodendrogliomes le plus souvent de haut grade et des glioblastomes chez l'adulte [20].

La tomодensitométrie :

La scannographie montre une lésion hypo dense et hétérogène aux contours irréguliers avec une prise de contraste hétérogène. La présence d'une prise de contraste annulaire et de nécrose matérialisée par une plage hypo dense, oriente vers un glioblastome . Des calcifications peuvent être identifiées (Figures 4) et sont classiquement évocatrices d'un oligodendrogliome. Un effet de masse marqué et une extension controlatérale sont souvent notés.

L'imagerie par résonance magnétique

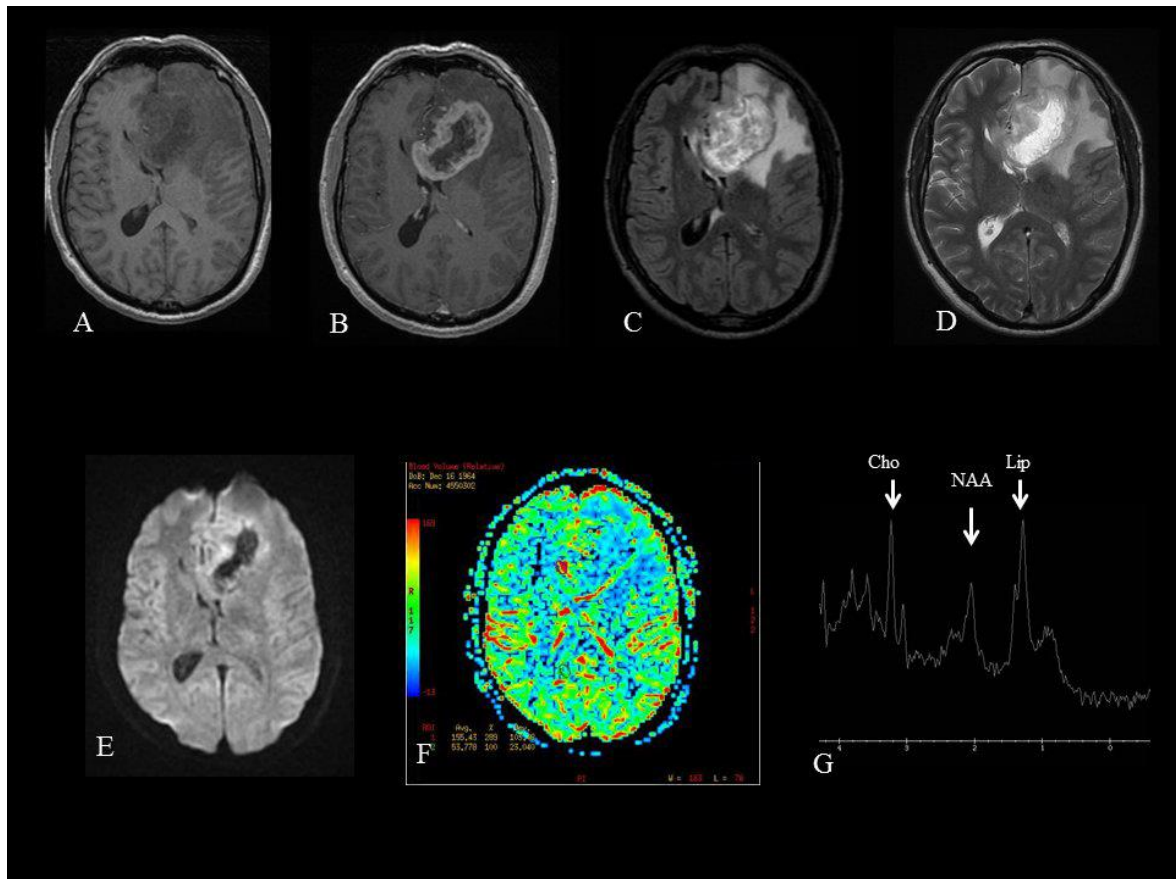


Fig.3 IRM cérébrale

Ces examens vont permettre de :

- localiser la tumeur et préciser ses rapports avec les structures anatomiques ;
- évaluer son étendue : unique, multifocal (au moins 2 foyers prenant le contraste indépendants, séparés d'au moins 1 cm), diffus avec envahissement d'au moins 3 lobes cérébraux contigus (gliomatose) ;
- préciser ses caractéristiques. Classiquement, un Glioblastome (GBM) possède les caractéristiques suivantes : hypo-iso signal T1, hyper signal T2/FLAIR, prise de contraste périphérique et hétérogène, nécrose centrale, éventuelles portions kystiques, œdème péri lésionnel. Les séquences de diffusion apportent un argument supplémentaire à l'encontre d'un abcès, avec une diminution de l'ADC (coefficient apparent de diffusion) car la nécrose centrale est pauci-cellulaire. La perfusion objective des foyers de néo-angiogénèse, le seuil du rCBV (volume sanguin cérébral relatif) retenu est > 2 . La spectroscopie ciblée sur la prise de contraste objective un pic de choline (renouvellement membranaire), un pic de lactates et de lipides (nécrose) et une diminution du N-Acétyl Aspartate (témoin de l'intégrité neuronale) par rapport au pic de créatine (pic de référence stable);
- apporter des arguments pour le diagnostic différentiel de toute lésion qui se rehausse après injection de produit de contraste : métastase, abcès, lymphome cérébral, radionécrose, lésion inflammatoire du SNC, foyers de contusion, ischémie ;

- faire le bilan d'éventuelles complications : hémorragie intratumorale, engagement cérébral, hydrocéphalie, méningite tumorale [2].

L'IRM met en évidence une lésion de signal hétérogène lié à la présence de foyers nécrotiques et de formations pseudo-kystiques, aux contours irréguliers. Elle est de signal hypointense en T1, hyperintense en T2 et en FLAIR, avec un oedème et un effet de masse marqué, parfois une extension controlatérale et un rehaussement hétérogène nodulaire et/ou annulaire après injection de produit de contraste (Figure 4). L'intensité de la prise de contraste est liée à la densité de la microvascularisation tumorale. Un signal hyperintense intermédiaire évoque radiologiquement un oedème périlésionnel. Il correspond en réalité à des zones de tumeur infiltrante sous forme de CTI [20].

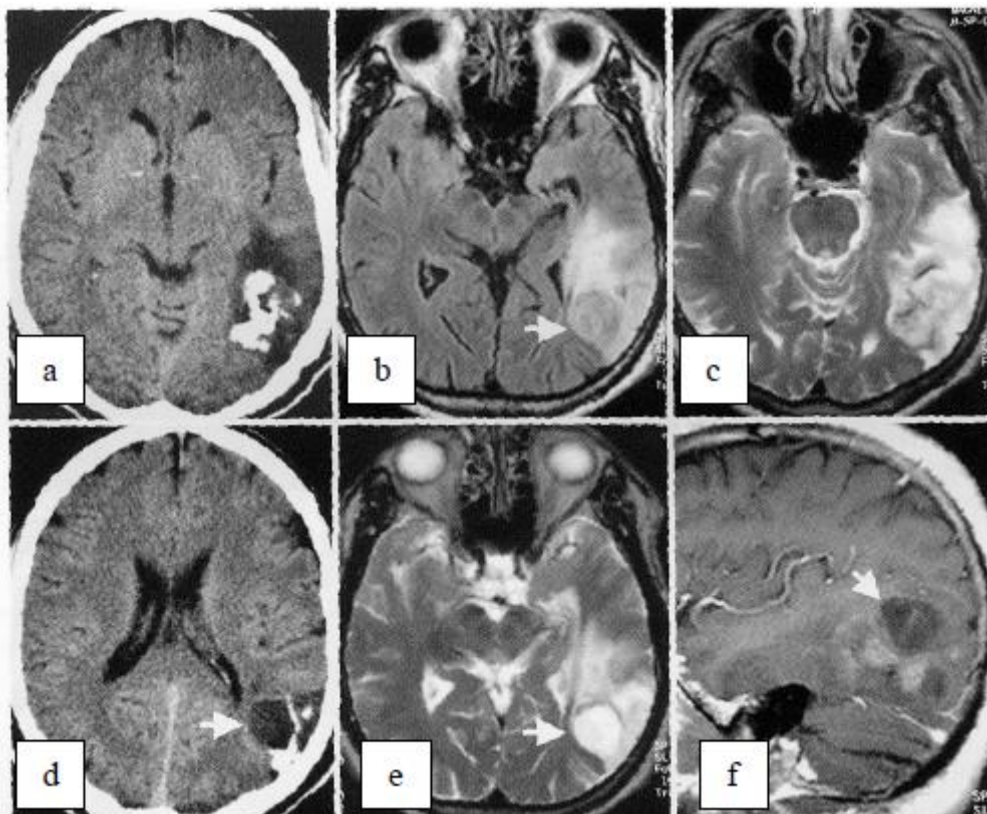


Figure 4 : Oligodendrogliome de grade B temporo-occipital gauche [21].

L'examen scannographique réalisé après injection de produit de contraste (a, d) montre une lésion temporale postérieure gauche (flèches) qui présente des composantes calcifiées spontanément hyperdenses et des composantes hypodenses. L'IRM en coupes axiales en FLAIR (c) et en T (b,e) et sagittale en T1 après injection de gadolinium (f) confirme le processus tumoral avec effet de masse sur le carrefour ventriculaire. Cette lésion présente un signal essentiellement hyperintense en FLAIR et T2 ; ce signal apparaît très hétérogène. Quelques rares foyers hypointenses sont identifiés en T2 et correspondent probablement aux calcifications [21].

L'imagerie prend ainsi une place importante dans la prise en charge des gliomes. Elle précise la localisation, la taille, la présence ou l'absence de nécrose et apporte des informations essentielles sur la vascularisation tumorale. La confrontation des données histopathologiques et radiologiques est une étape fondamentale du diagnostic des tumeurs cérébrales. Cette confrontation permet, entre autre, d'analyser la représentativité de prélèvements biopsiques soumis à l'examen microscopique ou bien de rechercher la

présence d'une néo vascularisation ou de nécrose qui n'aurait pas été intéressé par les prélèvements.

L'IRM est utilisée aussi pour la délimitation des volumes d'intérêt et des organes à risques en radiothérapie en la fusionnant avec les images du scanner dosimétrique.

III.3. Aspects histopathologiques et moléculaires

III.3.1 Classification OMS 2007 des gliomes

Schématiquement trois groupes de gliomes peuvent être distingués en fonction de la différenciation des cellules tumorales :

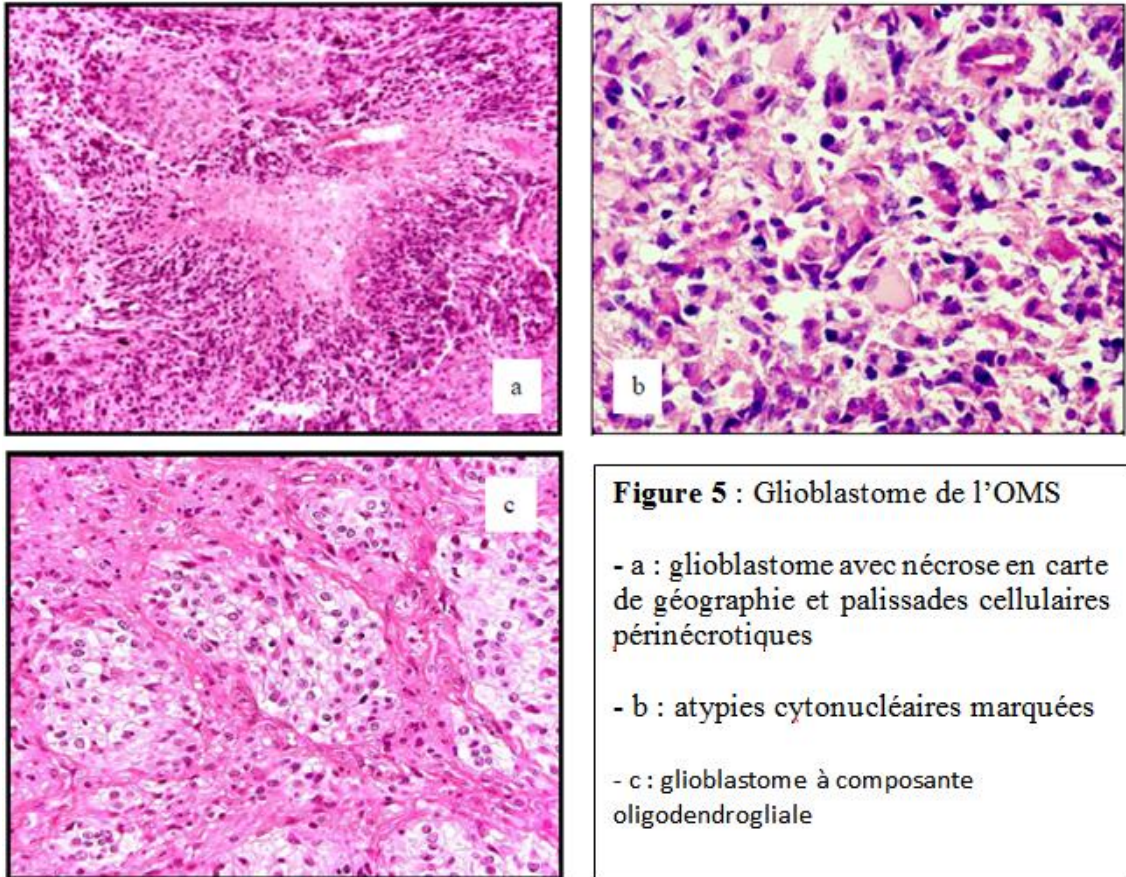
- Les astrocytomes présentant des caractéristiques morphologiques et immuno-histochimiques d'astrocytes,
- Les oligodendrogliomes, présentant celles des oligodendrocytes,
- Les tumeurs mixtes ou oligo-astrocytomes, ayant des caractéristiques des deux types cellulaires.

La classification OMS 2007 des gliomes [34] reconnaît sept types histologiques de gliomes astrocytaires subdivisés en différentes variantes histologiques. Elle définit également les oligodendrogliomes et les gliomes mixtes oligoastrocytaires qui peuvent être de grade II ou III.

Le grade des gliomes repose sur la présence de critères d'anaplasie : hyper-cellularité, polymorphisme cellulaire, atypies nucléaires, activité mitotique, mitoses atypiques, prolifération vasculaire et endothéliale, et nécrose. L'OMS définit le grade en fonction de la présence ou de l'absence de ces critères d'anaplasie pour chaque type histologique. Entre types histologiques différents, pour un même grade, les critères d'anaplasie sont variables.

L'astrocytome anaplasique de grade III se caractérise par une densité cellulaire nettement plus importante, des atypies nucléaires marquées et des mitoses. La présence de nécrose et d'une prolifération micro vasculaire caractérise les glioblastomes (grade IV) (Figure 5).

La nécrose tumorale est de type ischémique avec des palissades cellulaires péri nécrotiques (Figure 5a). Elle peut être très étendue. Dans sa version 2007 [34], l'OMS distingue les glioblastomes à petites cellules qui se caractérisent par un monomorphisme, une activité mitotique intense et une faible expression de la GFAP et les glioblastomes à composante oligodendrogliale (Figure 5c) qui comportent des territoires typiquement oligodendrogliaux.

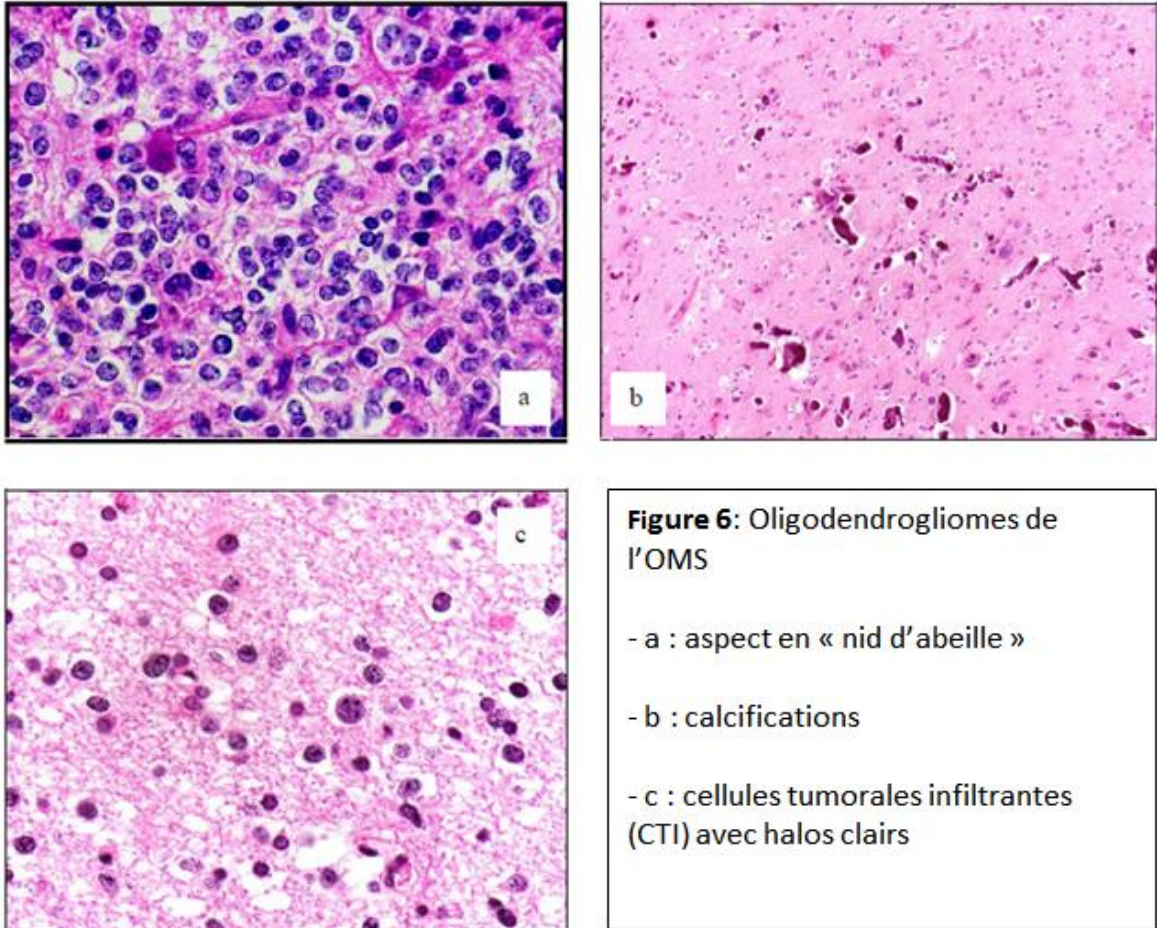


Les oligodendrogliomes

Les oligodendrogliomes (Figure 6) sont classés en grade II ou III. Ils sont composés de cellules arrondies à noyaux réguliers, avec des cytoplasmes clarifiés formant un aspect caractéristique dit en « nid d'abeille » (figure 6a). Ils comportent généralement des zones microkystiques, des calcifications (figure 6b) et leur vascularisation est représentée par un réseau dense de capillaires fins et ramifiés.

Les oligodendrogliomes de grade II ne sont composés que de CTI monomorphes dont la densité est faible (Figure 6c). Des atypies nucléaires et des mitoses occasionnelles peuvent être observées.

Les oligodendrogliomes anaplasiques de grade III se composent généralement de CTI et de TT. Les cellules tumorales conservent des caractères oligodendrogliaux mais peuvent montrer des variations morphologiques. Les oligodendrocytes gliofibrillaires ou minigémistocytiques sont fréquents. La vascularisation est caractéristique : elle se compose de petits capillaires ramifiés avec un aspect endocrinoïde. Les oligodendrogliomes de grade III peuvent présenter des zones de nécrose.



Les gliomes mixtes oligo-astrocytaires

Les auteurs de l'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) [38] soulignent que la plupart des astrocytomes et des oligodendrogliomes sont phénotypiquement mixtes ou hybrides par rapport à leur composition cytotogique. Les termes de gliomes mixtes et d'oligoastrocytomes sont utilisés pour définir des tumeurs avec tous les degrés de différenciation astrocytaire, oligodendrogliale ou bien lorsque les cellules ont une morphologie hybride oligoastrocytaire. Plus rarement des tumeurs peuvent être constituées de deux populations distinctes histologiquement et géographiquement présentant des caractères oligodendrogliaux ou astrocytaires.

III.3.2. Classification HSA des gliomes [32]

Cette classification résulte pour l'essentiel, de l'étude de biopsies étagées stéréotaxiques corrélées à l'imagerie [20]. Ces travaux ont permis de définir la structure spatiale des gliomes et de préciser leur mode de croissance. Elle intègre de plus les données cliniques et l'imagerie à l'histologie traditionnelle. Cette classification distingue ainsi quatre classes de gliomes : les oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade A, les oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade B, les glioblastomes et les tumeurs glioneuronales malignes [32]. Dans cette classification, l'aspect astrocytaire, fibrillaire ou protoplasmique est rattaché à la présence d'une gliose astrocytaire réactionnelle et/ou au stroma.

Critères histologiques, radiologiques et grades des oligodendrogliomes et des oligoastrocytomes

Dans les oligodendrogliomes purement infiltrants, le cytoplasme des cellules tumorales n'est habituellement pas visualisé par les colorations usuelles. Ces tumeurs ne peuvent donc être identifiées que par leurs caractéristiques nucléaires. Des étalements réalisés à partir de ce type de tumeurs permettent d'observer aisément que les cellules présentent un aspect de « noyau nu », typiquement rond, à limite nucléaire bien contrastée. La présence d'amas chromatiniens donne à cette population un aspect typique en « bouton de chemise » (Figure 6c). Ces cellules à petits noyaux sombres, sont associées en proportion variable à des éléments d'aspect moins caractéristiques, à noyaux clairs nucléolés plus volumineux. De ce fait, la population tumorale présente une nette anisonucléose. De plus, au niveau du cortex, un halo clair périnucléaire est parfois visible et les oligodendrocytes tumoraux tendent à former une satellitose périneuronale. L'intégration des données de l'imagerie facilite le diagnostic d'oligodendrogliome : seules les formes purement infiltrantes d'oligodendrogliomes ne prennent pas le contraste.

Les oligodendrogliomes de structure mixte solide et infiltrante [32] sont facilement identifiés grâce à la composante de TT qui prend un aspect typique de nid d'abeille et s'associe à une néovascularisation. En imagerie, ces tumeurs présentent un aspect hétérogène. La composante de TT se traduit par une prise de contraste d'intensité variable. L'évaluation du degré de malignité des oligodendrogliomes repose sur la présence ou l'absence de deux critères :

- hyperplasie des cellules endothéliales (ou microangiogenèse) sur l'analyse histopathologique
- prise de contraste à l'imagerie.

Deux grades de malignité sont ainsi définis :

- le grade A caractérisé par l'absence d'hyperplasie endothéliale et de prise de contraste
- le grade B qui comporte une hyperplasie endothéliale et/ou une prise de contraste.

L'identification d'une néo angiogenèse est l'élément clé de ce grading. Elle repose sur l'analyse des données radiologiques et histologiques.

Pour les oligoastrocytome [32], la composante oligodendrogliale est associée à une composante astrocytaire ne pouvant être interprétée avec certitude comme une gliose réactive. La composante astrocytaire est le plus souvent polymorphe. L'évaluation du degré de malignité de ces tumeurs s'effectue selon les mêmes critères que les oligodendrogliomes.

Le glioblastome

La définition du glioblastome dans la classification HSA [32] est plus restrictive que dans celle de l'OMS. Elle s'applique aux gliomes de haut grade dépourvus de différenciation oligodendrogliale évidente, présentant une structure mixte solide et infiltrante et une angiogénèse se traduisant par une prise de contraste en anneau sur l'imagerie cérébrale (scanner et/ou IRM).

Les tumeurs présentant une différenciation oligodendrogliale sont classées en oligodendrogliomes de grade B.

Pour les glioblastomes, la présence d'une différenciation astrocytaire (GFAP positive le plus souvent), même partielle est nécessaire au diagnostic, ainsi que la présence d'atypies cyto-nucléaires, de mitoses et de nécrose. Ces tumeurs fortement angiogéniques comportent toujours une riche vascularisation faite de gros vaisseaux souvent thrombosés ainsi que d'une prolifération micro vasculaire. La composante de CTI est toujours formée d'éléments indifférenciés GFAP négatifs.

Pronostic en fonction des diagnostics histopathologiques

Le type histologique et le grade (et de fait le caractère infiltrant ou non) constituent des facteurs essentiels du pronostic.

Dans la classification OMS, pour les gliomes infiltrants, la médiane de survie avant l'âge de 40 ans est de 31,7 mois alors qu'elle n'est que de 8,4 mois après l'âge de 60 ans. La survie varie également en fonction des diagnostics histopathologiques et des grades (Tableau 2) [5].

L'évolution fatale de ces tumeurs est le plus souvent due à des récives. Les astrocytomes diffus et anaplasiques se transforment fréquemment en glioblastomes.

Dans la classification HSA, pour les glioblastomes et les astrocytomes pilocytiques, la survie est comparable à celle observée dans la classification de l'OMS. Pour les autres types tumoraux, le grade A est associé à une survie globale de 11 ans et le grade B est associé à une survie globale de 3,5 ans

		âges lors du diagnostic	survie avec traitement	complications évolutives
Tumeurs astrocytaires	astrocytome pilocytique (grade I)	enfants, inférieur à 20 ans	supérieur à 15 ans	récidives
	astrocytome diffus (grade II)	adulte jeune, avec un pic de fréquence entre 30 et 40 ans	6 à 8 ans	progression en glioblastome après 4 à 5 ans d'évolution
	astrocytome anaplasique (grade III)	45 ans	2 à 3 ans	progression en glioblastome après 2 ans d'évolution
	glioblastomes (grade IV)	tout âge, avec un pic de fréquence entre 45 et 75 ans	inférieur à 1 an (20% à un an)	récidives
Tumeurs oligodendrogiales	oligodendrogliome diffus (grade II)	adulte, avec un pic de fréquence entre 40 et 45 ans	supérieur à 10 ans (51% à 10 ans)	récidives
	oligodendrogliome anaplasique (grade III)	adulte, avec un pic de fréquence entre 45 et 50 ans	2 à 3 ans	récidives
	oligoastrocytome diffus (grade II)	adulte, avec un pic de fréquence entre 35 et 45 ans	6,3 ans (58% à 5 ans et 32% à 10 ans)	récidives
	oligoastrocytomes anaplasique (grade III)	adulte, avec un pic de fréquence entre 50 et 60 ans	2,8 ans (36% à 5 ans et 9% à 10 ans)	récidives

Tableau 2 : Ages de diagnostic, survie et complications en fonctions des diagnostics histopathologiques selon la classification OMS [5]

III.3.3. Caractéristiques moléculaires et classification 2016

De nombreux travaux ont été menés au cours des deux dernières décades afin de caractériser les altérations génétiques présentes dans les gliomes et une première classification moléculaire de ces tumeurs a été proposée [42-111]. L'ensemble de ces travaux vise à associer des anomalies moléculaires avec le diagnostic histopathologique de l'OMS.

Les altérations géniques majeures rencontrées dans les gliomes activent certaines voies de transduction du signal ou entraînent une dérégulation du cycle cellulaire. Elles consistent essentiellement en la surexpression de facteurs de croissance, des mutations « gain de fonction » des récepteurs à activité tyrosine kinase et des mutations « perte de fonction » de gènes suppresseurs de tumeurs. Parmi ces altérations, celles qui concernent l'*EGFR* sont notables.

Dans les gliomes, les premières altérations génétiques clairement impliquées dans la tumorigenèse de ces tumeurs étaient l'amplification de l'oncogène *EGFR* et les pertes du chromosome 10. Des gènes suppresseurs de tumeurs (*p53*, *Rb*, *p16/CDKN2*, *PTEN/MMAC1*) et des oncogènes (*MDM2* et *CDK4*) ont été identifiés comme étant fréquemment altérés dans les gliomes [39-46]. La présence des différentes altérations et leurs conséquences, en particulier sur le cycle cellulaire et la transduction du signal, mais aussi sur les processus d'apoptose, d'angiogenèse et d'invasion tumorale, est aujourd'hui mieux comprise.

La confrontation des données moléculaires a révélé qu'au sein d'une même tumeur, ces altérations n'intervenaient pas de manière aléatoire mais s'associaient selon une certaine cohérence. Des travaux visant à combiner les paramètres histo-moléculaires ont permis d'émettre des hypothèses sur l'existence de « voies moléculaires de progression tumorale » spécifiques à certains sous-groupes de gliomes et sur la chronologie de survenue de certaines altérations dans la progression tumorale [39-46] (Figure 7). Ainsi, les mutations du gène *p53* codant pour la protéine p53 qui surviennent à un stade précoce semblent préférentiellement être associées aux tumeurs astrocytaires caractérisées par une évolution progressive vers la malignité (astrocytomes grade II, astrocytomes anaplasiques, glioblastomes dits secondaires)

Alors que l'amplification de l'*EGFR* paraît être associée aux glioblastomes *de novo*. D'autres altérations comme les délétions des chromosomes 1p et 19q sont en revanche fréquemment associées aux tumeurs d'origine oligodendrogiales [23-111].

Altération de la voie de p53

Le gène *p53* est situé en position 17p13.1. Il code pour une phosphoprotéine de 393 aa qui est présente en très petite quantité dans les cellules normales, mais en abondance dans les cellules transformées en culture ou dans les tumeurs humaines. Lors d'une agression cellulaire, la concentration et la demi-vie de p53 s'accroissent par une diminution de sa dégradation. Deux rôles particuliers sont dévolus à cette protéine : soit l'arrêt du cycle cellulaire entre la phase G1 et la phase S, soit la mort cellulaire par un phénomène d'apoptose [47,49].

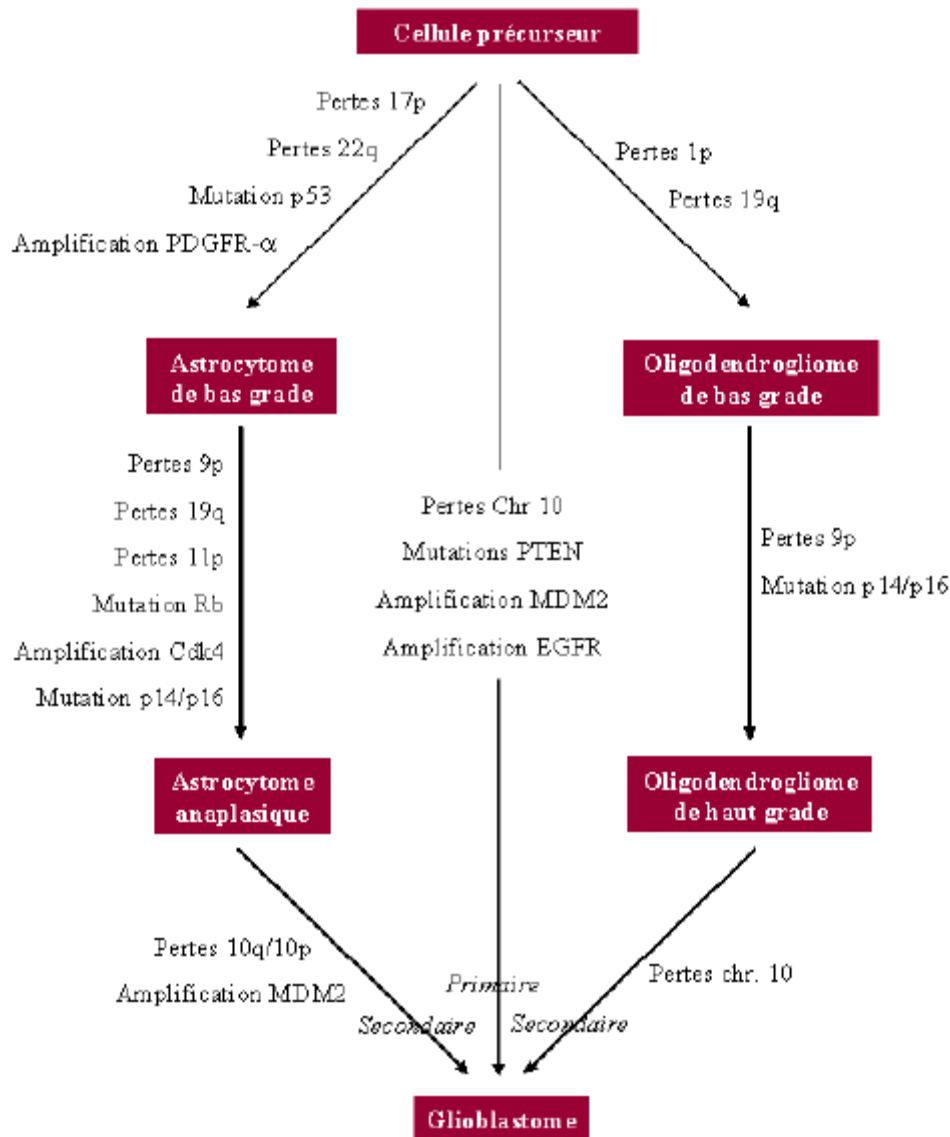


Figure 7 : Principales altérations génétiques associées aux glioblastomes primaire et secondaire. D'après Kleihues *et al* (1999) [46]; Ohgaki *et al* (2005) [42].

La protéine p53 se lie avec une séquence spécifique de l'ADN (c'est donc un facteur de transcription) aboutissant à une interaction avec le cycle cellulaire par l'intermédiaire d'un gène appelé WAF1 / Cip1 (*Wild Type p53-activated fragment /cdk2 inhibiting protein*). La cellule s'arrête avant la phase S et peut réparer d'éventuels dommages. Dans d'autres cellules, l'augmentation de la protéine p53 induite par l'irradiation provoque l'induction de l'apoptose.

Dans les glioblastomes, la voie de transduction du signal dépendante de p53 est altérée par des mutations du gène *p53* [31, 35, 36]. 90% des mutations du gène *p53* sont des mutations de type faux sens. Plus de 12 000 mutations dans 50 types de cancers différents ont été décrites. 90% se regroupent dans la région centrale du gène *p53* et correspondent souvent à la transition G:C-> A:T dans un dinucléotide CpG. Les mutations inactiveraient la fonction de régulateur négatif de la prolifération cellulaire [37]. Lorsque le gène p53 est muté, la dégradation de la protéine est diminuée, ce qui conduit à son accumulation pouvant être détectée en immunohistochimie.

La voie de p53 peut également être altérée à la suite d'une atteinte d'autres gènes qui codent pour des protéines impliquées dans le contrôle des niveaux cellulaires de p53,

Les mutations de *p53* sont moins fréquentes dans les glioblastomes primaires (environ 30%) alors que dans les glioblastomes secondaires, elles présentent une incidence supérieure à 65% [47,49].

Co délétion 1p et 19q

Certains travaux indiquent que les tumeurs à composante oligodendrogliale qui présentent une délétion 1p, plus précisément en 1p36.23 sur 150kb [49] et du bras long du chromosome 19 (19q13) sans amplification du gène de l'EGFR situé sur le chromosome 7 (7p12) bénéficieraient d'une survie prolongée [42-44, 55-56].

D'après certaines études, la perte combinée 1p et 19q est en fait due à une translocation déséquilibrée t(1;19)(q10;p10), qui conduit à la perte du matériel génétique concerné [53, 54]. Elle est retrouvée dans plus de 80% des oligodendrogliomes selon les séries. La Co-délétion, perte combinée de 1p et 19q et la mutation de p53, rare dans les oligodendrogliomes, seraient des altérations qui s'excluent mutuellement [5]. Si d'autres anomalies comme la délétion du gène suppresseur de tumeur p16/CDKN2A, la perte d'hétérozygotie du chromosome 10q et l'amplification de l'EGFR, isolées ou en association, ont été rapportées comme particulièrement fréquentes dans les oligodendrogliomes anaplasiques, elles s'excluent mutuellement avec les délétions 1p/19q.

Ces deux profils moléculaires ont un pronostic différent avec une évolution plus péjorative pour les tumeurs avec amplification de l'EGFR, une LOH de 10q et, probablement, une délétion sur le gène p16/CDKN2A que pour celles avec délétions 1p et 19q.

Inactivation du gène MGMT

Le gène *MGMT* (MethylGuanine MethylTransferase) est un gène de 299kb situé sur le chromosome 10 (10q26). Il code pour une protéine de 238 aa, O6-méthylguanine-DNAméthyltransférase. Cette enzyme est une clé dans la réparation des dégâts, léthaux, causés à l'ADN par les agents alkylants. En l'absence de cette enzyme, les cellules sont plus sensibles à ces traitements et notamment au témozolomide. La méthylation des îlots CpG situés dans le promoteur du gène *MGMT* induit une inhibition de la transcription et donc de la traduction du gène. Cette modification épigénétique s'observe dans 40 à 57% des glioblastomes [59,60, 108].

Jusqu'à présent, la méthylation de *MGMT* était reconnue pour être un marqueur prédictif de la réponse au traitement par le témozolomide. De récentes études [59-61] montrent que les patients porteurs d'une tumeur avec méthylation de ce gène et traités par témozolomide en association à une radiothérapie ou à un traitement par carmustine, ont une augmentation de la médiane de survie de 5 à 9 mois. Ceci indique qu'elle serait un marqueur de bon pronostic. De plus, Lechapt-Zalcman et al [225] montrent qu'une faible expression protéique de MGMT détectée par immunohistochimie serait également un marqueur de meilleur pronostic avec une augmentation de la médiane de survie de 15 à 27 mois chez des patients porteurs d'un glioblastome et traités carmustine et témozolomide.

Les résultats des études sont contradictoires des études plus récentes montre la non reproductibilité des résultats et il n'est pas d'usage courant actuellement [233].

Mutations d'IDH1 et IDH2

Le gène *IDH1* sur le bras long du chromosome 2, 2q32-qter code pour l'isocitrate déshydrogénase 1. Il s'agit d'une enzyme impliquée dans le cycle de Krebs. Cette enzyme est localisée dans le cytoplasme et dans les peroxysomes où elle représente la seule source de NADPH qui est un cofacteur impliqué dans la protection cellulaire contre les dommages liés au stress oxydatif [62]. Par conséquent, IDH1 agit en protégeant les cellules contre le stress oxydatif et en diminuant leur sensibilité à l'apoptose [62]. Le gène *IDH2* sur le bras long du chromosome 15, 15q26.1 code pour l'isocitrate déshydrogénase 2. Elle présente la même activité qu'IDH1.

Les mutations du gène *IDH1* et de *IDH2* [62-67] entraînent dans 90% des cas la substitution de l'arginine132 d'IDH1 et 172 d'IDH2 par une histidine. Ces mutations notées R132H pour IDH1 et R172H pour IDH2 ont pour conséquence une diminution de l'affinité d'IDH1 pour son substrat et l'inhibition de l'activité enzymatique d'IDH1. Les mutations du gène *IDH1* ont d'abord été décrites comme étant spécifiques des gliomes avant d'avoir été mise en évidence dans des leucémies myéloïdes chroniques [66] et semblent être liées au grade de la tumeur. Elles s'observent dans 59% à 88% des astrocytomes diffus de grade II, 50% à 78% des astrocytomes anaplasiques et 50% à 88% des glioblastomes secondaires.

Elles sont, en revanche rarement observées dans les astrocytomes pilocytiques de grade I (0% à 10%)[67] et dans les glioblastomes primaires (3% à 12%) [63, 65, 68-74]. Deux études récentes montrent que la présence de ces mutations est associée à une augmentation de la survie des patients atteints de gliomes de grade II, III et IV [70- 75]. La mutation d'*IDH1* ou *IDH2* est étroitement associée au profil moléculaire : elle est constante dans les gliomes avec codéletion 1p19q et pratiquement absente dans les gliomes avec amplification de l'EGFR

La mutation d'*IDH1* ou *IDH2* est un facteur majeur de bon pronostic, quel que soit le grade et ce indépendamment du profil moléculaire [56, 76].

Le mécanisme de tumorigénèse via ces mutations est encore peu connu. Tout traitement de radiothérapie ou chimiothérapie constitue pour la cellule un stress oxydatif. La protéine IDH1 protège la cellule contre le stress des traitements agressifs. IDH1 muté favorise la survie cellulaire et peut intervenir dans la réponse aux traitements.

Rôle de l'EGFR

L'amplification du gène s'observe dans 40 à 60% des glioblastomes selon les séries [83-85] et dans 15 à 20 % des oligodendrogliomes et des astrocytomes de grade III de l'OMS [86, 87]. Les tumeurs sur exprimant l'*EGFR* ont un mauvais pronostic [40, 89] et présentent une chimiorésistance au traitement utilisé PCV et/ou Témzolomide [51, 91, 101-103]. En revanche, il a été montré que des molécules visant à inhiber l'activité de l'EGFR seraient susceptibles d'améliorer la survie dans les tumeurs sur exprimant ce récepteur [91, 101, 102].

La figure 8 illustre les différents marqueurs utilisés actuellement pour le diagnostic moléculaire intégré.

IV- Traitements

La concertation pluridisciplinaire en dehors des cas d'urgence, est recommandée et toute stratégie thérapeutique doit être discutée par un comité pluridisciplinaire. Celui-ci réunit un chirurgien, un oncologue médical, un oncologue radiothérapeute, un pathologiste, un neuro radiologue et un médecin de soins palliatifs.

IV- 1 Prise en charge neurochirurgicale

La chirurgie a deux principaux objectifs : obtenir une confirmation histologique du processus tumoral et réaliser un geste curatif [112- 116].

Pour les gliomes de haut grade, l'exérèse chirurgicale est réalisée dans 75% des cas, avec un triple objectif : confirmer le diagnostic histologique, améliorer l'état fonctionnel (35% d'amélioration, 50% de stabilisation, 10 à 15% d'aggravation et 3% de mortalité chirurgicale) et augmenter la survie des patients.

La confirmation histologique étant indispensable à la mise en route d'un traitement anti tumoral (radiothérapie et/ou chimiothérapie), la chirurgie est le seul moyen d'obtenir des échantillons représentatifs de la tumeur. Dans les cas où l'exérèse chirurgicale n'est pas retenue par le comité pluridisciplinaire ou si la lésion est profonde, une biopsie diagnostique, en conditions stéréotaxiques ou non est alors réalisée

Pour guider le geste chirurgical, des aides techniques sont utilisées : IRM fonctionnelle préopératoire, bistouri à ultrasons, microscope opératoire, neuro navigation, cartographie peropératoire, échographie peropératoire.

IV- 2 Prise en charge en radiothérapie

Le principe de la radiothérapie repose sur l'utilisation de rayonnements ionisants tels que les rayons X. Ils provoquent l'ionisation des acides nucléiques, responsables de l'altération des chromosomes, ce qui perturbe les divisions cellulaires. [117-188]

A- Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

La scanographie dosimétrique et l'IRM d'aide à la délimitation doivent être effectuées dans un délai le plus court possible avant la première séance de radiothérapie.

La scanographie est systématique pour la réalisation de la dosimétrie. (**Fig. 9**) Les coupes sont effectuées tous les 1 à 3 mm Il est inutile de faire une injection de produit de contraste dans la majorité des cas. En revanche, cette injection doit être proposée en cas de contre-indication à l'IRM. À l'exception des patients porteurs d'un pacemaker, une IRM est obligatoire. Des renseignements sur le pacemaker doivent être obtenus car certains pacemakers sont IRM compatibles. L'IRM avant la radiothérapie peut être réalisée sans le système de contention. Les images (axiales, coronales, sagittales) doivent être adaptées aux nécessités et aux potentialités de recalage des systèmes de planification des traitements. Les déformations sont moindres avec une IRM 1,5 T [118]. Les séquences réalisées sont les suivantes : T1, T2 Flair et T1 avec injection de gadolinium et acquisition axiale des images. Afin d'optimiser le recalage et la fusion des images entre la scanographie et l'IRM sur les systèmes de planification des traitements, il est important de prévoir une séquence T1 tridimensionnelle avec injection du crâne entier (type neuronavigation spoiled gradient recalled echo [SPGR] ou CUBE), surtout en l'absence de prise de contraste, une séquence T2 Flair tridimensionnelle axiale sur le crâne entier est à envisager.

L'IRM préopératoire n'est pas systématiquement utilisée, mais son utilisation permet de préciser les contours en cas d'exérèse complète d'une lésion de petit volume. En effet, le lit opératoire peut être difficile à identifier en l'absence de prise de contraste et d'absence d'anomalie en séquence T2 Flair.

L'IRM postopératoire immédiate (dans les 24 à 48 heures après l'intervention), si elle est réalisée, permet d'évaluer le résidu tumoral, la présence d'un hématome. Elle ne se substitue pas à l'IRM réalisée pour la délimitation et la dosimétrie.



Fig. 9: Le déroulement d'une séance de simulation au scanner simulateur du service de Radiothérapie de Blida.

Recalage–fusion d'images

Il est systématique. Il peut être manuel, semi-automatique ou automatique. Dans tous les cas, un contrôle de la qualité du recalage doit être fait. Dans ce contexte, la délimitation du tronc cérébral, des cochlées et des conduits auditifs internes, à la fois sur la scanographie et sur l'IRM, est recommandée. Il faut vérifier que les structures délimitées sur l'IRM se projettent correctement sur les contours effectués sur la scanographie. Un contrôle de la projection de la faux du cerveau et des ventricules constitue un critère supplémentaire de vérification.

Position de traitement

Les patients sont installés en décubitus dorsal, alignés avec une cale sous le cou et la tête adaptée à la morphologie du patient, un coussin repose-genoux et les bras le long du corps. Une contention avec têtère mobile peut être utilisée pour des lésions temporales.

Les masques classiques « tête » ou « tête et cou » sont indiqués pour ce type d'irradiation.

B- Définition des organes à risque et contraintes de dose

La liste des organes à délimiter est indiquée dans le Tableau 3.

Zones subventriculaires

Il a été montré chez l'animal [117] que les gliomes pouvaient se développer à partir des cellules souches contenues dans les zones subventriculaires [6]. De fortes doses délivrées (supérieures à 59,4 Gy) dans ces zones permettraient un meilleur taux de contrôle tumoral en détruisant les cellules souches cancéreuses [117,118]. Adenberg et al. ont montré que si la tumeur était située à proximité de la zone subventriculaire, les résultats de survie étaient diminués [9]. Le bénéfice de cette attitude est controversé, d'autant plus que cette irradiation entraînerait une détérioration des fonctions cognitives chez les survivants à long terme. En dehors d'études, ces volumes ne peuvent être considérés comme des cibles spécifiques en pratique courante.

Hippocampes

Le système limbique joue un rôle majeur dans un certain nombre de fonctions, comprenant : la concentration, la planification, l'orientation visiospatiale, l'acquisition et la consolidation de la mémoire, qu'elle soit événementielle, complexe ou à long terme. Une partie importante des troubles cognitifs radio-induits est liée à l'irradiation des hippocampes. Lors de l'irradiation des métastases cérébrales, des données récentes semblent montrer que la protection des hippocampes permettrait d'améliorer significativement la probabilité de survie sans dégradation cognitive et sans compromettre le contrôle local [120,121]. Le bénéfice clinique lors de l'irradiation des gliomes reste discuté [122,123]

Radiothérapie des gliomes : organes à risque à délimiter.

Organes à risque	Examen pour la délimitation
Bandelettes optiques droite et gauches	IRM
Cerveau	IRM/scanographie fenêtre cérébrale
Chambre antérieure des yeux	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Chambre postérieure des yeux	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Chiasma optique	IRM
Cochlées droite et gauche	Scanographie fenêtre osseuse
Conduits auditifs internes droit et gauche	Scanographie fenêtre osseuse
Cristallins droit et gauche	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Hypophyse	IRM
Hippocampes droit et gauche	IRM, rajouter marge de 5 mm
Nerfs optiques droit et gauche	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Yeux droit et gauche	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Oreilles internes droite et gauche	Scanographie fenêtre osseuse
Parotide droite et gauche	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Rétine droite et gauche	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Tronc cérébral	Scanographie/IRM

Tableau 3 : organes à risque

C- Description du traitement par radiothérapie

La description du traitement des glioblastomes diffère selon l'âge des patients (sujets de moins de 70 ans ou sujets de plus de 70 ans) et selon l'état général des patients. Ces critères sont arbitraires et variables selon les publications (60, 65, ou 70 ans) [124–128]. Naturellement, l'âge physiologique du patient prime sur l'âge civil et une évaluation oncogériatrique peut être utile, bien que son intérêt pronostique ou prédictif n'ait pas été montré [129,20].

Sujets âgés de moins de 70 ans en bon état général (indice de performance selon l'Organisation mondiale de la santé [OMS] de 0, 1, 2 ou indice de Karnofsky de 70 à 100 %) Le traitement de référence après chirurgie (exérèse ou biopsie) est une radiothérapie de 60 Gy en 30 fractions et six semaines associée à une chimiothérapie concomitante de 75 mg/m², j1–42, et adjuvante (6 cycles de 150–200 mg/m², j1–5, débutant tous les 28 jours) de témozolomide selon le schéma de l'essai du National Cancer Institute of Canada (NCIC) et de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [220].

Sujets âgés de plus de 70 ans en bon état général (indice de Karnofsky de 50 à 100 %). Le traitement de référence après chirurgie (exérèse ou biopsie) est une radiothérapie [124,126,128,129] qui apporte un bénéfice par rapport à des soins de supports seuls. L'association de radio- thérapie et de témozolomide est une option [26,128]. L'étude de l'EORTC 26062-22061 et du NCIC évaluant la radiothérapie cérébrale hypofractionnée (40,5 Gy/15 fractions) avec ou sans témozolomide chez les patients âgés de 65 ans ou plus a été récemment clôturée. L'analyse des résultats précisera la place de l'association. La chimiothérapie est administrée pendant les trois semaines de la radiothérapie hypofractionnée. Le témozolomide seul serait aussi une option en cas de méthylation de la méthyle guanine méthyle transférase [117]. Cependant, le statut de la méthyle guanine méthyle transférase n'est pas utilisé en routine en raison des difficultés de standardisation des tests biologiques [233].

D- Dose totale et fractionnement

Sujets âgés de moins de 70 ans en bon état général (indice de performance selon l'OMS de 0, 1, 2 ou indice de Karnofsky de 70 à 100 %), La dose totale recommandée, déterminée à partir de trois essais randomisés, délivrée au point de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy, sur six semaines [126,134–136].

E- Délimitation des volumes cibles

L'irradiation des glioblastomes est classiquement focalisée au volume cible [38,39]. Plusieurs règles de délimitation ont été proposées. Les résultats sont globalement similaires et les rechutes des glioblastomes se situent majoritairement au niveau de zone de prise de contraste en IRM et dans les 2 cm alentour [40–43]. Aucune recommandation tranchée ne peut être établie à propos de la délimitation du volume cible [144].

Sujets âgés de moins de 70 ans en bon état général (indice de performance selon l'OMS de 0, 1, 2 ou indice de Karnofsky de 70 à 100 %)

Il existe plusieurs grandes écoles pour la définition du volume cible [142- 146].

Schéma européen (EORTC). Ce schéma propose un volume unique à la dose de 60 Gy définit de la façon suivante [220] :

Volume tumoral macroscopique : prise de contraste sur l'IRM avant la biopsie ou la cavité opératoire (dont les berges pourraient être considérées comme un volume cible anatomoclinique en l'absence de prise de contraste) et prise de contraste résiduelle sur l'IRM postopératoire en séquence T1 avec injection de gadolinium ;

Volume cible anatomoclinique : marge de 20 à 30 mm autour du volume tumoral macroscopique, adaptée aux barrières anatomiques (telles que l'os, la tente du cervelet, la faux du cerveau), sans modification pour inclure l'hypersignal Flair tumoral. Toutefois, une attention sera portée aux voies d'extension anatomique (corps calleux avec passage vers l'hémisphère controlatéral, pédoncules cérébraux vers le tronc cérébral) ;

Volume cible prévisionnel : 3 à 5 mm autour du volume cible anatomoclinique (60 Gy).

Schéma français. Le schéma français de l'Anocef propose un volume unique à la dose de 60 Gy définit de la façon suivante :

Volume tumoral macroscopique : sa définition est identique à celle de l'EORTC. Volume cible anatomoclinique avec gadolinium : marge de 10 mm autour du volume tumoral macroscopique avec les mêmes réserves que l'EORTC ;

Volume cible anatomoclinique Flair : totalité de l'hyper signal T2 Flair ;

Volume cible anatomoclinique : volume cible anatomoclinique avec gadolinium et volume cible anatomoclinique Flair ;

Volume cible prévisionnel : 3 à 5 mm autour du volume cible anatomoclinique (60 Gy).

Schéma américain (RTOG). Le schéma américain du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) propose un premier volume à 46 Gy suivi d'un complément de dose de 14 Gy (étude du RTOG 0825) [219]:

GTV1 : anomalies T2 ou Flair incluant la cavité opératoire et la prise de contraste résiduelle ;

CTV1 : marge de 20 mm autour du GTV1 ;

PTV1 : 3 à 5 mm autour du CTV1 (46 Gy) ;

En l'absence d'œdème, le PTV1 est défini par la prise de contraste avec une marge de 25 mm ;

GTV2 : prise de contraste ou cavité opératoire et prise de contraste résiduelle en IRM ;

CTV2 : marge de 20 mm autour du GTV2 ;

PTV2 : 3 à 5 mm autour du CTV2 (60 Gy).

Schéma du MD Anderson Cancer Center. L'équipe du MD Anderson Cancer Center propose le schéma suivant [42] :

Volume tumoral macroscopique : prise de contraste sur l'IRM postopératoire en séquence T1 avec injection de gadolinium ;

Volume cible anatomoclinique : marge de 20 mm autour du volume tumoral macroscopique ;

Volume cible prévisionnel: 5 mm autour du volume cible anatomoclinique (60 Gy).

F- Technique de référence

La technique de référence est la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle [13]. La dose est prescrite au point de l'ICRU. En ce qui concerne la balistique et l'appareillage : au moins trois faisceaux, coplanaires ou non, délivrant des photons X d'énergie de 4 à 25 MV (accélérateur linéaire). Des collimateurs multilames et des filtres sont utilisés pour s'adapter aux courbures du crâne et aux éventuelles variations de densité (**Fig. 10**)

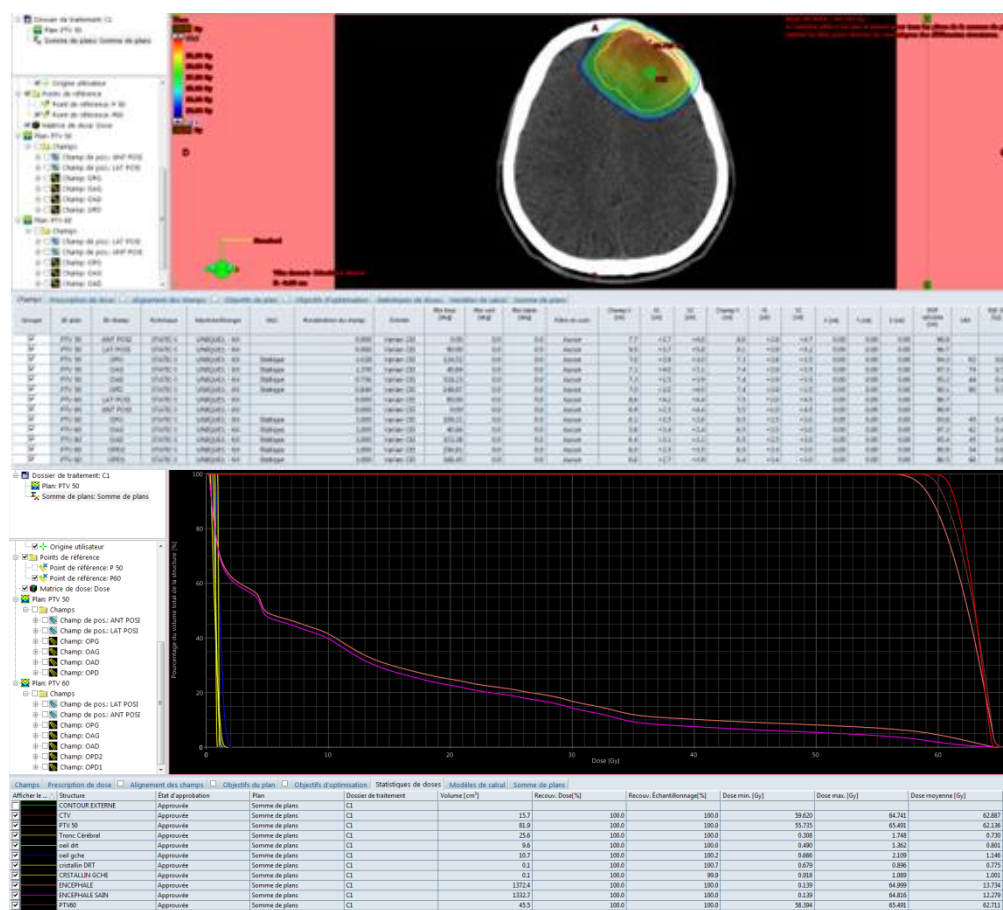


Fig.10 : Dosimétrie d'une tumeur frontale gauche opérée



Fig.11: Le déroulement d'une séance de traitement par radiothérapie avec la vérification par imagerie portale dans le service de radiothérapie de Blida

G- Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une option afin de mieux protéger les organes à risque [148,149]. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est à l'étude pour évaluer la possibilité d'augmenter la dose au sein de la tumeur (hypofractionnement, boost concomitant) avec ou sans utilisation d'imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de positons [TEP], IRM multimodalités) pour améliorer le taux de contrôle local [174].

H- Indications de la radiothérapie

Oligodendrogliomes Co délétés 1p19q et mutés IDH1

Le traitement de référence après chirurgie (exérèse ou biopsie) est une radiothérapie et une chimiothérapie de type procarbazine-CCNU-vincristine (PCV), délivrée soit avant, soit après la radiothérapie [219, 220].

Oligo-astrocytomes et astrocytomes IDH non mutés

Le traitement de référence après chirurgie (exérèse ou biopsie) est une radiothérapie exclusive [65,67]. La place d'une chimiothérapie associée reste à définir. L'essai de l'EORTC 26053- 26054 CATNON [239] pour les gliomes anaplasiques non codélétés 1p19q comporte quatre bras de traitement : radiothérapie seule contre radiothérapie et témozolomide concomitant contre radiothérapie, puis témozolomide contre radiothérapie et témozolomide concomitant, puis témozolomide. Cet essai est en faveur de la radiothérapie suivie de témozolomide.

Le glioblastome : le standard du traitement depuis 2005 est le Protocole Stupp.

IV-3 Traitements par Chimiothérapie

La chimiothérapie correspond à l'utilisation de molécules chimiques ayant un effet sur les cellules engagées dans le cycle cellulaire. Elle est administrée oralement ou par injection. Elle peut être utilisée seule, en combinaison avec d'autres drogues ou en association avec la radiothérapie et la chirurgie.

Jusqu'à ces dernières années, le choix des drogues pour le traitement des gliomes était limité aux molécules capables de franchir la barrière hémato-encéphalique. Les protocoles incluaient alors généralement un agent de la famille des nitrosourées telle que la carmustine (BCNU®) ou la lomustine (CCNU®). La barrière hémato-encéphalique qui constitue un obstacle pour de nombreuses drogues peut être contournée par différents moyens : le mannitol qui interrompt la barrière transitoirement, ou le placement d'éponges biodégradables imprégnées de carmustine dans la cavité tumorale.

Les drogues de chimiothérapie les plus couramment utilisées sont :

- des agents alkylants (ou assimilés) de l'ADN : la procarbazine, le témozolomide, des nitrosourées tels que la carmustine, le fotémustine et la lomustine, des composés platinés tels que le cisplatine et le carboplatine. Ils créent une liaison covalente entre eux-mêmes et un ou plusieurs groupements carboxyle de l'ADN. La séparation des deux brins d'ADN lors de la division cellulaire et alors impossible. La transcription est alors bloquée.
- des anti-métabolites : ils inhibent la synthèse des acides nucléiques, étape nécessaire à la multiplication cellulaire. Ils regroupent 2 sous-classes : les inhibiteurs d'enzymes (méthotrexate) et les médicaments leurent.
- des alcaloïdes : ils agissent quant à eux au niveau des fuseaux de micro-tubules.

Le cocktail PCV (Procarbazine, CCNU, Vincristine) [219,220] a longtemps été considéré comme le traitement le plus efficace en neuro-oncologie. Il est généralement basé sur un cycle de 6 semaines avec la Procarbazine administrée entre les jours 8 et 21 à raison de 60

mg/m²/jour, le CCNU à 110 mg/m² le premier jour et la vincristine en injection intraveineuse de 1,4 mg/m² les jours 14 et 29. Au maximum, souvent pour des raisons de toxicité, un patient bénéficie de 6 cycles de PCV. Une étude menée conjointement par l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (OERTC) et le Groupe d'Etudes Cliniques de l'Institut National du Cancer du Canada (GEC INCC), a démontré que l'agent méthylant témozolomide (Témodal®), administré pendant et après la radiothérapie prolongeait la survie des patients de manière significative comparativement à la radiothérapie seule [218]. La survie médiane est augmentée de 2,5 mois dans le groupe expérimental. Ces essais de phase III mettent en évidence la première utilisation efficace de la chimiothérapie dans le traitement du glioblastome. À la suite de cette étude, la FDA (Food and Drug Administration) et l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Produits Médicinaux ont approuvé en 2005 le témozolomide pour son utilisation dans le glioblastome, en administration concomitante à la radiothérapie. Le témozolomide est un dérivé de la dacarbazine. Il est converti spontanément au pH physiologique en un métabolite actif, le 5-(3-méthyl)-1-triazén-1-yl-imidazole-4-carboxamide (MTIC). Cette molécule est administrée par voie orale et présente une excellente pénétration dans le tissu cérébral et le liquide cébrospinal. La conversion spontanée du témozolomide en MTIC produit un composé capable de méthyler l'ADN. La formation de O6-méthylguanine est responsable de mésappariements des bases au sein de l'ADN, et en cas de déficience du système cellulaire de réparation des mésappariements, entraîne l'apoptose de la cellule concernée. La chimiothérapie systémique peut être également associée à une chimiothérapie locale. Une étude de phase III concernant l'implantation d'éponges imprégnées de carmustine (Gliadel®) directement dans le lit de la tumeur lors de la résection chirurgicale a montré un bénéfice de survie chez les patients traités comparativement aux patients implantés avec un placebo [225].

Pour les glioblastomes, la chimiothérapie standard correspond à six cures mensuelles de témozolomide en association concomitante à la radiothérapie ou seules. Pour les patients atteints d'un gliome accessible à une résection optimale, elle peut être associée à une chimiothérapie locale : implantation de Gliadel® (carmustine) à la primochirurgie. En cas de contre-indication au témozolomide, il est possible d'utiliser le BCNU®.

Pour les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes de grade III, en absence de standard, en adjuvant à la radiothérapie, il est possible d'utiliser du témozolomide.

Lors de rechute, la chimiothérapie peut être locale (Gliadel® si réintervention chirurgicale) ou systémique. La chimiothérapie systémique dépendra du type tumoral : témozolomide ou BCNU® ou carboplatine ou carboplatine –étoposide pour les glioblastomes et les astrocytomes anaplasiques, témozolomide ou BCNU® ou PCV pour les oligoastrocytomes et les oligodendrogliomes anaplasiques. L'abstention thérapeutique et/ou les soins palliatifs pourront également être discutés.

IV-4 Traitements médicaux

Ils sont utilisés en fonction des besoins au moment du diagnostic à la phase de soins palliatifs. De façon systématique, seront associés des traitements anti-épileptiques, des traitements préventifs des infections opportunistes et des traitements préventifs ou curatifs de la maladie thromboembolique. En fonction des symptômes cliniques seront proposés des traitements anti-œdémateux, des traitements préventifs des complications gastriques, des traitements antalgiques ou des traitements par des facteurs de croissance hématopoïétiques.

IV-5 Les traitements expérimentaux

Outre une meilleure utilisation des moyens thérapeutiques existants, les progrès de la biologie ont permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Cependant, malgré des résultats expérimentaux encourageants, les traitements se sont révélés relativement décevants chez l'homme. Les nombreuses stratégies de traitement non concluantes sont malheureusement des illustrations du problème de l'adéquation des modèles expérimentaux à la pathologie humaine.

A- La chimiothérapie intra-artérielle ou intra-tumorale

Le franchissement de la barrière hémato-encéphalique par les drogues de chimiothérapie reste la principale limitation pour le traitement des tumeurs cérébrales. L'administration locale des molécules de chimiothérapie via une angiographie cérébrale sélective pourrait permettre d'augmenter la concentration de ces produits dans la tumeur et ainsi limiter la toxicité systémique. Plusieurs études de phase I et II portant sur la chimiothérapie intra-artérielle de vincristine ou de dérivés du platine ont montré un certain bénéfice [21]. Cependant, la communauté des neuro-oncologues attend une étude de phase III définitive démontrant le bénéfice de ce mode d'administration face à la chimiothérapie intraveineuse classique. La combinaison avec d'autres drogues est en cours d'étude [189-215].

B- La thérapie moléculaire

L'ensemble des altérations génétiques identifiées dans le glioblastome a conduit les chercheurs à mettre en place des approches thérapeutiques innovantes [240-243] qui ont atteint le stade des essais cliniques. La thérapie moléculaire englobe ainsi des traitements plus ciblés en fonction des nombreux sous-types génétiques de glioblastome pouvant être définis.

Les inhibiteurs de l'EGFR

Les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'EGFR sont les traitements les plus avancés pour le traitement du glioblastome. Administrés par voie orale, ces composés bloquent l'activité tyrosine kinase du récepteur et donc sa phosphorylation, inhibant ainsi la cascade de signalisation et les effets cellulaires qui en résultent. Les agents les plus avancés dans leur développement clinique sont le gefitinib (Iressa®) et l'erlotinib (Tarceva®) [201]. Ces inhibiteurs sont particulièrement intéressants pour le traitement du glioblastome, puisque leur faible poids moléculaire leur permet de franchir la barrière hémato-encéphalique. Le gefitinib et l'erlotinib ont été approuvés pour le traitement du cancer du poumon métastatique non à petites cellules après l'échec de la chimiothérapie de première intention. Les nombreux essais cliniques de phase I et II menés pour leur utilisation dans le traitement du glioblastome ont montré que ces deux molécules présentaient une activité encourageante, accompagnée d'un profil de toxicité raisonnable en monothérapie ou en combinaison avec le témozolomide [197-198].

Des anticorps monoclonaux sont également à l'étude de manière à inhiber spécifiquement la fixation des ligands à l'EGFR [197]. Les anticorps monoclonaux anti-EGFR les plus utilisés sont le cetuximab et le panitumumab. Tous les deux sont des anticorps dirigés contre le domaine extracellulaire de la forme inactive c'est à dire sans ligand. Ils agissent par compétition irréversible avec le ligand [198].

Les inhibiteurs de l'angiogenèse

La croissance et le maintien du glioblastome dépendent d'un apport sanguin adéquat. La formation de nouveaux vaisseaux sanguins est coordonnée par l'interaction complexe de plusieurs facteurs angiogéniques incluant le VEGF (*Vascular Epithelial Growth Factor*), le bFGF, et le PDGF [201]. Le ciblage des facteurs ou des voies impliqués dans l'angiogenèse représente donc une approche potentielle pour le traitement de ces tumeurs. Le VEGF étant l'un des facteurs majeurs responsable de l'initiation de l'angiogenèse, plusieurs molécules ont été développées de façon à inhiber le récepteur au VEGF (121). Des études récentes utilisant la thalidomide en monothérapie du fait de ses effets anti53 angiogéniques, ont montré une activité antitumorale modérée chez des patients atteints de glioblastome récidivant [201]. Néanmoins, la combinaison de thalidomide à d'autres molécules de chimiothérapie semble être plus efficace [201]. Un rapport préliminaire suggère l'activité antitumorale du bevacizumab (Avastin®), un anticorps humanisé monoclonal anti-VEGF, en combinaison avec l'irinotécan pour le traitement des glioblastomes récidivants [201, 213]. L'imatinib mésylate, un inhibiteur du récepteur au PDGF, a démontré une bonne activité antitumorale dans plusieurs études de phase II en combinaison avec l'hydroxyurée [119].

Autres cibles moléculaires

Plusieurs molécules ont été développées dans le but d'inactiver certaines voies de signalisation jouant un rôle dans la croissance des gliomes et également dans la capacité de migration des cellules tumorales dans le parenchyme cérébral. L'objectif est de restaurer la sensibilité des cellules tumorales aux différentes drogues proapoptotiques pour lesquelles elles sont souvent résistantes. Parmi ces molécules, la rapamycine cible la voie PI3K/Akt, les inhibiteurs de farnesyltransférase bloquent la voie des protéines RAS. Certains inhibiteurs de la protéine kinase C sont également à l'étude [200].

Thérapies cellulaires, toxines et immunothérapie

Plusieurs essais de phase I ont montré que l'administration de cellules dendritiques activées par des ARNs, des peptides ou des lysats tumoraux, était capable d'induire une réponse immunitaire antitumorale dans les gliomes [242,243]. Les toxines ont également été étudiées pour leur potentiel antitumoral. Un conjugué de la toxine diphtérique couplé à la transferrine a montré une activité dans des essais de phase I et II sans induire de toxicité sévère. La toxine diphtérique fusionnée à l'IL-13 ou à l'EGF a induit la régression complète de glioblastomes implantés chez la souris nude [129]. Des études de phase I ont montré la sécurité et l'efficacité antitumorale chez certains patients de la fusion de l'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa* avec le TGF α ou l'IL-4 [210, 212].

C- La thérapie génique

De nombreux gènes candidats, vecteurs et combinaisons ont été étudiés dans le cadre de la thérapie génique appliquée au glioblastome. Si les effets antitumoraux obtenus sur les modèles animaux ont été encourageants, l'efficacité sur les patients s'est révélée relativement décevante. L'optimisation des systèmes de délivrance des gènes et les récents résultats obtenus ont permis de renouveler l'intérêt de ce type de thérapie. Les tumeurs gliales en général, présentent des caractéristiques originales qui rendent leur traitement difficile mais qui expliquent également que les glioblastomes aient été parmi les premières

tumeurs à bénéficier de ce traitement expérimental [132]. En effet, ces tumeurs sont généralement focales et possèdent un faible pouvoir métastatique, ce qui les rend plus faciles à cibler localement. Se développant dans un tissu à renouvellement très lent, les tumeurs gliales permettent d'obtenir une certaine spécificité des traitements dépendant du cycle cellulaire. Enfin, le cerveau constituant un environnement immunologique privilégié du fait du faible nombre de cellules immunitaires présentes, il permet une meilleure biodisponibilité des produits de thérapie génique. Les rétrovirus ont été les premiers vecteurs viraux utilisés au cours des essais de thérapie génique visant le traitement des gliomes de haut-grade. Puis, diverses stratégies se sont développées avec l'utilisation des adénovirus, du virus Herpès simplex (HSV), des rétrovirus ou du virus de la maladie de Newcastle. Outre le système HSV-tk/GCV, les vecteurs viraux ont été largement utilisés pour la délivrance de gènes immunomodulateurs. Le virus HSV a été utilisé pour délivrer les interleukines IL-4, IL-10 et IL-12 dans des études précliniques montrant une augmentation de la survie chez les souris implantées avec des tumeurs et traitées par IL-4 et IL-12 [133]. Les mêmes effets ont été obtenus avec des vecteurs adénoviraux transduisant IL-12 et TNF α [134]. Différents vecteurs ont également été construits afin de cibler les molécules de régulation du cycle cellulaire. Ainsi, l'adénovirus ONYX-015, un virus oncolytique, a été utilisé dans une étude de phase I pour sa capacité à se répliquer spécifiquement dans les cellules présentant une altération de la voie p53. L'adénovirus Ad5-s24, quant à lui, ciblait spécifiquement les cellules présentant une altération dans la voie Rb [243].

Malgré tous ces efforts les résultats restent modestes.

Les résultats de notre étude seront comparés à quatre essais de phase III qui ont changé les conduites à tenir thérapeutiques durant les dix dernières années et qui sont les suivants :

- 1- **L'essai de Stupp et all**, Chimiothérapie par témozolomide concomitante et adjuvante à la Radiothérapie ; un essai de phase III randomisé multi centrique international publié en 2005 dans The New England Journal of Medicine (NEJM) qui a inclut entre les années 2000 et 2002 ; 573 patients avec un glioblastome de 85 institution de 15 pays et qui a randomisé 286 patients qui ont reçu le traitement standard de l'époque la radiothérapie seule après une chirurgie ou une biopsie et 287 patients qui ont reçu une chimiothérapie à base de témozolomide en concomitant et en adjuvant de la radiothérapie. L'abréviation **Stupp 2005** est utilisée pour la comparaison.
- 2- **L'essai de Cairncross et all**, Essai de phase III d'une chimiothérapie plus une radiothérapie comparée à une radiothérapie seule dans les oligodendrogliomes anaplasique purs et mixtes du groupe Radiation Therapy Oncology Group **RTOG** ; c'est un essai de phase III randomisé multicentrique international publié en 2006 dans Journal of Clinical Oncology (JCO) qui a inclut entre les années 1994 et 2002 289 patients avec un oligodendrogliome ou un oligoastrocytome anaplasique de 76 institutions de 12 pays et qui randomisé 147 patients qui ont reçu une chimiothérapie à base de PCV suivi de radiothérapie comparés à 142 patients qui ont reçu la radiothérapie seule. L'abréviation **RTOG 2006** est utilisée pour la comparaison.
- 3- **L'essai de Van den Bent et all 2006**, Procarbazine, Lomustine et Vincristine Adjuvant, Améliore la survie sans progression mais pas la Survie Globale chez les patients avec Oligodendrogliomes et Oligoastrocytomes anaplasiques nouvellement diagnostiqués: un Essai randomisé de phase III de l'Organisation ;

European Organisation for Research and Treatment of Cancer **EORTC**. Publié en 2006 dans le JCO.

Cet essai est européen il a le même schéma que le précédent mais la chimiothérapie a été administrée en adjuvant de la radiothérapie, il a inclus 368 patients entre 1996 et 2002, et a randomisé 185 patient pour la chimiothérapie en adjuvant de la radiothérapie et 183 patients qui ont reçu la radiothérapie seule. L'abréviation **EORTC 2006** est utilisée pour la comparaison.

- 4- **L'essai de Van den Bent et all 2017**, Résultats préliminaires de l'essai **CATNON** (étude EORTC 26053-22054) du traitement avec témozolomide concomitant et adjuvant pour le gliome anaplasique non co-déléte 1p / 19q: une étude intergroupe de phase III , randomisée, en ouvert publié en 2017 dans le Lancet, c'est un essai de phase III randomisé multicentrique international de 137 institutions de 12 pays entre l'Europe, l'Australie, et l'Amérique du nord. C'est un essai à quatre bras comparatifs, qui a inclus entre 2007 et 2015 ; 745 patients dont 187 dans le bras radiothérapie seule, 185 patients dans le bras témozolomide concomitant avec radiothérapie, 185 patients dans le bras radiothérapie et témozolomide adjuvant et 188 patients dans le bras radiothérapie plus témozolomide concomitant et adjuvant. L'abréviation **CATNON 2017** est utilisée pour la comparaison.

CHAPITRE II : PARTIE PRATIQUE

I- Justification de l'étude

Les gliomes de haut grade représentent la tumeur primitive cérébrale la plus fréquente, ils ont une incidence de 8-10/100 000/an, ils représentent 2% de tous les cancers dans les pays industrialisés. Ces dernières années des registres locaux à travers notre pays ont fait des estimations liées aux tumeurs cérébrales qui varient d'une région à une autre. L'enquête de l'Institut National de Santé Publique de 2002 a trouvé un taux de 3.4% de tous les cancers chez l'homme; ce taux sera corrigé quand on aura réalisé la création d'un registre national du cancer. Leur morbidité et leur mortalité font qu'ils posent un réel problème de santé publique.

Poser le diagnostic de gliome de haut grade envisage d'emblée une lésion au pronostic spontané fatal à court ou à moyen termes.

Les gliomes de haut grade constituent un groupe de tumeurs partageant à la fois de grandes caractéristiques communes et un grand polymorphisme d'oncogénèse, d'oncobiologie, de pronostic et de réponse thérapeutique. Ils se divisent en deux groupes : les gliomes de grade III et les gliomes de grade IV.

- Les gliomes anaplasiques ou tumeurs gliales de grade III, selon la classification OMS 2007 sont définis par leur type cellulaire, ils se déclinent en : astrocytomes, oligodendrogliomes ou oligo-astrocytomes anaplasiques, surviennent en moyenne chez l'adulte autour de 45 ans.

- Les glioblastomes ou gliomes de grade IV, leur incidence est très faible chez l'enfant, augmente de manière linéaire jusqu'à 75 ans pour diminuer ensuite. Les glioblastomes prédominent chez l'homme dans un rapport de 1.5 à 1.8/1 selon les études.

Les symptômes et la présentation clinique des gliomes sont extrêmement variables et dépendent essentiellement de la localisation des lésions et des fonctions assurées par les zones cérébrales touchées.

Les techniques d'imagerie modernes sont le moyen le plus efficace pour confirmer un diagnostic de suspicion. La résonance magnétique nucléaire (IRM) est la technique de choix, Les techniques IRM modernes avec séquences de perfusion et de diffusion, ainsi que la spectroscopie, peuvent être très utiles, en particulier au cours de l'évolution, lorsqu'il s'agit de faire la distinction entre des modifications post-thérapeutiques et une récurrence tumorale. La suspicion d'un gliome requiert dans tous les cas une confirmation histologique.

Le diagnostic anatomopathologique est un élément clé dans la prise en charge des gliomes. Il repose sur l'analyse d'un fragment représentatif. Il doit permettre de préciser le type et le grade du gliome selon la classification de l'OMS 2007. L'histologie permet non seulement d'établir une classification et une détermination du stade tumoral, mais également une caractérisation moléculaire de la tumeur. Dans les tumeurs opérables, le diagnostic histologique sera posé après la résection tumorale, tandis que dans les tumeurs non résécables, une biopsie sera pratiquée.

De nombreux progrès ont été réalisés récemment dans le domaine de la biologie des gliomes. Une classification moléculaire des gliomes a vu le jour.

Les marqueurs moléculaires validés d'intérêt diagnostique et pronostique dans les gliomes de l'adulte sont :

- **les gènes IDH** (iso citrate déshydrogénase) c'est des proto oncogènes, leurs mutations sont très fréquentes dans les gliomes II, III et le glioblastome secondaire. La présence d'une mutation dans les gènes IDH est un facteur de bon pronostic dans les gliomes de grade II, III et IV.

- **les mutations de TP53** sont l'apanage des astrocytomes de grade II et III et les glioblastomes secondaires.

- **La Co délétion 1p 19q** caractérise les oligodendrogliomes; la perte combinée du 1p 19q constitue une véritable signature moléculaire de ce sous type histologique. le groupe des oligodendrogliomes avec Co délétion 1p19q constituent un groupe biologiquement distinct et d'évolution plus favorable avec une médiane de survie de deux ans.
- **L'amplification du récepteur à l'EGFR** (localisé sur le chromosome 7) est fréquente dans les glioblastomes de novo, elle est exceptionnelle dans les gliomes avec Co délétion 1p 19q. Elle peut se révéler péjorative dans certaines populations de patients.

Vu les éléments suivants :

- La présence d'une mutation dans les gènes IDH est un facteur de bon pronostic
- La détection d'une Co délétion du gène 1p 19q ; un facteur de réponse à une chimiothérapie et de bon pronostic.
- L'amplification du récepteur à l'EGFR est péjorative dans un nombre de populations ;

Une question se pose ; y'a-t-il une possibilité d'établir des sous-groupes thérapeutiques et pronostiques ?

Selon ces nouvelles données plusieurs hypothèses s'imposent :

On établit :

- Deux grands sous-groupes thérapeutiques des gliomes de haut grade :

Groupe1 : Le glioblastome, l'astrocytome anaplasique, l'oligoastrocytome anaplasique,

Groupe2 : l'oligodendrogliome avec Co délétion du gène 1p 19q.

- Des groupes pronostiques : avec ;

Une mutation IDH, de bon pronostic

Une Co délétion 1p 19q, de bon pronostic

Une amplification EGFR ; de mauvais pronostic.

Ces facteurs pronostiques sont à prouver à côté de ceux liés au patient qui sont déjà confirmés par de nombreuses études et qui sont :

L'Age. C'est un facteur pronostic majeur, La limite est variable, elle est placée à 70 ans.

Performance statut ou Indice de Karnofsky ; Un état général altéré est un facteur de mauvais pronostic.

L'étendue de l'exérèse chirurgicale est un facteur pronostique indépendant

II- Objectifs de l'étude

II.1 Objectifs principaux

- 1- Faire le point sur l'état actuel de la prise en charge des gliomes de haut grade (III et IV) ; sur le plan :
 - épidémiologique
 - clinique
 - radiologique
 - histopathologique
 - thérapeutique

- 2- Par le biais d'un traitement par radiothérapie et chimiothérapie déterminer la faisabilité, la tolérance et les résultats post thérapeutique en termes de médiane de survie et de survie sans progression.

- 3- la détermination des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement.

II. 2 Objectif secondaire

- 1- déterminer la toxicité due aux traitements.

III- Matériels et méthodes

III. 1 Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale.

III. 2 Population d'étude

Entre juillet 2015 et juin 2017. 3804 patients au total, dont 225 tumeur cérébrale qui présente 5.9% et parmi ces dernières 50 gliomes de haut grade éligibles à l'étude; soit 22.22% ; sont recrutés dans le service de radiothérapie oncologie de l'EHS en lutte contre le cancer de Blida

Les critères d'éligibilité :

Gliomes de haut grade prouvés histologiquement.

Age supérieur ou égal à 18 ans et inférieur ou égal à 70 ans

Indice de karnofsky supérieur ou égal à 70%

Une fonction rénale, hématologique et hépatique adéquate.

Les critères de non éligibilité :

Indice de karnofsky inférieur à 70%

Patient présentant un autre cancer

Gliomes de haut grade secondaire (survenu suite à la transformation d'un Grade 2 déjà connu)

III. 3 : Méthodologie

Un examen clinique est effectué comportant :

1- un interrogatoire recherchant des antécédents pathologiques.

2-l'évaluation de l'état général (indice de karnofsky).

3-un examen neurologique.

4-un examen clinique général.

Avec un dossier clinique qui contient au minimum :

Une IRM pré- opératoire ou à défaut une tomodensitométrie.

Un protocole opératoire.

Un compte rendu anatomo pathologique.

Les examens à demander sont :

Une IRM d'évaluation quand le patient est opéré.

Un bilan biologique à savoir : Une NFS complète, Un bilan rénal, Un bilan hépatique.

Concernant la stratification sur des groupes pronostiques et thérapeutiques prévue initialement à l'avant-projet ; la méthodologie a été adaptée après la parution de la classification 2016 des tumeurs cérébrales et les modifications de celle des gliomes de haut grade, des groupes pronostiques ont été établis, écartant la méthylation de MGMT qui est un facteur non reproductible, et qui est utile juste pour le groupe avec un âge supérieur à 70 ans [233]. De nouvelles techniques sont utilisées en immunohistochimie pour prédire le profil de la Co délétion 1p19q en utilisant des anticorps spécifiques ; tel que la mutation d'ATRX (alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked) Gène impliqué dans l'instabilité des télomères [93], associée toujours à la mutation IDH [93-102], le profil astrocytaire est associé fortement à la mutation P53 [47] et la mutation ATRX est exclusive avec la Co délétion 1p19q [93]; l'Internexine alpha INA est un neurofilament de classe IV de 66kDa, impliqué dans la morphogénèse neuronale. Sa découverte en tant que marqueur immunohistochimique prédictif de la Codélétion 1p19q [244]; de ce fait la réalisation des différent anticorps en immunohistochimie est ajustée au cas par cas par le pathologiste et le compte rendu anatomopathologique donne directement un diagnostic immunohistomoléculaire intégré.

L'étude immunohistochimique a été réalisée pour 30 patients, incluant les éléments suivants laissés à l'évaluation du pathologiste au cas par cas ; à savoir :

GFAP, Olig2, Ki67, IDH1R132, ATRX, INA, P53, EGFR

Par l'équipe du service d'anatomopathologie du CHU de Blida, pour 23 patients opérés au service de neurochirurgie de Blida avec des photos de trois cas illustrés et légendés.

Par l'équipe d'anatomopathologie de Douera pour 6 patients opérés au service de Neurochirurgie de Cherchell

Un patient avait déjà une étude immunohistochimique faite en France.

Pour les 20 patients restants nous n'avons pas pu réaliser une étude immunohistochimique complète, pour quelque uns ça été réalisé la GFAP, Olig2, Ki 67 car opérés dans différents services de neurochirurgie, où l'étude histologique est réalisée par d'autres services d'anatomopathologie et nous n'avons pas pu récupérer les Blocs pour la relecture et le complément de l'étude immuno histo chimique.

Sur le plan thérapeutique :

Un protocole de chimio radiothérapie concomitante est proposé au patients, suivi de six cycles de chimiothérapie par le témozolomide.

Chimio radiothérapie concomitante

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/ m²/jour, week-end compris pendant toute la durée de la radiothérapie .Un traitement antiémétique par sétron peut être proposé, au moins au début de la radio chimiothérapie, avec un relais secondaire par le métoclopramide ou la dompéridone pour éviter une constipation opiniâtre ou la survenue de céphalées liée au sétron.

Les recommandations pour le Témodal®, était d'associer systématiquement le Bactrim® et le setron® ; dans notre étude nous avons utilisé le Témoside® un produit générique le seul disponible en Algérie, donc pas besoin d'associer le Bactrim® et la prescription de l'anti émétique était faite après un test thérapeutique, si le patient présente des nausées ou vomissements nous associons le Setrême® 8 mg.

Une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine pendant la radio chimiothérapie. Un bilan biologique est demandé à base d'une NFS et un bilan rénal

La radiothérapie est débutée au mieux dans un délai de 4 à 6 semaines après le geste chirurgical sous réserve que la cicatrisation du scalp soit obtenue, et suivant les conditions du service.

Préparation du traitement

Contention thermoformée. Un masque thermoformé 3 point est utilisé pour tous les patients.

Scanner de dosimétrie sans injection de produit de contraste.

Une fusion d'image par IRM est réalisée à chaque fois que c'est possible, nous avons utilisés les CD IRM pré opératoires, et les IRM d'évaluations demandés en consultation de Radiothérapie.

Pour quelques patients nous avons rencontrés un problème de compatibilité de versions des logiciels entre l'imagerie diagnostique et notre Système Eclipse.

Technique de radiothérapie

Contourage des volumes cibles et des organes sains (organes à risque : OAR) sur recalage d'images TDM-IRM quand fusion réalisée, et sur scanner dosimétrique quand Fusion non réalisée.

Volumes

- *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, et l'hyper signal FLAIR quand la fusion est réalisée. 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.
- *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. Il est de l'ordre de 3 à 5 mm,

Organes à risques :

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. Le cristallin, la dose minimale possible, l'œil droit, gauche, nerf optique droit, gauche, la dose minimale possible.

Doses et fractionnement

La dose est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine

Le traitement est réalisé selon une technique de radiothérapie conformationnelle 3D, sur un accélérateur linéaire de particules d'énergie 6MV. ,

- Une imagerie portale est réalisée pour la vérification du positionnement du patient.
- Une surveillance des patients au moins une fois par semaine.
- Un compte rendu de fin de traitement est rédigé.
- La corticothérapie non systématique,

Chimiothérapie adjuvante

Elle est débutée 4 semaines après la fin de la radio chimiothérapie.

Le témozolomide est pris à jeun (ou à 2 heures du repas précédent et du repas suivant) à la dose de 150 mg/m²/jour pendant 5 jours pour la première cure. La dose doit être portée à 200 mg/m²/jour pendant 5 jours lors de la 2ème 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 antiémétique par sétron pendant 5 jours est généralement nécessaire. Une prise au coucher peut être tentée si la tolérance digestive de la prise matinale est mauvaise.

Une surveillance trimestrielle est proposée contenant un examen clinique et une IRM de contrôle au premier RDV.

Une fiche type sera établie pour chaque malade selon le modèle attaché en annexe.

III.4 Analyse statistique :

L'analyse statistique a été faite à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics 20, le logiciel Epi Data3.1 avec l'aide de l'équipe d'épidémiologie de l'INSP d'Alger.

L'analyse a porté sur les variables suivantes :

Age

Sexe

Adresse

Profession

Antécédents personnels et familiaux

Le symptôme révélateur

Le mode de révélation

La latéralité du patient

L'indice de Karnofsky (IK cf. annexes)

La symptomatologie clinique

La localisation

La taille tumorale pré opératoire

Le type de chirurgie

Le type histologique

Les données de l'immunohistochimie (GFAP, Olig2, Ki 67, mutation IDH, ATRX, INA, prédiction de Co délétion 1p19q, P53, sur expression EGFR)

La taille du reliquat tumoral à l'IRM d'évaluation quand réalisée ou à défaut sur le scanner.

Les délais de prise en charge en radiothérapie

La durée de radiothérapie

Le nombre de cures de chimiothérapie adjuvante.

La réponse au traitement par radiothérapie est évaluée selon les critères RANO (cf. annexes)

La toxicité liée à la chimiothérapie est évaluée par l'échelle OMS (cf. annexes)

Le critère de jugement est l'évolution du patient à la date des dernières nouvelles qui est en trois possibilités

1. Patient vivant sans progression
2. Patient vivant avec progression
3. Patient décédé

Selon ces trois éventualités nous définissons :

1. La survie globale ; c'est la période s'étalant entre le début de la symptomatologie et le décès.
2. La survie sans progression ; c'est la période s'étalant entre le début de la symptomatologie et la progression ou le décès.
3. La survie globale et sans progression selon les facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement

Une analyse bi variée a été faite suivie par l'étude de la survie globale et la survie sans progression et selon les différents facteurs influençant ces dernières à savoir :

- 1- L'âge
- 2- L'indice de Karnofsky
- 3- La localisation IRM
- 4- La taille tumorale
- 5- Le type de chirurgie
- 6- La taille du reliquat tumoral après chirurgie
- 7- Le type histologique
- 8- La mutation IDH
- 9- La prédiction de la Co délétion 1p19q
- 10- La mutation de p53
- 11- La surexpression EGFR
- 12- Les délais de prise en charge entre chirurgie et radiothérapie

Enfin la réalisation d'une régression de Cox en introduisant les variables qui ont un seuil de significativité <0.1 .

IV- Résultats

IV. 1 Analyse descriptive

IV.1.1 Caractéristiques épidémiologiques

1- Répartition selon l'âge

L'âge moyen de notre population est de 49.02 ± 12.692 avec des extrêmes de 20 et 70 ans

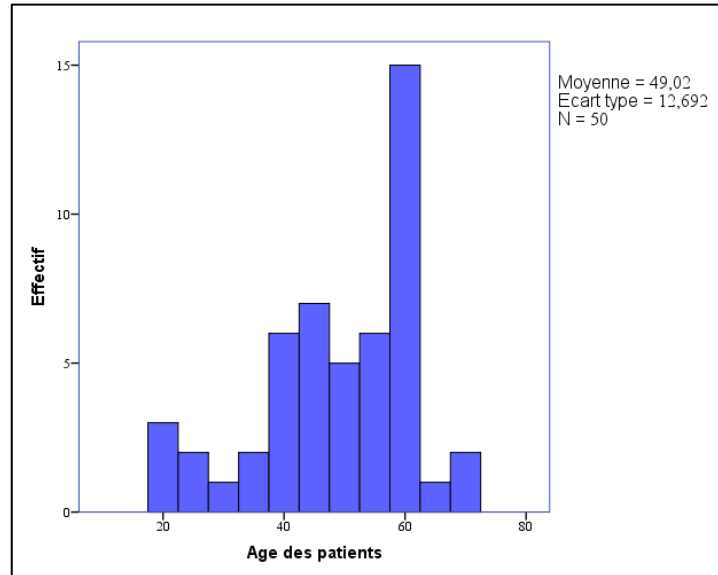


Fig. 12: répartition des patients selon l'âge

2- Répartition selon le sexe

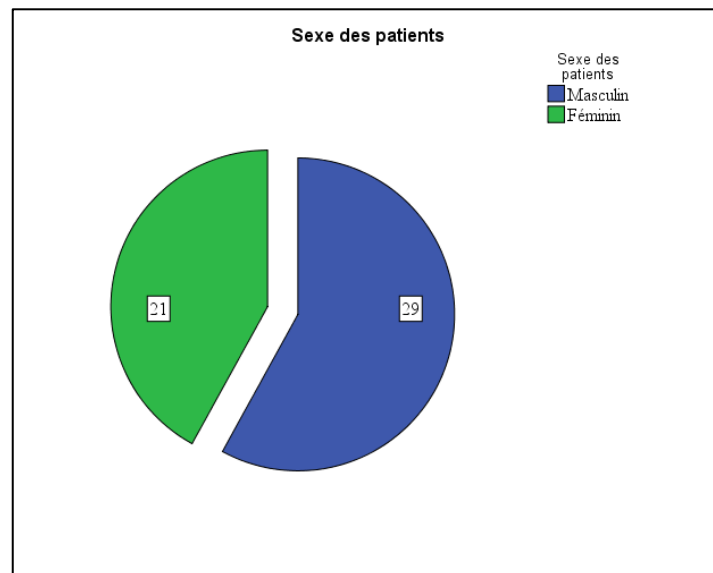


Fig.13 : Répartition des patients selon le sexe

3- Répartition selon l'âge et le sexe

	Classes d'âge	Sexe des patients		Total
		Masculin	Féminin	
	20-30	6	0	6
	31-40	4	1	5
	41-50	8	5	13
	51-60	7	10	17
	61-70	4	5	9
	Total	29	21	50

Tableau 4 : Répartition des patients selon le sexe et l'âge

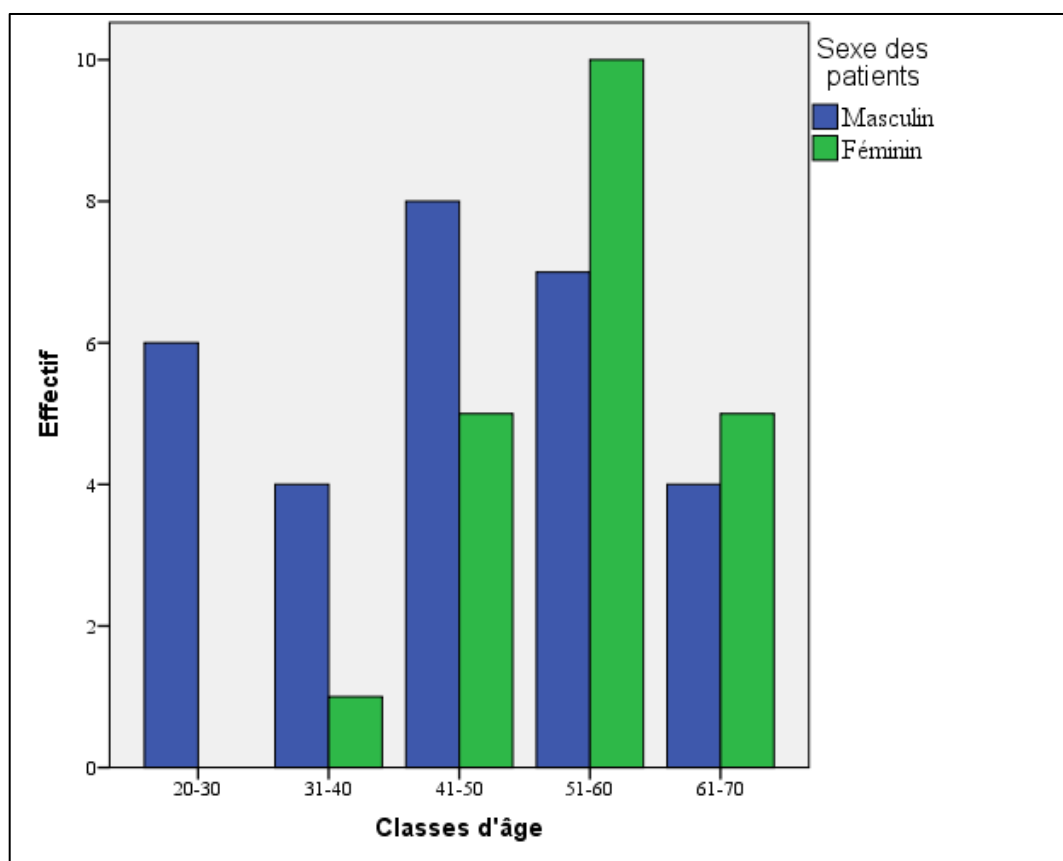


Fig. 14 : Répartition des patients selon le sexe et l'âge

4- Répartition selon l'origine géographique :

La répartition des patients selon l'origine géographique est en pourcentage.

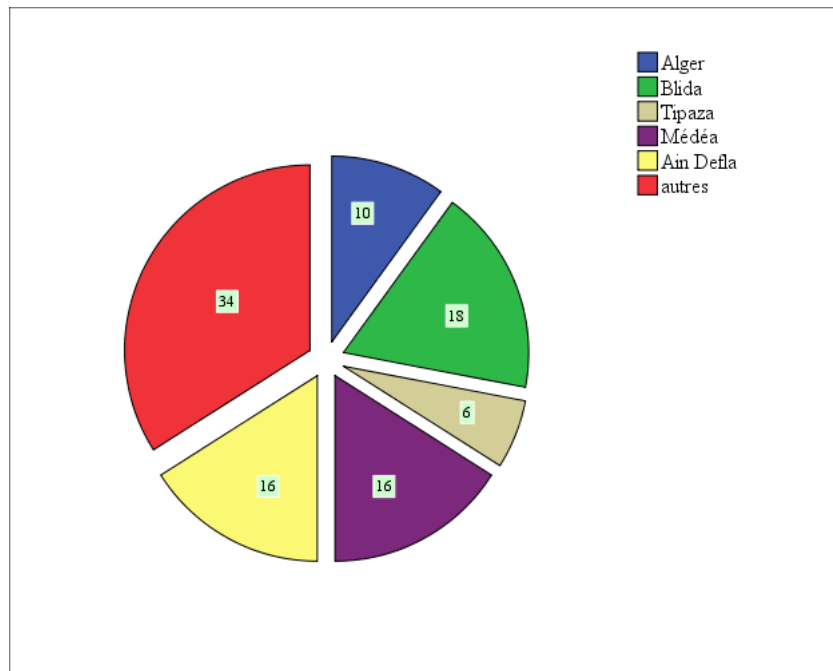


Fig.15 : répartition des patients selon l'origine géographique

5- Répartition des patients selon la profession

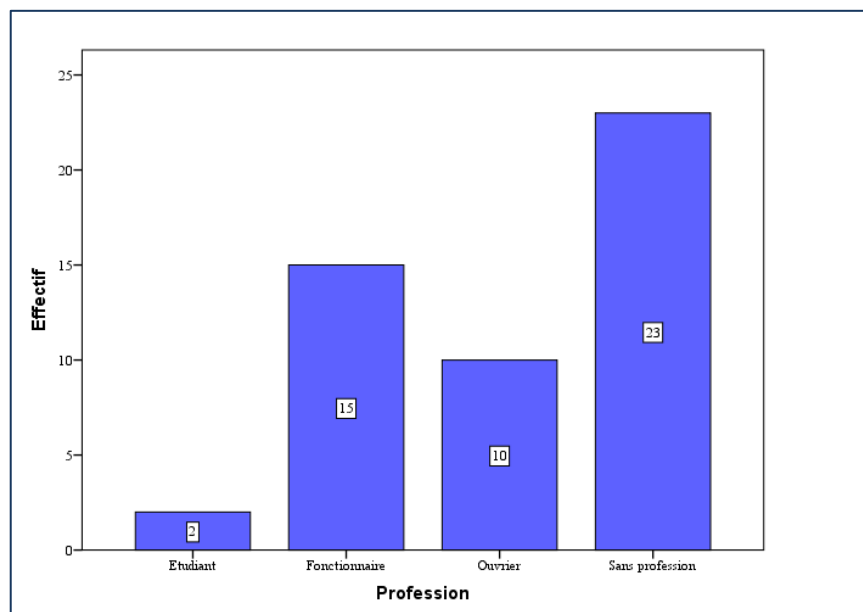


Fig.16 : Répartition des patients selon la profession

IV.1.2 Caractéristiques cliniques

1- Répartition des patients selon les antécédents personnels et le sexe

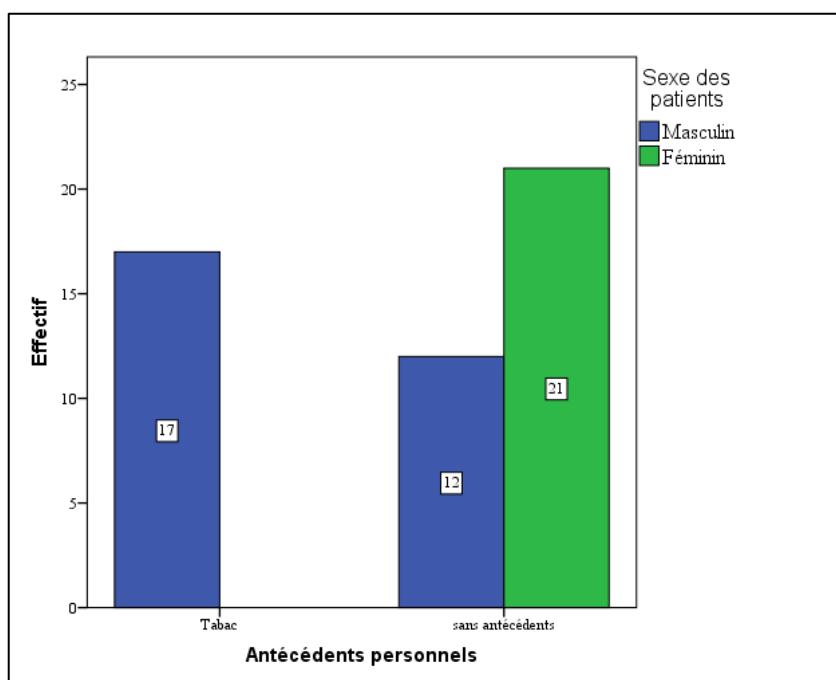


Fig. 17 : Répartition des patients selon le sexe et les antécédents personnels

2- Répartition des patients selon antécédents familiaux et le sexe

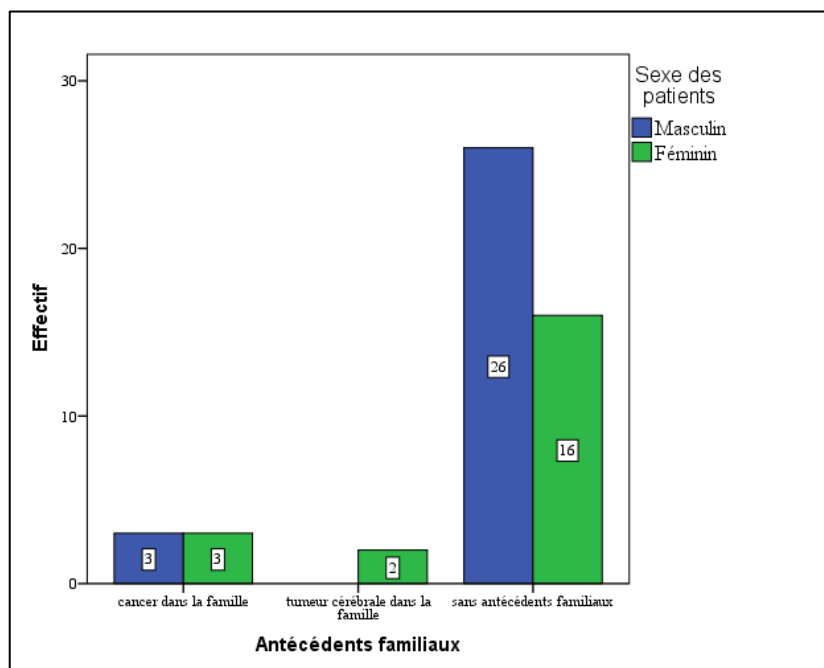


Fig. 18 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux et le sexe

3- Répartition des patients selon le symptôme révélateur

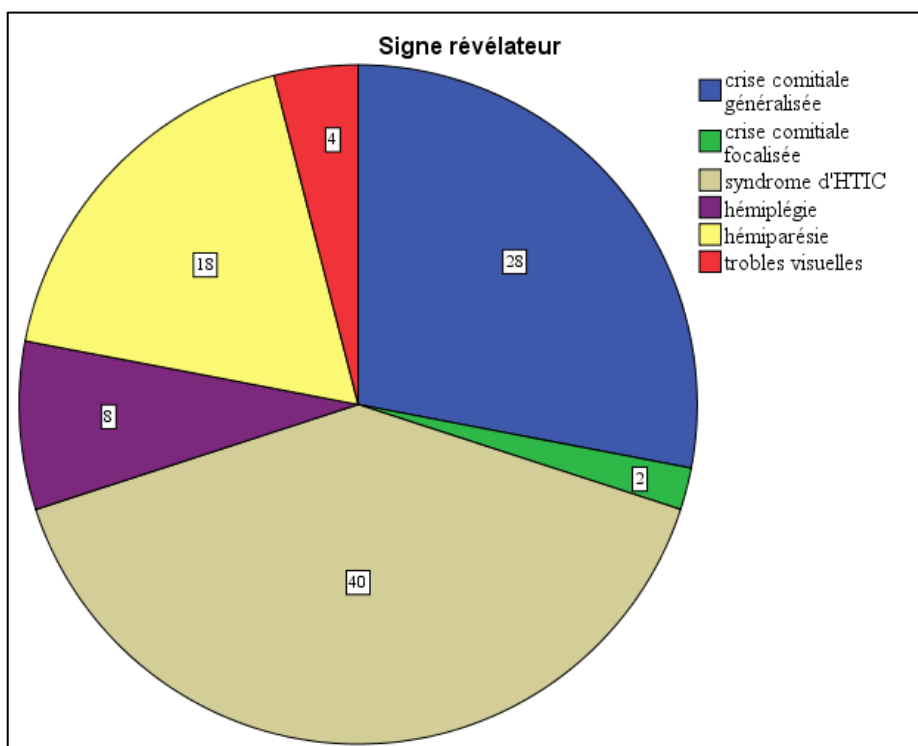


Fig.19: Répartition des patients selon le symptôme révélateur.

4- Répartition des patients selon le mode révélateur (progressif ou aigu)

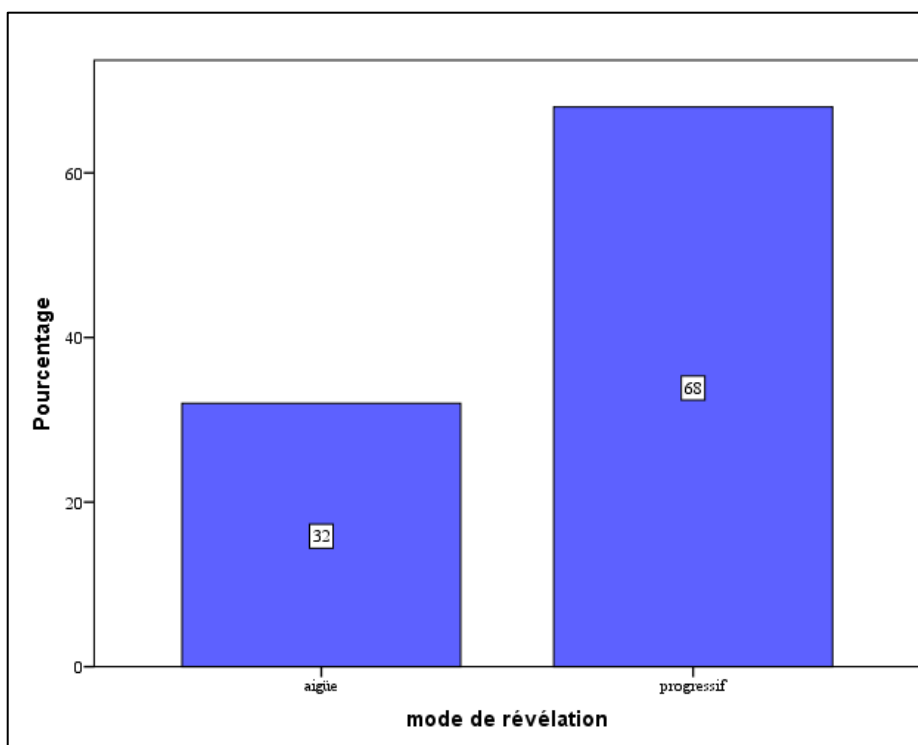


Fig. 20 : Répartition des patients selon le mode de révélation aigu ou progressif

5- Répartition selon le symptôme révélateur et le mode de révélation associés

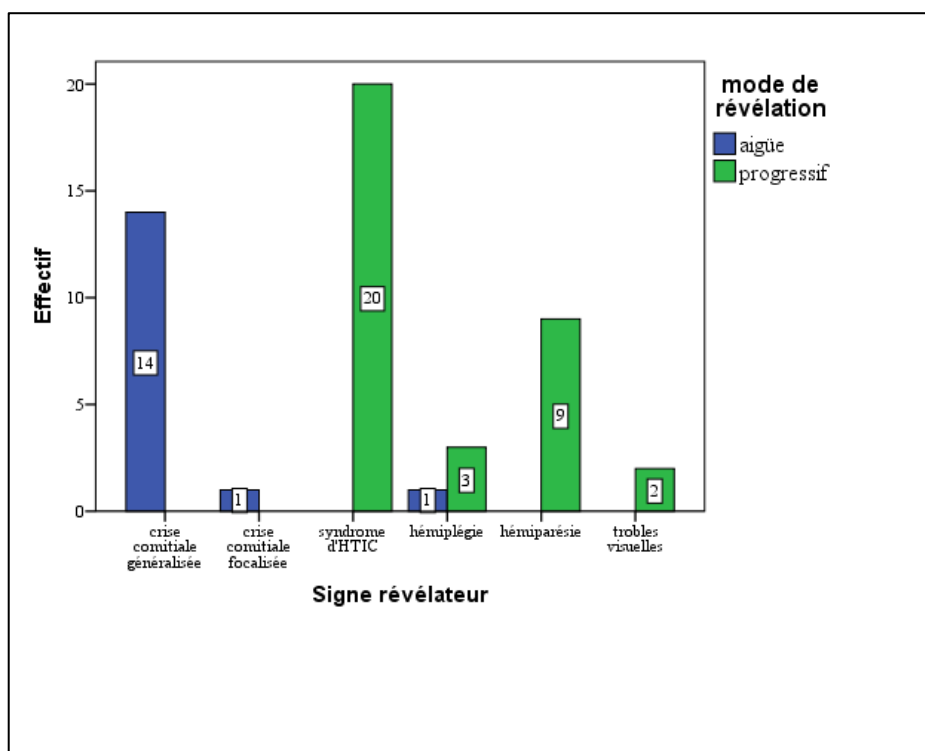


Fig21 : Répartition des patients selon le symptôme révélateur et le mode de révélation

6- Répartition des patients selon la latéralité

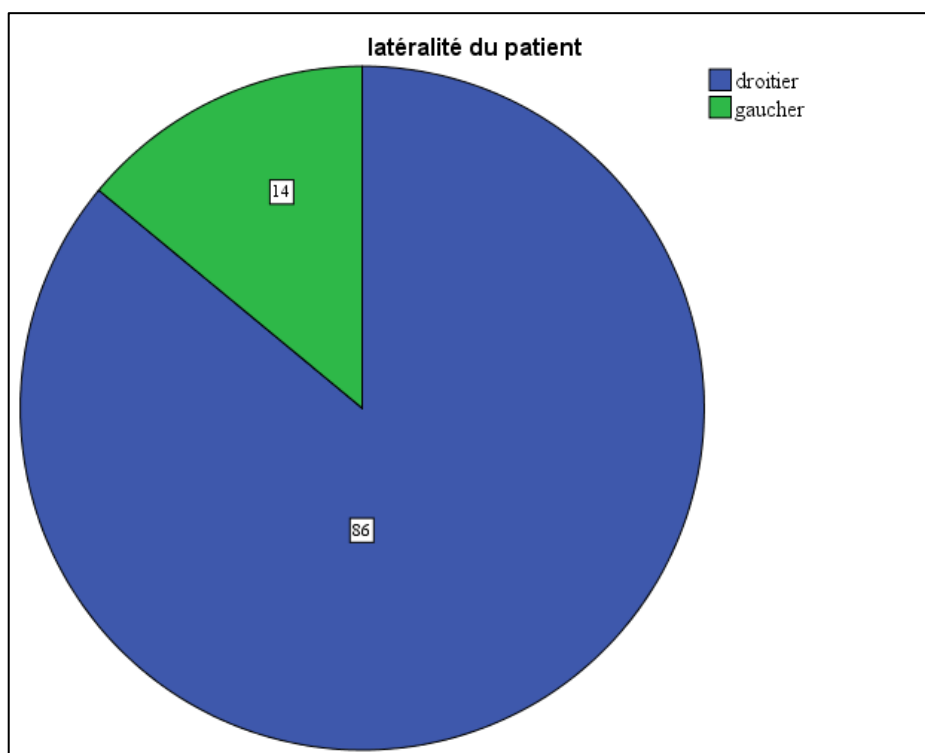


Fig. 22 : Répartition des patients selon la latéralité

7- Répartition selon l'indice de Karnofsky

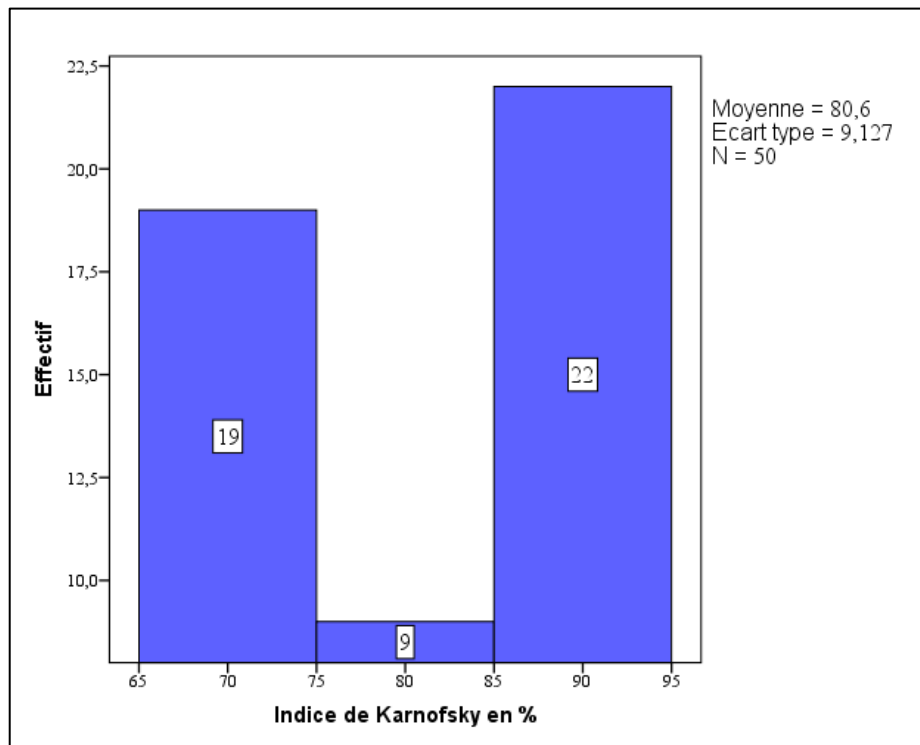


Fig. 23 : Répartition des patients selon l'indice de Karnofsky

8- Répartition selon les signes neurologiques

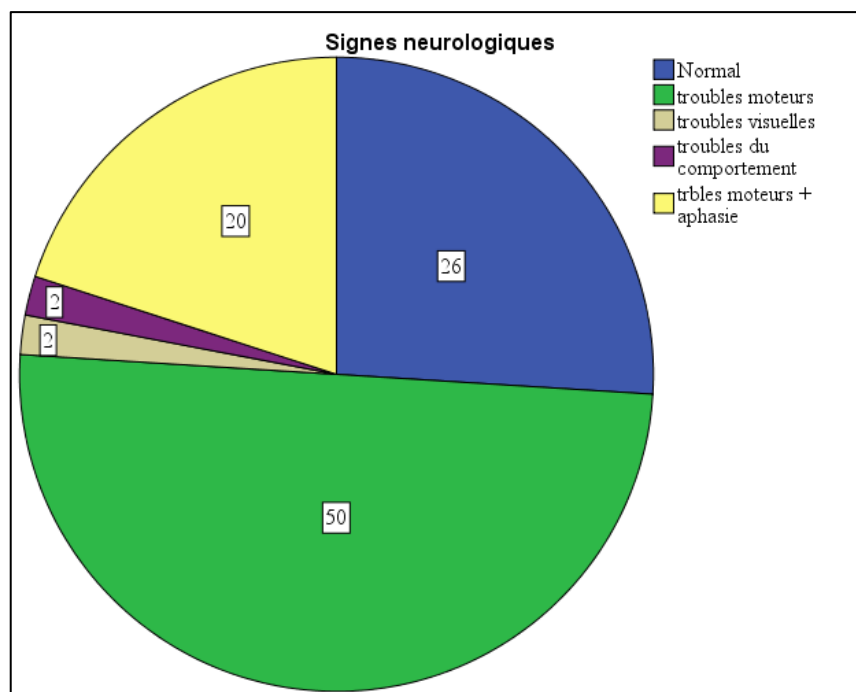


Fig.24 Répartition des patients selon les signes neurologiques à la consultation de radiothérapie

IV.1.3 Caractéristiques radiologiques

1- Répartition selon la localisation sur l'IRM

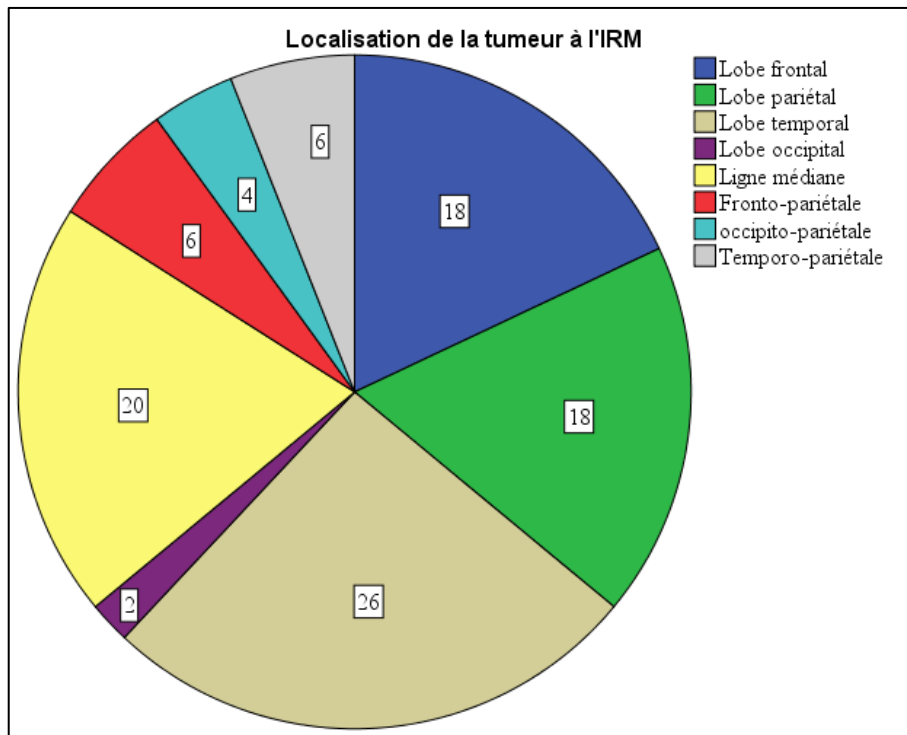


Fig. 25 : Répartition des patients selon la localisation à l'IRM

2- Répartition selon localisation et symptôme révélateur

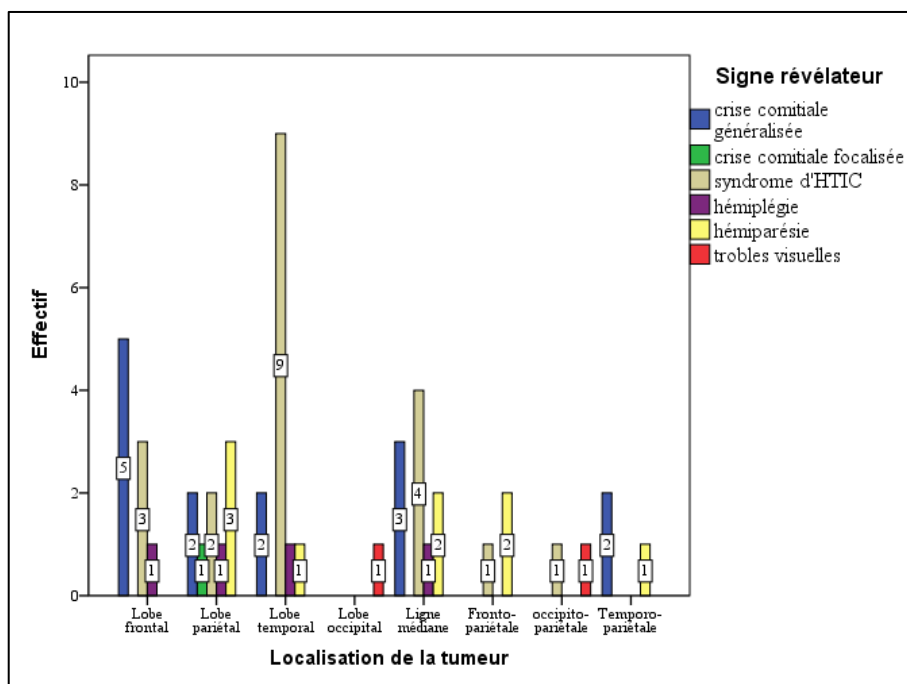


Fig. 26: Répartition des patients selon le symptôme révélateur et la localisation de la tumeur

3- Répartition des patients selon les délais diagnostiques

La moyenne du délai de diagnostic est de 3.44 ± 2.02 mois avec des extrêmes de un et 11 mois

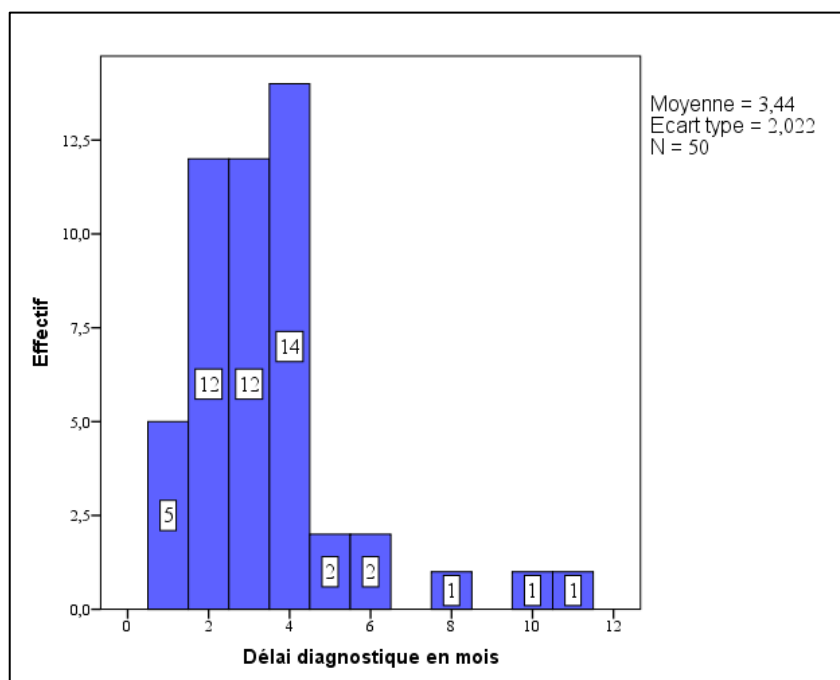


Fig. 27: Répartition des patients selon le délai diagnostique

4- Répartition selon la taille tumorale

La moyenne de la taille tumorale mesurée à l'IRM préopératoire par le radiologue qui a réalisé l'examen est de 5.64 ± 2.08 cm avec des extrêmes de 1.8cm et 9.6cm

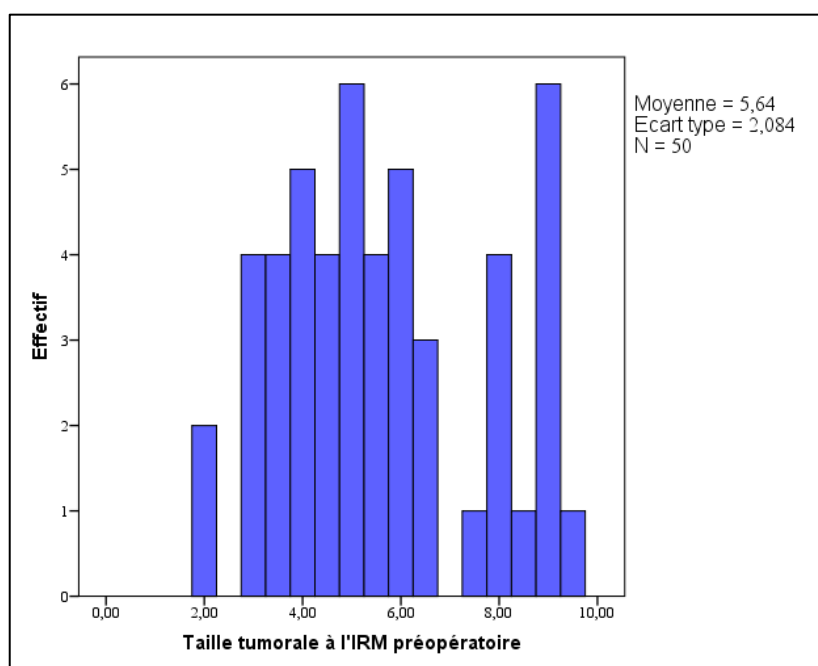


Fig. 28 : Répartition des patients selon la taille tumorale à l'IRM pré opératoire

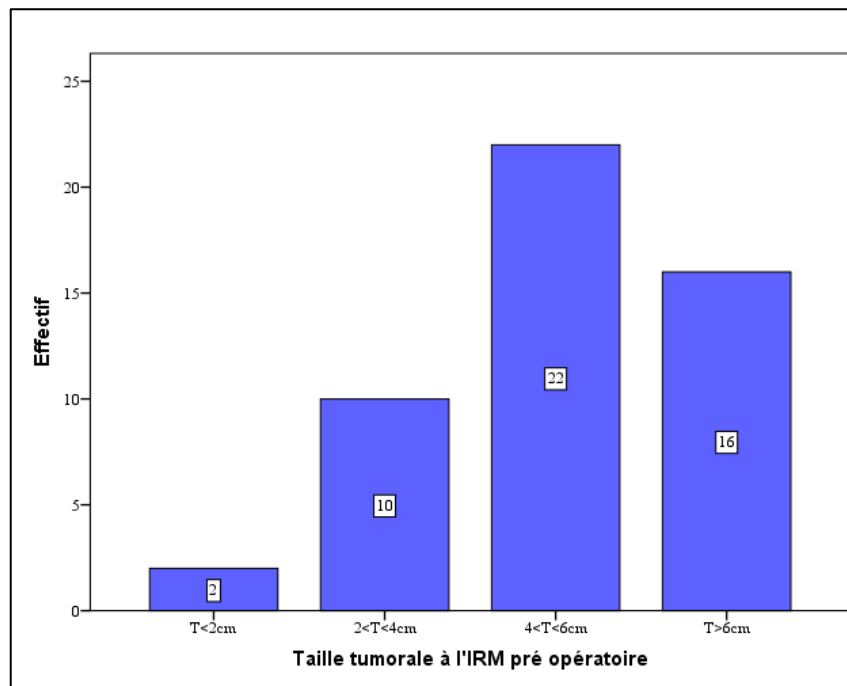


Fig. 29 : Répartition des patients selon la taille tumorale à l'IRM pré opératoire

5- Répartition selon la taille tumorale et la localisation

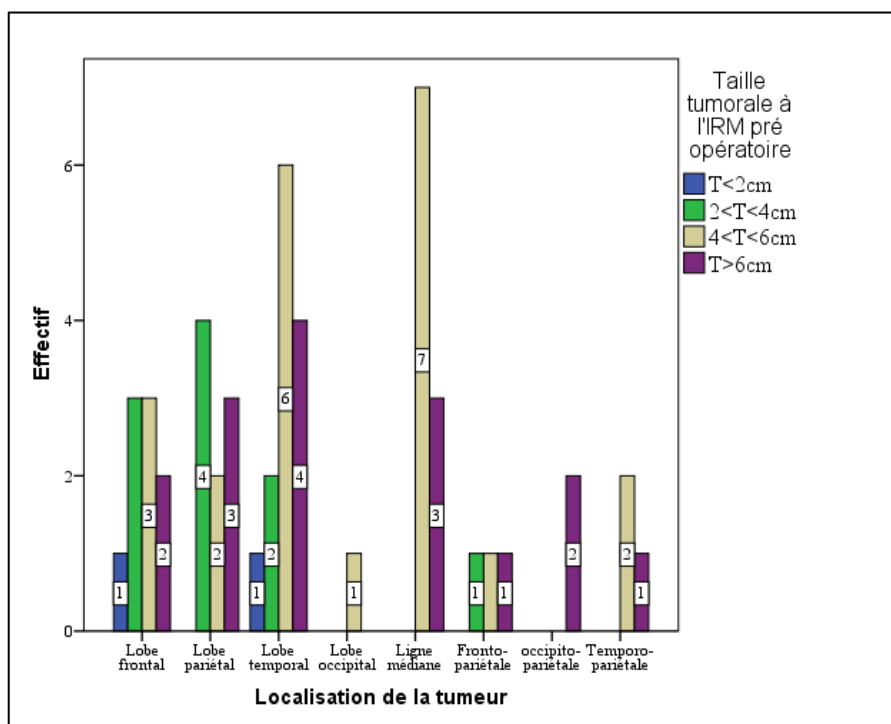


Fig. 30 : Répartition des patients selon la taille tumorale et la localisation

IV.1.4 : Caractéristiques histopathologiques et immunohistochimiques

1- Répartition selon le type histologique

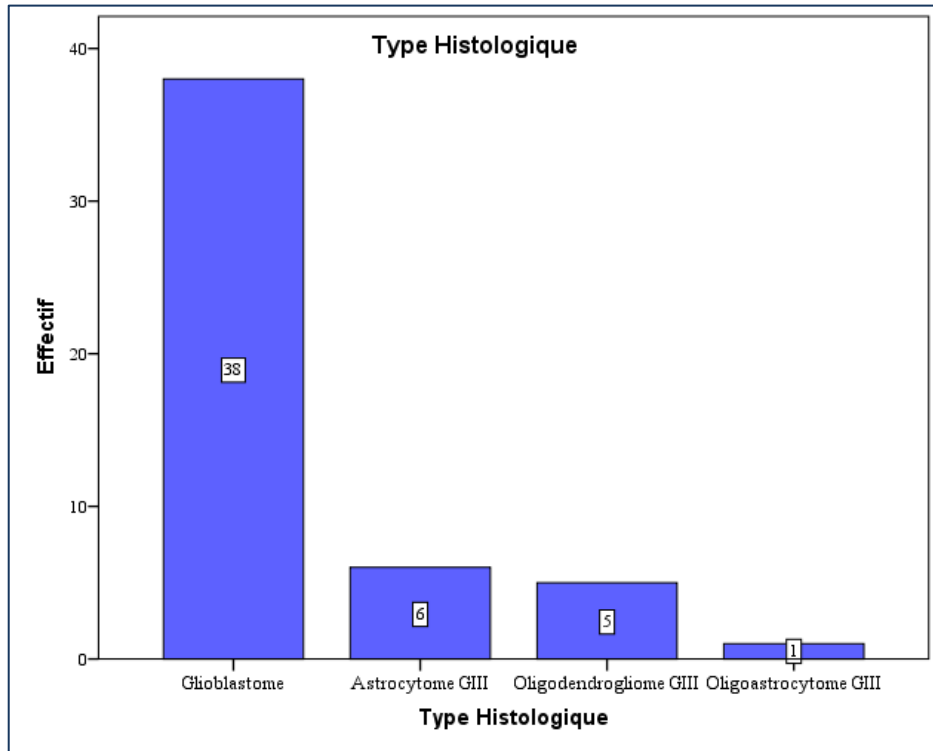


Fig. 31 : Répartition des patients selon le type histologique de la tumeur

2- Répartition selon le type histologique et la localisation de la tumeur

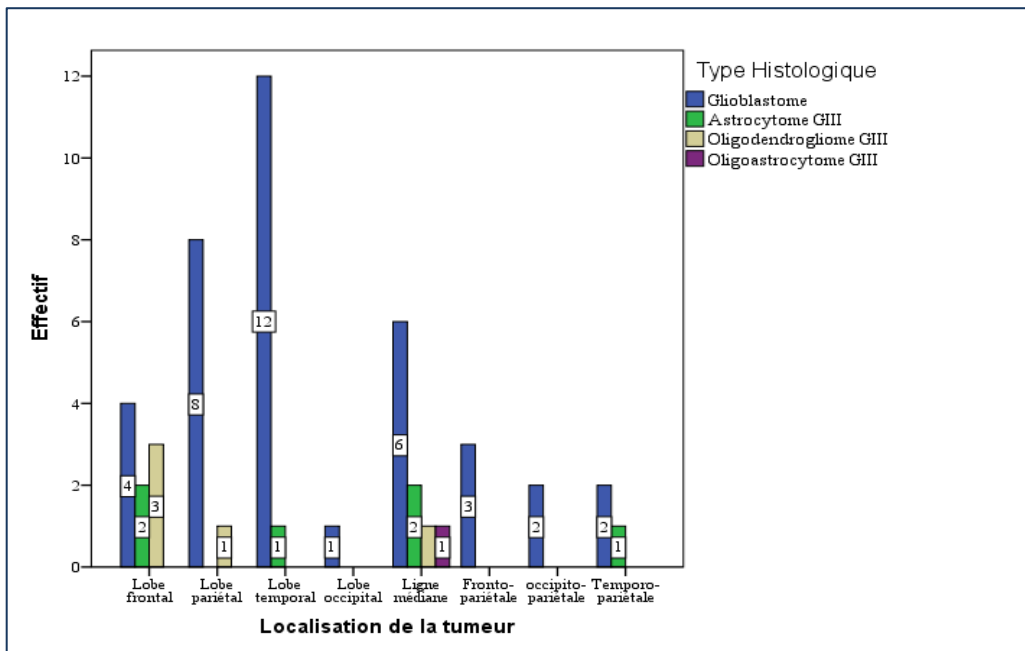


Fig. 32: Répartition des patients selon le type histologique et la localisation de la tumeur

3- Répartition selon l'immunohistochimie

GFAP

		GFAP			
		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Positive	39	78,0	100,0	100,0

Tableau 5 : Répartition selon la GFAP

OLIG2

		OLIG2			
		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
	Positif	8	16,0	88,9	88,9
Valide	Négatif	1	2,0	11,1	100,0
	Total	9	18,0	100,0	

Tableau 6 : Répartition selon Olig2

Ki 67

		Effectifs
	Ki 67 >10%	38

Tableau 7 : Répartition selon Ki 67

ATRX

ATRX					
		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
	perdu	3	6,0	10,3	10,3
Valide	non perdu	26	52,0	89,7	100,0
	Total	29	58,0	100,0	

Tableau 8 : Répartition selon ATRX

INA

Internexine Alpha					
		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	positive	6	12,0	100,0	100,0

Tableau 9 : Répartition selon INA

La Mutation IDH

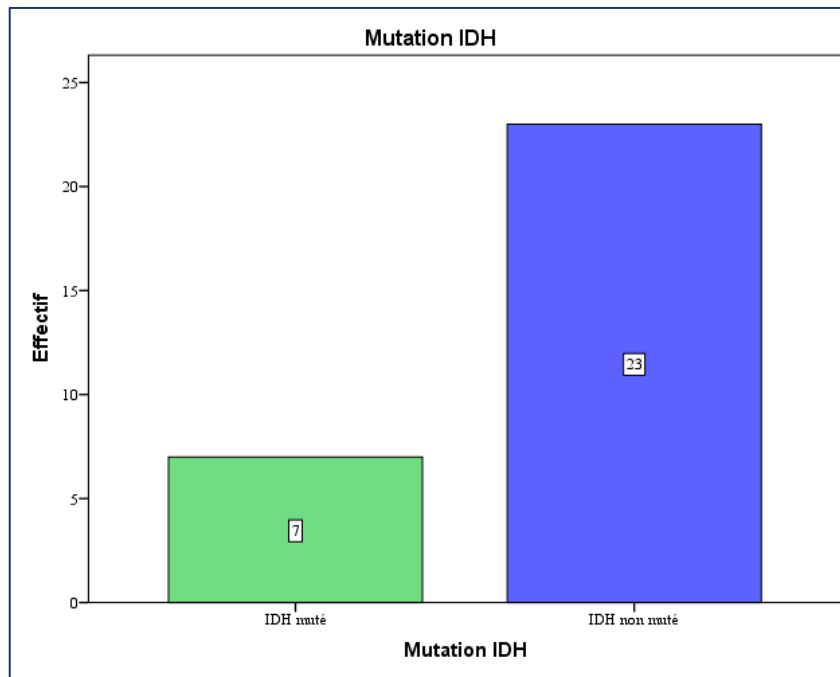


Fig. 33 : Répartition des patients selon la mutation IDH

La prédiction de Co délétion 1p19q

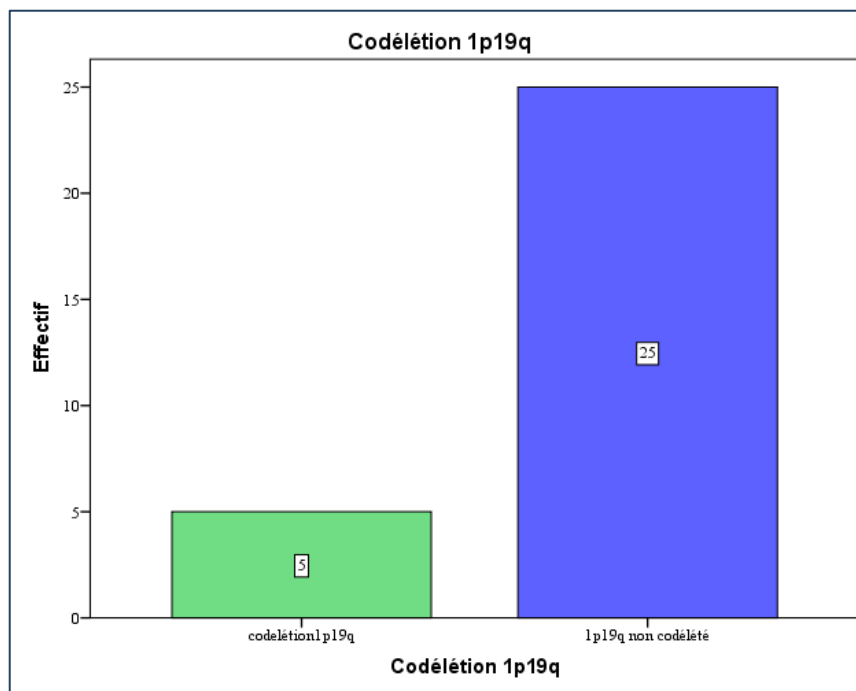


Fig. 34: Répartition des patients selon la prédiction de Co délétion 1p19q

Le P53

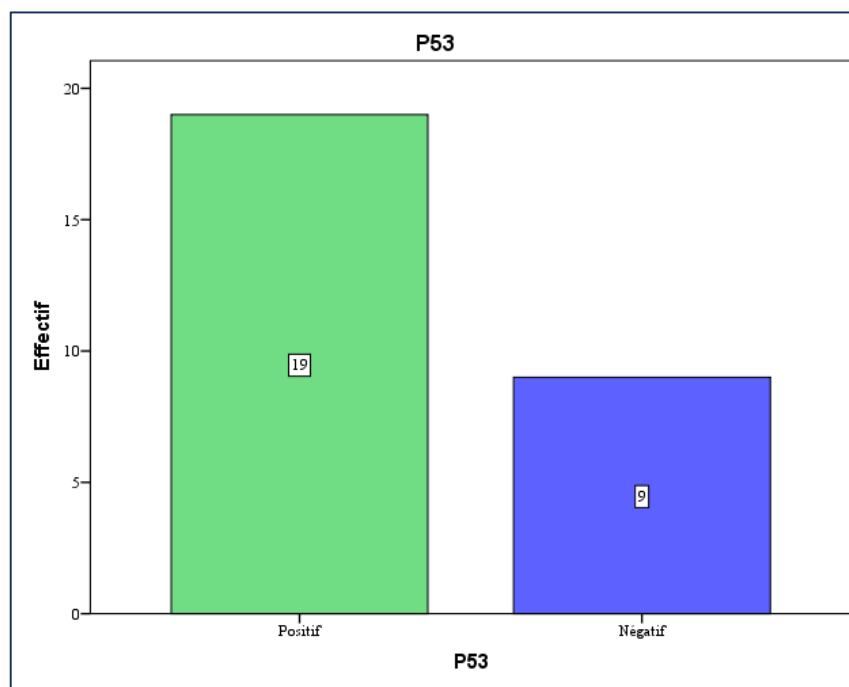


Fig. 35 : Répartition des patients selon le P53

La surexpression EGFR

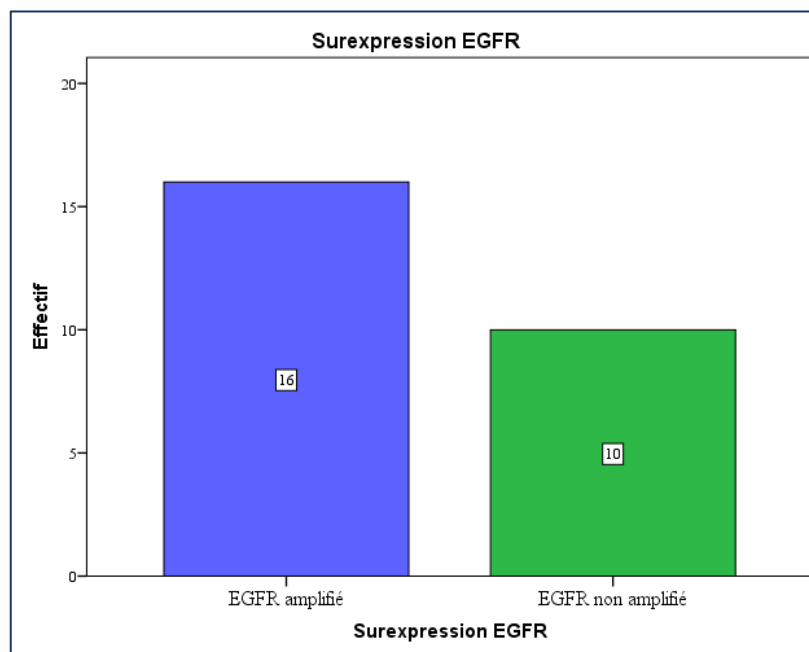


Fig. 36 : Répartition des patients selon la surexpression EGFR

4- Répartition selon le type histologique et l'immunohistochimie

La mutation IDH

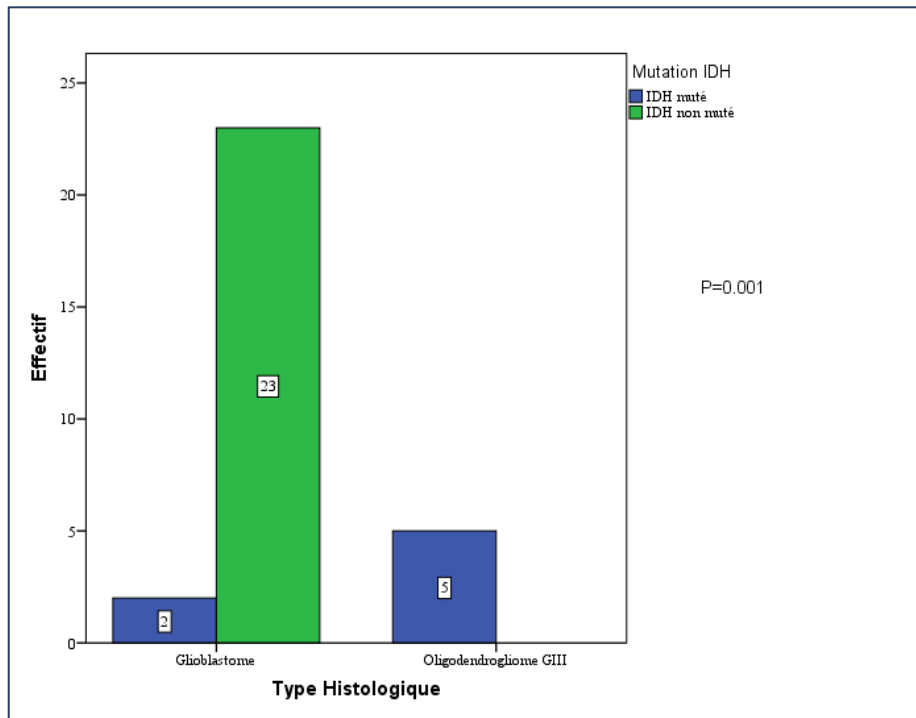


Fig. 37: Répartition des patients selon le type histologique et la mutation IDH

La Co délétion 1p19q

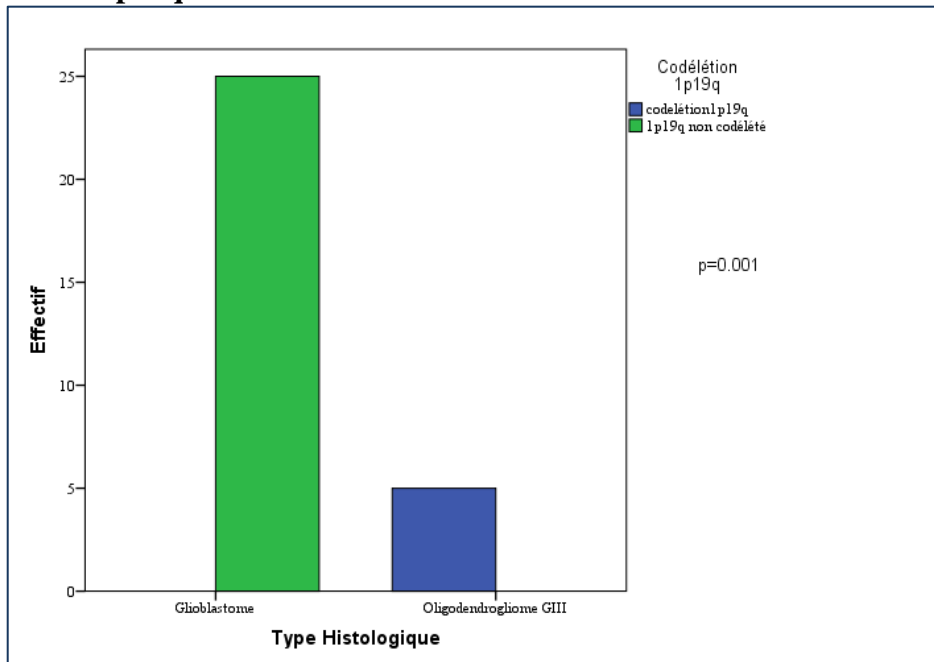


Fig.38 : Répartition des patients selon le type histologique et la Co délétion 1p19q

P53

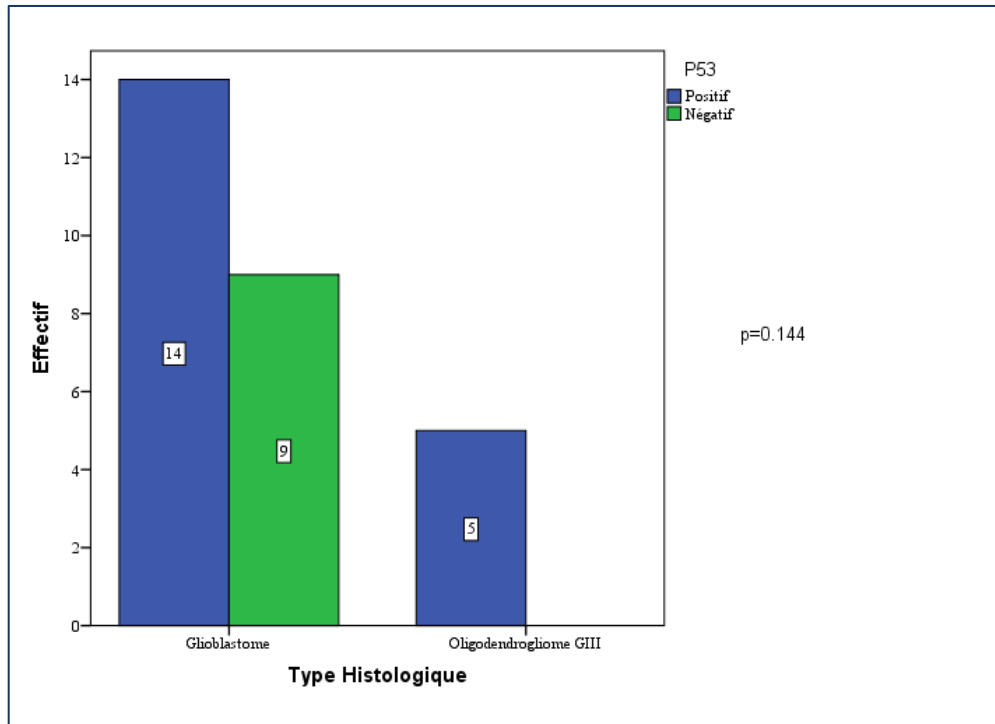


Fig.39 : Répartition des patients selon le type histologique et le p53

La surexpression EGFR

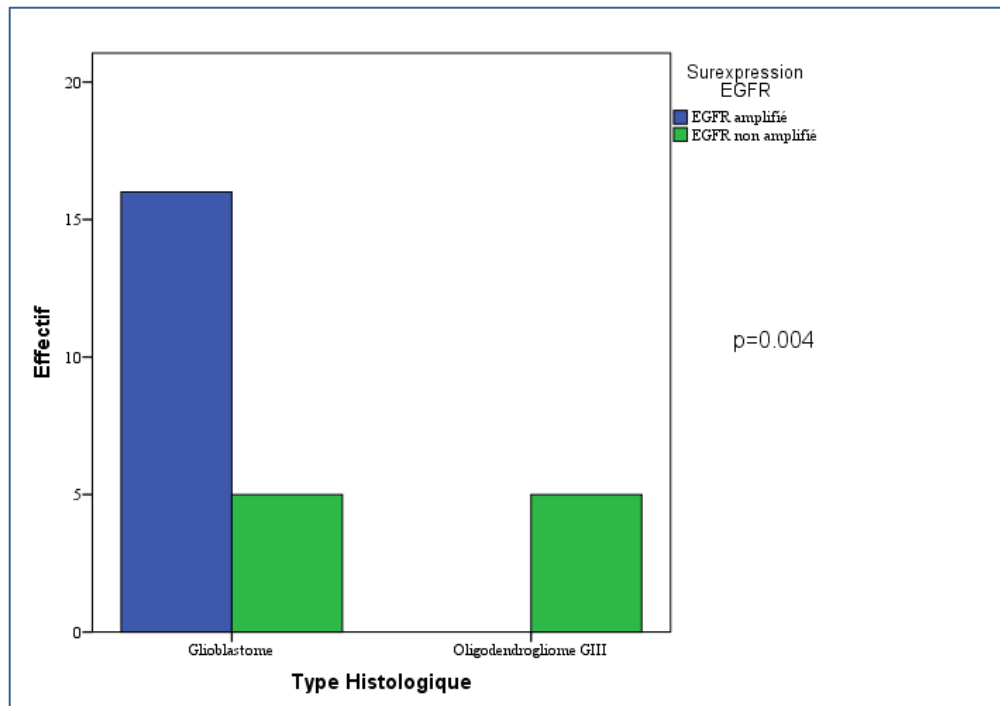


Fig. 40 : Répartition des patients selon le type histologique et la surexpression EGF

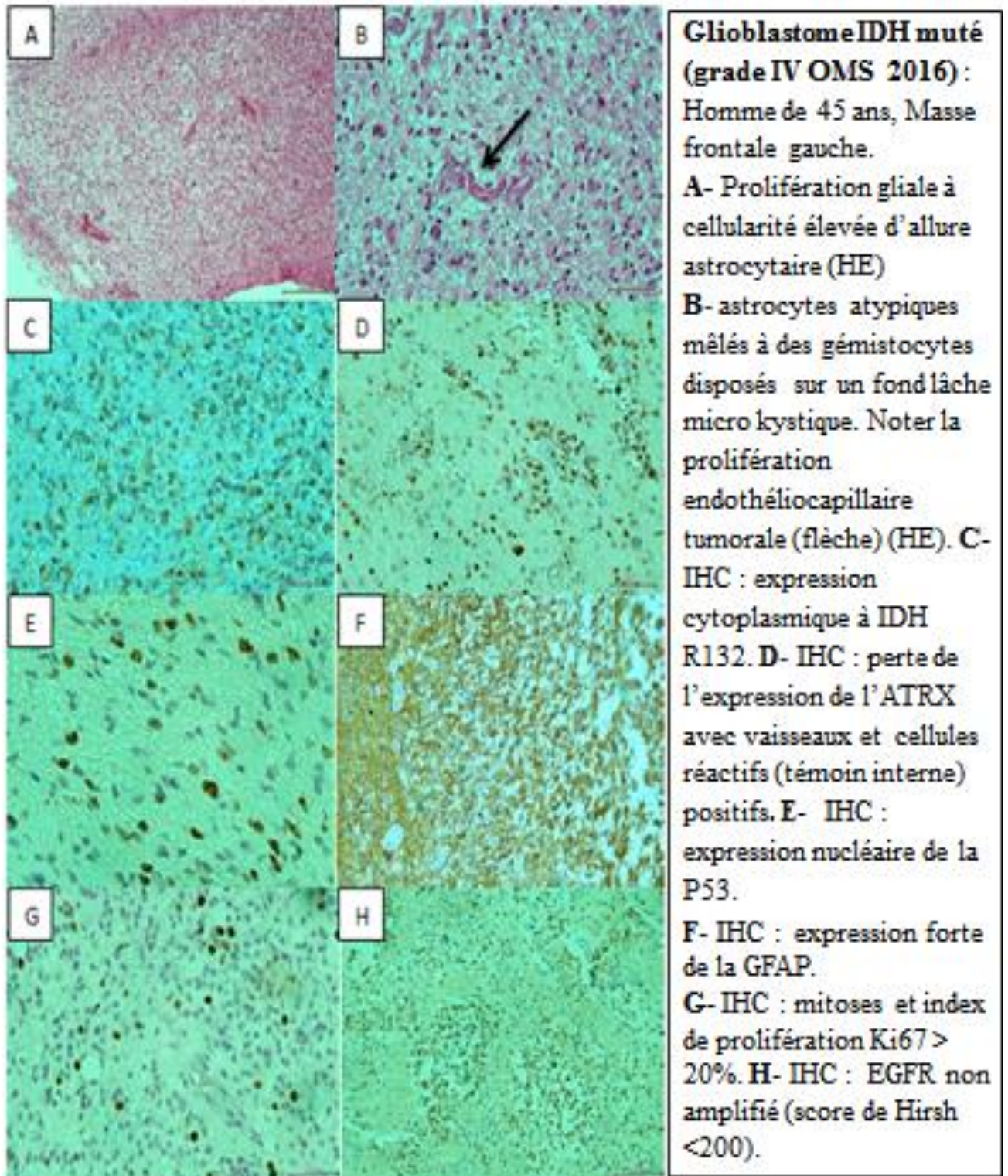


Fig.41: Un glioblastome IDH muté (grade IV OMS 2016)

Photos prises dans le service d'Anatomopathologie du CHU de BLIDA

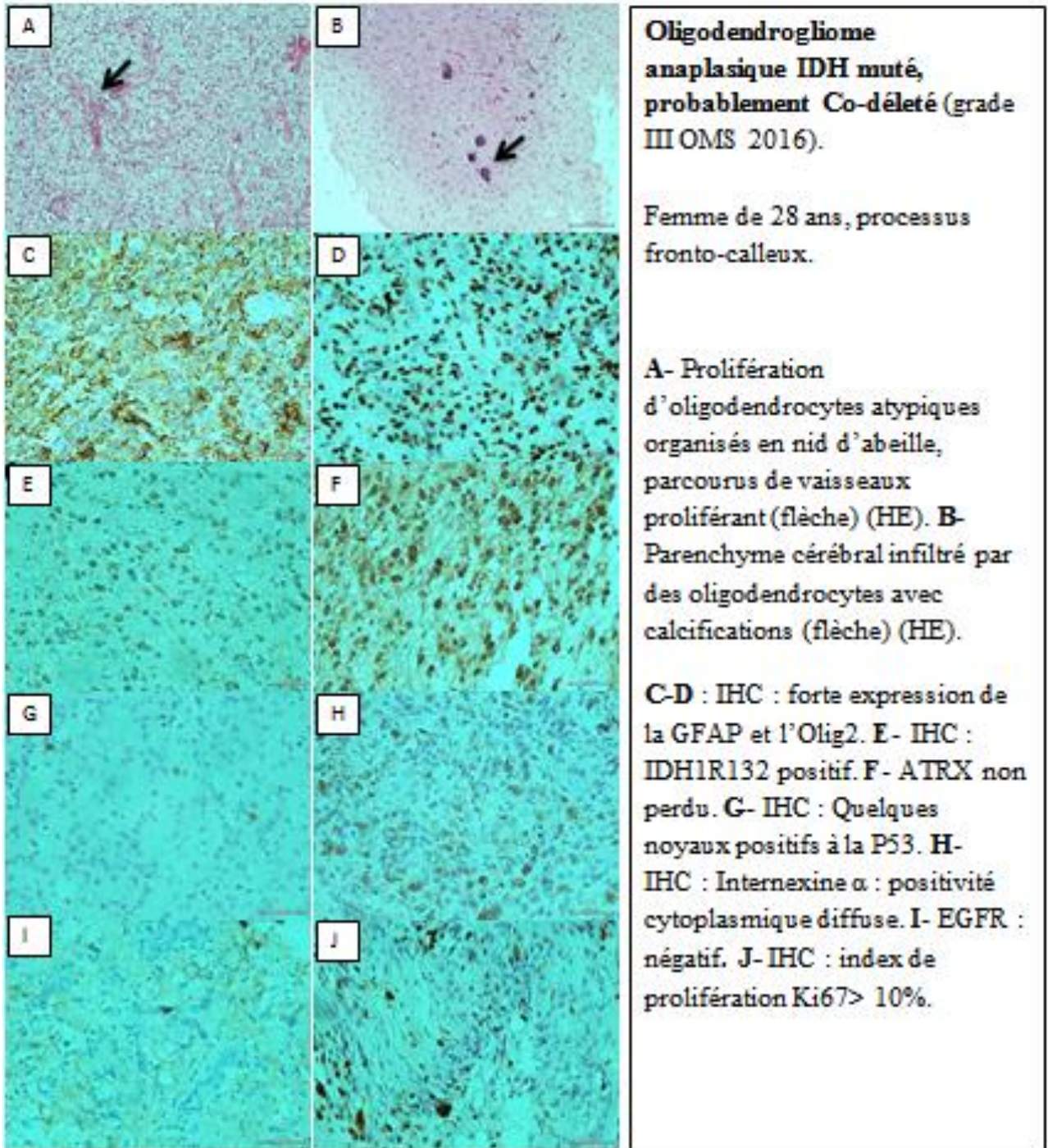
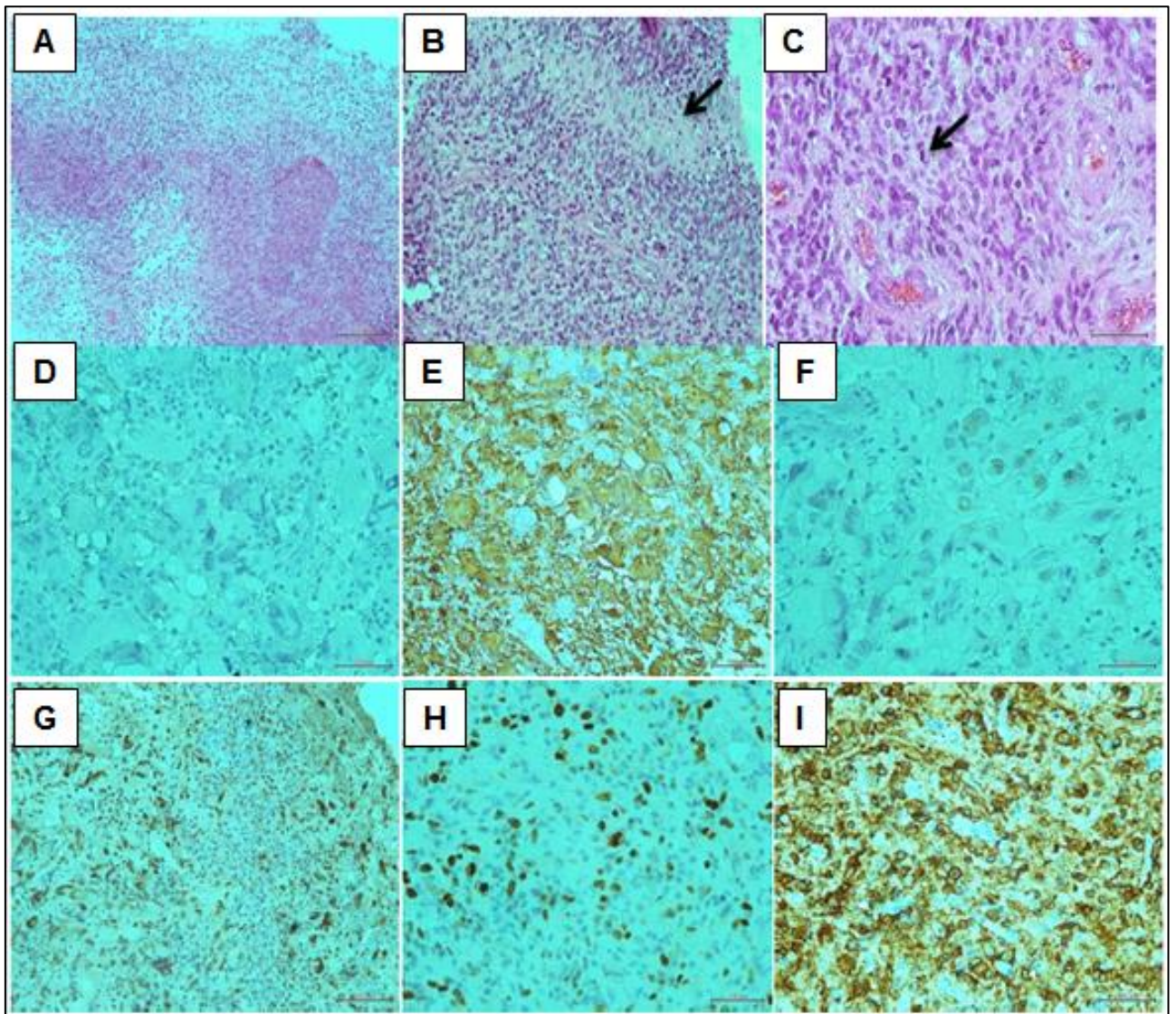


Fig42. Oligodendrogliome anaplasique IDH muté, probablement Co délété (grade III OMS 2016)

Photos prises dans le service d'Anatomopathologie du CHU de BLIDA



Glioblastome IDH Wild type, EGFR amplifié (Grade IV OMS 2016). Homme de 60ans, Masse frontale droite.

A- Prolifération gliale très cellulaire d'astrocytes atypiques (HE). **B-** Nécrose palissadique (flèche) (HE). **C-** mitoses (flèche) et prolifération endothélicapillaire (HE). **D-** IHC : IDH1 R132 négatif. **E-** GFAP : fortement positif. **F-** P53 : quelques noyaux positifs. **G-** ATRX : non perdu (expression nucléaire). **H-** IHC : mitoses et index de prolifération Ki67 >30%. **I-** IHC- EGFR : fortement positif (score de Hirsh >200).

Fig. 43: Glioblastome IDH Wild type, EGFR amplifié (Grade IV OMS 2016)

Photos prises dans le service d'Anatomopathologie du CHU de BLIDA

IV.1.5 Caractéristiques thérapeutiques

1- Répartition selon le type de la chirurgie

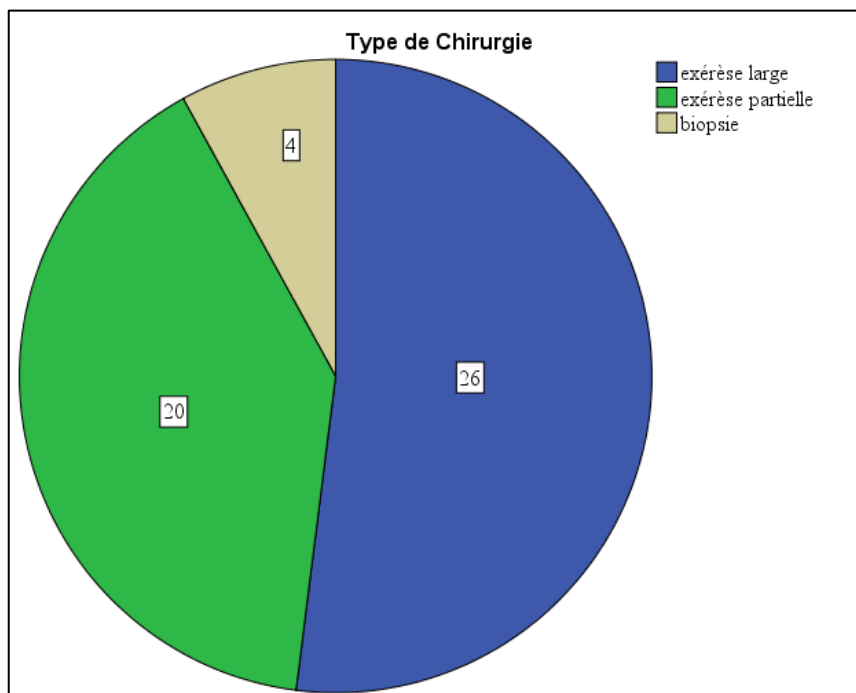


Fig. 44 : Répartition des patients selon le type de chirurgie

2- Répartition des patients selon la taille du reliquat tumoral

La moyenne de la taille du reliquat tumoral calculé à l'imagerie post opératoire est de 4.27 \pm 2.48 cm avec des extrêmes de 0 et 9 cm.

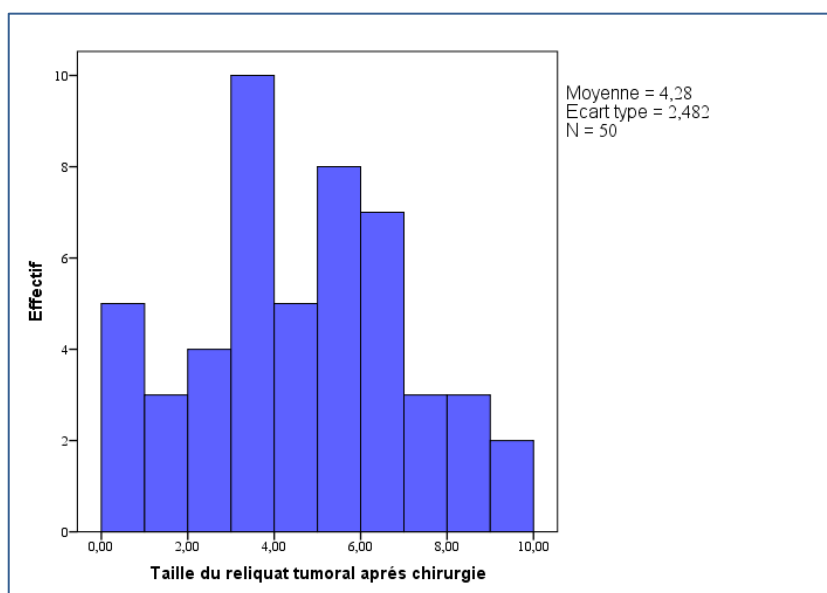


Fig. 45 : Répartition des patients selon la taille du reliquat tumoral à l'Imagerie post opératoire

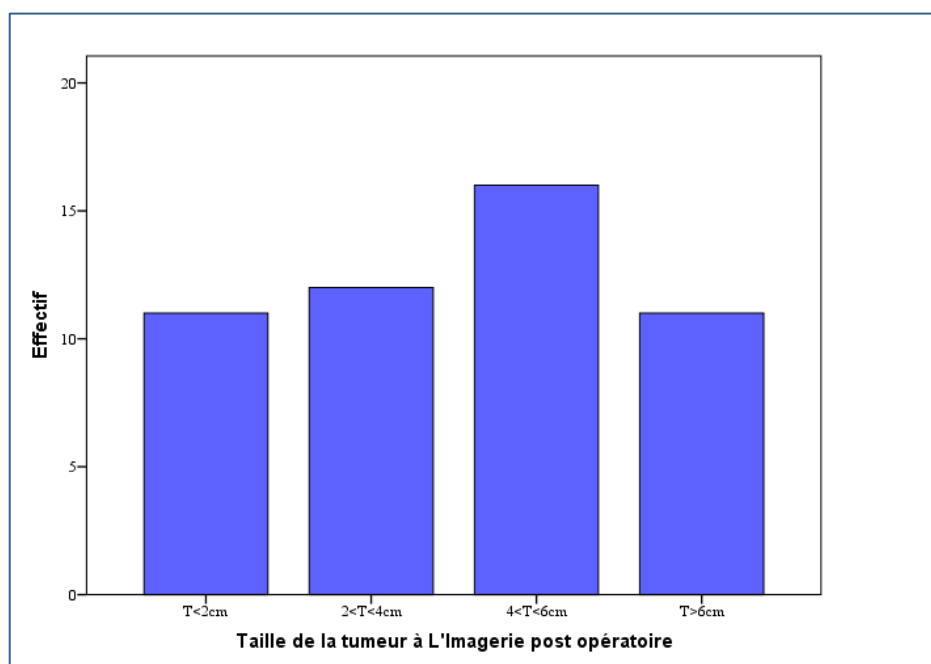


Fig. 46 : Répartition des patients selon la taille du reliquat tumoral à l'Imagerie post opératoire

3- Répartition selon les délais entre chirurgie et radiothérapie

La durée moyenne de prise en charge entre chirurgie et radiothérapie est de 11.46 ± 6.13 semaines avec des extrêmes d'une et 36 semaines

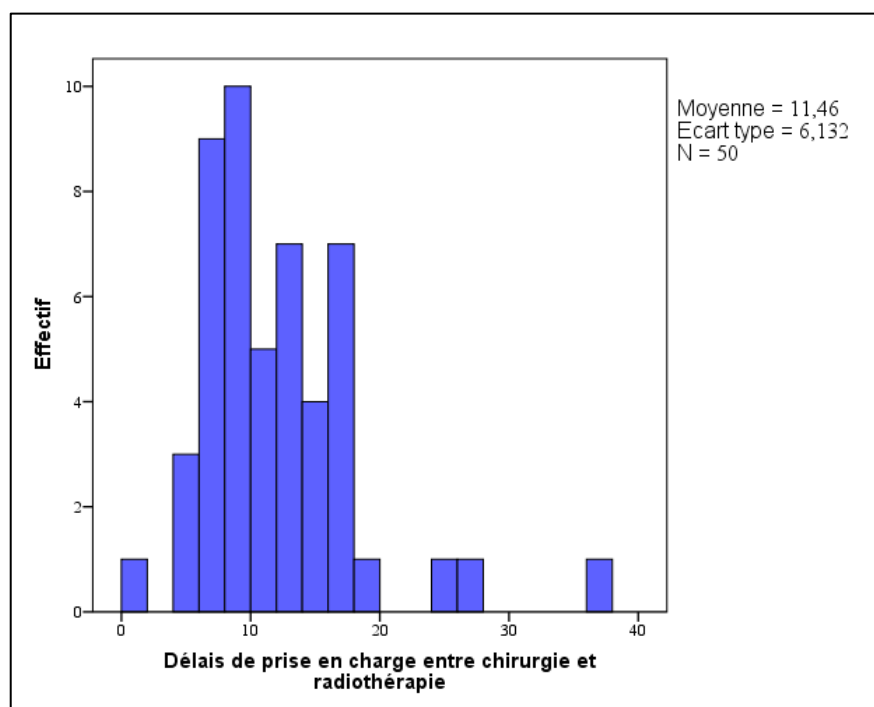


Fig. 47 : Répartition des patients selon les délais de prise en charge entre chirurgie et radiothérapie en semaines.

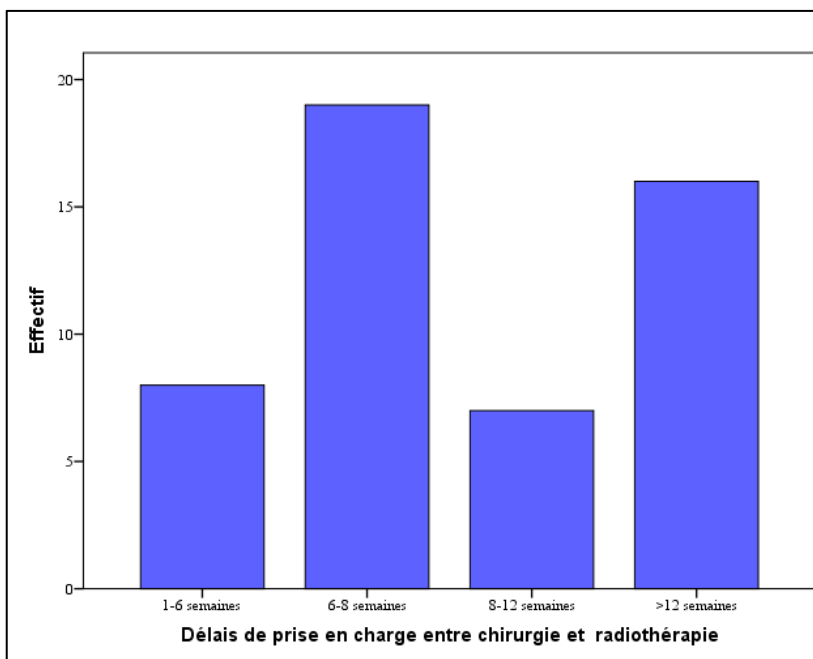


Fig. 48 : Répartition des patients selon les délais de prise en charge entre chirurgie et radiothérapie en semaine

4- Répartition selon durée de radiothérapie

La durée moyenne de radiothérapie est de 40.58 ± 10.15 jours avec des extrêmes de 4 et 57 jours

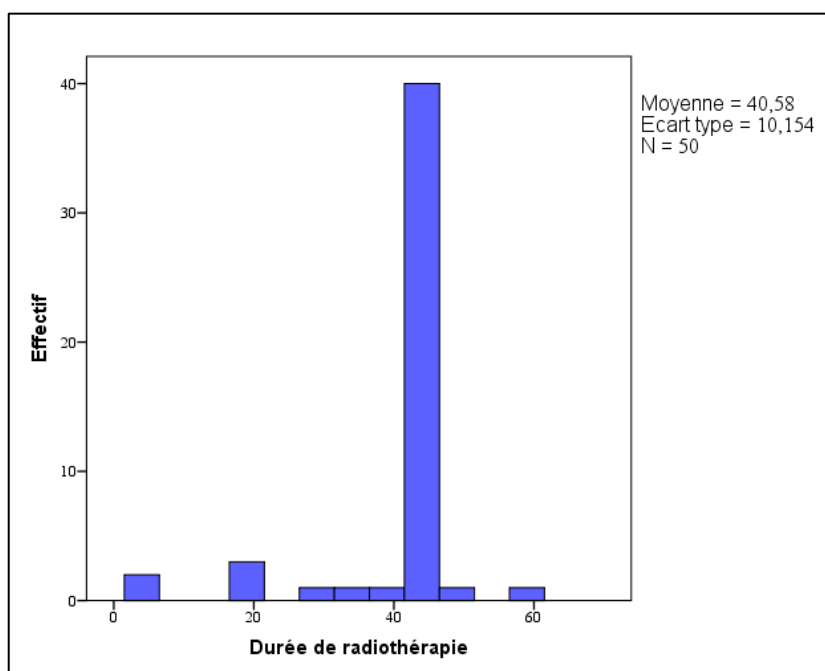


Fig. 49 : Répartition des patients selon la durée de radiothérapie

5- Toxicité du traitement par radio chimiothérapie (surveillance hebdomadaire)

La radiodermite

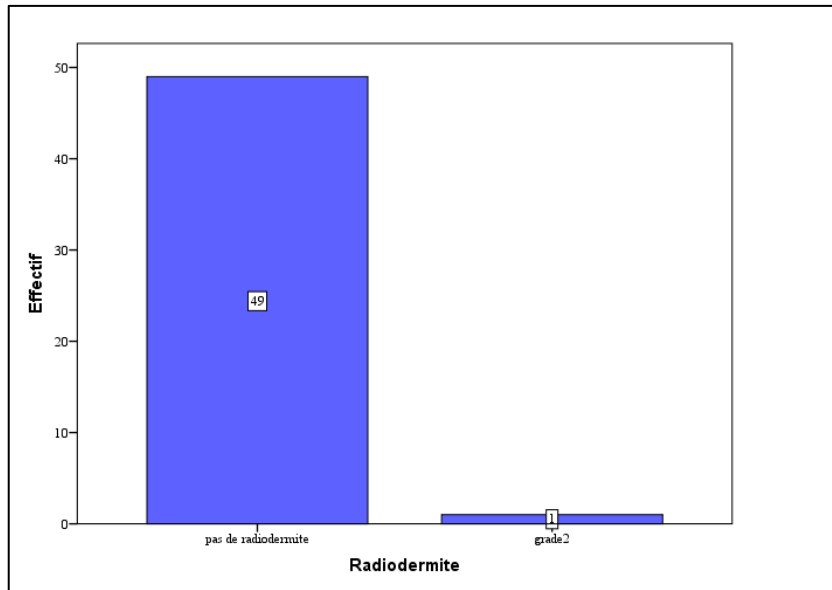


Fig. 50 : Répartition des patients selon la radiodermite

L'alopecie

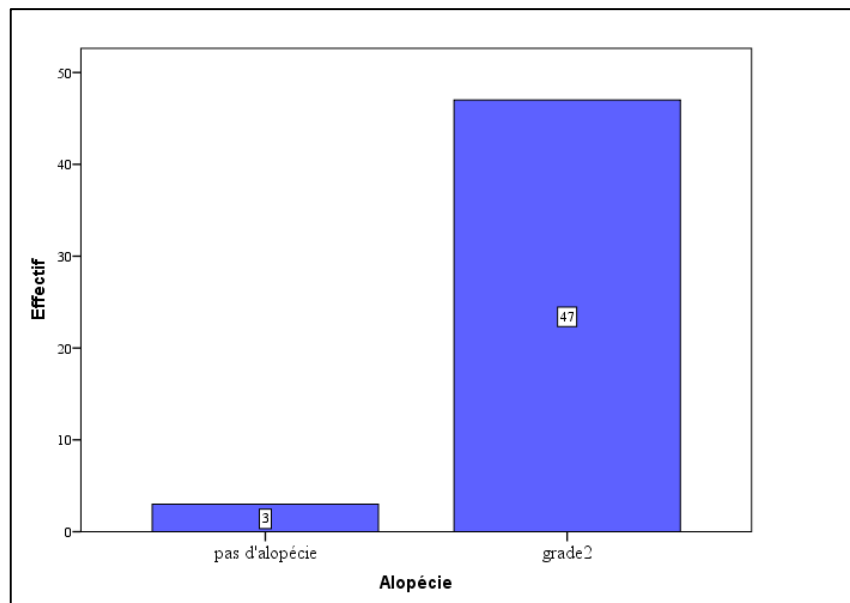


Fig. 51 : Répartition des patients selon l'alopecie

La leucopénie post chimio radiothérapie concomitante

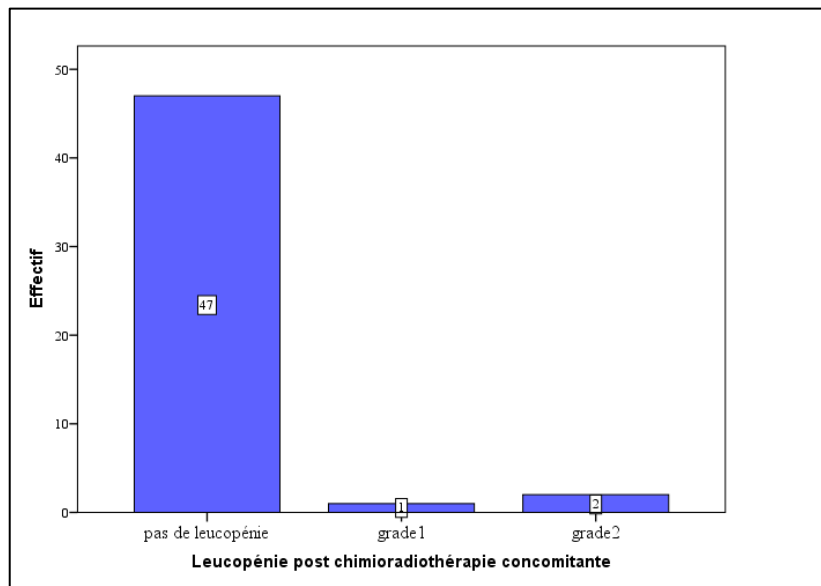


Fig.52 : Répartition des patients selon la leucopénie post chimio radiothérapie concomitante

6- Répartition selon nombre de cures de chimiothérapie adjuvante

Le nombre moyen de cures de chimiothérapie adjuvante reçu par les patients est de 4.1 ± 2.5 cures avec des extrêmes de zéro et six cures.

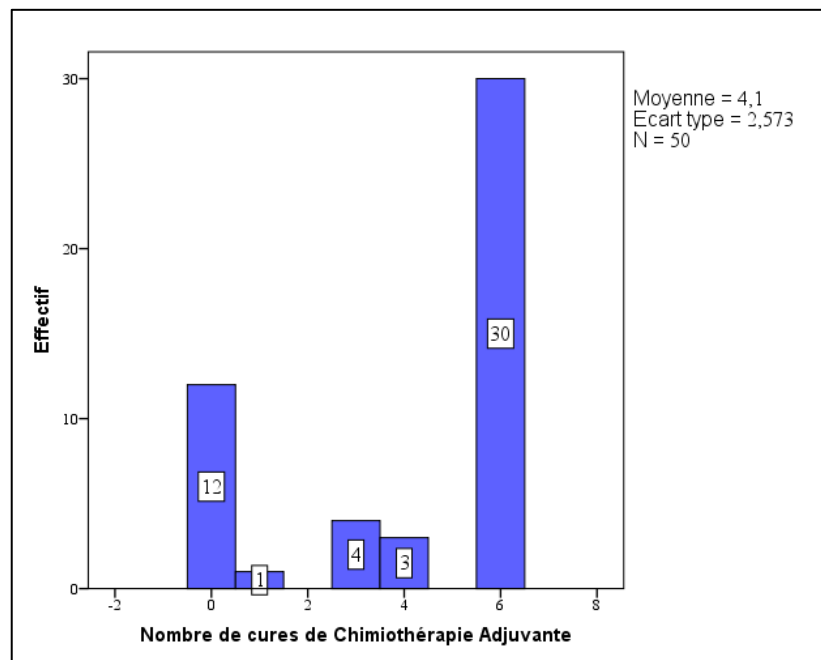


Fig. 53 : Répartition des patients selon le nombre de cures de chimiothérapie adjuvante

7- Toxicité de la chimiothérapie adjuvante

Anémie post chimiothérapie adjuvante

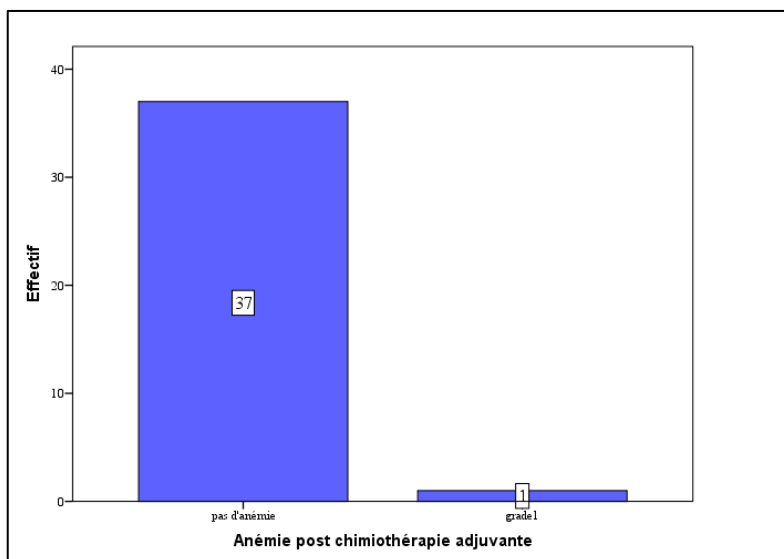


Fig. 54 : Répartition des patients selon l'anémie post chimiothérapie adjuvante

La leucopénie post chimiothérapie adjuvante

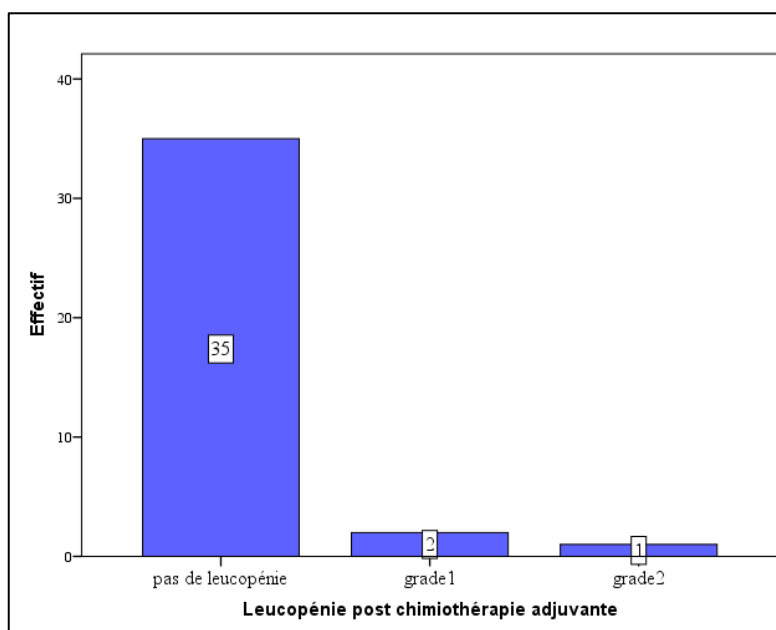


Fig. 55 : Répartition des patients selon la leucopénie post chimiothérapie adjuvante

8- Répartition selon la réponse au traitement (État clinique et imagerie)

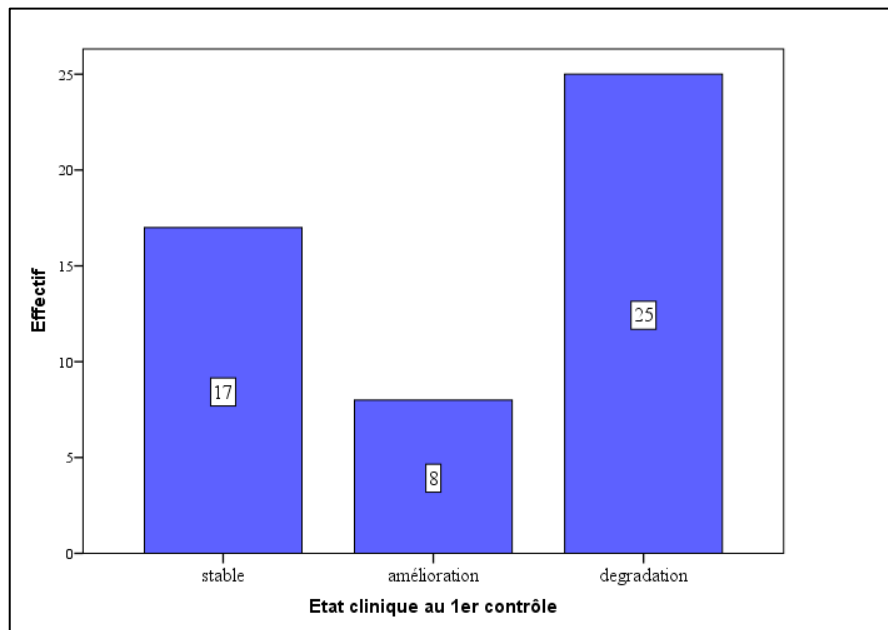


Fig. 56 : Etat clinique des patients au premier contrôle

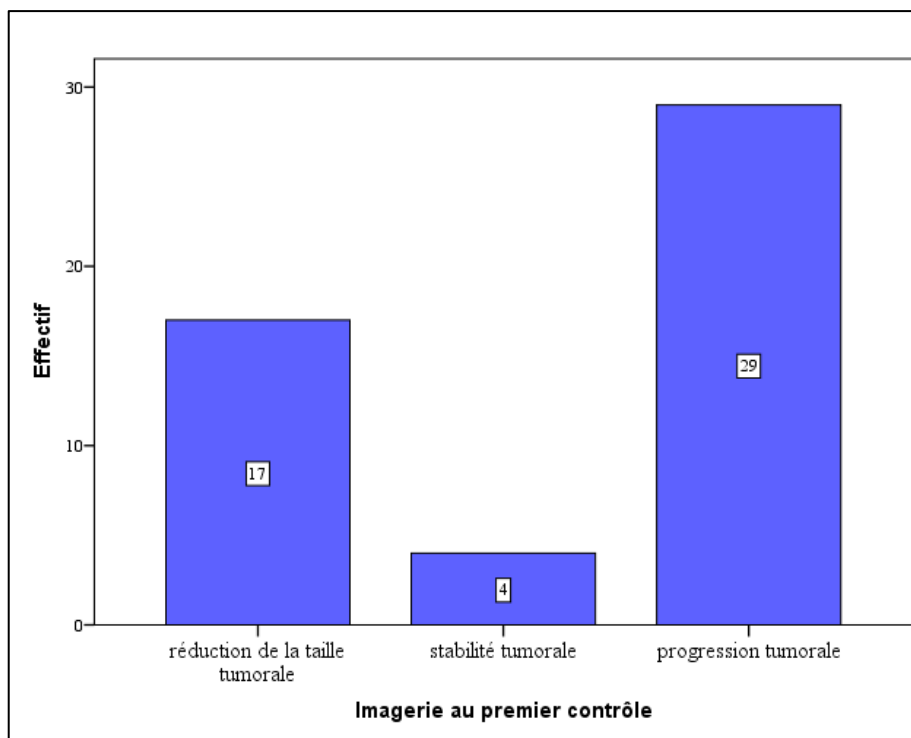


Fig. 57: Imagerie au premier contrôle

9- Répartition selon l'évolution :

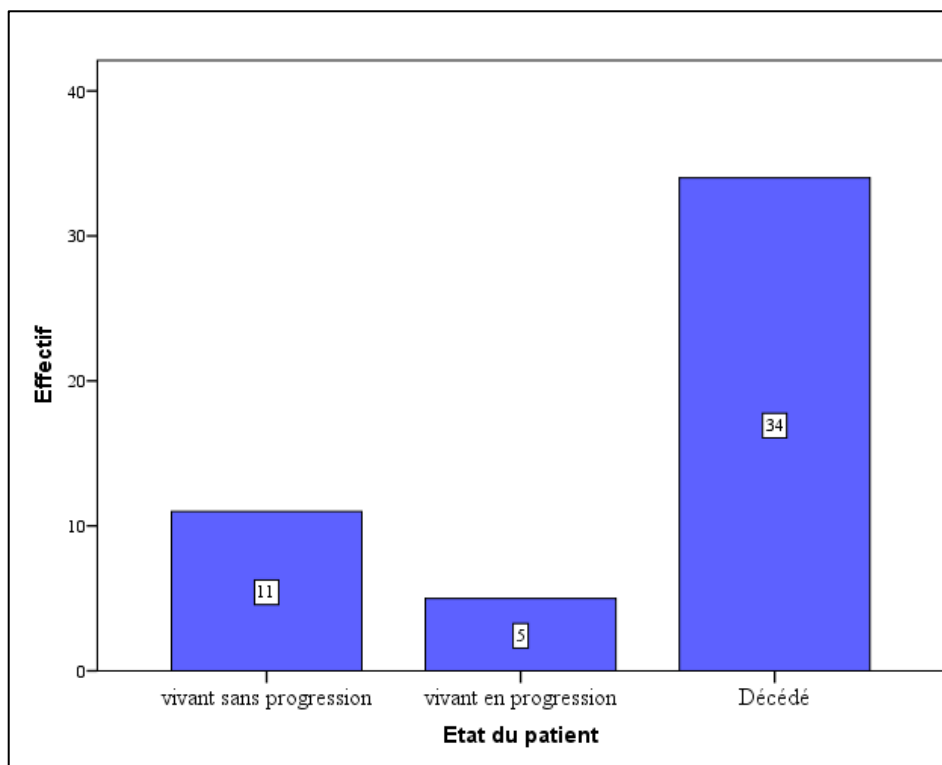


Fig.58 : Répartition des patients selon l'évolution à la date des dernières nouvelles

10- Répartition selon l'évolution et l'âge :

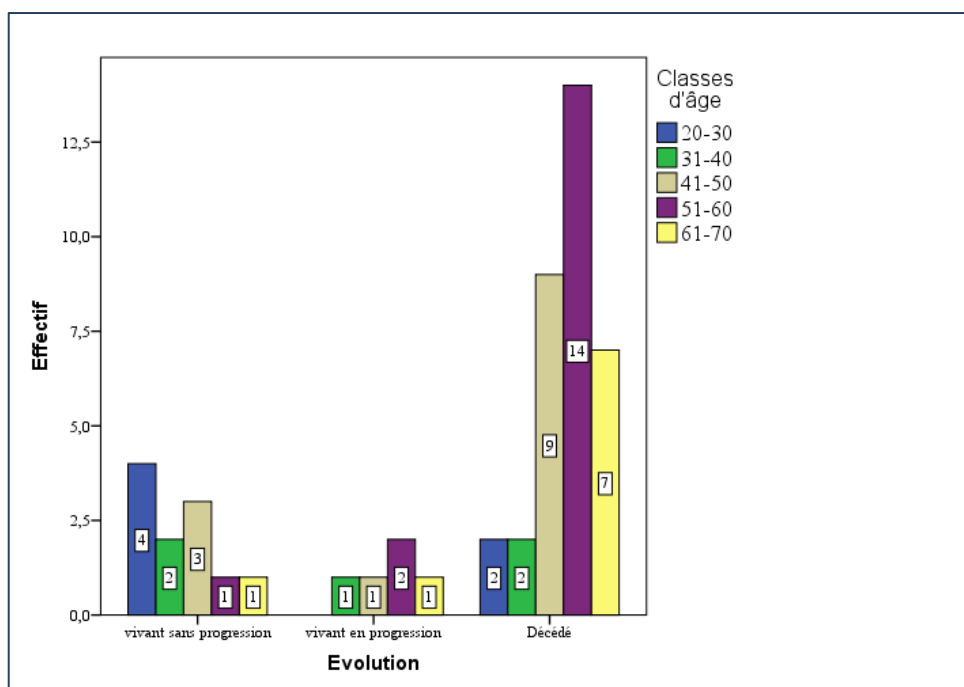


Fig. 59 : Répartition des patients selon l'évolution en fonction de l'âge

11- Répartition selon l'évolution et l'indice de Karnofsky

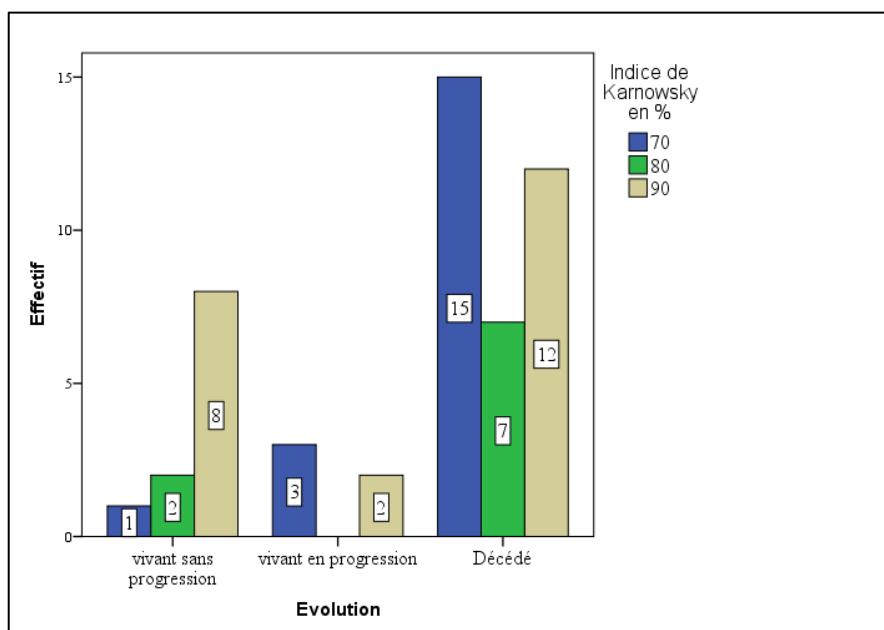


Fig. 60 : Répartition des patients selon l'évolution et l'indice de Karnofsky post chirurgical

12- Répartition selon l'évolution et localisation IRM

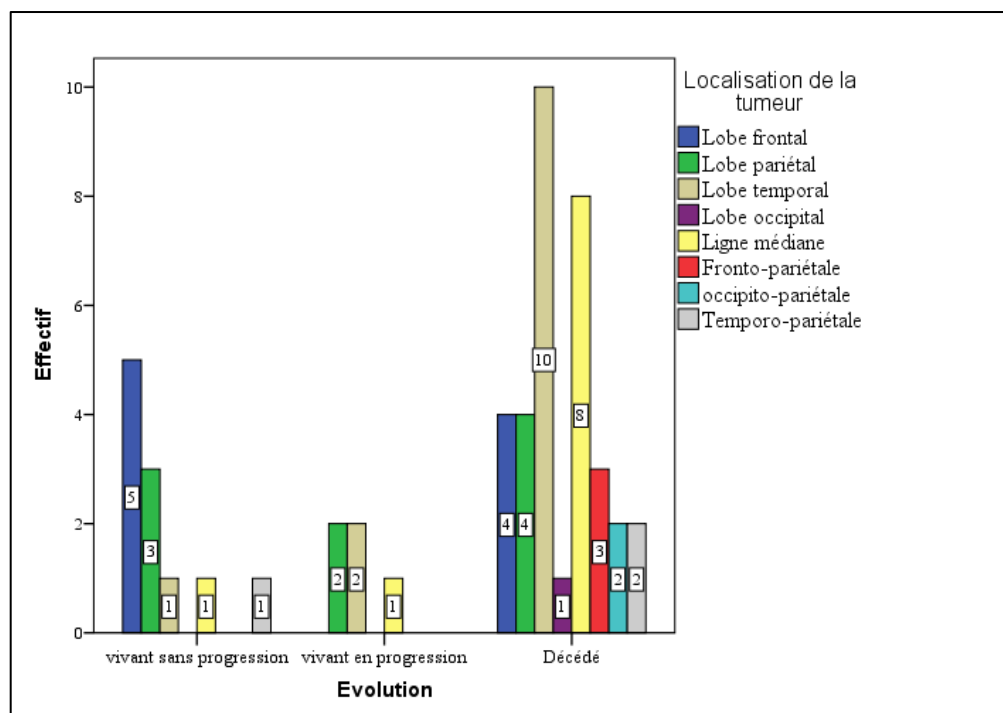


Fig. 61 : Répartition des patients selon l'évolution en fonction de la localisation tumorale

13- Répartition selon l'évolution et la taille tumorale

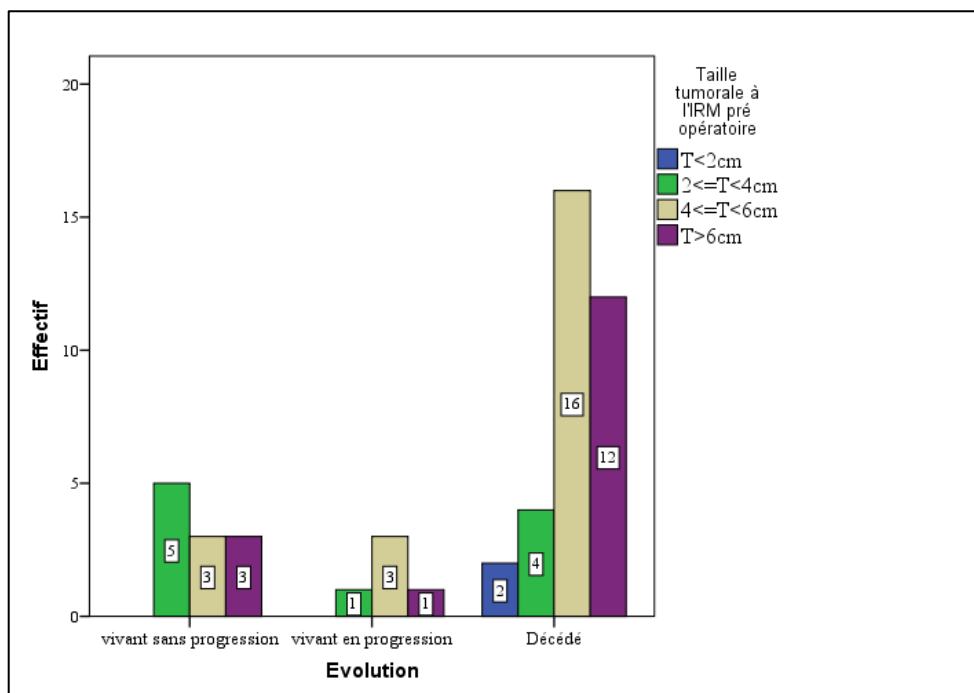


Fig. 62 : Répartition des patients selon l'évolution en fonction de la taille tumorale initiale

14- Répartition selon l'évolution et le type de chirurgie

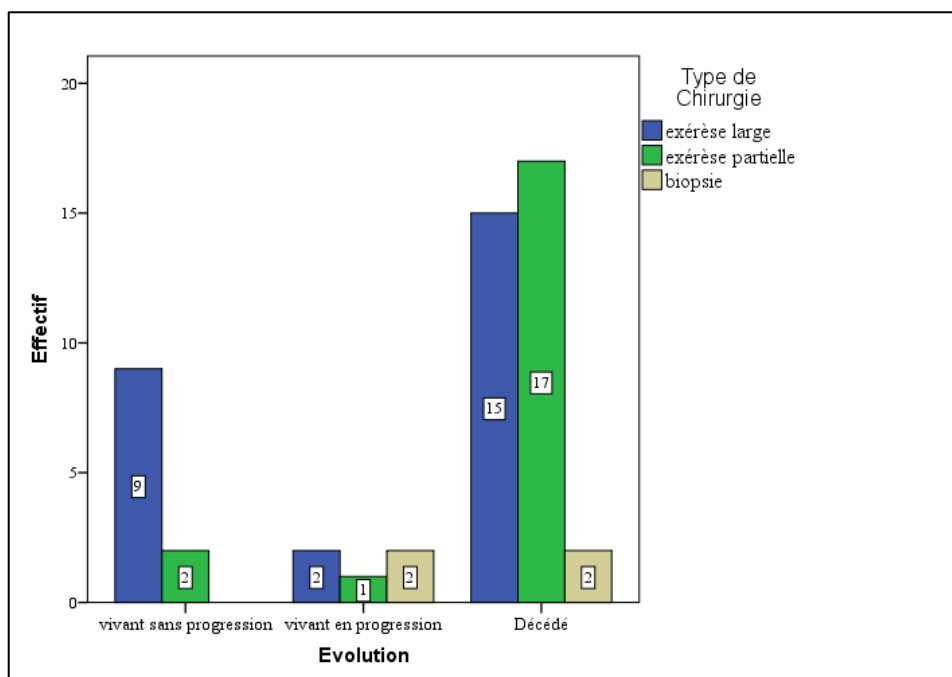


Fig. 63 : Répartition des patients selon l'évolution en fonction du type de chirurgie

15- Répartition selon l'évolution et la taille du reliquat tumoral

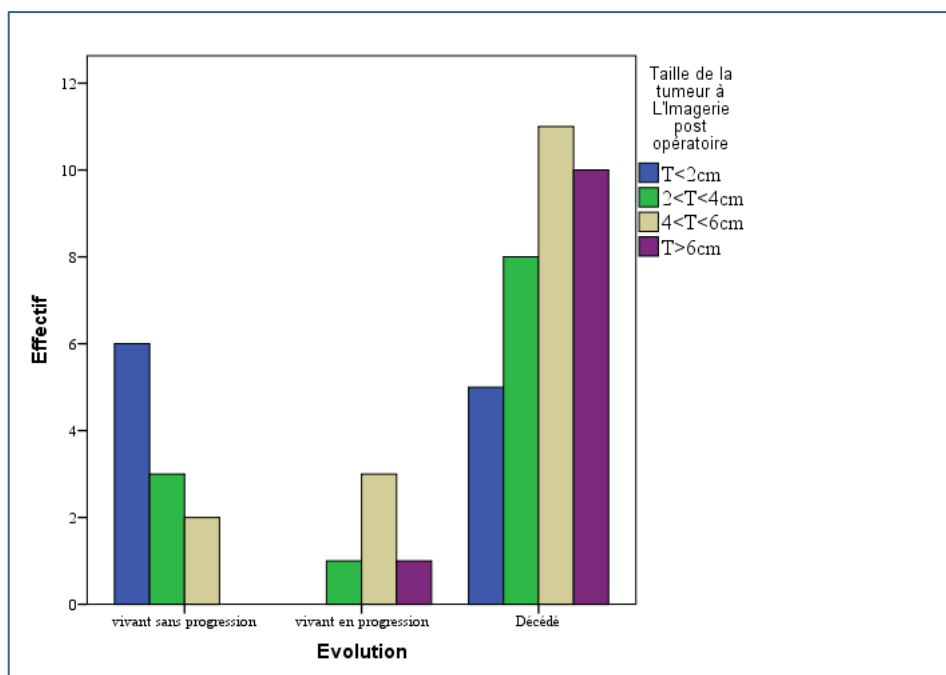


Fig. 64 : Répartition des patients selon l'évolution en fonction de la taille tumorale à l'Imagerie post opératoire

16- Répartition selon l'évolution et le type histologique

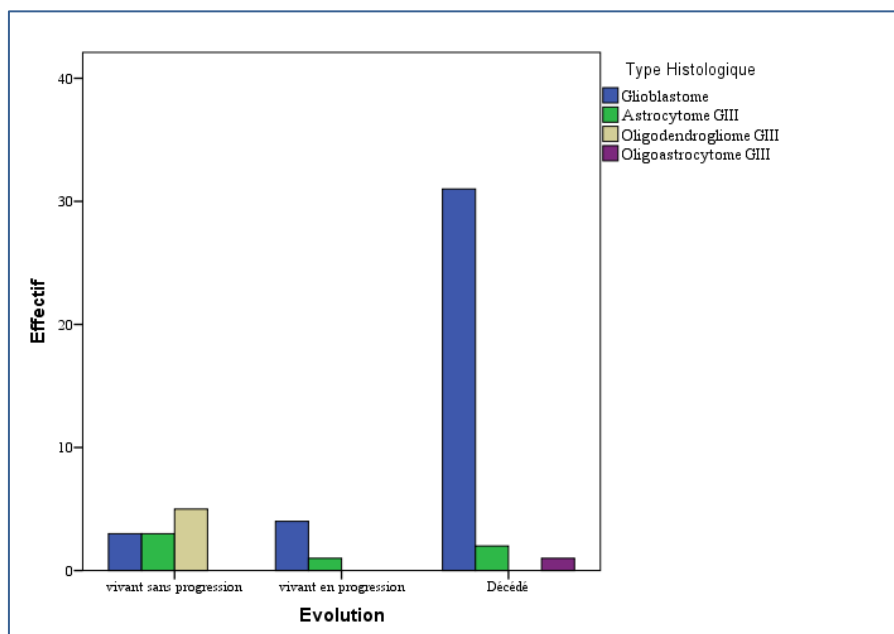


Fig.65 : Répartition des patients selon l'évolution en fonction du type histologique

17- Répartition selon l'évolution et délais de prise en charge entre chirurgie et radiothérapie

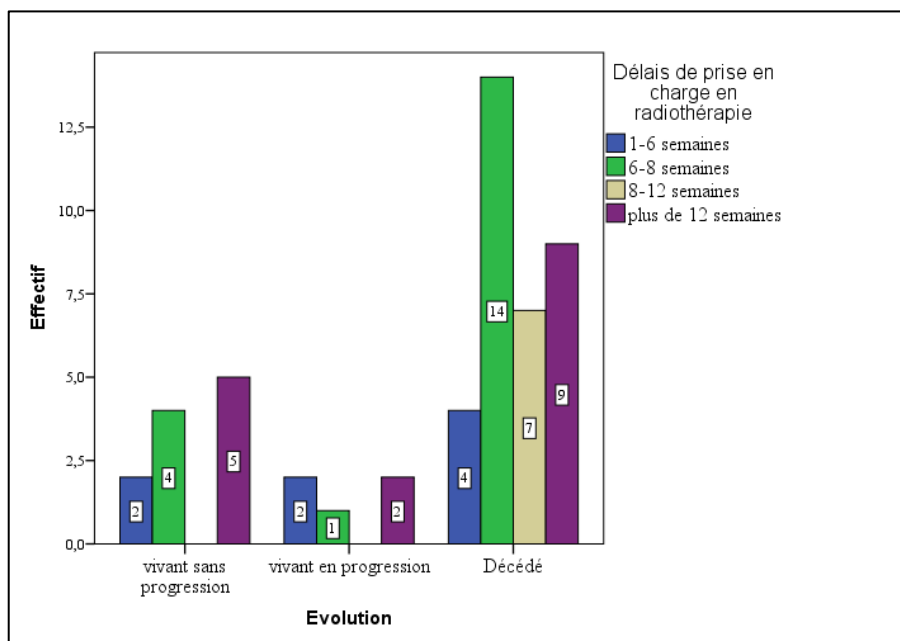


Fig. 66 : Répartition des patients en fonction de l'évolution selon les délais entre chirurgie et radiothérapie

IV.2. Analyse bi variée

IV.2.1 Survie globale

Caractéristiques	Catégories	OR	IC à 95%	p
Age	>=40ans	0.071	0.041-0.721	0.024
	<40ans			
IK	<80%	0.327	0.095-1.123	0.071
	>=80%			
Localisation	Frontale	3.409	0.772-15.055	0.124
	Autres			
Taille tumorale	<2cm	1.5	1.228-1.832	0.829
	>=2cm			
Type de chirurgie	Biopsie	0.438	0.056-3.426	0.584
	Chirurgie			
Reliquat tumoral	<2cm	2.121	0.535-8.403	0.297
	>=2cm			
Type histologique	Glioblastome	0.075	0.016-0.352	0.001
	Autres			
	Astrocytome III	5.333	0.862-32.997	0.074
	Autres			
	Oligodendrogliome III	0.688	0.494-0.9557	0.002
	Autres			
	Oligoastrocytome III	1.030	0.972-1.092	0.680
	Autres			
Immunohistochimie	IDH muté	17.00	1.683-71.703	0.009
	IDH non muté			
	1p19q codel	0.583	0.362-0.941	0.006
	Non codel			
	P53 +	1.455	0.277-7.637	0.493
	P53 -			
	EGFR +	0.222	0.041-1.213	0.109
	EGFR -			
Délais de prise en charge en RT	<8semaines	0.969	0.284-3.302	0.96
	>=8semaines			

Tableau 10 : Analyse bi variée de la survie globale

1- Survie globale

La moyenne de survie globale est de 20.5 mois [16.98- 24.01] IC95%

La médiane de survie globale est de 17 mois [14.17- 19.82] IC95%

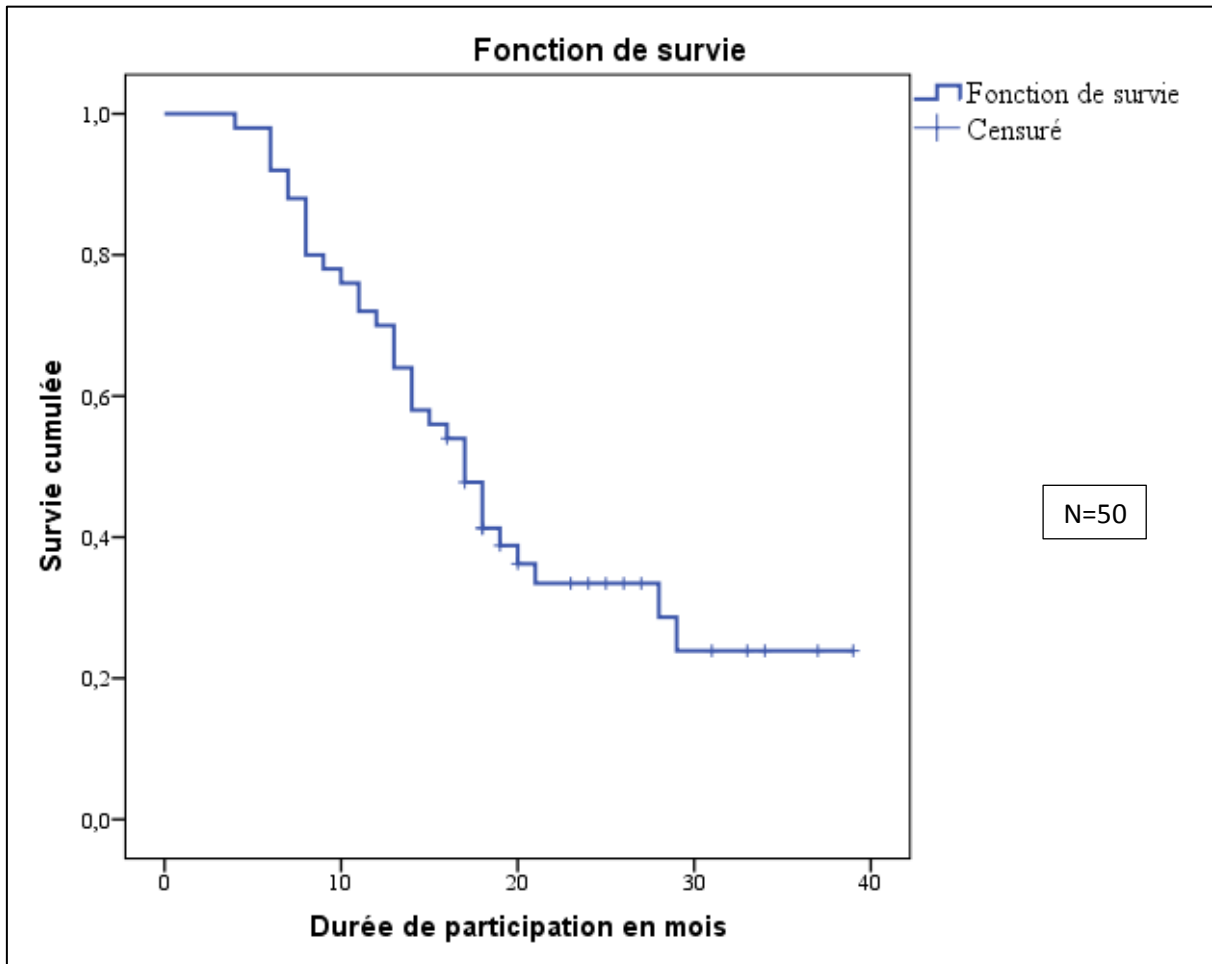


Fig. 67 : Courbe de survie globale

2- Survie globale selon l'âge

La moyenne de survie globale selon l'âge est de 18.57 mois [14.98- 22.16] IC95% pour l'âge supérieur ou égal à 40 ans contre 24.54 mois [18.16- 30.92] IC95% pour l'âge inférieur à 40 ans avec un $p=0.048$

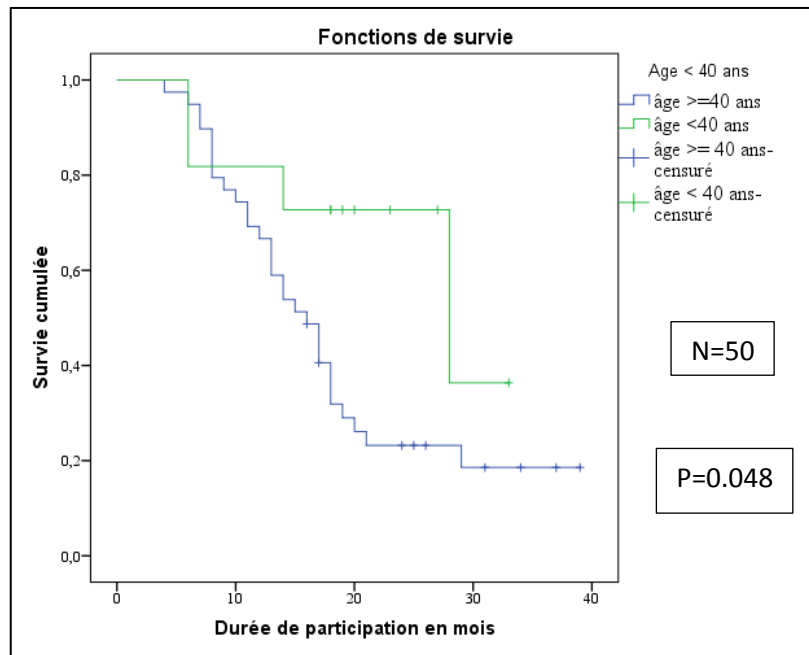


Fig. 68 : Courbe de survie globale en fonction de l'âge

3- Survie globale selon l'indice de Karnofsky

La moyenne de survie globale pour les patients avec un indice de Karnofsky < 80% est de 16.08 mois [11.95- 20.20] IC95% contre 25.64 mois [20.80- 30.49] IC95% pour les patients avec un indice de Karnofsky > 80% avec un $p=0.006$

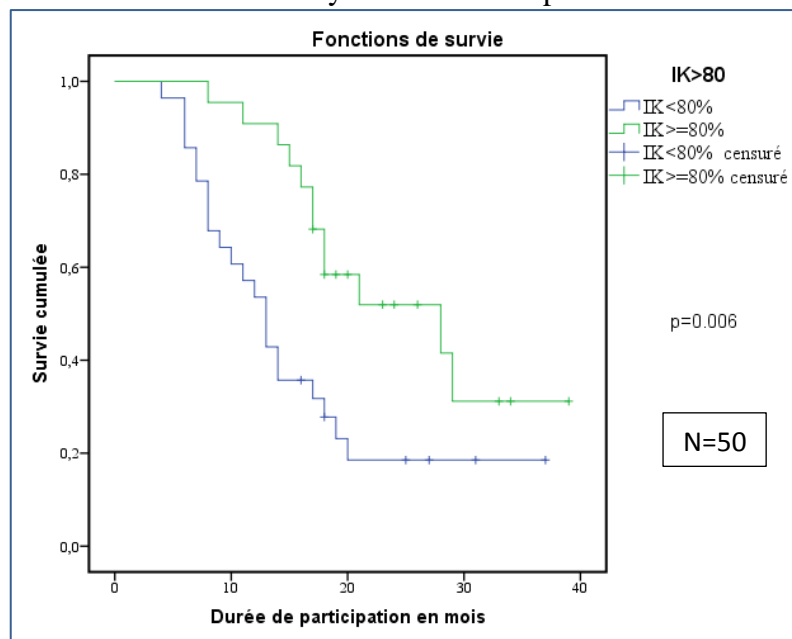


Fig. 69 : courbe de survie globale selon l'indice de Karnofsky

4- Survie globale selon la localisation

La moyenne de survie globale pour les patients avec une localisation frontale est de 28.08 mois [21.17- 34.99] IC 95% contre 18.33 [14.79- 21.86] IC 95% pour les autres localisations avec un $p= 0.044$

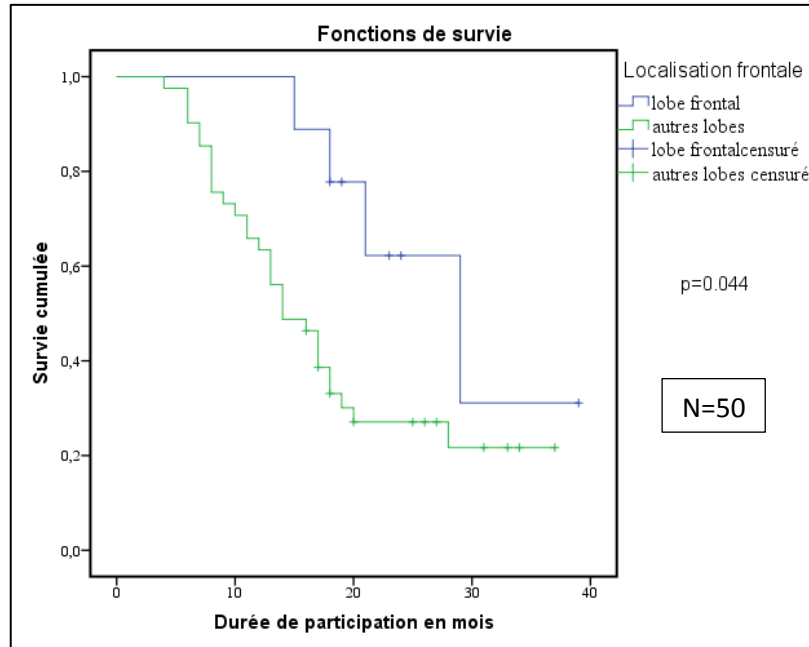


Fig.70 : Courbe de survie globale selon la localisation frontale

5- Survie globale en fonction de la taille tumorale

La moyenne de survie globale pour les patients avec une taille tumorale à l'IRM pré opératoire supérieure à deux centimètres est de 12 mois [6.12- 17.88] IC 95% contre 20.49 mois [17.23- 24.47] IC 95% pour la taille inférieure à deux centimètres avec un $p= 0.63$.

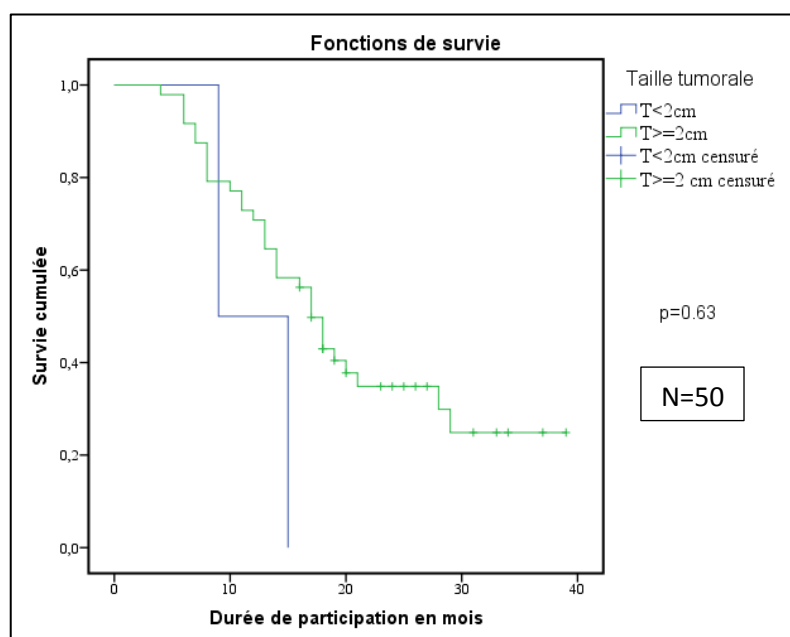


Fig. 71 : courbe de survie globale selon la taille tumorale inférieure à deux cm

6- Survie globale selon le type de chirurgie

La moyenne de survie globale en fonction du geste chirurgical (chirurgie versus biopsie) est de 20.40 [16.83- 23.97] IC 95% pour le groupe de patients ayant bénéficié d'une chirurgie exérèse contre 16.5 mois [8.05- 24.94] IC 95% avec un $p=0.862$.

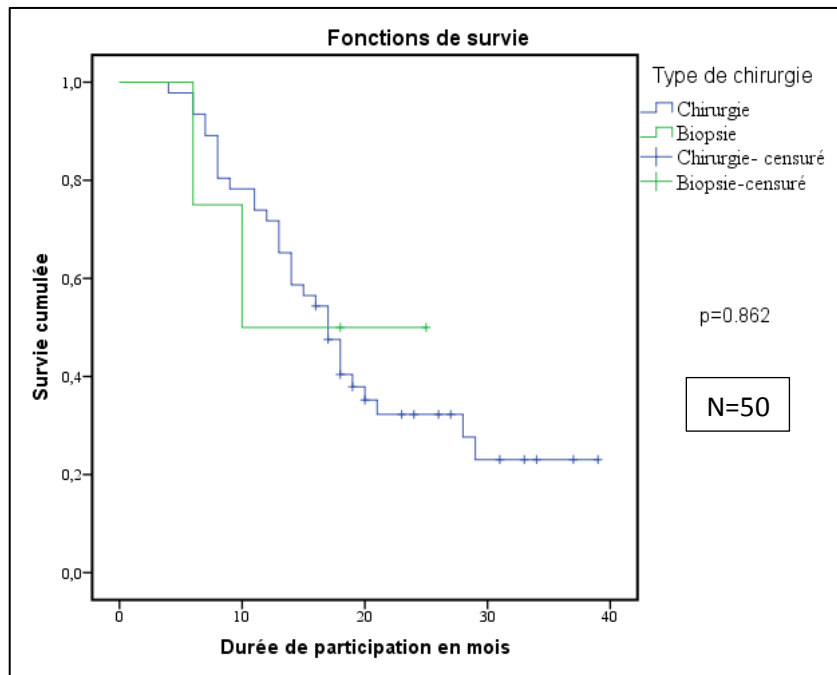


Fig. 72 : Courbe de survie selon le type de la chirurgie

7- Survie globale en fonction de la taille du reliquat tumoral

La moyenne de survie globale pour les patients avec un reliquat tumoral après chirurgie inférieur à deux cm est de 23.97 mois [18.77- 29.17] IC 95% contre 18.84 mois [14.90- 22.78] IC 95% pour la taille supérieure à deux cm, avec un $p=0.101$.

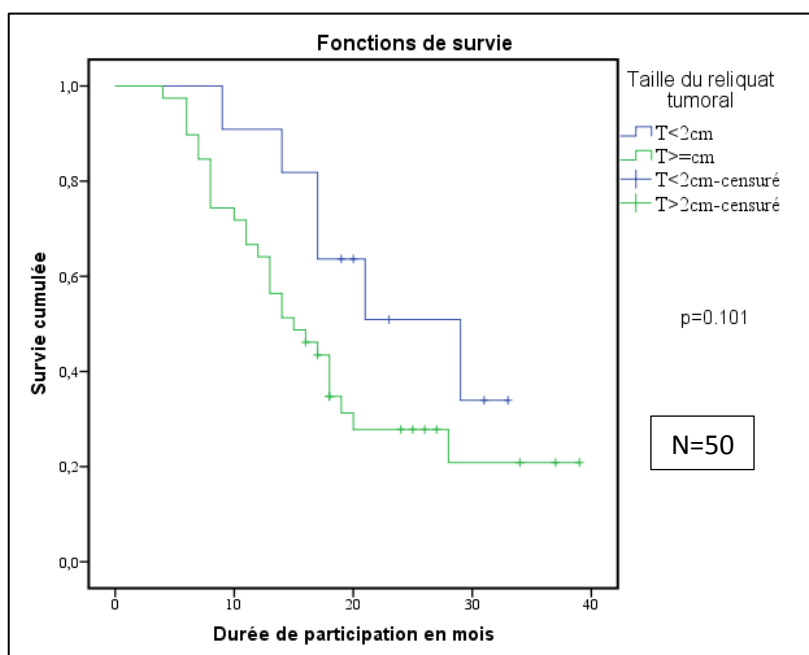


Fig. 73 : courbe de survie globale selon la taille du reliquat tumoral après chirurgie

8- Survie globale selon le type histologique :

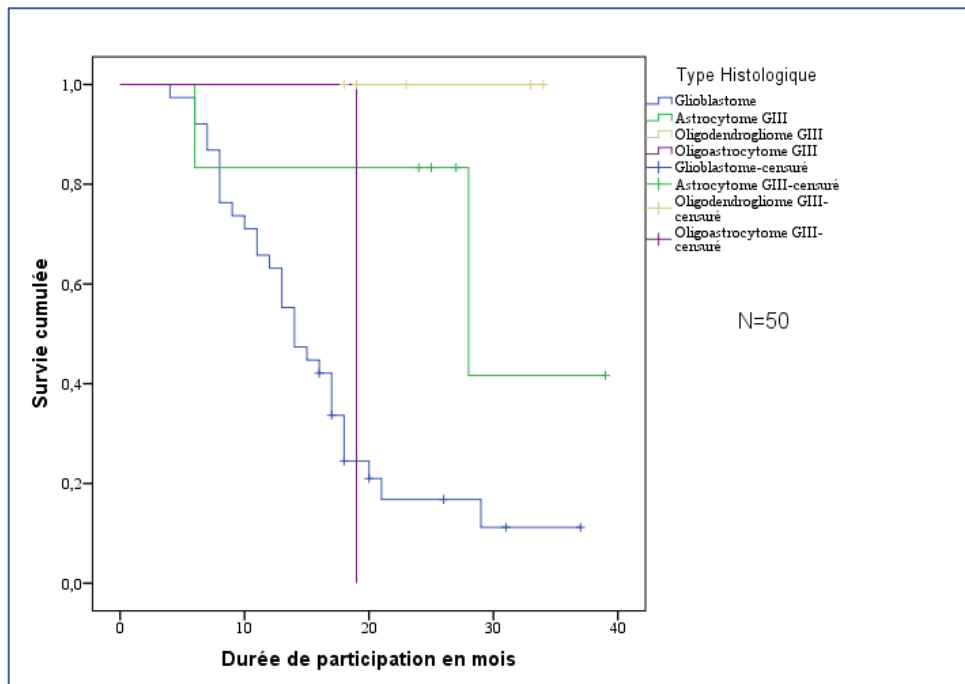


Fig. 74 : Courbe de survie globale selon le type histologique

La moyenne de survie globale des patients avec un glioblastome est de 16.40 [13.3- 19.51] IC 95% contre 32.14 [25.56- 38.73] IC 95% pour les autres types histologiques avec un $p=0.001$.

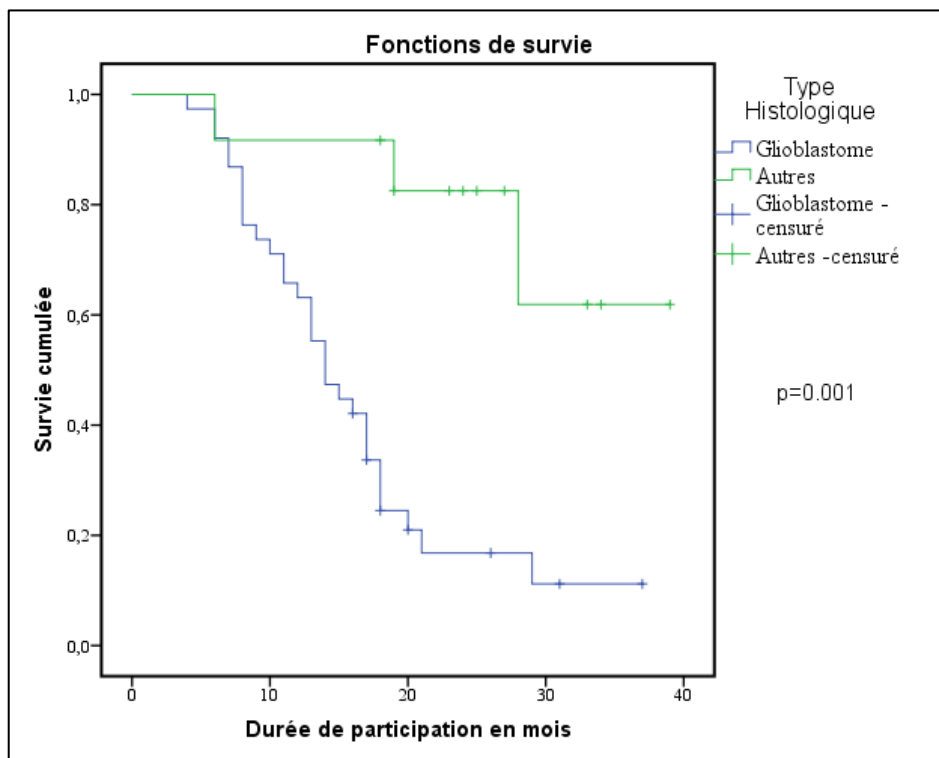


Fig. 75 : Courbe de survie globale selon le type histologique glioblastome

9- La survie globale selon l'immunohistochimie

9-1 La survie globale selon la mutation IDH

La moyenne de survie globale selon la mutation IDH est de 32.333 mois IC 95% [29.666-37.27] pour la population avec IDH muté contre 18.768 mois IC95% [14.474- 23.063] Avec un $p=0.005$.

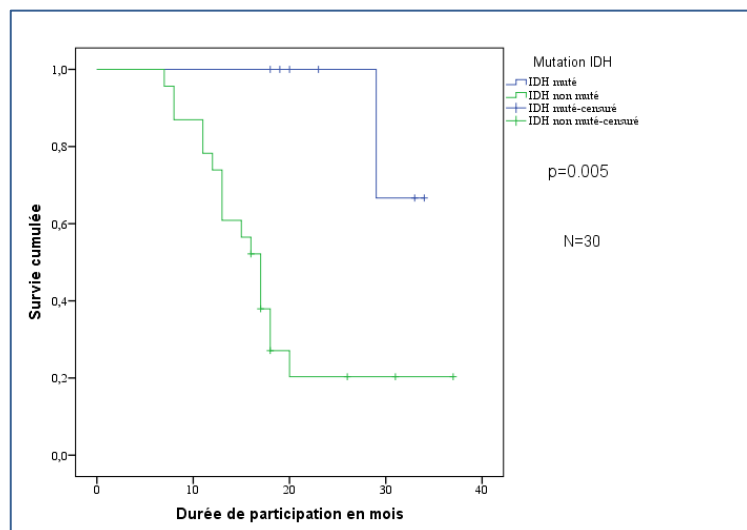


Fig. 76 : Courbe de survie globale selon la mutation IDH

9.2- la survie globale selon la Co délétion 1p19q

La survie globale est de 100% pour les patients avec une prédiction d'une Co délétion 1p19q avec un $p=0.01$

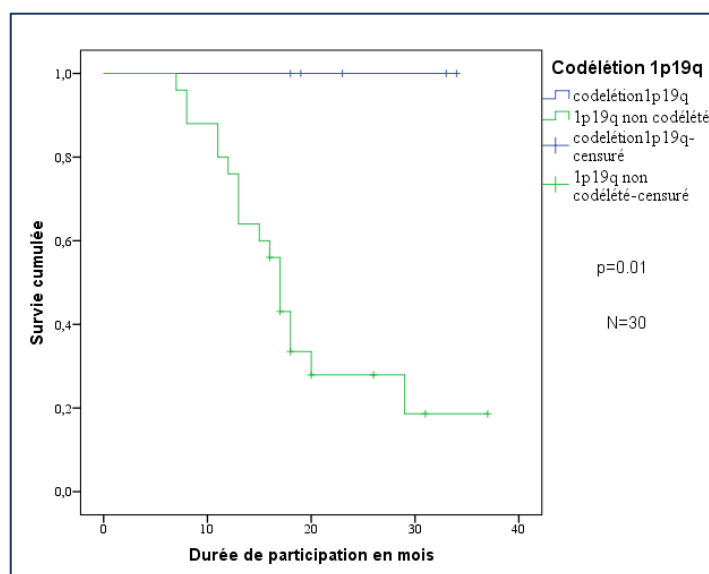


Fig. 77 : Courbes de survie globale selon la Co délétion 1p19q

9.3- La survie globale selon P53

La moyenne de survie globale selon le p53 positif est de 23.553 mois IC 95% [18.323-28.783] contre 18.889 mois IC 95% [12.296-25.481] pour la population avec p53 négatif avec un $p=0.361$.

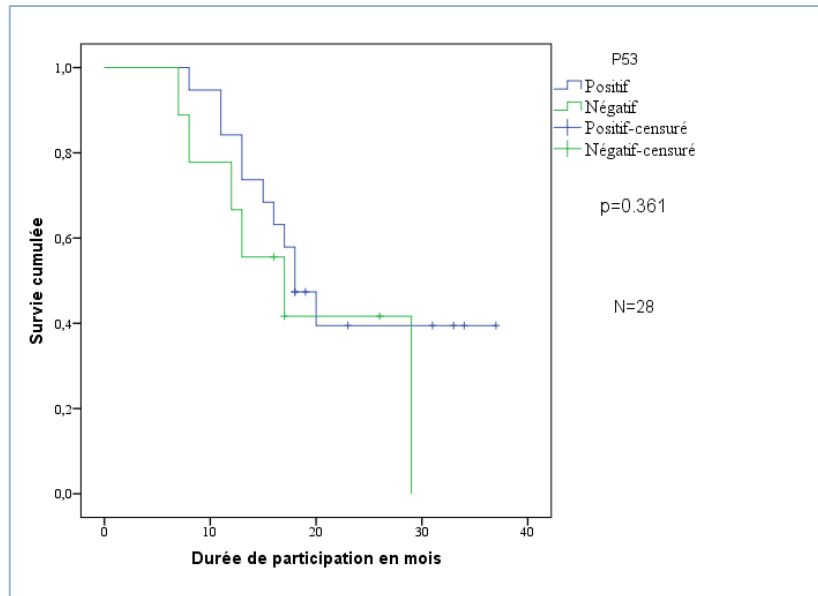


Fig. 78 : Courbe de survie globale selon P53

9.4- La survie globale selon la surexpression EGFR

La moyenne de survie globale pour les patients avec une surexpression EGFR est de 19.458 mois IC95% [14.538-24.378] contre 31.25 mois IC95% [25.24-37.27] pour la population avec EGFR non surexprimé avec un $p=0.083$

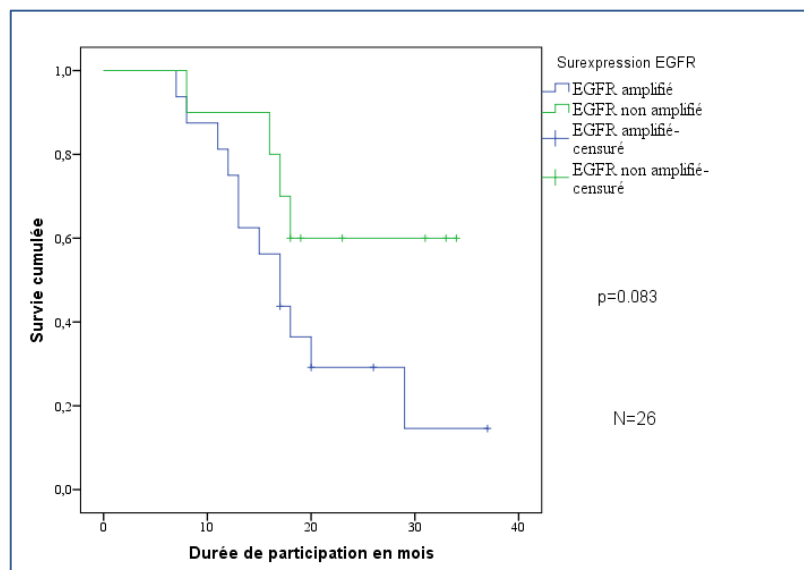


Fig. 79 : Courbe de survie globale selon la surexpression EGFR

10- La survie globale selon les délais de prise en charge en radiothérapie

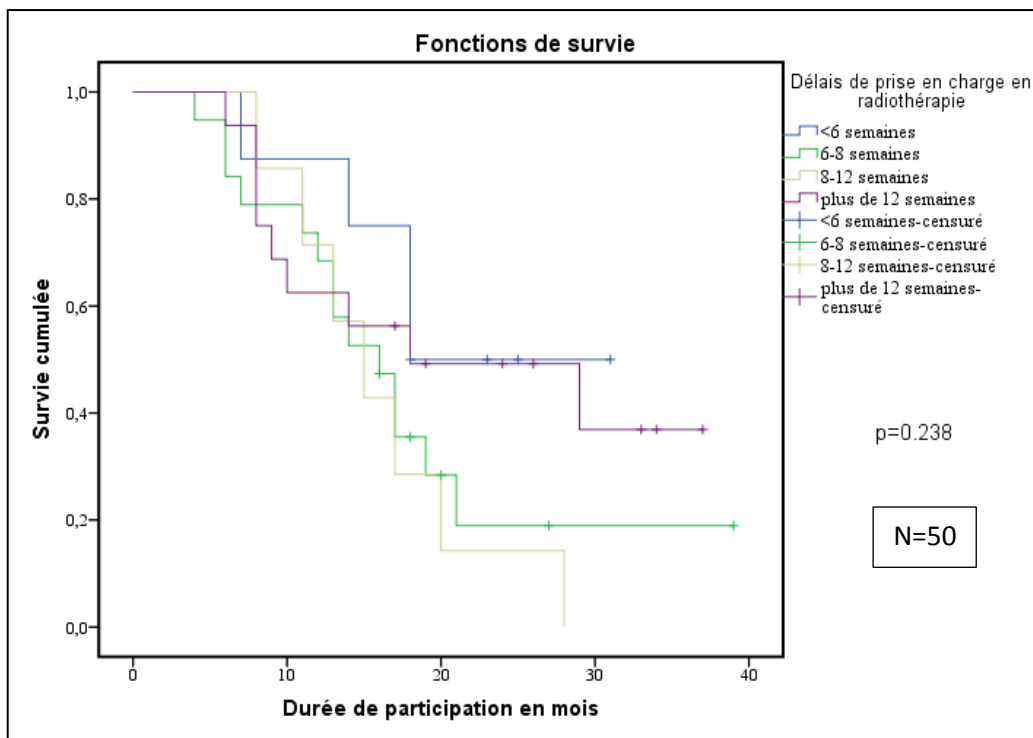


Fig. 80 : Courbes de survie globale selon les délais de prise en charge en radiothérapie

IV.2.2 Survie sans progression

Caractéristiques	Catégories	OR	IC à 95%	p
Age	>=40ans	8.160	1.797- 37.057	0.008
	<40ans			
IK	<80%	4.762	1.085- 20.907	0.042
	>=80%			
Localisation	Frontale	0.137	0.028- 0.662	0.017
	Autres			
Taille tumorale	<2cm	1.297	1.112-1.514	1.000
	>=2cm			
Type de chirurgie	Biopsie	0.761	0.647- 0.895	0.563
	Chirurgie			
Reliquat tumoral	<2cm	0.218	0.05- 0.950	0.048
	>=2cm			
Type histologique	Glioblastome	23.333	4.338-125.509	0.0001
	Autres			
	Astrocytome III	0.222	0.038-1.310	0.111
	Autres			
	Oligodendro-gliome III	1.833	1.069-3.145	0.0001
	Autres			
	Oligoastro-cytome III	0.974	0.926-1.025	0.780
Autres				
Immunohistochimie	IDH muté	0.016	0.001-0.207	0.0001
	IDH non muté			
	1p19q codel	2.667	1.090-6.524	0.0001
	Non codel			
	P53 +	0.571	0.395-0.828	0.043
	P53 -			
	EGFR +	10.500	1.496-73.673	0.026
EGFR-				
Délais de prise en charge en RT	<8semaines	1.855	0.426- 8.087	0.498
	>=8semaines			

Tableau 11 : Analyse bi variée de la survie sans progression

1- Survie sans progression

La moyenne de survie sans progression est de 19.04 mois [15.94- 22.13] IC 95%

La médiane de survie sans progression est de 17 mois [14.70- 19.59] IC 95%.

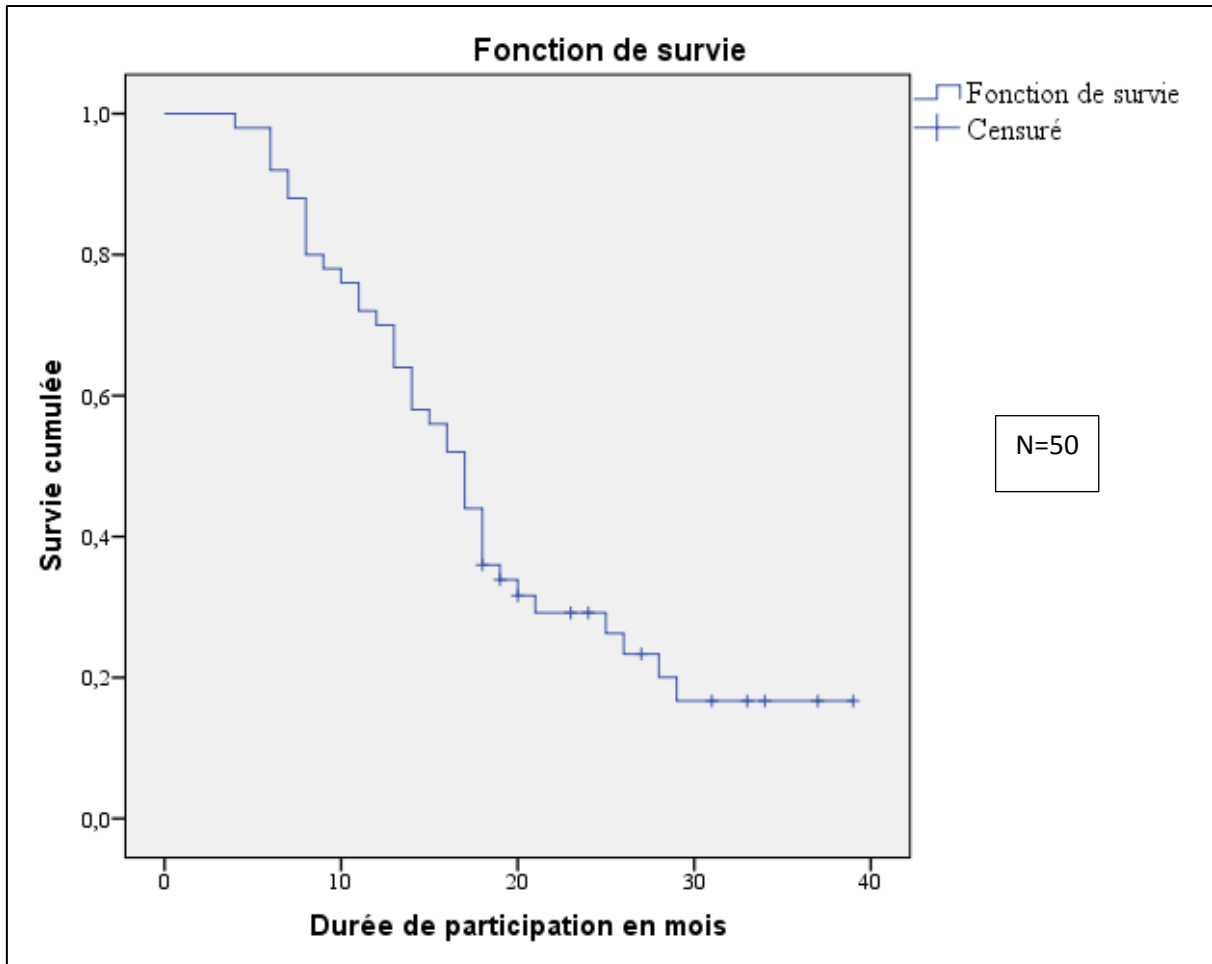


Fig.81 : Courbe de survie sans progression

2- Survie sans progression en fonction de l'âge

La moyenne de survie sans progression pour les patients âgés de plus de 40 ans est de 17.3 mois [14.23- 20.36] IC 95% contre 23.40 mois [17.16- 29.65] IC 95% pour les patients de moins de 40 ans avec un $p=0.039$

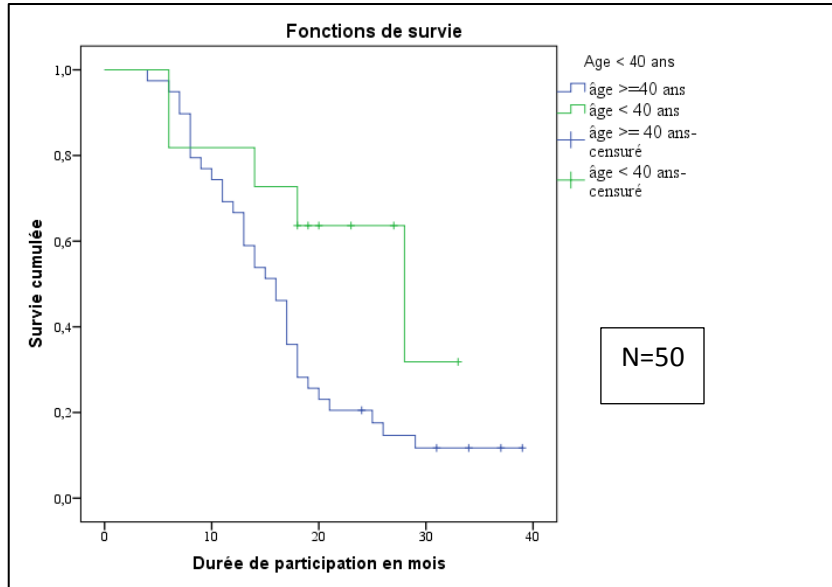


Fig. 82 : Courbe de survie sans progression selon l'âge

3- Survie sans progression selon l'indice de Karnofsky IK

La moyenne de survie sans progression des patients avec un indice de Karnofsky inférieur à 80% est de 14.75 mois [11.35- 18.14] IC 95% contre 24.29 [19.83- 28.76] IC 95% pour un IK supérieur à 80%, avec un $p=0.003$.

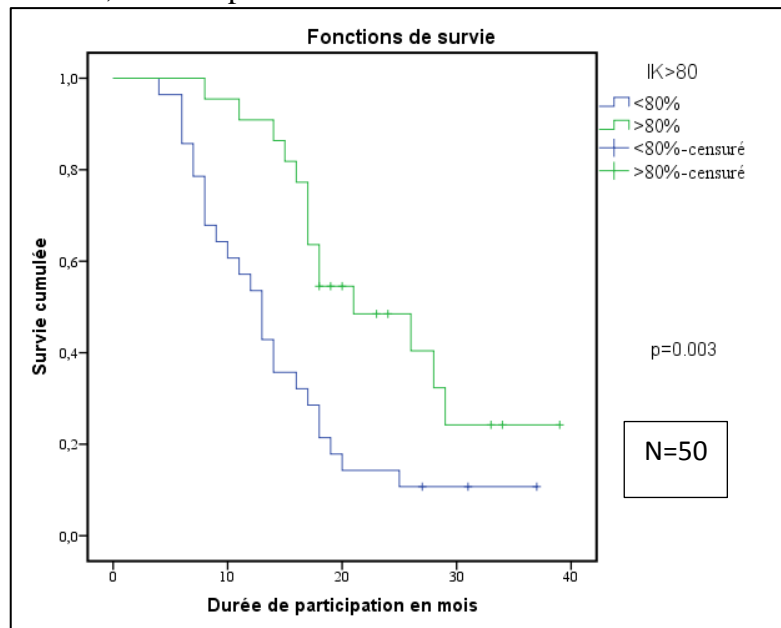


Fig.83 : Courbe de survie sans progression selon l'Indice de Karnofsky

4- Survie sans progression selon la localisation

La moyenne de survie sans progression des patients avec une localisation frontale est de 28.08 mois [21.17- 34.99] IC 95% contre 16.82 mois [13.84- 19.81] IC 95% pour les autres localisations avec un $p=0.016$.

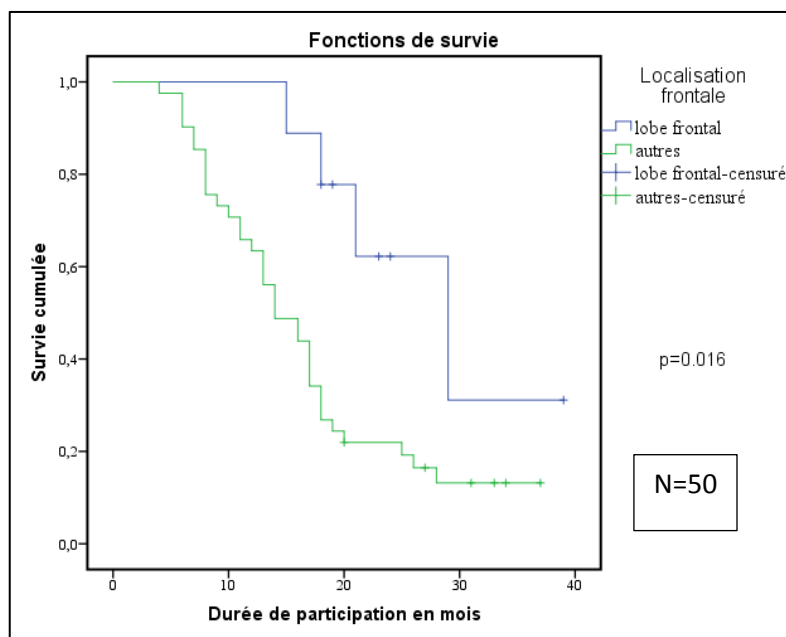


Fig. 84 : Courbe de survie sans progression selon la localisation frontale

5- Survie sans progression en fonction de la taille tumorale

La moyenne de survie sans progression pour les patients avec une taille tumorale à l'IRM pré opératoire inférieure à deux cm est de 12 mois [6.12- 17.88] IC 95% contre 19.33 mois [16.14- 22.52] IC 95% pour la taille tumorale supérieure à deux cm avec un $p= 0.163$.

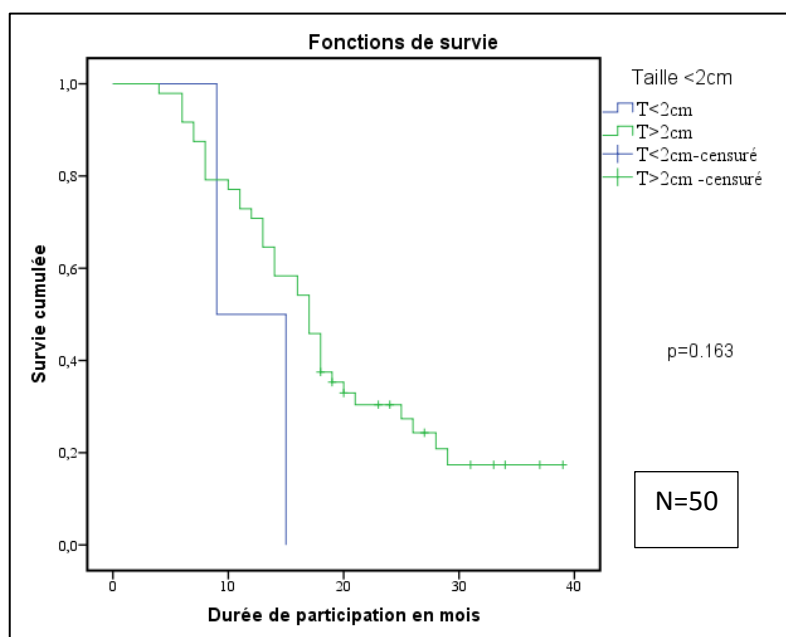


Fig. 85 : Courbe de survie sans progression selon la taille tumorale inférieure à deux cm

6- Survie sans progression en fonction du type de chirurgie

La moyenne de survie sans progression pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie est de 19.50 mois [16.19- 22.81] IC 95% contre 14.75 [6.45- 23.04] IC 95% pour les patients avec une biopsie avec un $p=0.346$.

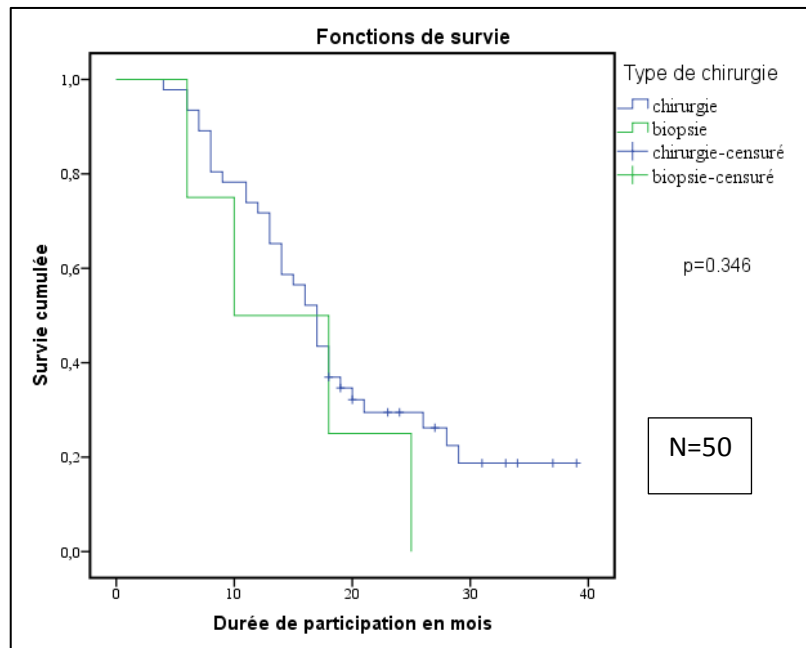


Fig. 86 : Courbe de survie sans progression selon le type de chirurgie

7- Survie sans progression en fonction de la taille du reliquat tumoral

La moyenne de survie sans progression pour les patients avec un reliquat tumoral inférieure à deux cm est de 23.97 [18.77- 29.17] IC 95% contre 17.099 [13.87- 20.32] IC 95% pour la taille du reliquat supérieure à deux cm avec un $p=0.034$

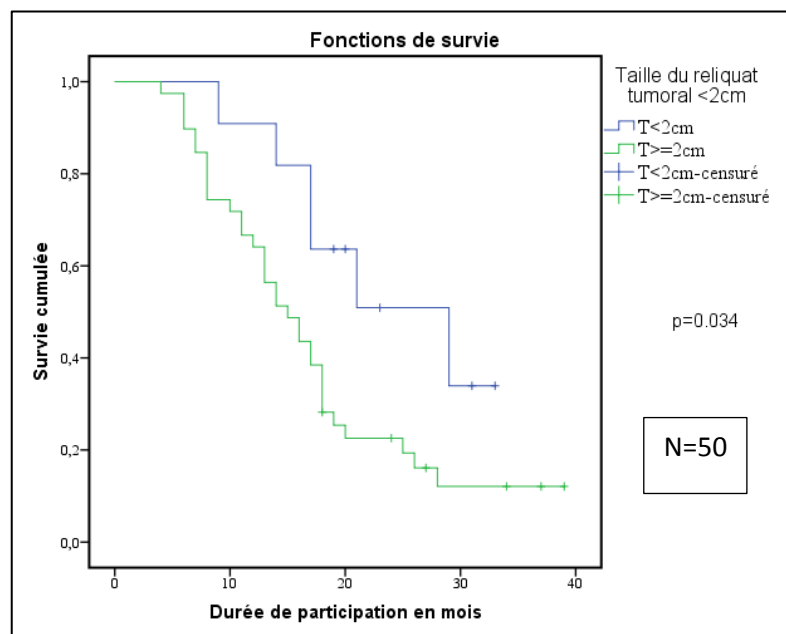


Fig. 87: Courbe de survie sans progression selon la taille du reliquat tumoral

8- Survie sans progression selon le type histologique

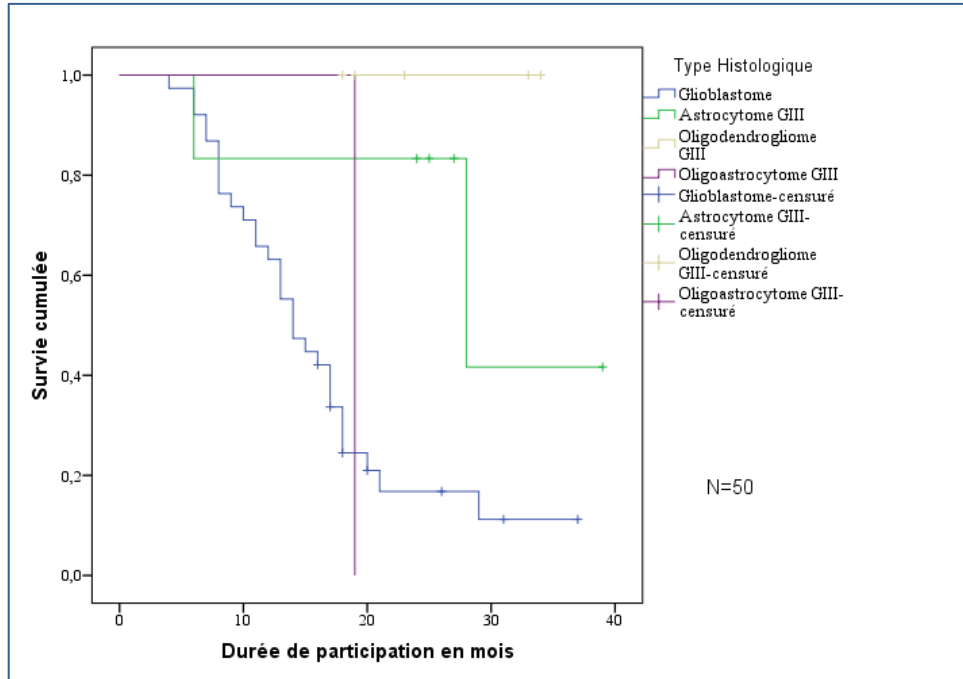


Fig. 88 : Courbe de survie sans progression selon le type histologique

La moyenne de survie sans progression pour les patients avec un glioblastome est de 15.34 mois [12.79- 17.88] IC 95% contre 30.60 [24.08- 37.11] IC 95% pour les autres types histologiques, avec un $p=0.0001$

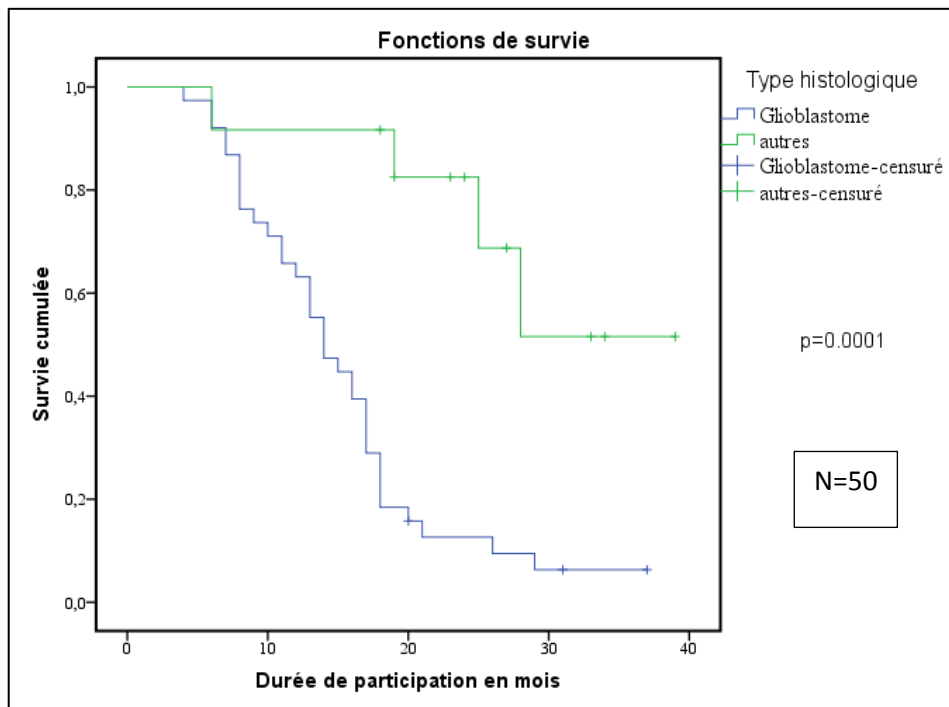


Fig. 89 : Courbes de survie sans progression selon le type Glioblastome

9- Survie sans progression selon l'Immunohistochimie

9-1 Survie sans progression selon la mutation IDH

La moyenne de survie sans progression pour les patients avec une mutation IDH est de 32.333 mois IC95% [29.666-35.001] contre 16.739 mois IC 95% [13.661-19.817]

Pour les patients sans mutation IDH avec un $p= 0.001$

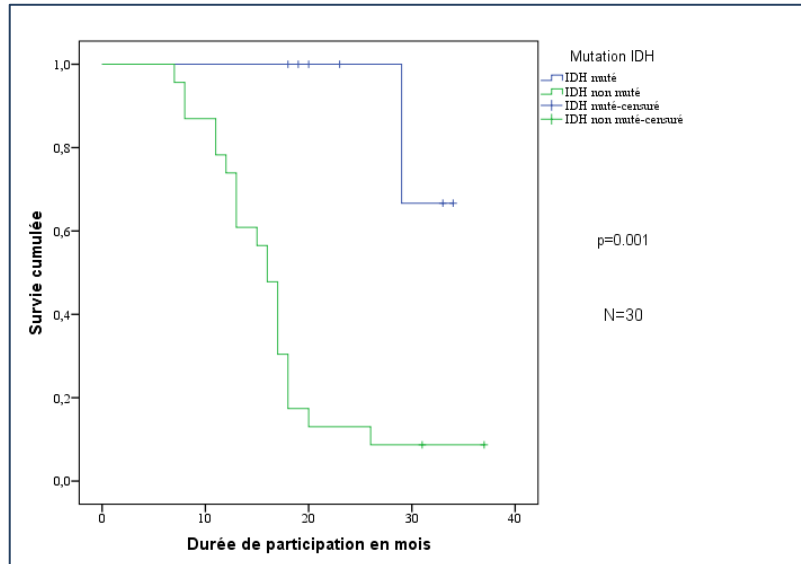


Fig. 90 : Courbe de survie sans progression selon la mutation IDH

9.2- Survie sans progression selon la Co délétion 1p19q

La survie sans progression est de 100% pour les patients avec une prédiction d'une Codélétion 1p19q avec un $p= 0.003$.

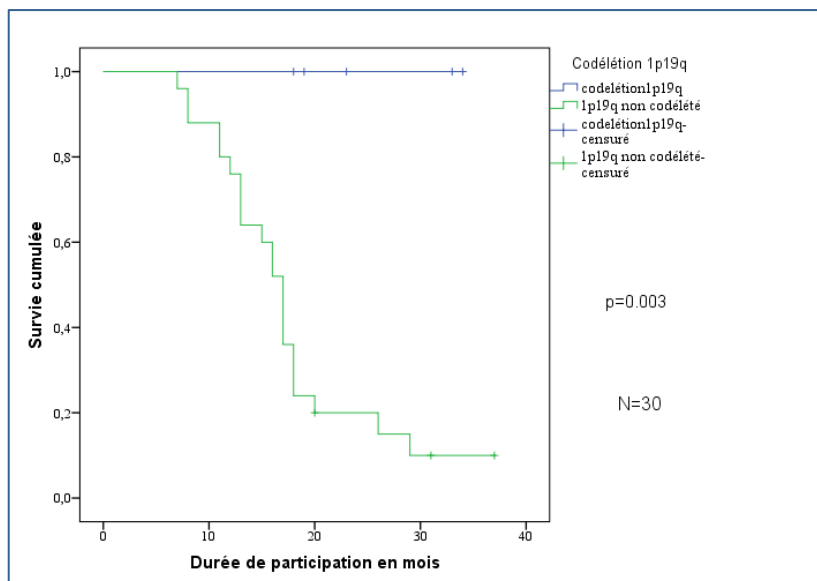


Fig. 91 : Courbe de survie sans progression selon la Co délétion 1p19q

9.3- Survie sans progression selon P53

La moyenne de survie sans progression est de 22.702 mois IC95% [17.689-27.714] pour les patients avec un P53 positif, contre 16.111 mois IC 95% [11.261-17.000] pour les patients avec P53 négatif avec un $p=0.062$.

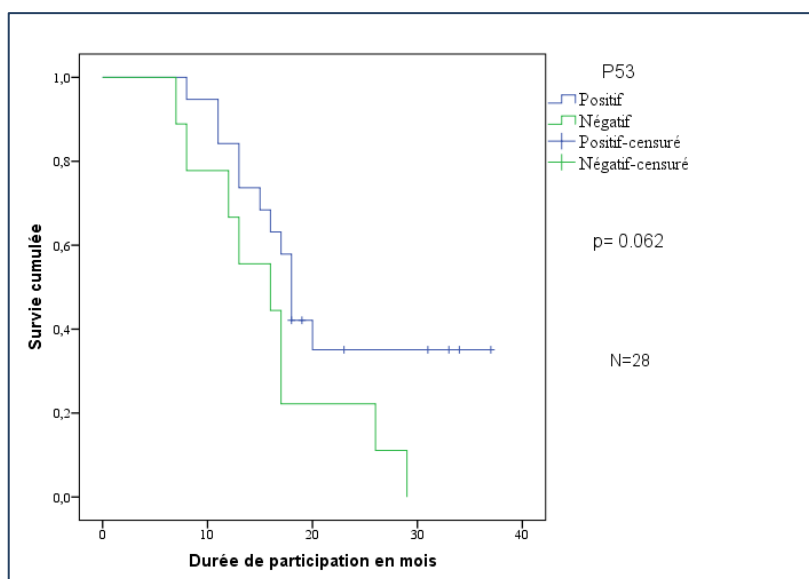


Fig. 92 : Courbe de survie sans progression selon le P53

9.4- la survie sans progression selon la sur expression EGFR

La moyenne de survie sans progression chez les patients avec une surexpression EGFR est de 18.16 mois IC 95% [14.052-22.281] contre 26.300 mois IC 95% [20.252-32.348] pour les patients sans surexpression EGFR avec un $p=0.034$.

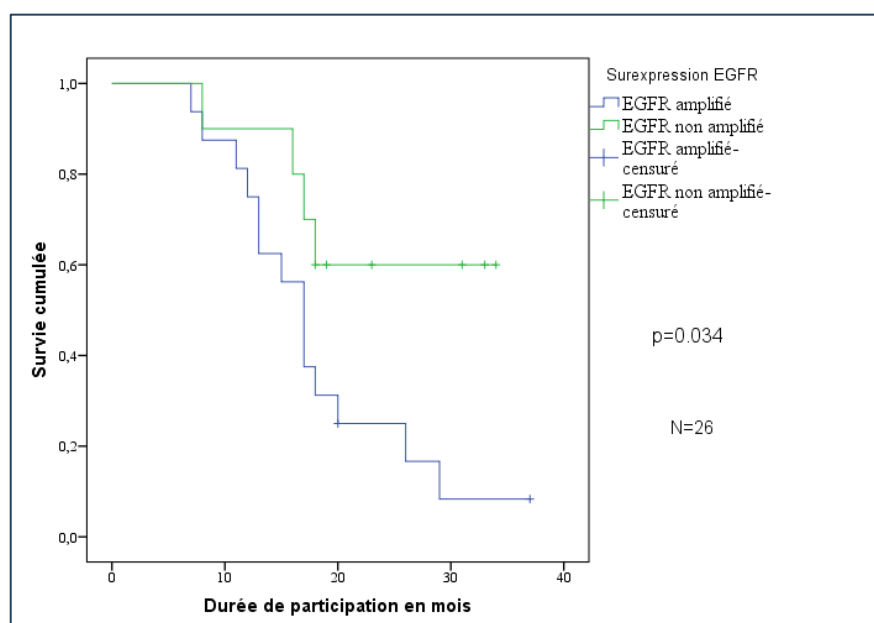


Fig. 93 : Courbe de survie sans progression selon la surexpression EGFR

10-Survie sans progression en fonction des délais de prise en charge en radiothérapie

La moyenne de survie sans progression selon les délais de prise en charge en radiothérapie est sans signification statistique avec un $p=0.47$

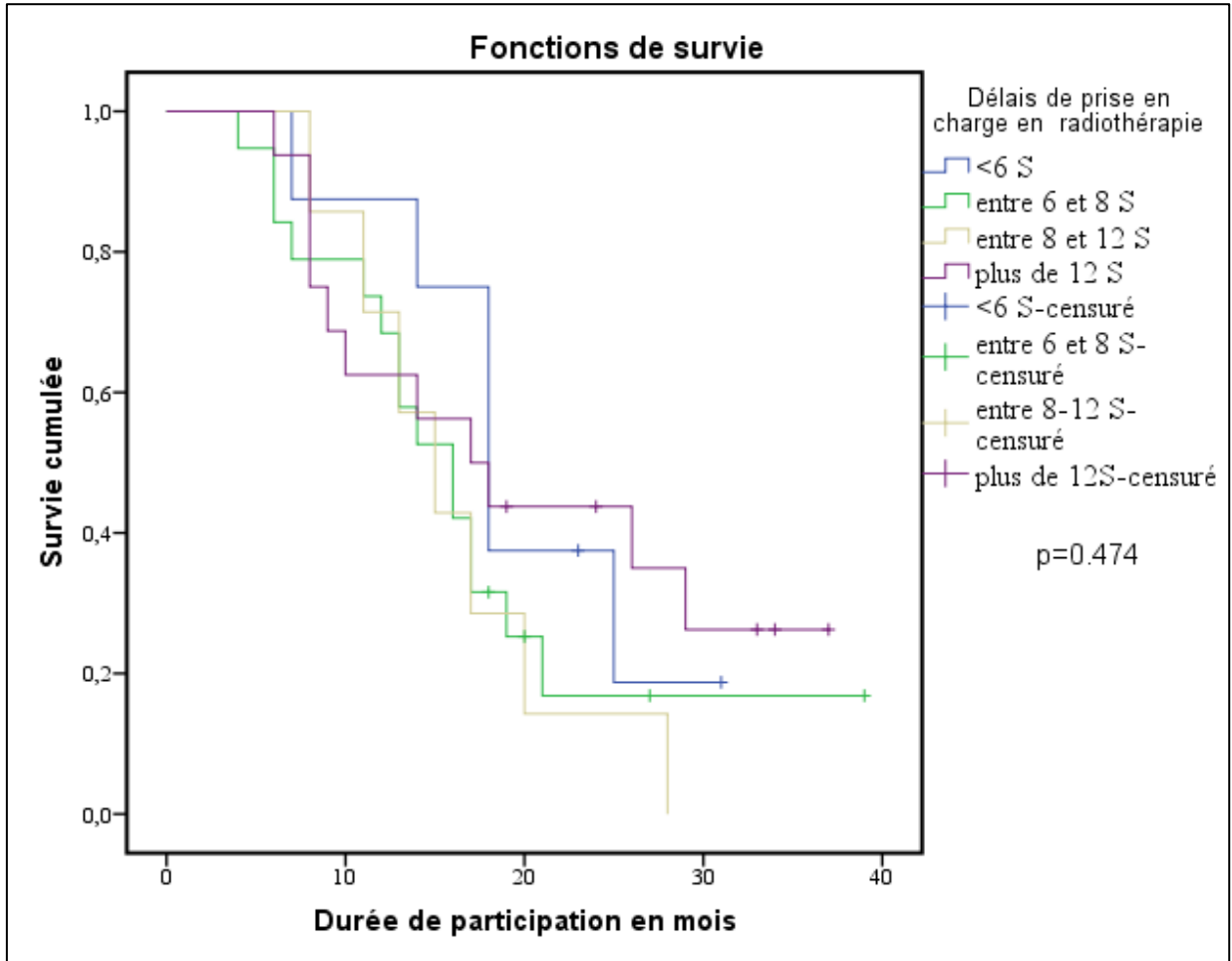


Fig. 94 : Courbe de survie selon les délais de prise en charge en radiothérapie

IV.3 Analyse multi variée

A- Survie globale

Après une analyse multi variée utilisant la régression de Cox en analysant toutes les variables avec un degré de significativité statistique inférieur à 0.1 ; seulement :

La mutation IDH avec $HR=0.122$ $IC95\%$ [0.015-1.016] avec $p=0.0001$

La taille tumorale inférieure à 2cm avec $HR=0.27$ $IC95\%$ [0.092-0.842] avec $p=0.023$.

Ces facteurs sont établis comme facteurs de bon pronostic et ayant un impact sur la survie globale.

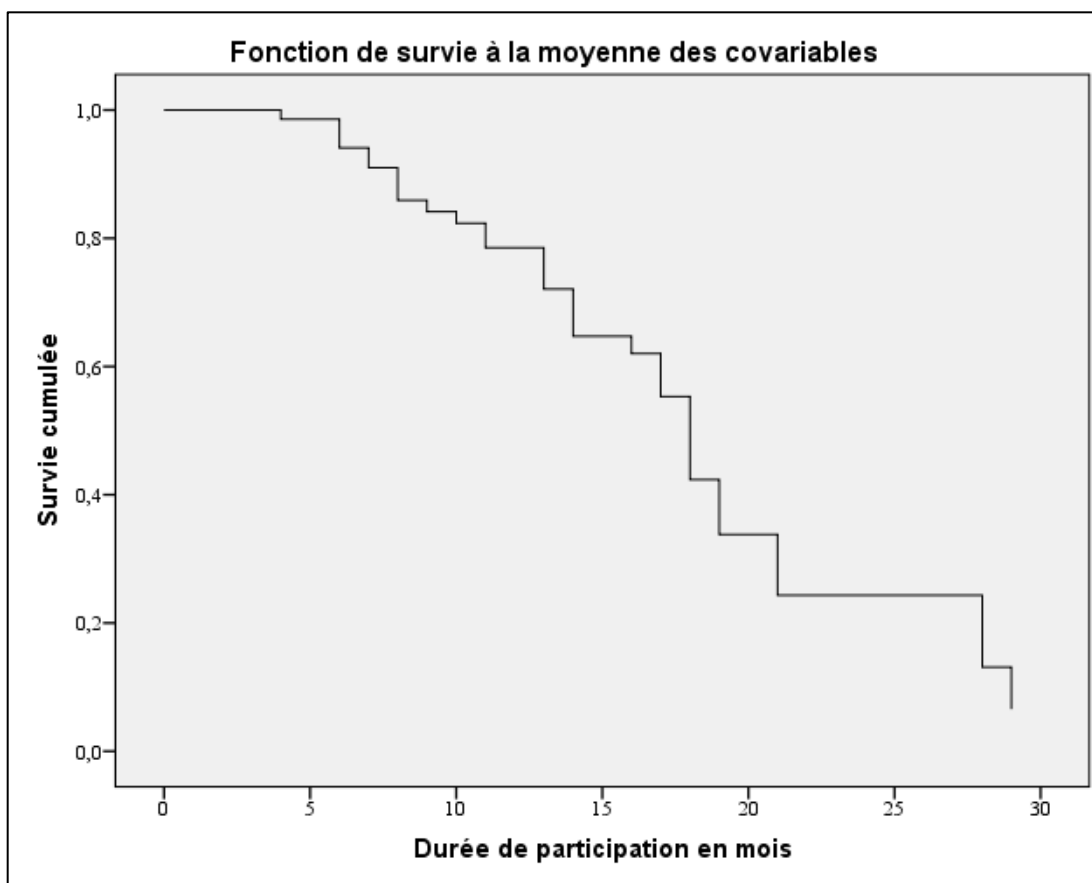


Fig. 95 : Courbe de survie globale ajustée après analyse multi variée

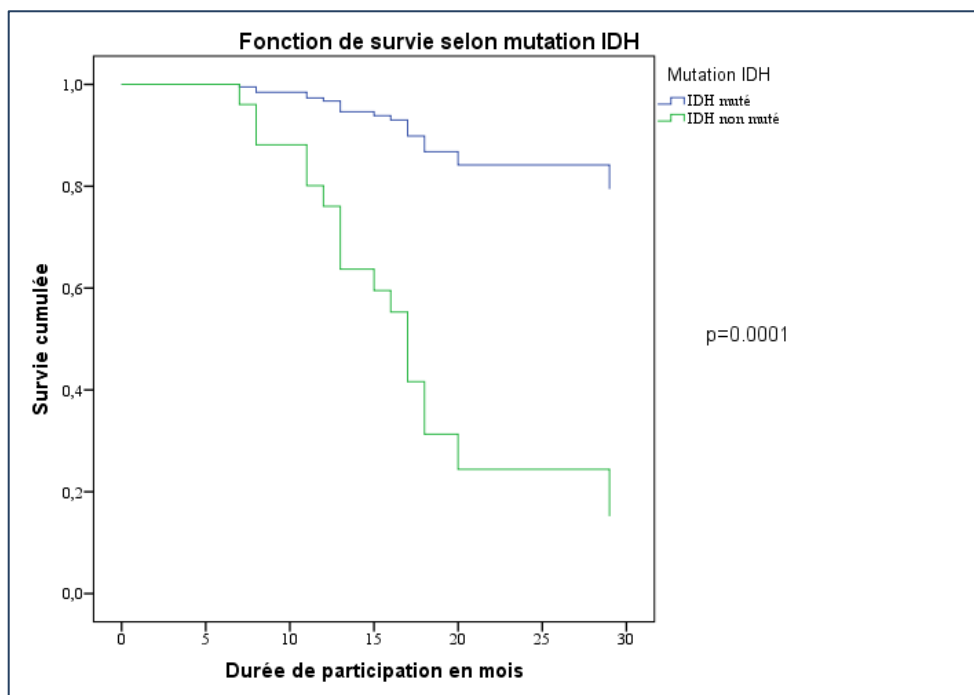


Fig. 96 : Courbe de survie globale ajustée sur la mutation IDH

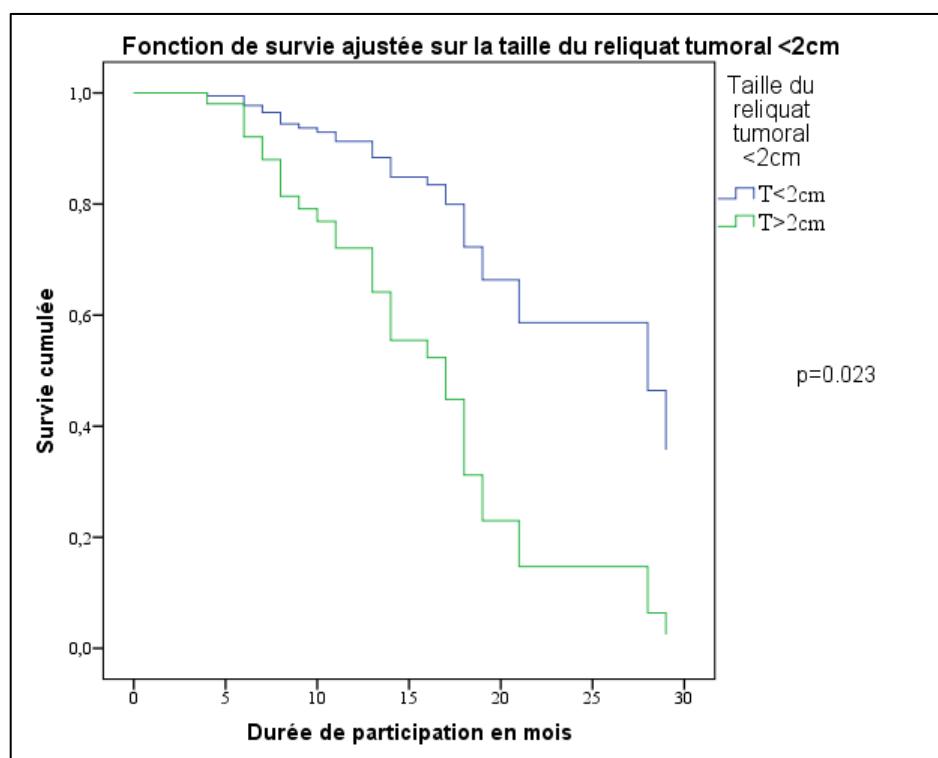


Fig. 97: Courbe de survie globale ajustée sur la taille du reliquat tumoral inférieur à deux cm

B- Survie sans progression

Après une analyse multi variée utilisant la régression de Cox en analysant toutes les variables avec un degré de significativité statistique inférieur à 0.1 ; seulement :

La mutation IDH avec $HR=0.104$ $IC95\%$ [0.013-0.836] avec $p= 0.033$

La taille tumorale inférieure à 2cm avec $HR=0.228$ $IC95\%$ [0.076-0.687] avec $p=0.023$

Ces facteurs sont établis comme des facteurs pronostic et prédictifs de réponse au traitement et ayant un impact sur la survie sans progression.

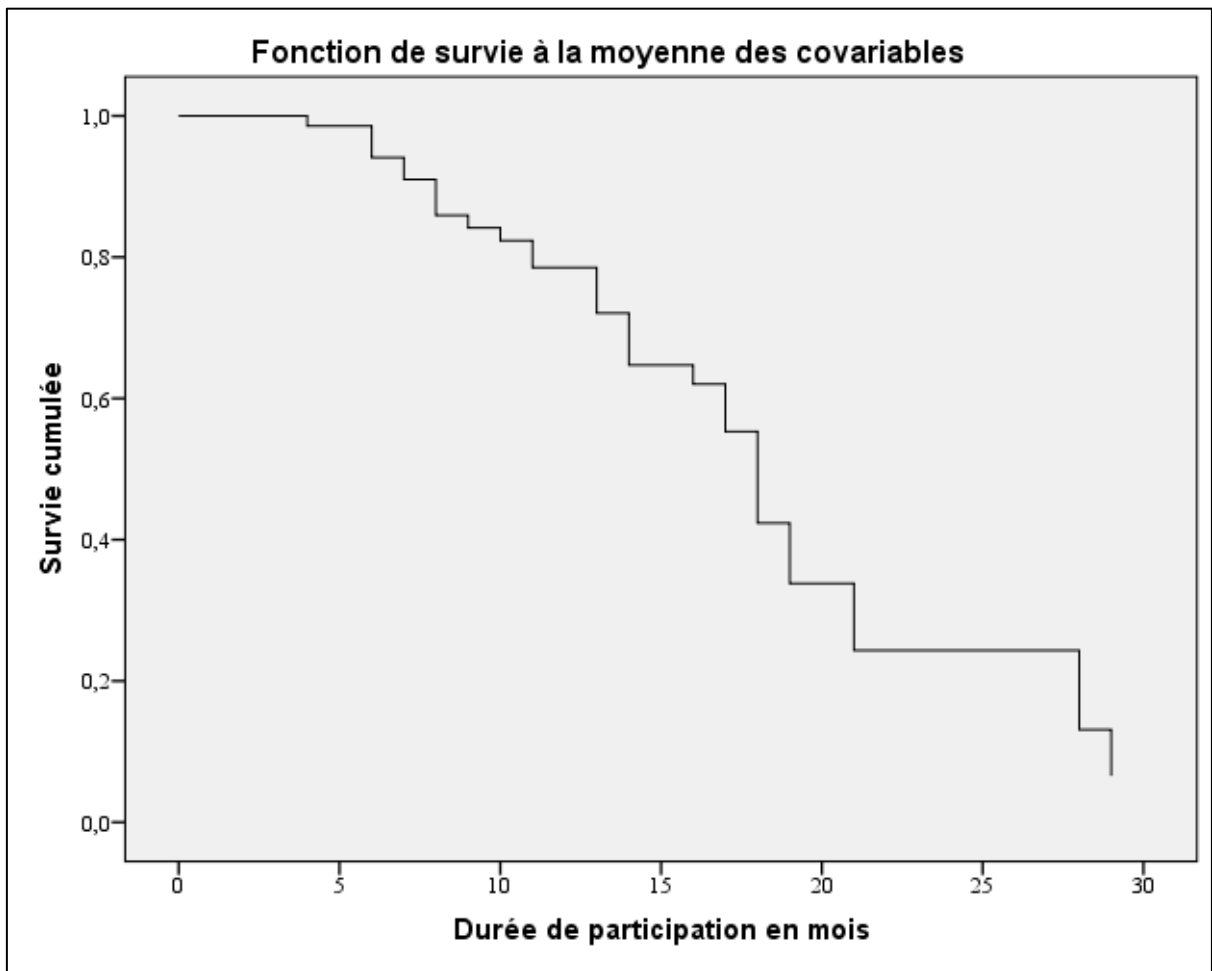


Fig. 98 : Courbe de survie sans progression ajustée après analyse multi variée

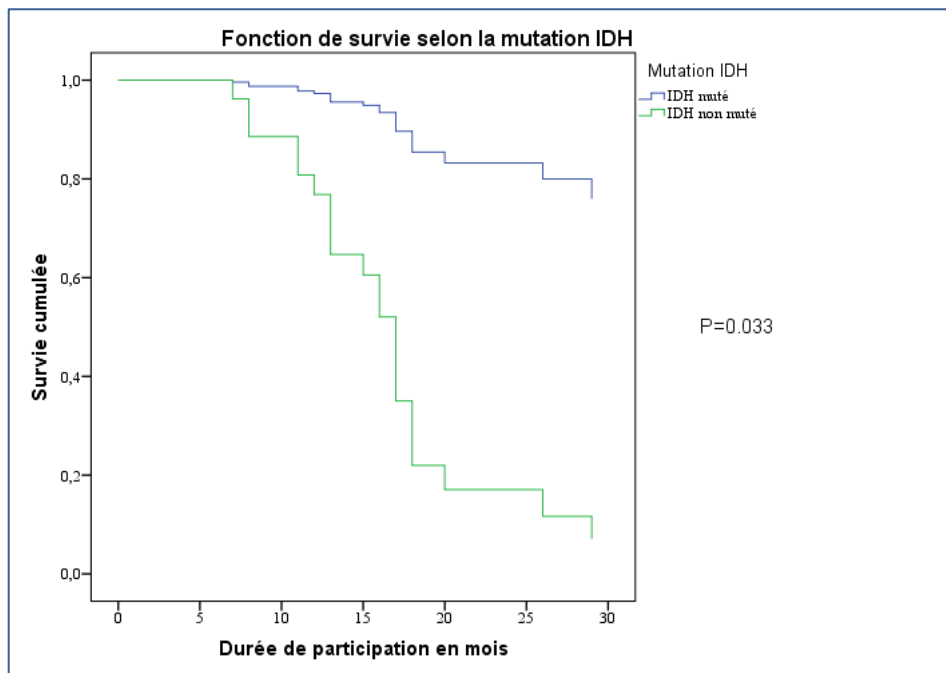


Fig. 99 : Courbe de survie sans progression ajustée sur la mutation IDH

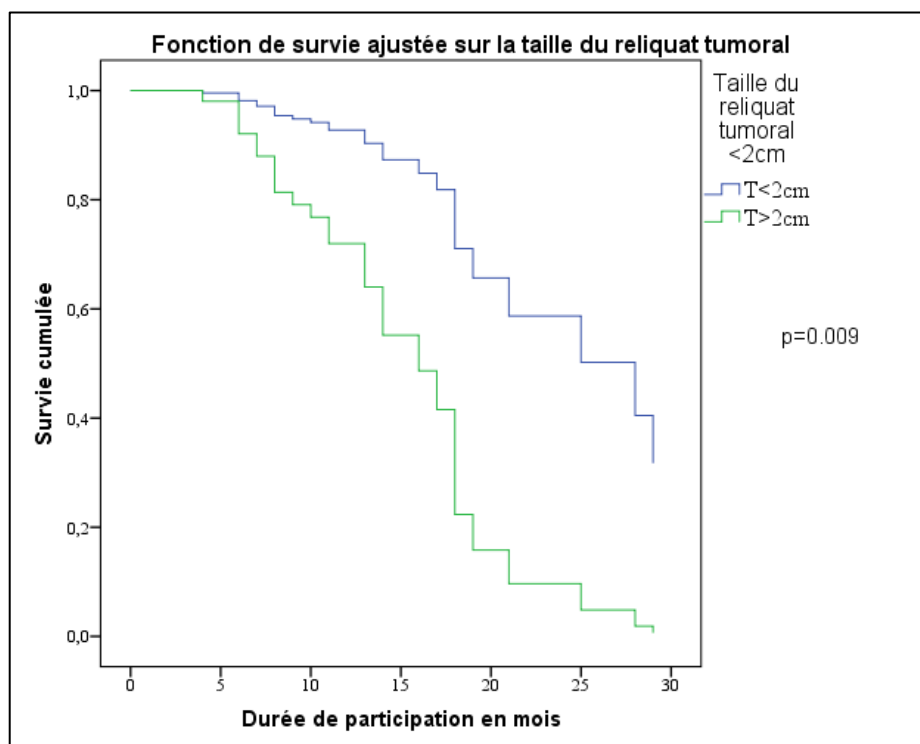


Fig. 100 : Courbe de survie sans progression ajustée sur la taille du reliquat tumoral inférieur à deux cm

V- Discussion

V. 1 Aspects descriptifs

V.1.1 Aspects épidémiologiques

A. L'âge des patients :

L'âge moyen de notre population d'étude est de 49.02 ± 12.69 ans avec des extrêmes de 20 et 70 ans avec une fréquence de 60% entre 40 et 60 ans, une population plus jeune en la comparant avec les données de la littérature sur la série de Stupp 2005 avec une médiane de 56 ans [218] , c'est une étude qui a inclut plus de glioblastomes, et de 43 ans sur la série de RTOG 2006, [219] et de 49 ans pour la série de EORTC 2006 et all[220], et de 40 ans pour la série de CATNON 2017 [239] qui n'a inclut que des grades trois donc notre population est plus jeune car elle contient plus de glioblastomes

B. Le sexe des patients :

Dans notre série nous constatons une prédominance masculine sans différence statistique significative, en la comparant aux données de la littérature, sur la série de Stupp 2005 [218], ils ont décrit une prédominance masculine avec un sexe ratio de 2, une prédominance masculine sans différence statistique sur la série de RTOG 2006 [219], une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.5 pour la série de EORTC 2006 [220], et une prédominance masculine avec un sexe ratio de 2 pour la série de CATNON 2017 [239] donc notre échantillon d'étude est comparable à celui des données de la littérature.

C. L'origine géographique

Notre service de radiothérapie a un recrutement national 66% des patients étaient du centre et 34% des différentes régions du pays.

D. La profession

50% de notre population étaient sans profession, nous ne retrouvons pas une profession à risque de gliome et c'est comparable avec les données de la littérature, car aucune étude n'a pu définir une profession à risque.

V.1.2 Aspects cliniques

A. Antécédent personnels

34% de notre population avait un antécédent de tabagisme mais sans signification statistique, le tabac n'est pas établi comme un facteur de risque dans les tumeurs cérébrales comme les autres types de cancer [1]

B. Antécédents familiaux

72% de la population est sans antécédent familial, ni de cancer ni de tumeur cérébrale et ça rejoint les données de la littérature car les antécédents familiaux de cancer ou spécialement de tumeur cérébrale est bien établi pour les tumeurs de bas grade ce qui n'est pas le cas pour les gliomes de haut grade et surtout le glioblastome de novo [1]

C. Le symptôme révélateur

Chez 40% des patients le signe révélateur était un syndrome d'hypertension intra crânienne HTIC, chez 30% la découverte de la tumeur est suite à une crise comitiale généralisée ou focalisée et chez 26% l'installation d'une Hémiparésie, ou d'une hémiparésie ; les données de notre population est comparable à celui de la littérature [2]

D. Le mode de révélation

Chez 68% des patients le mode de révélation était progressif, cela est justifié par l'HTIC qui s'installe progressivement, l'hémiparésie qui ne conduit pas systématiquement à la consultation jusqu'à l'installation de l'hémiplégie ainsi que les troubles visuels qui jusqu'à l'apparition d'autres signes plus alarmant tel que les troubles moteurs.

E. La latéralité

En théorie entre 85 à 90% de la population sont des droitiers, dans notre série 86% des patients sont droitiers.

F. L'Indice de Karnofsky

Dans notre série 44% avaient un IK à 90, 39% à 70 et 18% à 80, en le comparant avec la série de Stupp2005 [218] 38% à 90, 47% à 80 et 13% à 70, pour la série de RTOG 2006 [219] ; 84% entre 80 et 90 pour la série EORTC 2006 [220] et 59% entre 80 et 90 pour la série CATNON 2017 [239]. De ce fait nos données sont comparables à ceux de la littérature.

G. Les signes neurologiques

Au moment de la consultation en radiothérapie, 50% des patients présentaient un trouble moteur, 26% avaient un examen neurologique normal, pour l'essai RTOG 2006 [219] 47% des patients ne présentaient aucun signe neurologique, les données ne sont pas comparables car l'essai n'a inclus que des grades III.

V.1.3 Aspects Radiologiques et diagnostiques

A. La localisation à l'IRM

Dans notre série toutes les tumeurs étaient sus tentorielles comparable à l'essai du RTOG 2006 où le recrutement n'a concerné que les gliomes sus tentoriels, c'est la localisation la plus fréquente pour les gliomes de haut grade [2]

82% des tumeurs avaient une localisation temporale, pariétale, frontale ou au niveau de la ligne médiane, 18% représente des localisations occipitales ou étendues à deux lobes ou plus.

Nous avons étudié la variabilité du symptôme révélateur avec la localisation tumorale, nous constatons une fréquence plus élevée d'HTIC pour les tumeurs localisées au niveau du lobe temporal, et la crise comitiale pour les localisations frontales

B. Le délai diagnostique

La moyenne du délai diagnostique est de 3.44 mois avec une fréquence plus élevée entre deux et quatre mois (72%) comparable aux données de la littérature [2]

C. La taille tumorale

La fréquence de la taille tumorale était plus élevée dans le groupe entre quatre et six centimètres avec un pourcentage de 44% et 32% avaient une tumeur dont la taille est supérieure à six centimètres. En comparant nos résultats aux données de la littérature [218, 219, 220, 239], la moyenne est plus élevée qui peut être justifié par l'accès à l'imagerie qui n'est pas toujours évident au niveau des structures hospitalières publiques.

Nous avons étudié la variabilité de la taille tumorale en fonction de la localisation, et nous constatons une fréquence de la taille tumorale supérieure à six centimètres dans le groupe de patients présentant une tumeur médiane mais sans signification statistique.

V.1.4 Aspects histopathologiques et immunohistochimiques

A. Le type histologique

Dans notre population d'étude, le type histologique le plus fréquent était le glioblastome de grade IV avec un taux de 76%, 12% des astrocytomes de grade III, 2% des oligoastrocytomes, et 10% oligodendrogliomes, en comparaison avec la série de Stupp 2005 [218] 92% de glioblastomes, 3% des astrocytomes anaplasiques et 5% pour les autres types, donc comparable vue que les glioblastomes représentent la majorité des gliomes de haut grade. [1,2]

Nous avons analysé la variation du type histologique avec la localisation, et le glioblastome est le type histologique le plus fréquent pour tous les sites.

B. L'immunohistochimie et le diagnostic intégré

Sept patients soit 23% des patients chez lesquelles nous avons le profil IDH fait étaient muté, et chez 76% non muté soit 23 patients ; vu que la série est majoritairement constituée de glioblastomes de Novo, notre résultat est comparable aux données de la littérature [110].

La prédiction du profil de Co délétion 1p19q est prédite chez 5 patients soit 16% qui ont un oligodendrogliome, la prédiction a été révisé selon les facteurs immuno histochimiques, IDH, ATRX et INA et c'est la définition actuelle dans la classification 2016 des tumeurs cérébrales qui différencie les oligodendrogliomes des autre types histo-moléculaire, par la Codélétion 1p19q, il s'agit d'une véritable signature moléculaire qui différencie ce type sur le plans diagnostique, thérapeutique et pronostique [93].

Le p53 va généralement avec la mutation IDH [106], dans notre série 67% soit 19 patients sur 28 des patients chez lesquelles nous avons ce marqueur était positif, comparable aux données de la littérature.

La sur expression EGFR est retrouvée chez 61% soit 16 sur 26 des patients chez lesquelles nous avons un résultat pour ce marqueur c'est comparable aux données de la littérature vu que dans 60% des glioblastomes EGFR est sur exprimé et dans 80% il est amplifié. [78]

Nous avons analysé la variation du profil immunohistochimique avec le type histologique, la mutation IDH et la Co délétion 1p19q sont corrélées au type oligodendrogliome avec un $p=0.001$, le P53 n'est pas significatif avec un $p=0.144$, la surexpression EGFR est liée étroitement au type histologique Glioblastome avec un $P=0.004$.

En les comparants avec les données de la littérature, l'essai Stupp n'a pas stratifier sur ces marqueurs vu que sa série comporte une majorité de glioblastomes , l'essai RTOG et EORTC 2006 a stratifié les oligodendrogliomes anaplasiques selon le profil Co délétion 1p19q, l'essai CATNON 2017 a étudié seulement les gliomes anaplasiques sans Co délétion 1p19q [218, 219, 220, 239].

V.1.5 Aspects thérapeutiques

A. Le type de chirurgie

Dans notre série 92% des patients ont bénéficié d'une chirurgie dont 52% était une exérèse large, et 40% une exérèse partielle, et 8% ont bénéficié d'une biopsie.

Dans la série de Stupp 2005 17% de biopsie, et 83% de chirurgie dont 39%, une exérèse large, et 44% d'exérèse partielle [218], dans la série RTOG 2006 90% de chirurgie versus 10% de biopsie [219], notre série est comparable à cet essai. Dans l'essai EORTC 2006; 14% de biopsie, 45% d'exérèse partielle et 41% d'exérèse large [220]. Dans l'essai CATNON 2017 20% de biopsie, 47% d'exérèse partielle et 31% d'exérèse large [239].

B. La taille du reliquat tumoral

La taille moyenne calculée à l'IRM dosimétrique est de 42 mm, dans l'essai RTOG 2006 la taille moyenne était de 24 mm [219]. Cette différence est due au fait que la taille du reliquat tumoral était calculée sur une IRM pré radiothérapie et non pas sur un IRM précoce, car c'est difficile de la réaliser dans les 48 à 72 heures qui suivent l'intervention chirurgicale, donc l'augmentation de la taille tumorale est due au fait du délai écoulé entre la chirurgie et la radiothérapie.

C. Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie

La durée moyenne de prise en charge entre la chirurgie et la radiothérapie est de 11,46 semaines, plus de 55% entre 6 et 8 semaines qui est un délai acceptable. Dans la série de Stupp 2005 la moyenne est de cinq semaines avec des extrêmes de 1.7 à 12.9 semaines [218]. Nous sommes au-dessus des moyennes recommandées, qui est due à la surcharge au niveau du service.

D. La durée de radiothérapie

La durée moyenne de radiothérapie est de 40.58 ± 10.15 jours, dans l'essai RTOG 2006 elle est de six semaines [219]. Dans l'essai de Stupp 2005 la durée moyenne est de 42 jours. [218] Donc notre résultat est comparable à celui de la littérature.

E. La toxicité du traitement concomitant

Dans notre série le traitement était bien toléré, nous n'avons constaté aucun effet de grade 3 ou 4, nous avons constaté une radiodermite de grade 2, tous les malades qui sont arrivés à la 3^{ème} semaine ont présenté une alopecie qui n'est pas définitive vu que la technique de radiothérapie utilisée est à faisceaux multiples, une leucopénie de grade 1 deux leucopénies de grade 2, les nausées et vomissements étaient gérables en cas de présentation de ces derniers, la fatigue n'était pas accentuée par le traitement concomitant. Nos résultats sont comparables à ceux de Stupp 2005 [218], et CATNON 2017 [239].

F. La chimiothérapie adjuvante

Le nombre moyen de chimiothérapie est de 4 ± 2 cures, 60% ont reçu six cures en adjuvant, 12 patients n'ont reçu aucune cure et 8 patients entre une et quatre cures, l'arrêt était dû soit à une progression soit à un décès. Dans l'essai Stupp le nombre moyen est de trois cures avec des extrêmes de zéro et sept cures [218].

G. Toxicité du traitement adjuvant

Le traitement adjuvant est bien toléré, aucune toxicité de grade 3 ou, un seul cas d'anémie de grade 1, deux cas de leucopénie de grade 1 et un cas de leucopénie de grade 2 aucun arrêt n'a été dû à la toxicité. Les données sont comparables à ceux de l'essai Stupp 2005 [218].

H. La réponse au traitement

Au premier contrôle, 58% des patients étaient déjà en progression, 8% avaient une stabilité tumorale et 34% avaient une réduction de la taille tumorale.

I. L'évolution des patients

A la date des dernières nouvelles 68% des patients décédés, 22% des patients vivant sans progression, et 10% vivants en progression

L'âge inférieur à 40 ans était plus dans le groupe des décès, en le comparant avec les quatre essais l'âge est fixé à 50 ans et la fréquence est inversée, plus de décès dans le groupe de patients dont l'âge est supérieur à 50 ans [218, 219,220,239].

Peut-être qu'elle s'explique par le fait que notre population est plus jeune que celle européenne et américaine. L'évolution selon l'indice de Karnofsky n'est pas significative, au niveau des quatre essais l'indice de Karnofsky est un facteur qui influence l'évolution des patients [218, 219, 220,239].

L'évolution selon la localisation n'est pas significative en la comparant avec les quatre essais précédents, la localisation frontale versus les autres localisations est significative,

L'évolution selon la taille tumorale pré opératoire n'est pas significative

L'évolution selon le type de chirurgie n'est pas significative

L'évolution selon la taille du reliquat tumoral est sans signification statistique.

L'évolution selon le type histologique est significative avec une fréquence des glioblastomes dans le groupe de patient décédé.

Le délai de prise en charge entre chirurgie et radiothérapie est sans signification statistique.

V.1.6 pronostic

A- La survie globale

Nous avons réalisé une analyse bi variée de la survie globale selon les différents facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement et qui sont récapitulés dans le tableau 4

L'âge supérieur ou égal à 40 ans sort comme un facteur de mauvais pronostic avec un $p=0.02$, la borne inférieure est au-dessous des données de la littérature, qui est de 50 ans justifié par notre population plus jeune que celle des études européennes et américaines.

Le type histologique Glioblastome versus autres types est un facteur de mauvais pronostic avec un $p=0.001$ comparable aux données de la littérature.

Le type histologique Oligodendrogliome est de bon pronostic en analyse bi variée avec un $P=0.002$, comparable aux données de la littérature [219-220]

La mutation IDH est un facteur de bon pronostic avec un $p=0.009$ comparable aux données de la littérature [106, 109, 219, 220].

La Co délétion 1p19q un facteur de Bon pronostic avec un $P=0.006$ comparable au données de la littérature [219-220]

Le p53 dans notre série est à la limite de la significativité statistique avec un $p=0.062$ en analyse de survie et non significatif en analyse bi variée avec un $p= 0.493$.

La surexpression EGFR est un facteur de mauvais pronostic avec un $p=0.034$ en analyse de survie comparable aux données de la littérature [45] mais non significatif en analyse bi variée, avec un $p=0.96$.

La moyenne de survie globale est de 20.5 mois comparable à l'essai de Stupp2005 [218].

La médiane de survie globale est de 17 mois comparable aux données de la littérature [2].

L'analyse de la survie globale par la méthode de Kaplan Meier fait sortir l'indice de Karnofsky supérieur ou égal à 80% comme un facteur de bon pronostic, la localisation frontale comme facteur de bon pronostic , en plus des autre facteurs de l'analyse bi variée.

B- La survie sans progression

Nous avons réalisé une analyse bi variée de la survie sans progression selon les différents facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement et qui sont récapitulés dans le tableau 5.

L'âge supérieur ou égal à 40 ans sort comme un facteur de mauvais pronostic avec un $p=0.008$ avec la borne inférieure est au-dessous des données de la littérature, qui est de 50 ans justifié par notre population plus jeune que celle des études européennes et américaines.

L'indice de Karnofsky supérieur à 80% est de bon pronostic avec un $p=0.042$ comparable aux quatre essais [218, 219, 220,239].

La localisation frontale versus les autres localisations est de bon pronostic avec un $p=0.017$
Comparable aux données de la littérature [239]

La taille du reliquat tumoral inférieur à 2cm versus autres est de bon pronostic avec un $p=0.048$

Le type histologique Glioblastome versus autres types est un facteur de mauvais pronostic avec un $p=0.0001$ comparable aux données de la littérature [2].

Le type histologique oligodendrogliome est un facteur de meilleur pronostic avec un $p=0.0001$ comparable aux données de la littérature [219,220]

La mutation IDH est un facteur de bon pronostic avec un $p=0.0001$ comparable aux données de la littérature [106,109, 236].

La Co délétion 1p19q est un facteur de bon pronostic avec un $p=0.0001$ comparable aux données de la littérature [219-220].

Le p53 est un facteur de bon pronostic avec un $p=0.043$ comparable aux données de la littérature [47, 49].

La surexpression EGFR est un facteur de mauvais pronostic avec un $p=0.026$ comparable aux données de la littérature [45].

La moyenne de survie sans progression est de 19.04 mois comparable aux données de la littérature [2].

La médiane de survie sans progression est de 17 mois comparable aux données de la littérature [2].

L'analyse de la survie sans progression par la méthode de Kaplan Meier fait sortir les mêmes facteurs pronostiques.

C- Les facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement

L'analyse multi varié en utilisant le modèle de Cox fait sortir :

La mutation IDH comme facteur de bon pronostic avec un $p=0.0001$ pour la survie globale et la survie sans progression.

La taille du reliquat tumoral inférieure à 2cm comme un facteur de bon pronostic avec un $p=0.023$ pour la survie globale et la survie sans progression.

En les comparant avec les données de la littérature les autres facteurs ; tel que l'âge, l'indice de Karnofsky, la localisation frontale, la taille tumorale, le type de chirurgie, ne sont pas significatifs peut être expliqué par l'effectif de la population étudiée, et la prédominance du type histologique, Glioblastome.

VI. Conclusions et perspectives

I- Conclusions

Nous avons mené une étude prospective longitudinale, au sein du service de radiothérapie oncologie du centre anti cancer de Blida sur la prise en charge des gliomes de haut grade durant la période allant du 1^{er} juillet 2015 au 30 juin 2017. Nous avons recruté 50 patients atteints de gliomes de haut grade III ou IV prouvé histologiquement, répondants aux critères d'éligibilité établit au protocole.

- Sur le plan épidémiologique :

Notre population d'étude est plus jeune que celle décrite dans la littérature, ce résultat est justifié par la différence de notre population de celle européenne ou américaine. Nous n'avons pas trouvé de différence entre les deux sexes, qui est différent d'une étude à une autre avec un sexe ratio allant de 1 à 2. Aucune profession n'a été à risque de gliome de haut grade dans notre population d'étude.

- Sur le plan clinique :

Les antécédents personnels et familiaux ne sont pas à risque de développer un gliome de haut grade, vu que la fréquence de glioblastomes de novo dans notre population d'étude est élevée, c'est comparable aux données de la littérature car le caractère familial ou génétique est rapporté avec les gliomes de bas grade et surtout les méningiomes, dans le cadre des profils génétiques NF1 [15]. Le symptôme révélateur le plus fréquent était le syndrome d'HTIC avec 40%, suivi par les crises comitiales avec 30% et 26 % pour les troubles moteurs, nos résultats sont comparables à ceux de la littérature [2].le caractère progressif 68% était plus fréquent que le caractère aigu 32%, et c'est justifié par la fréquence du syndrome d'HTIC qui est la plus part du temps est fait seulement de céphalées qui s'installent progressivement jusqu'à l'apparition d'une complication aiguë comme les troubles moteurs ou les crises comitiales qui vont motivé le patient à consulter. 86% des patients étaient des droitiers sans impact sur la fréquence des gliomes dans notre série comparable aux données de la littérature. 62% des patients avaient un indice de Karnofsky supérieur ou égale à 80% avec impact sur la survie globale et la survie sans progression dans notre population. Au cour de la consultation de radiothérapie 50% des patients avaient un trouble moteur, 20% associé à une aphasie et 20% avaient un examen neurologique normal.

- Sur le plan radiologique :

La localisation de la tumeur de notre population d'étude était sus tentorielles avec 26% temporale, 20% intra axiale, 18% frontale, 18% pariétale 2% occipitale, et 16% étendue à plus d'un lobe, avec un impact sur la survie globale et la survie sans progression pour le lobe frontal. Comparable aux données de littérature [2]. Le délai diagnostique est un peu supérieur aux données de la littérature, qui pourra être justifié par l'accès à l'imagerie et l'absence de stratégie pour le diagnostic précoce. De même pour la taille tumorale à l'IRM pré opératoire est au-dessus des données de la littérature pour la même raison.

- Sur le plan histologique et immuno histochimique :

Dans notre série une prédominance du type glioblastome 76%, comparable avec les données de la littérature [2]. La mutation IDH et la Co délétion 1p19q est fortement liée au type histologique oligodendrogliome comparable aux données de la littérature [219, 220]. Le profil P53 avec une signification statistique sur la survie , le liant au type histologique est aussi justifié par la prédominance des glioblastomes de novo [244]. La surexpression EGFR est significative liée avec le type histologique, comparable aux données de la littérature [45].

- Sur le plan thérapeutique :

52% des patients ont bénéficié d'une exérèse large, 40% d'une exérèse partielle, et 8% de biopsie comparable aux données de la littérature [2]. La taille tumorale à L'Imagerie pré-radiothérapie est au-dessus des données de la littérature justifiée par, les patients qui n'ont eu qu'une biopsie ou une exérèse partielle, l'impossibilité de réaliser une reprise chirurgicale et les délais de radiothérapie. Les délais de radiothérapie sont un peu en dessus des données de la littérature et justifié par le nombre de malade recruté dans notre service qui est d'une moyenne de 2000 patient par ans avec une tendance à la hausse. La durée moyenne de radiothérapie est de cinq semaines et demi comparable aux données de la littérature [239].

- Sur le plan de la faisabilité, de la tolérance et des résultats post thérapeutiques :

Le protocole de Stupp est faisable sans aucune contrainte sauf celle des pénuries de traitement par chimiothérapie que nous n'avons pas eu dans notre service durant cette période de recrutement. Le profil de tolérance du traitement par chimio radiothérapie concomitante est acceptable; aucun effet de grade III ou IV ; comparable avec les données de la littérature [218, 239]. Le nombre moyen de cure de chimiothérapie adjuvante est de 4 ± 2 comparable aux données de la littérature [218, 239]. Le profil de tolérance du traitement adjuvant est acceptable ; aucun effet de grade III ou IV comparable avec les données de la littérature [218, 239]. Les résultats post thérapeutiques sont comparables avec celui de la littérature avec une moyenne de survie globale de 20.5 mois IC 95% [16.98-24.01], et une médiane de 17 mois % [14.17-19.82]. La moyenne de la survie sans progression est de 19.4mois [15.94-22.13] IC 95%. Et une médiane de 17 mois [14.70-19.59] IC 95%.

- Sur le plan des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements :

Nous avons réalisé une analyse bi variée pour la survie globale et pour la survie sans progression en étudiant les différents facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement bien établis dans la littérature et nous avons obtenu les résultats suivants :

Pour la survie globale : l'impact de l'âge sur la survie globale est significatif avec un $p=0.048$ pour l'âge supérieur à 40 ans qui est un facteur de mauvais pronostique non comparable aux données de la littérature ; expliqué par la fréquence du glioblastome dans

cette population qui n'est pas le cas pour les études européenne ou cette fréquence est au-dessus de l'âge de 50 ans. L'indice de Karnofsky supérieur ou égal à 80% est un facteur de bon pronostic avec un $p=0.006$ pour la survie globale, comparable aux données de la littérature [218, 239]. La localisation frontale est de bon pronostic avec un $p=0.044$ comparable aux données de la littérature [239]. La taille tumorale, le type de chirurgie, la taille du reliquat tumoral n'ont pas d'impact significatif sur les résultats de la survie globale, le type histologique glioblastome est de mauvais pronostic avec un $p=0.001$, comparable aux données de la littérature [2]. le type histologique oligodendrogliome est de bon pronostic avec un $p=0.001$ La mutation IDH est de bon pronostic avec un $p=0.005$, la Co délétion 1p19q est de bon pronostic avec un $p=0.01$ comparables aux données de la littérature [219, 220]. Le profil P53 positif et la sur expression EGFR n'ont pas d'impact sur la survie globale.

Pour la survie sans progression, la taille du reliquat tumoral inférieur à deux cm, est de bon pronostic avec un $p=0.034$, le P53 positif est de bon pronostic avec un $p=0.043$ et la surexpression EGFR est de mauvais pronostic avec un $p=0.026$ en plus des facteurs qui ont un impact sur la survie globale comparable avec les données de la littérature.

En analyse multi variée utilisant le modèle de Cox :

Deux facteurs pronostiques influençant la survie globale, la mutation IDH avec $HR=0.10$ IC 95% [0.030.353] avec un $p=0.0001$ et la taille du reliquat tumoral inférieur à deux cm avec $HR=0.27$ IC 95% [0.0920.842] avec un $p=0.023$. De même pour la survie sans progression comparable avec les données de la littérature [109].

Au total ; par le biais de ce travail modeste nous avons pu illustrer les différents aspects de prise en charge des gliomes de haut grade ainsi que les différents facteurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements.

II- Perspectives :

Au terme de ce travail, nous recommandons en premier lieu de faire intervenir tous les spécialistes, qui ont un impact sur la prise en charge des gliomes de haut grade, dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire, avant tout traitement pour mieux établir une stratégie thérapeutique adéquate et personnalisée pour chaque patient, en tenant compte de ces facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement.

Cibler les patients qui présentent des facteurs de bon pronostic ; pour renforcer cette stratégie à savoir la reprise chirurgicale en cas d'exérèse partielle, le respect des délais de prise en charge en radiothérapie ainsi que l'optimisation de la technique, en profitant des nouvelles avancées qu'a connu cette dernière.

Respecter le calendrier de surveillance surtout pour cette population de bon pronostic ; pour diagnostiquer le plus tôt possible une récurrence et la traiter autant que possible par une reprise chirurgicale, une ré irradiation en conditions stéréotaxiques, et l'utilisation de thérapies innovantes tel que les anticorps mono clonaux anti EGFR.

L'idéal est de mener des études multicentriques nationales, car notre population est plus jeune que la population européenne et américaine, mais en incluant chaque grade et sous type histomoléculaire à part; pour mieux cerner cette pathologie qui malgré tous les progrès, reflète un échec dans la compréhension profonde des hétérogénéités de ces tumeurs qui en aucun cas doivent être traitées de la même façon.

Références bibliographiques:

1. H. Loiseau, A. Huchet, M. Rué, A. Cowppli-Bony, *Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives*. Neurologie.com 2010 ; 2 (4) : 83-6.
2. Taillandier L, Bauchet L, Figarella-Branger D, Labrousse F, Mohktari K, Duffau H, et al. *Référentiel de l'Anocef pour les gliomes de l'adulte*. Marseille: Association des neuro-oncologues d'expression française (Anocef); 2012.
3. Hirmschwold, 1863. In: Green JR. Waggener JD. Kriegsfeld BA. *Classification and incidence of neoplasms of the central nervous system*. In : Thompson RA, Green JR eds. *Advances in neurology*. New York : Raven Presss, 1976 ; vol 15.
4. Tooth HH. *Some observations on the growth and survival period of intracranial tumors*. Brain 1912; 35 : 61-108. In : Green JR. Waggener JD. Kriegsfeld BA. *Classification and incidence of neoplasms of the central nervous system*. *Neoplasia in the central nervous system*. In : Thompson RA, Green JR eds. *Advances in neurology*. New York : Raven Press, 1976 ; vol 15
5. Bailey P, Cushing H. *A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis*. Philadelphia : JB Lippincott, 1926 Virchow R. *Die Krankhaften geschweiste*, Berlin,
6. Kernohan JW, Mabon RF, et al. *A simplified classification of the gliomas*. Mayo Clin Proc. 1949 Feb 2;24(3):71-5.
7. Kernohan JW, Sayre GP. *Tumors of the central nervous system*. Atlas of tumor pathology, fasc 35. Washington : Armed Forces Institute of Pathology, 1952
8. Singh SK, Clarke ID, Hide T, Dirks PB. *Cancer stem cells in nervous system tumors*. Oncogene. 2004 Sep 20;23(43):7267-73.
9. Shimura T, Hirano A, Nakasu S, Llena JF, Leeds NE. [Multifocal glioma of the brain--an autopsy case]. No Shinkei Geka. 1986 Jan;14(1):97-101.
10. Jen J, Harper JW, Bigner SH, Bigner DD, Papadopoulos N, Markowitz S, et al. *Deletion of p16 and p15 genes in brain tumors*. Cancer Res. 1994 Dec 15;54(24):6353-8.
11. Burns KL, Ueki K, Jhung SL, Koh J, Louis DN. *Molecular genetic correlates of p16, cdk4, and pRb immunohistochemistry in glioblastomas*. J Neuropathol Exp Neurol. 1998 Feb;57(2):122-30.
12. Ueki K, Ono Y, Henson JW, Efird JT, von Deimling A, Louis DN. *CDKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated*. Cancer Res. 1996 Jan 1;56(1):150-3.
13. Costello JF, Berger MS, Huang HS, Cavenee WK. *Silencing of p16/CDKN2 expression in human gliomas by methylation and chromatin condensation*. Cancer Res. 1996 May 15;56(10):2405-10.
14. Fueyo J, Gomez-Manzano C, Bruner JM, Saito Y, Zhang B, Zhang W, et al. *Hypermethylation of the CpG island of p16/CDKN2 correlates with gene inactivation in gliomas*. Oncogene. 1996 Oct 17;13(8):1615-9.

15. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro Oncol.* 1999 Jan;1(1):14-25.
16. Hoffman WF, Levin VA, Wilson CB. Evaluation of malignant glioma patients during the post irradiation period. *J Neurosurg.* 1979 May;50(5):624-8.
17. Delattre JY, Fuks Z, Krol G, Rottenberg DA, Posner JB. Cerebral necrosis following neutron radiation of an extracranial tumor. *J Neurooncol.* 1988 Sep;6(2):113-7.
18. Shaw EG, Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Gilbertson DT, O'Fallon JR, Earle JD, et al. Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg.* 1989 Jun;70(6):853-61.
19. Lecavalier-Barsoum M, Quon H, Abdulkarim B. Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5):CD007104,.
20. Kelly PJ, Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Kall BA, Kispert DB. Stereotactic histologic correlations of computed tomography- and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clin Proc.* 1987 Jun;62(6):450-9.
21. Dietemann J-L. *Neuro-Imagerie diagnostique. précis Im*, editor: Masson; 2007.
22. Chamberlain MC. Radiographic patterns of relapse in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011 Jan;101(2):319-23.
23. Hadjipanayis CG, Van Meir EG. Brain cancer propagating cells: biology, genetics and targeted therapies. *Trends Mol Med.* 2009 Nov;15(11):519-30.2. Colleoni F, Torrente Y. The new challenge of stem cell: brain tumour therapy. *Cancer Lett.* 2008 Dec 8;272(1):1-11.
24. Louis DN, Oh W, Wiestler OD, Cavenee WK. *WHO Classification of tumours of the central nervous system.* Lyon: IARC Press; 2007.
25. Dumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer.* 1988 Nov 15;62(10):2152-65.
26. Figarella-Branger D, Colin C, Coulibaly B, Quilichini B, Maues De Paula A, Fernandez C, et al. Classification histologique et moléculaire des gliomes. *Rev Neurol (Paris).* 2008 Jun-Jul;164(6-7):505-15.
27. Ringertz N. Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1950;27(1):51-64
28. Andon A, KC, Grill J, Vassal G, Couanet D, Hartmann O. *Les tumeurs du système nerveux central.* 2005.
29. Kleihues P, Cawthon CW. *World Health Organization classification of tumors of the central nervous system pathology and genetics of tumors of the nervous system.* Lyon: IARC Press; 2000.
30. Dumas-Duport C, Varlet P, Tucker ML, Beuvon F, Cervera P, Chodkiewicz JP. Oligodendrogliomas. Part I: Patterns of growth, histological diagnosis, clinical and imaging correlations: a study of 153 cases. *J Neurooncol.* 1997 Aug;34(1):37-59.

31. Daumas-Duport C, Tucker ML, Kolles H, Cervera P, Beuvon F, Varlet P, et al. Oligodendrogliomas. Part II: A new grading system based on morphological and imaging criteria. *J Neurooncol.* 1997 Aug;34(1):61-78.
32. Daumas-Duport C, Beuvon F, Varlet P, Fallet-Bianco C. Gliomes: classifications del'OMS et de l'Hôpital Sainte-Anne. *Ann Pathol.* 2000 Oct;20(5):413-28.
33. Collins VP. Brain tumours: classification and genes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Jun;75 Suppl 2:ii2-11.
34. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007 Aug;114(2):97-109.
35. Pekny M, Nilsson M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia.* 2005 Jun;50(4):427-34.
36. Joachim T, Ram Z, Rappaport ZH, Simon M, Schramm J, Wiestler OD, et al. Comparative analysis of the NF2, TP53, PTEN, KRAS, NRAS and HRAS genes in sporadic and radiation-induced human meningiomas. *Int J Cancer.* 2001 Oct 15;94(2):218-21.
37. Colin C, Virard I, Baeza N, Tchoghandjian A, Fernandez C, Bouvier C, et al. Relevance of combinatorial profiles of intermediate filaments and transcription factors for glioma histogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007 Aug;33(4):431-9.
38. Burger P, Scheithauer B. Tumors of the Central Nervous System: Armed Forces Institute of Pathology (AFIP); 2008.
39. Louis DN, Holland EC, Cairncross JG. Glioma classification: a molecular reappraisal. *Am J Pathol.* 2001 Sep;159(3):779-86.
40. Mischel PS, Nelson SF, Cloughesy TF. Molecular analysis of glioblastoma: pathway profiling and its implications for patient therapy. *Cancer Biol Ther.* 2003 May- Jun;2(3):242-7.
41. Mischel PS, Shai R, Shi T, Horvath S, Lu KV, Choe G, et al. Identification of molecular subtypes of glioblastoma by gene expression profiling. *Oncogene.* 2003 Apr 17;22(15):2361-73.
42. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005 Jun;64(6):479-89.
43. Smith JS, Jenkins RB. Genetic alterations in adult diffuse glioma: occurrence, significance, and prognostic implications. *Front Biosci.* 2000 Jan 1;5:D213-31.
44. Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol.* 2000 Feb;18(3):636-45.
45. Smith JS, Tachibana I, Passe SM, Huntley BK, Borell TJ, Iturria N, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Aug 15;93(16):1246-56.

46. Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro Oncol.* 1999 Jan;1(1):44-51.
47. Gross MW, Kraus A, Nashwan K, Mennel HD, Engenhardt-Cabillic R, Schlegel J. Expression of p53 and p21 in primary glioblastomas. *Strahlenther Onkol.* 2005 Mar;181(3):164-71. Soussi T. The p53 tumor suppressor gene: from molecular biology to clinical investigation. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Jun;910:121-37; discussion 37-9.
48. Ichimura K, Bolin MB, Goike HM, Schmidt EE, Moshref A, Collins VP. Deregulation of the p14ARF/MDM2/p53 pathway is a prerequisite for human astrocytic gliomas with G1-S transition control gene abnormalities. *Cancer Res.* 2000 Jan 15;60(2):417-24.
49. Okada Y, Hurwitz EE, Esposito JM, Brower MA, Nutt CL, Louis DN. Selection pressures of TP53 mutation and microenvironmental location influence epidermal growth factor receptor gene amplification in human glioblastomas. *Cancer Res.* 2003 Jan 15;63(2):413-6.
50. Ueki K, Nishikawa R, Nakazato Y, Hirose T, Hirato J, Funada N, et al. Correlation of histology and molecular genetic analysis of 1p, 19q, 10q, TP53, EGFR, CDK4, and CDKN2A in 91 astrocytic and oligodendroglial tumors. *Clin Cancer Res.* 2002 Jan;8(1):196-201.
51. Schmidt EE, Ichimura K, Reifenberger G, Collins VP. CDKN2 (p16/MTS1) gene deletion or CDK4 amplification occurs in the majority of glioblastomas. *Cancer Res.* 1994 Dec 15;54(24):6321-4.
52. Bortolotto S, Chiado-Piat L, Cavalla P, Bosone I, Chio A, Mauro A, et al. CDKN2A/p16 inactivation in the prognosis of oligodendrogliomas. *Int J Cancer.* 2000 Nov 15;88(4):554-7.
53. Barbashina V, Salazar P, Holland EC, Rosenblum MK, Ladanyi M. Allelic losses at 1p36 and 19q13 in gliomas: correlation with histologic classification, definition of a 150-kb minimal deleted region on 1p36, and evaluation of CAMTA1 as a candidate tumor suppressor gene. *Clin Cancer Res.* 2005 Feb 1;11(3):1119-28.
54. Bouvier C, Roll P, Quilichini B, Metellus P, Calisti A, Gilles S, et al. Deletions of chromosomes 1p and 19q are detectable on frozen smears of gliomas by FISH: usefulness for stereotactic biopsies. *J Neurooncol.* 2004 Jun;68(2):141-9.
55. Griffin CA, Burger P, Morsberger L, Yonescu R, Swierczynski S, Weingart JD, et al. Identification of der(1;19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006 Oct;65(10):988-94.
56. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. At(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res.* 2006 Oct 15;66(20):9852-61.
57. Soni D, King JA, Kaye AH, Hovens CM. Genetics of glioblastoma multiforme: mitogenic signaling and cell cycle pathways converge. *J Clin Neurosci.* 2005 Jan;12(1):1-5.

58. Bleeker FE, Molenaar RJ, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *J Neurooncol.* 2012 Jan 20.
59. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):997-1003.
60. Hegi ME, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res.* 2004 Mar 15;10(6):1871-4.
61. Kang MR, Kim MS, Oh JE, Kim YR, Song SY, Seo SI, et al. Mutational analysis of IDH1 codon 132 in glioblastomas and other common cancers. *Int J Cancer.* 2009 Jul 15;125(2):353-5.
62. Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol.* 2008 Dec;116(6):597-602.
63. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008 Sep 26;321(5897):1807-12
64. Ducray F, Marie Y, Sanson M. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009 May 21;360(21):2248-9; author reply 9.
65. Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, Radmacher MD, Mrozek K, Margeson D, et al. IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol.* 2010 May 10;28(14):2348-55.
66. Combs SE, Rieken S, Wick W, Abdollahi A, von Deimling A, Debus J, et al. Prognostic significance of IDH-1 and MGMT in patients with glioblastoma: one step forward, and one step back? *Radiat Oncol.* 2011;6:115.
67. Bleeker FE, Lamba S, Leenstra S, Troost D, Hulsebos T, Vandertop WP, et al. IDH1 mutations at residue p.R132 (IDH1(R132)) occur frequently in high-grade gliomas but not in other solid tumors. *Hum Mutat.* 2009 Jan;30(1):7-11.
68. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 1;27(25):4150-4.
69. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol.* 2009 Apr;174(4):1149-53.
70. Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, Backlund LM, Chan R, Jones DT, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol.* 2009 Aug;11(4):341-7.
71. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009 Feb 19;360(8):765-73
72. Huse JT, Holland EC. Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma. *Nat Rev Cancer.* 2010 May;10(5):319.

73. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res.* 2009 Oct 1;15(19):6002-7.
74. Zhu J, Zuo J, Xu Q, Wang X, Wang Z, Zhou D. Isocitrate dehydrogenase mutations may be a protective mechanism in glioma patients. *Med Hypotheses.* 2011 Apr;76(4):602-3.
75. Reiter JL, Maihle NJ. A 1.8 kb alternative transcript from the human epidermal growth factor receptor gene encodes a truncated form of the receptor. *Nucleic Acids Res.* 1996 Oct 15;24(20):4050-6.
76. Reiter JL, Threadgill DW, Eley GD, Strunk KE, Danielsen AJ, Sinclair CS, et al. Comparative genomic sequence analysis and isolation of human and mouse alternative EGFR transcripts encoding truncated receptor isoforms. *Genomics.* 2001 Jan 1;71(1):1-20.
77. Sharif A, Legendre P, Prevot V, Allet C, Romao L, Studler JM, et al. Transforming growth factor alpha promotes sequential conversion of mature astrocytes into neural progenitors and stem cells. *Oncogene.* 2007 Apr 26;26(19):2695-706.
78. Basu A, Raghunath M, Bishayee S, Das M. Inhibition of tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor (EGF) receptor by a truncated receptor form that binds to EGF: role for interreceptor interaction in kinase regulation. *Mol Cell Biol.* 1989 Feb;9(2):671-7.
79. Demuth T, Rennert JL, Hoelzinger DB, Reavie LB, Nakada M, Beaudry C, et al. Glioma cells on the run - the migratory transcriptome of 10 human glioma cell lines. *BMC Genomics.* 2008;9:54.
80. Zhang M, Song T, Yang L, Chen R, Wu L, Yang Z, et al. Nestin and CD133: valuable stem cell-specific markers for determining clinical outcome of glioma patients. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27:85.
81. Franco-Hernandez C, Martinez-Glez V, Alonso ME, De Campos JM, Isla A, Vaquero J, et al. Gene dosage and mutational analyses of EGFR in oligodendrogliomas. *Int J Oncol.* 2007 Jan;30(1):209-15.
82. Andersson U, Guo D, Malmer B, Bergenheim AT, Brannstrom T, Hedman H, et al. Epidermal growth factor receptor family (EGFR, ErbB2-4) in gliomas and meningiomas. *Acta Neuropathol.* 2004 Aug;108(2):135-42.
83. Yip S, Iafrate AJ, Louis DN. Molecular diagnostic testing in malignant gliomas: a practical update on predictive markers. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008 Jan;67(1):1-15.
84. Eley G, Frederick L, Wang XY, Smith DI, James CD. 3' end structure and rearrangements of EGFR in glioblastomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 1998 Nov;23(3):248-54.
85. Fenstermaker RA, Ciesielski MJ. Deletion and tandem duplication of exons 2 - 7 in the epidermal growth factor receptor gene of a human malignant glioma. *Oncogene.* 2000 Sep 14;19(39):4542-8.
86. Fenstermaker RA, Ciesielski MJ, Castiglia GJ. Tandem duplication of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase and calcium internalization domains in A-172 glioma cells. *Oncogene.* 1998 Jul 2;16(26):3435-43.

87. Wong AJ, Ruppert JM, Bigner SH, Grzeschik CH, Humphrey PA, Bigner DS, et al. Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Apr 1;89(7):2965-9.
88. Wong KK, Tsang YT, Chang YM, Su J, Di Francesco AM, Mecco D, et al. Genomewide allelic imbalance analysis of pediatric gliomas by single nucleotide polymorphic allele array. *Cancer Res*. 2006 Dec 1;66(23):11172-8.
89. Schmidt EE, Ichimura K, Goike HM, Moshref A, Liu L, Collins VP. Mutational profile of the PTEN gene in primary human astrocytic tumors and cultivated xenografts. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999 Nov;58(11):1170-83.
90. Mollenhauer J, Wiemann S, Scheurlen W, Korn B, Hayashi Y, Wilgenbus KK, et al. DMBT1, a new member of the SRCR superfamily, on chromosome 10q25.3-26.1 is deleted in malignant brain tumours. *Nat Genet*. 1997 Sep;17
91. Korshunov A, Sycheva R, Golanov A. Molecular stratification of diagnostically challenging high-grade gliomas composed of small cells: the utility of fluorescence in situ hybridization. *Clin Cancer Res*. 2004 Dec 1;10(23):7820-6.
92. Yamini B, Yu X, Gillespie GY, Kufe DW, Weichselbaum RR. Transcriptional targeting of adenovirally delivered tumor necrosis factor alpha by temozolomide in experimental glioblastoma. *Cancer Res*. 2004 Sep 15;64(18):6381-4.
93. Ducray F, Criniere E, Idbaih A, Mokhtari K, Marie Y, Paris S, et al. alpha-Internexin expression identifies 1p19q codeleted gliomas. *Neurology*. 2009 Jan 13;72(2):156-61.
94. Coulibaly B, Nanni I, Quilichini B, Gaudart J, Metellus P, Fina F, et al. Epidermal growth factor receptor in glioblastomas: correlation between gene copy number and protein expression. *Hum Pathol*. 2010 Jun;41(6):815-23.
95. Ligon KL, Alberta JA, Kho AT, Weiss J, Kwaan MR, Nutt CL, et al. The oligodendroglial lineage marker OLIG2 is universally expressed in diffuse gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 May;63(5):499-509.
96. Burger PC, Minn AY, Smith JS, Borell TJ, Jedlicka AE, Huntley BK, et al. Losses of chromosomal arms 1p and 19q in the diagnosis of oligodendroglioma. A study of paraffin-embedded sections. *Mod Pathol*. 2001 Sep;14(9):842-53.
97. Johnson MD, Vnencak-Jones CL, Toms SA, Moots PM, Weil R. Allelic losses in oligodendroglial and oligodendroglioma-like neoplasms: analysis using microsatellite repeats and polymerase chain reaction. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Dec;127(12):1573-9.
98. Jeuken JW, von Deimling A, Wesseling P. Molecular pathogenesis of oligodendroglial tumors. *J Neurooncol*. 2004 Nov;70(2):161-81.
99. Belaud-Rotureau MA, Meunier N, Eimer S, Vital A, Loiseau H, Merlio JP. Automatized assessment of 1p36-19q13 status in gliomas by interphase FISH assay on touch imprints of frozen tumours. *Acta Neuropathol*. 2006 Mar;111(3):255-63.
100. Gelpi E, Ambros IM, Birner P, Luegmayr A, Drlicek M, Fischer I, et al. Fluorescent in situ hybridization on isolated tumor cell nuclei: a sensitive method for 1p and 19q deletion analysis in paraffin-embedded oligodendroglial tumor specimens. *Mod Pathol*. 2003 Jul;16(7):708-15.

101. Eoli M, Bissola L, Bruzzone MG, Pollo B, Maccagnano C, De Simone T, et al. Reclassification of oligoastrocytomas by loss of heterozygosity studies. *Int J Cancer*. 2006 Jul 1;119(1):84-90.
102. Yip S, Butterfield YS, Morozova O, Chittaranjan S, Blough MD, An J, et al. Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers. *J Pathol*. 2012 Jan;226(1):7-16.
103. Fuller CE, Schmidt RE, Roth KA, Burger PC, Scheithauer BW, Banerjee R, et al. Clinical utility of fluorescence in situ hybridization (FISH) in morphologically ambiguous gliomas with hybrid oligodendroglial/astrocytic features. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Nov;62(11):1118-28.
104. Kim YH, Pierscianek D, Mittelbronn M, Vital A, Mariani L, Hasselblatt M, et al. TET2 promoter methylation in low-grade diffuse gliomas lacking IDH1/2 mutations. *J Clin Pathol*. 2011 Oct;64(10):850-2.
105. Gupta R, Webb-Myers R, Flanagan S, Buckland ME. Isocitrate dehydrogenase mutations in diffuse gliomas: clinical and etiological implications. *J Clin Pathol*. 2011 Oct;64(10):835-44.
106. Capper D, Weissert S, Balss J, Habel A, Meyer J, Jager D, et al. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors. *Brain Pathol*. 2010 Jan;20(1):245-54.
107. Gil-Perotin S, Marin-Husstege M, Li J, Soriano-Navarro M, Zindy F, Roussel MF, et al. Loss of p53 induces changes in the behavior of subventricular zone cells: implication for the genesis of glial tumors. *J Neurosci* 2006;26:1107–16,
108. Quillien V, Lavenu A, Karayan-Tapon L, Carpentier C, Labussière M, Lesimple T, et al. Comparative assessment of 5 methods (methylation-specific polymerase chain reaction, MethyLight, pyrosequencing, methylation-sensitive high-resolution melting, and immunohistochemistry) to analyze O6-methylguanine-DNA-methyltransferase in a series of 100 glioblastoma patients. *Cancer* 2012;118:4201–11
109. Labussière M, Sanson M, Idbaih A, Delattre JY. IDH1 gene mutations: a new paradigm in glioma prognosis and therapy? *Oncologist* 2010;15:196–9,
110. Labussière M, Idbaih A, Wang XW, Marie Y, Boisselier B, Falet C, et al. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology* 2010;74:1886–90,
111. Figarella-Branger D, Bouvier C, Paula AM, Mokhtari K, Colin C, Loundou A, et al. Molecular genetics of adult grade II gliomas: towards a comprehensive tumor classification system. *J Neurooncol* 2012;110:205–13,
112. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med*. 2001 Jan 11;344(2):114-23.
113. David N. Louis¹ · Arie Perry² · Guido Reifenberger^{3,4} · Andreas von Deimling^{4,5} · Dominique Figarella-Branger⁶ · Webster K. Cavenee⁷ · Hiroko Ohgaki⁸ · Otmar D. Wiestler⁹ · Paul Kleihues¹⁰ · David W. Ellison¹¹The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary; *Acta Neuropathol* (2016) 131:803–820
114. Mischel PS, Cloughesy TF. Targeted molecular therapy of GBM. *Brain Pathol*. 2003 Jan;13(1):52-61.
115. Cairncross JG. Cognition in survivors of high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 1998 Sep;16(9):3210-1.

116. Laperriere N, Weller M, Stupp R, Perry JR, Brandes AA, Wick W, et al. Optimal management of elderly patients with glioblastoma. *Cancer Treat Rev* 2013;39:350
117. Bleehen NM, Stenning SP, The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. *Br J Cancer* 1991;64: 769–74.
118. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1635–42.
119. Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas-re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr Publ Natl Cancer Inst* 1988:279–84.
120. Martin V, Moyal E, Delannes M, Padovani L, Sunyach MP, Feuvret L, et al. Radiothérapie des tumeurs cérébrales : quelles marges ? *Cancer Radiother* 2013;17:434–43.
121. Guarnaschelli JN, Vagal AS, McKenzie JT, McPherson CM, Warnick RE, Batra V, et al. Target definition for malignant gliomas: no difference in radiation treatment volumes between 1.5 T and 3 T magnetic resonance imaging. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:e195–201, 3.
122. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, Tewatia D, Rowley H, Kuo JS, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a “how-to” technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1244–52,
123. Pacholke HD, Amdur RJ, Schmalfluss IM, Louis D, Mendenhall WM. Contouring the middle and inner ear on radiotherapy planning scans. *Am J Clin Oncol* 2005;28:143–7.
124. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer Radiother* 2016;20.
125. Iuchi T, Hatano K, Kodama T, Sakaida T, Yokoi S, Kawasaki K, et al. Phase 2 trial of hypofractionated high-dose intensity modulated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:793–800,
126. Lee P, Eppinga W, Lagerwaard F, Cloughesy T, Slotman B, Nghiemphu PL, et al. Evaluation of high ipsilateral subventricular zone radiation therapy dose in glioblastoma: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:609–15
127. Adeberg S, König L, Bostel T, Harrabi S, Welzel T, Debus J, et al. Glioblastoma recurrence patterns after radiation therapy with regard to the subventricular zone. *Int J Radiat Oncol* 2014;90:886–93,
128. Truc G, Martin É, Mirjolet C, Chamois J, Petitfils A, Créhange G. Quelle place pour l’irradiation panencéphalique avec épargne des hippocampes ? *Cancer Radiother* 2013;17:419–23,
129. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a Phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3810–6,

130. Marsh JC, Godbole R, Diaz AZ, Giolda BT, Turian JV. Sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment during partial brain radiotherapy for glioma: a dosimetric feasibility study. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011;55:442–9,
131. Brada M, Haylock B. Is current technology improving outcomes with radiation therapy for gliomas? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e89–94, <http://dx.doi.org/10.14694/EdBook AM.2014.34.e89>.
132. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1583–8,
133. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, 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;13:916–26.
134. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantan G, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356:1527–35.
135. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:707–15.
136. Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, Caporello P, Salvati M, Arcella A, et al. Phase II study of short-course radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol* 2012;83:93–9,
137. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)* 2000;14:221–7.
138. Balducci L, Cox CE, Greenberg H, Miguel RV, Karl R, Fabri PJ. Management of cancer in the older aged person. *Cancer* 1994;1:132–7.
139. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiat Oncol* 2002;64:259–73.
140. 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,
141. Lawrence YR, Blumenthal DT, Matcyevesky D, Kanner AA, Bokstein F, Corn BW. Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma: how important is it to push to the front (or the back) of the line? *J Neurooncol* 2011;105:1–7.
142. Noël G, Huchet A, Feuvret L, Maire JP, Verrelle P, Le Rhun E, et al. Waiting times before initiation of radiotherapy might not affect outcomes for patients with glioblastoma: a French retrospective analysis of patients treated in the era of concomitant temozolomide and radiotherapy. *J Neurooncol* 2012;109:167–75.

143. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, 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.
144. Scott J, Tsai Y-Y, Chinnaiyan P, Yu H-HM. Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:206–10.
145. Scott JG, Suh JH, Elson P, Barnett GH, Vogelbaum MA, Peereboom DM, et al. Aggressive treatment is appropriate for glioblastoma multiforme patients 70 years old or older: a retrospective review of 206 cases. *Neuro-Oncol* 2011;13:428–36
146. Whitfield GA, Kennedy SR, Djoukhadar IK, Jackson A. Imaging and target volume delineation in glioma. *Clin Oncol* 2014;26:364–76,
147. Noël G, Guillemin R. Délimitation des glioblastomes : simplicité de la complexité, apport de l'imagerie. *Cancer Radiother* 2011;15:484–94.
148. Kantor G, Loiseau H. Volumes-cibles anatomocliniques (GTV et CTV) des tumeurs gliales. *Cancer Radiother* 2005;9:230–9,
149. McDonald MW, Shu H-KG, Curran WJ, Crocker IR. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:130–6,
150. Chang EL, Akyurek S, Avalos T, Rebuena N, Spicer C, Garcia J, et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:144.
151. Minniti G, Amelio D, Amichetti M, Salvati M, Muni R, Bozzao A, et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiother Oncol* 2010;97:377–81
152. Fogh S, Wahl M, Anwar M, Haas-Kogan D, Clarke JL, Sneed PK. Standardization and quality assurance of radiation therapy volumes for adults with high-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2014;24:259–64,
153. Sherriff J, Tamangani J, Senthil L, Cruickshank G, Spooner D, Jones B, et al. Patterns of relapse in glioblastoma multiforme following concomitant chemoradiotherapy with temozolomide. *Br J Radiol* 2013;
154. Wick W, Stupp R, Beule AC, Bromberg J, Wick A, Ernemann U, et al. A novel tool to analyze MRI recurrence patterns in glioblastoma. *Neuro-Oncol* 2008;10:1019–24,
155. Nguyen L, Touch S, Nehme-Schuster H, Antoni D, Eav S, Clavier JB, et al. Outcomes in newly diagnosed elderly glioblastoma patients after concomitant temozolomide administration and hypofractionated radiotherapy. *Cancers (Basel)* 2013;5:1177–98,
156. Hodapp N. [The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al* 2012;188:97–9,
157. Chen YD, Feng J, Fang T, Yang M, Qiu XG, Jiang T. Effect of intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy on clinical outcomes in patients with glioblastoma multiforme. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:2320–4.
158. Ammirati M, Chotai S, Newton H, Lamki T, Wei L, Grecula J. Hypofractionated intensity modulated radiotherapy with temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci* 2014;21:633–7,

159. Hingorani M, Colley WP, Dixit S, Beavis AM. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future? *Br J Radiol* 2012;85:e770–81.
160. Reddy K, Damek D, Gaspar LE, Ney D, Waziri A, Lillehei K, et al. Phase II trial of hypofractionated IMRT with temozolomide for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:655–60.
161. Monjazeb AM, Ayala D, Jensen C, Case LD, Bourland JD, Ellis TL, et al. A phase I dose escalation study of hypofractionated IMRT field-in-field boost for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:743–8.
162. Reddy K, Gaspar LE, Kavanagh BD, Chen C. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with temozolomide chemotherapy may alter the patterns of failure in patients with glioblastoma multiforme. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58:714–21.
163. Sheehan JP, Lee CC. Stereotactic radiosurgery for recurrent high-grade gliomas. *World Neurosurg* 2014;82:e593–5.
164. Ryu S, Buatti JM, Morris A, Kalkanis SN, Ryken TC, Olson JJ, et al. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2014;118:489–99.
165. Clavier JB, Voirin J, Kehrli P, Noël G. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des gliomes de haut grade : une revue de la littérature. *Cancer Radiother* 2010;14:739–54.
166. Amichetti M, Amelio D. A review of the role of re-irradiation in recurrent high-grade glioma (HGG). *Cancers* 2011;3:4061–89.
167. Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:8863–9.
168. Laing RW, Warrington AP, Graham J, Britton J, Hines F, Brada M. Efficacy and toxicity of fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of recurrent gliomas (phase I/II study). *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 1993;27:22–9.
169. Shepherd SF, Laing RW, Cosgrove VP, Warrington AP, Hines F, Ashley SE, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:393–8.
170. Skeie BS, Enger PØ, Brøgger J, Ganz JC, Thorsen F, Heggdal JJ, et al. μ knife surgery versus reoperation for recurrent glioblastoma multiforme. *World Neurosurg* 2012;78:658–69.
171. Narayana A, Yamada J, Berry S, Shah P, Hunt M, Gutin PH, et al. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:892–7.
172. Cho KH, Kim JY, Lee SH, Yoo H, Shin SH, Moon SH, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy in patients with high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:390–7.
173. Habets EJJ, Taphoorn MJB, Nederend S, Klein M, Delgado D, Hoang-Xuan K, et al. Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *J Neurooncol* 2014;116:161–8.
174. Hermanto U, Frija EK, Lii MJ, Chang EL, Mahajan A, Woo SY. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal

- mal radiotherapy for high-grade gliomas: does IMRT increase the integral dose to normal brain? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1135–44,
175. Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009;8:810–8.
 176. Waqar M, Hanif S, Rathi N, Das K, Zakaria R, Brodbelt AR, et al. Diagnostic challenges, management and outcomes of midline low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2014;120:389–98,
 177. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076–84.
 178. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, Buckner JC, Arusell RM, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:218–24,.
 179. Youland RS, Schomas DA, Brown PD, Nwachukwu C, Buckner JC, Gianini C, et al. Changes in presentation, treatment, and outcomes of adult low-grade gliomas over the past 50 years. *Neuro-Oncol* 2013;15:1102–10,.
 180. Kaya V, Aksu MG, Korcum AF, Ozdemir B, Cec, en Y, Sindir B, et al. Clinical prognostic factors of adjuvant radiation therapy for low-grade gliomas: results of 10 years survival. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:1336–43.
 181. Shaw E. 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;20:2267–76, 10.1200/JCO.2002.09.126.
 182. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, Bolla M, Menten J, Rutten EH, 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 Oxf Engl* 1990 1998;34:1902–9.
 183. Fairchild A, Weber DC, Bar-Deroma R, Gulyban A, Fenton PA, Stupp R, et al. Quality assurance in the EORTC 22033-26033/CE5 phase III randomized trial for low grade glioma: the digital individual case review. *Radiother Oncol* 2012;103:287–92,
 184. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e487–93,
 185. Gondi V, Tomé WA, Mehta MP. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiother Oncol* 2010;97:370–6,
 186. Minniti G, Scaringi C, Lanzetta G, Terrenato I, Esposito V, Arcella A, et al. Standard (60 Gy) or short-course (40 Gy) irradiation plus concomitant and adjuvant temozolomide for elderly patients with glioblastoma: a Propensity-matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014,
 187. Nelson DF, Curran WJ, Scott C, Nelson JS, Weinstein AS, Ahmad K, et al. Hyper-fractionated radiation therapy and bis-chlorethyl nitrosourea in the treatment of malignant glioma-possible advantage observed at 72.0 Gy in 1.2 Gy B.I.D. fractions: report of the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 8302. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:193–207.
 188. Jason P. Sheehan and Cheng-Chia Lee, Stereotactic Radiosurgery for Recurrent High-Grade Gliomas, *WORLD NEUROSURGERY* 82 [5]: e593-e595, November 2014

189. Newlands ES, Blackledge GR, Slack JA, Rustin GJ, Smith DB, Stuart NS, et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). *Br J Cancer*. 1992 Feb;65(2):287-91.
190. Denny BJ, Wheelhouse RT, Stevens MF, Tsang LL, Slack JA. NMR and molecular modeling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug temozolomide and its interaction with DNA. *Biochemistry*. 1994 Aug 9;33(31):9045-51.
191. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, 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 Apr;5(2):79-88.
192. Westphal M, Lamszus K, Hilt D. Intracavitary chemotherapy for glioblastoma: present status and future directions. *Acta Neurochir Suppl*. 2003;88:61-7.
193. Madajewicz S, Chowhan N, Tfayli A, Roque C, Meek A, Davis R, et al. Therapy for patients with high grade astrocytoma using intra arterial chemotherapy and radiation therapy. *Cancer*. 2000 May 15;88(10):2350-6.
194. Halatsch ME, Schmidt U, Behnke-Mursch J, Unterberg A, Wirtz CR. Epidermal growth factor receptor inhibition for the treatment of glioblastoma multiforme and other malignant brain tumours. *Cancer Treat Rev*. 2006 Apr;32(2):74-89.
195. Krishnan S, Brown PD, Ballman KV, Fiveash JB, Uhm JH, Giannini C, et al. Phase I trial of erlotinib with radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: results of North Central Cancer Treatment Group protocol N0177. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):1192-9.
196. Prados MD, Lamborn KR, Chang S, Burton E, Butowski N, Malec M, et al. Phase 1 study of erlotinib HCl alone and combined with temozolomide in patients with stable or recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol*. 2006 Jan;8(1):67-78.
197. Crombet T, Torres O, Rodriguez V, Menendez A, Stevenson A, Ramos M, et al. Phase I clinical evaluation of a neutralizing monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor in advanced brain tumor patients: preliminary study. *Hybridoma*. 2001 Apr;20(2):131-6.
198. Ciardiello F, Tortora G. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a target in cancer therapy: understanding the role of receptor expression and other molecular determinants that could influence the response to anti-EGFR drugs. *Eur J Cancer*. 2003 Jul;39(10):1348-54.
199. Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, Rich JN, Gururangan S, Vredenburgh JJ, et al. Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9359-68.
200. Reardon DA, Wen PY. Therapeutic advances in the treatment of glioblastoma: rationale and potential role of targeted agents. *Oncologist*. 2006 Feb;11(2):152-64.

201. Goldbrunner RH, Bendszus M, Wood J, Kiderlen M, Sasaki M, Tonn JC. PTK787/ZK222584, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, decreases glioma growth and vascularization. *Neurosurgery*. 2004 Aug;55(2):426-32; discussion 32.134
202. Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, Wen PY, Kyritsis AP, Loeffler JS, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(4):708-15.
203. Fine HA, Wen PY, Maher EA, Viscosi E, Batchelor T, Lakhani N, et al. Phase II trial of thalidomide and carmustine for patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 15;21(12):2299-304.
204. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 2007 Feb 15;13(4):1253-9.
205. Newton HB. Molecular neuro-oncology and development of targeted therapeutic strategies for brain tumors. Part 2: PI3K/Akt/PTEN, mTOR, SHH/PTCH and angiogenesis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2004 Feb;4(1):105-28.
206. Graff JR, McNulty AM, Hanna KR, Konicek BW, Lynch RL, Bailey SN, et al. The protein kinase Cbeta-selective inhibitor, Enzastaurin (LY317615.HCl), suppresses signaling through the AKT pathway, induces apoptosis, and suppresses growth of human colon cancer and glioblastoma xenografts. *Cancer Res*. 2005 Aug 15;65(16):7462-9.
207. Liau LM, Prins RM, Kiertscher SM, Odesa SK, Kremen TJ, Giovannone AJ, et al. Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 1;11(15):5515-25.
208. Liu TF, Hall PD, Cohen KA, Willingham MC, Cai J, Thorburn A, et al. Interstitial diphtheria toxin-epidermal growth factor fusion protein therapy produces regressions of subcutaneous human glioblastoma multiforme tumors in athymic nude mice. *Clin Cancer Res*. 2005 Jan 1;11(1):329-34.
209. Sampson JH, Akabani G, Archer GE, Bigner DD, Berger MS, Friedman AH, et al. Progress report of a Phase I study of the intracerebral microinfusion of a recombinant chimeric protein composed of transforming growth factor (TGF)-alpha and a mutated form of the Pseudomonas exotoxin termed PE-38 (TP-38) for the treatment of malignant brain tumors. *J Neurooncol*. 2003 Oct;65(1):27-35.
210. Rainov NG, Heidecke V. Long term survival in a patient with recurrent malignant glioma treated with intratumoral infusion of an IL4-targeted toxin (NBI-3001). *J Neurooncol*. 2004 Jan;66(1-2):197-201.
211. Lesniak MS, Upadhyay U, Goodwin R, Tyler B, Brem H. Local delivery of doxorubicin for the treatment of malignant brain tumors in rats. *Anticancer Res*. 2005 Nov-Dec;25(6B):3825-31.

212. Andreansky S, He B, van Cott J, McGhee J, Markert JM, Gillespie GY, et al. Treatment of intracranial gliomas in immunocompetent mice using herpes simplex viruses that express murine interleukins. *Gene Ther.* 1998 Jan;5(1):121-30.
213. Guillamo JS. [Anti-angiogenic strategies in glioblastoma]. *Rev Neurol (Paris).* 2011 Oct;167(10):662-7.
214. Ducray F. Chemotherapy for diffuse low-grade gliomas in adults. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:673–9,
215. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 2012;30:3065–70,
216. Gorlia T, Delattre JY, Brandes AA, Kros JM, Taphoorn MJB, Kouwenhoven MCM, et al. New clinical, pathological and molecular prognostic models and calculators in patients with locally diagnosed anaplastic oligodendroglioma or oligoastrocytoma. A prognostic factor analysis of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour Group Study 26951. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 [65]
217. Hashimoto N, Murakami M, Takahashi Y, Fujimoto M, Inazawa J, Mineura K. Correlation between genetic alteration and long-term clinical outcome of patients with oligodendroglial tumors, with identification of a consistent region of deletion on chromosome arm 1p. *Cancer.* 2003 May 1;97(9):2254
218. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987-96.
219. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, 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 Jun 20;24(18):2707-14.
220. Van den Bent MJ, Hegi ME, Stupp R. Recent developments in the use of chemotherapy in brain tumours. *Eur J Cancer.* 2006 Mar;42(5):582-8.
221. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, 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.
222. Van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, Brandes AA, Taphoorn MJB, Wesseling P, et al. 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;16:1597–604,
223. Kim YS, Kim SH, Cho J, Kim JW, Chang JH, Kim DS, et al. MGMT Gene Promoter Methylation as a Potent Prognostic Factor in Glioblastoma Treated with Temozolomide- Based Chemoradiotherapy: A Single-Institution Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 11.

224. Havik AB, Brandal P, Honne H, Dahlback HS, Scheie D, Hektoen M, et al. MGMT promoter methylation in gliomas - assessment by pyrosequencing and quantitative methylation-specific PCR. *J Transl Med.* 2012 Mar 6;10(1):36.
225. Lechapt-Zalcman E, Levallet G, Dugue AE, Vital A, Diebold MD, Menei P, et al. O(6) -methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation and low MGMT-encoded protein expression as prognostic markers in glioblastoma patients treated with biodegradable carmustine wafer implants after initial surgery followed by radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide. *Cancer.* 2012 Feb 22.
226. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2009 Oct;118(4):469-74.
227. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med.* 2008 Mar 13;358(11):1160-74.
228. Demuth T, Reavie LB, Rennert JL, Nakada M, Nakada S, Hoelzinger DB, et al. MAP-ing glioma invasion: mitogen-activated protein kinase kinase 3 and p38 drive glioma invasion and progression and predict patient survival. *Mol Cancer Ther.* 2007 Apr;6(4):1212-22.
229. Scrideli CA, Carlotti CG, Jr., Mata JF, Neder L, Machado HR, Oba-Sinjo SM, et al. Prognostic significance of co-overexpression of the EGFR/IGFBP-2/HIF-2A genes in astrocytomas. *J Neurooncol.* 2007 Jul;83(3):233-9.
230. Houillier C, Lejeune J, Benouaich-Amiel A, Laigle-Donadey F, Criniere E, Mokhtari K, et al. Prognostic impact of molecular markers in a series of 220 primary glioblastomas. *Cancer.* 2006 May 15;106(10):2218-23.
231. Shibahara I, Sonoda Y, Kanamori M, Saito R, Yamashita Y, Kumabe T, et al. IDH1/2 gene status defines the prognosis and molecular profiles in patients with grade III gliomas. *Int J Clin Oncol.* 2011 Oct 6.
232. Costa BM, Viana-Pereira M, Fernandes R, Costa S, Linhares P, Vaz R, et al. Impact of EGFR Genetic Variants on Glioma Risk and Patient Outcome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Oct 25.
233. 1. Weller M. Assessing the MGMT status in glioblastoma: one step forward, two steps back? *Neuro-Oncol* 2013;15:253–4,
234. Pérez-Larraya JG, Ducray F, Chinot O, Catry-Thomas I, Taillandier L, Guillamo JS, et al. Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3050–5.
235. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009;27:5874–80.
236. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 2014;32:783–90,

237. Ducray F, del Rio MS, Carpentier C, Psimaras D, Idbaih A, Dehais C, et al. Up-front temozolomide in elderly patients with anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *J Neurooncol* 2011;101:457–62,
238. Minniti G, Scaringi C, Arcella A, Lanzetta G, Di Stefano D, Scarpino S, et al. IDH1 mutation and MGMT methylation status predict survival in patients with anaplastic astrocytoma treated with temozolomide-based chemoradiotherapy. *J Neurooncol* 2014;118:377–83,
239. Martin J van den Bent, Brigitta Baumert, Sara C Erridge, Michael A Vogelbaum, Anna K Nowak, Marc Sanson, Alba Ariela Brandes, Paul M Clement, Jean Francois Baurain, Warren P Mason, Helen Wheeler, Olivier L Chinot, Sanjeev Gill, Matthew Griffin, David G Brachman, Walter Taal, Roberta Rudà, Michael Weller, Catherine McBain, Jaap Reijneveld, Roelien H Enting, Damien C Weber, Thierry Lesimple, Susan Clenton, Anja Gijtenbeek, Sarah Pascoe, Ulrich Herrlinger, Peter Hau, Frederic Dhermain, Irene van Heuvel, Roger Stupp, Ken Aldape, Robert B Jenkins Hendrikus Jan Dubbink, Winand N M Dinjens, Pieter Wesseling, Sarah Nuyens, Vassilis Golfopoulos, Thierry Gorlia, Wolfgang Wick, Johan M Kros Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study *Lancet* 2017; 390: 1645–53.
240. Haj A1,2, Doenitz C3,4, Schebesch KM5,6, Ehrensberger D7,8, Hau P9,10, Putnik K11,12, Riemenschneider MJ13,14, Wendl C15,16, Gerken M17,18, Pukrop T19,20, Brawanski A21,22, Proescholdt MA23,24. Extent of Resection in Newly Diagnosed Glioblastoma: Impact of a Specialized Neuro-Oncology Care Center. *Brain Sci.* 2017 Dec 25;8
241. Mohme M1, Schliffke S2, Maire CL3, Rüniger A3, Glau L4, Mende KC3, Matschke J5, Gehbauer C4, Akyüz N2, Zapf S3, Holz M3, Schaper M3, Martens T3, Schmidt NO3, Peine S6, Westphal M1, Binder M7, Tolosa E4, Lamszus K8. Immunophenotyping of Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma Defines Distinct Immune Exhaustion Profiles in Peripheral and Tumor-infiltrating Lymphocytes. *Clin Cancer Res.* 2018 Feb 14
242. Ladomersky E1, Zhai L1, Lenzen A1, Lauing KL1, Qian J1, Scholtens DM2, Gritsina G1, Sun X3, Liu Y4, Yu F5, Gong W3, Liu Y6, Jiang B3, Tang Z6, Patel R7, Plataniias LC8, James CD9, Stupp R10, Lukas RV11, Binder DC12, Wainwright DA13. IDO1 inhibition synergizes with radiation and PD-1 blockade to durably increase survival against advanced glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2018 Mar 2
243. Ladomersky E1, Zhai L1, Lenzen A1, Lauing KL1, Qian J1, Scholtens DM2, Gritsina G1, Sun X3, Liu Y4, Yu F5, Gong W3, Liu Y6, Jiang B3, Tang Z6, Patel R7, Plataniias LC8, James CD9, Stupp R10, Lukas RV11, Binder DC12, Wainwright DA13. IDO1 inhibition synergizes with radiation and PD-1 blockade to durably increase survival against advanced glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2018 Mar 2
244. Karima MOKHTARI, Emannelle URO-COSTE, Anne JOUVET, Diminique FIGARELLA-BRANGER, Référentiel de prise en charge pathologique d'un gliome diffus de l'adulte dans le cadre du réseau Pola, version 2013

Annexes

INDICE DE KARNOFSKY

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels,	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
une assistance variable est nécessaire	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

Résumé des critères RANO				
Critères	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Progression
Prise de gadolinium	Absence	Diminution supérieure ou égale 50 %	Régression de moins de 50 % ou progression de moins de 25%	Augmentation de plus de 25 % ^[1]
T2/Flair	Stable ou diminué	Stable ou diminué	Stable ou diminué	Augmentation% ^[1]
Nouvelle(s) lésion(s)	Absence	Absence	Absence	Absence
Stéroïdes	Absence	Stable ou diminué	Stable ou diminué	Non applicable ^[2]
Statut clinique	Stable ou amélioré	Stable ou amélioré	Stable ou amélioré	Altéré ^[1]
Nécessité pour réponse	Tous	Tous	Tous	Tous ^[1]

1. ↑ 1,0, 1,1, 1,2 et 1,3 : Progression reconnue quand ce critère est présent

2. ↑ L'augmentation posologique isolée des stéroïdes ne sera pas considérée pour la détermination de la progression en l'absence d'une détérioration clinique persistante associée

Classification OMS des toxicités de la chimiothérapie

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
SIGNES CLINIQUES					
Hémorragie	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 jrs	Intolérable requérant un traitement	Déshydratation / diarrhée hémorragique
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Sub occlusion	Occlusion
Rythme cardiaque	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant traitement	Tachycardie ventriculaire
Fonction cardiaque	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement

		anormaux	traitement requis	traitement	traitement
Neuropathie périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralysie
Toxicité cutanée	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
Chute des cheveux	Pas de perte	Perte minimale	Alopécie modérée en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Signes infectieux	Aucune	Infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension
BIOLOGIE					
Hémoglobine (g/l)	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
Leucocytes (10⁹/l)	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
Granulocytes (10⁹/l)	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes (10⁹/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Créatinine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
ASAT/ALAT	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Bilirubine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N

Liste des Tableaux

Tableau 1 : les taux d'incidence annuelle des principaux types histologiques

Tableau 2 : Ages de diagnostic, survie et complications en fonctions des diagnostics histopathologiques selon la classification OMS

Tableau 3 : organes à risque

Tableau 4 : Répartition des patients selon le sexe et l'âge

Tableau 5 : Répartition selon la GFAP

Tableau 6 : Répartition selon Olig2

Tableau 7 : Répartition selon Ki 67

Tableau 8 : Répartition selon ATRX

Tableau 9 : Répartition selon INA

Tableau 10 : Analyse bi variée de la survie globale

Tableau 11 : Analyse bi variée de la survie sans progression

Liste des figures

Fig. 1 : tissus nerveux

Fig. 2: Signes cliniques des tumeurs cérébrales selon la topographie tumorale d'après d'Andon *et al*, 2005

Fig. 3 IRM cérébrale

Fig. 4 : Oligodendrogliome de grade B temporo-occipital gauche(24).

Fig. 5 : Glioblastome de l'OMS

Fig. 6: Oligodendrogliomes de l'OMS

Fig. 7: Principales altérations génétiques associées aux glioblastomes primaire et secondaire.

Fig. 8 : Flux décisionnel du diagnostic histo-moléculaire intégré

Fig. 9: Le déroulement d'une séance de simulation au scanner simulateur du service de Radiothérapie de Blida.

Fig.10 : Dosimétrie d'une tumeur frontale gauche opérée

Fig.11: Le déroulement d'une séance de traitement par radiothérapie avec la vérification par imagerie portale dans le service de radiothérapie de Blida

Fig. 12 : répartition des patients selon l'âge

Fig.13: Répartition des patients selon le sexe

Fig.14: Répartition des patients selon le sexe et l'âge

Fig.15: répartition des patients selon l'origine géographique

Fig.16: Répartition des patients selon la profession

Fig.17 : Répartition des patients selon le sexe et les antécédents personnels

Fig.18: Répartition des patients selon les antécédents familiaux et le sexe

Fig.19: Répartition des patients selon le symptôme révélateur.

Fig.20: Répartition des patients selon le mode de révélation aigu ou progressif

Fig.21: Répartition des patients selon le symptôme révélateur et le mode de révélation

Fig.22: Répartition des patients selon la latéralité

Fig.23: Répartition des patients selon l'indice de Karnofsky

Fig.24: Répartition des patients selon les signes neurologiques à la consultation de radiothérapie

Fig.25: Répartition des patients selon la localisation à l'IRM

Fig.26: Répartition des patients selon le symptôme révélateur et la localisation de la tumeur

Fig.27: Répartition des patients selon le délai diagnostique

Fig.28 : Répartition des patients selon la taille tumorale à l'IRM pré opératoire

Fig.29: Répartition des patients selon la taille tumorale à l'IRM pré opératoire

Fig.30: Répartition des patients selon la taille tumorale et la localisation

Fig.31 : Répartition des patients selon le type histologique de la tumeur

Fig.32: Répartition des patients selon le type histologique et la localisation de la tumeur

Fig.33: Répartition des patients selon la mutation IDH

Fig.34: Répartition des patients selon la prédiction de Co délétion 1p19q

Fig.35: Répartition des patients selon le P53

Fig.36: Répartition des patients selon la surexpression EGFR

Fig.37: Répartition des patients selon le type histologique et la mutation IDH

Fig.38: Répartition des patients selon le type histologique et la Co délétion 1p19q

Fig.39: Répartition des patients selon le type histologique et le p53

Fig.40: Répartition des patients selon le type histologique et la surexpression EGFR

Fig. 41: Glioblastome IDH muté (grade IV OMS 2016)

Fig.42: Oligodendrogliome anaplasique IDH muté, 1p19q co délété probable (Grade III de l'OMS 2016).

Fig.43: Glioblastome IDH Wild type, EGFR amplifié (grade IV OMS 2016).

Fig.44: Répartition des patients selon le type de chirurgie

Fig.45: Répartition des patients selon la taille du reliquat tumoral à l'Imagerie post opératoire

Fig.46 Répartition des patients selon la taille (classes) du reliquat tumoral à l'Imagerie post opératoire

Fig.47: Répartition des patients selon les délais de prise en charge entre chirurgie et radiothérapie en semaines.

Fig.48: Répartition des patients selon les délais de prise en charge entre chirurgie et radiothérapie en semaine

Fig. 49: Répartition des patients selon la durée de radiothérapie

Fig. 50: Répartition des patients selon la radiodermite

Fig. 51: Répartition des patients selon l'alopecie

Fig.52: Répartition des patients selon la leucopénie post chimio radiothérapie concomitante

Fig. 53: Répartition des patients selon le nombre de cures de chimiothérapie adjuvante

Fig.54: Répartition des patients selon l'anémie post chimiothérapie adjuvante

La leucopénie post chimiothérapie adjuvante

Fig.55: Répartition des patients selon la leucopénie post chimiothérapie adjuvante

Fig.56: Etat clinique des patients au premier contrôle

Fig.57: Imagerie au premier contrôle

Fig.58: Répartition des patients selon l'évolution à la date des dernières nouvelles

Fig.59: Répartition des patients selon l'évolution en fonction de l'âge

Fig.60: Répartition des patients selon l'évolution et l'indice de Karnofsky post chirurgical

Fig.61: Répartition des patients selon l'évolution en fonction de la localisation tumorale

Fig.62: Répartition des patients selon l'évolution en fonction de la taille tumorale initiale

Fig.63: Répartition des patients selon l'évolution en fonction du type de chirurgie

Fig.64: Répartition des patients selon l'évolution en fonction de la taille tumorale à l'imagerie post opératoire

Fig.65: Répartition des patients selon l'évolution en fonction du type histologique

Fig.66: Répartition des patients en fonction de l'évolution selon les délais entre chirurgie et radiothérapie

Fig.67: Courbe de survie globale

Fig.68: Courbe de survie globale en fonction de l'âge

Fig.69: Courbe de survie globale selon l'indice de Karnofsky

Fig.70: Courbe de survie globale selon la localisation frontale

Fig.71: Courbe de survie globale selon la taille tumorale inférieure à deux cm

Fig.72: Courbe de survie selon le type de la chirurgie

Fig.73: courbe de survie globale selon la taille du reliquat tumoral après chirurgie

Fig.74: Courbe de survie globale selon le type histologique

Fig.75: Courbe de survie globale selon le type histologique glioblastome

Fig.76: Courbe de survie globale selon la mutation IDH

Fig.77: Courbes de survie globale selon la Co délétion 1p19q

Fig.78: Courbe de survie globale selon P53

Fig.79: Courbe de survie globale selon la surexpression EGFR

Fig.80: Courbes de survie globale selon les délais de prise en charge en radiothérapie

Fig.81: Courbe de survie sans progression

Fig.82: Courbe de survie sans progression selon l'âge

Fig.83: Courbe de survie sans progression selon l'Indice de Karnofsky

Fig.84: Courbe de survie sans progression selon la localisation frontale

Fig.85: Courbe de survie sans progression selon la taille tumorale inférieure à deux cm

Fig.86: Courbe de survie sans progression selon le type de chirurgie

Fig.87: Courbe de survie sans progression selon la taille du reliquat tumoral

Fig.88: Courbe de survie sans progression selon le type histologique

Fig.89: Courbes de survie sans progression selon le type Glioblastome

Fig.90: Courbe de survie sans progression selon la mutation IDH

Fig.91: Courbe de survie sans progression selon la Co délétion 1p19q

Fig.92: Courbe de survie sans progression selon le P53

Fig.93: Courbe de survie sans progression selon la surexpression EGFR

Fig.94: Courbe de survie selon les délais de prise en charge en radiothérapie

Fig.95: Courbe de survie globale ajustée après analyse multi variée

Fig.96: Courbe de survie globale ajustée sur la mutation IDH

Fig.97: Courbe de survie globale ajustée sur la taille du reliquat tumoral inférieur à deux cm

Fig.98: Courbe de survie sans progression ajustée après analyse multi variée

Fig.99: Courbe de survie sans progression ajustée sur la mutation IDH

Fig.100: Courbe de survie sans progression ajustée sur la taille du reliquat tumoral inférieur à deux cm

Glossaire :

Rudolf Ludwig Karl Virchow, né le 13 octobre 1821 à Schivelbein (aujourd'hui Świdwin), en Poméranie – mort le 5 septembre 1902 à Berlin, est un médecin pathologiste et homme politique allemand, considéré comme l'un des fondateurs de l'anatomie pathologique moderne. Il effectua l'essentiel de sa carrière à l'hôpital de la Charité de Berlin, se faisant le promoteur d'une médecine strictement orientée vers les sciences naturelles. En tant qu'homme politique, il fut l'un des représentants du parti progressiste allemand.

Matthias Jakob Schleiden est un botaniste allemand célèbre pour être l'un des fondateurs de la théorie cellulaire, né le 5 avril 1804 à Hambourg et mort le 23 juin 1881 à Francfort-sur-le-Main.

Theodor Ambrose Hubert Schwann, né le 7 décembre 1810 à Neuss et mort le 11 janvier 1882 à Cologne, est un physiologiste, histologiste et cytologiste allemand. Parmi ses nombreuses contributions scientifiques, il faut noter le développement de la théorie cellulaire, la découverte des cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique, la découverte de la pepsine et de son rôle dans la digestion, la découverte du rôle de la levure dans la fermentation alcoolique ainsi que l'invention du terme "métabolisme".

Howard Henry Tooth, CMG, CB (1856-1925) était un neurologue britannique et l'un des découvreurs de la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

Williams Harvey Cushing (8 avril 1869 - 7 octobre 1939) est un neurochirurgien américain et un pionnier de la chirurgie du cerveau. Il est unanimement considéré comme le plus grand neurochirurgien du xx^e siècle et souvent désigné comme le « père de la neurochirurgie moderne ».

Percival Sylvester Bailey, né le 9 mai 1892 et mort le 10 août 1973 est un neurologue, neuropathologiste, neurochirurgien et psychiatre américain.

Gustave Samuel Roussy, né le 24 novembre 1874 dans le quartier de Gilamont de Vevey (Suisse) et mort le 30 septembre 1948 à Paris, est un neurologue, neuropathologiste et cancérologue d'origine suisse, naturalisé français.

Jean Jacques Lhermitte, né le 20 janvier 1877 à Mont-Saint-Père (Aisne) et mort le 24 janvier 1959 à Paris, est un neurologue et psychiatre français. Son nom est associé au signe de Lhermitte.

Victor André (ou André-Victor1) Cornil, né le 17 juin 1837 à Cusset (Allier) et mort le 13 avril 1908 à Menton (Alpes-Maritimes), est un histologiste, anatomo-pathologiste et un homme politique français.

Charles Oberling (1895-1960) est un médecin et cancérologue français, professeur au Collège de France et le premier doyen de la faculté de médecine de Téhéran. Il est l'auteur de nombreux ouvrages traitant du cancer et de la cancérologie.

James Watson Kernohan, MD (1896-1981) était un pathologiste irlandais-américain né le 1er octobre 1896 dans le comté d'Antrim , en Irlande . Il a étudié la médecine à Queen's University, Belfast , et en 1922, il a émigré aux États-Unis et a ensuite travaillé comme pathologiste à la Mayo Clinic à Rochester, dans le Minnesota .

Il est crédité d'élaborer un système de classification largement utilisé pour les tumeurs cérébrales . En 1952, il publia un atlas de pathologie tumorale intitulé *Tumeurs du système nerveux central* et, avec le neurochirurgien de Mayo Alfred Uihlein (1908-1990), il publia *Sarcomas of the Brain*.

Fiche d'observation médicale

Date de consultation

Numéro de dossier

Nom

Prénom

Etat civile

Date de naissance

Lieu de naissance

Profession

Adresse

N° de téléphone

Médecin correspondant

Service

Hôpital

Interrogatoire :

Antécédents personnels

Antécédents familiaux

Histoire de la maladie

Examen clinique

Poids, taille et surface corporelle

Indice de karnofsky

Examen neurologique

Examen général

Examens complémentaires

Le compte rendu d'IRM pré opératoire

Le protocole opératoire

Le compte rendu anatomopathologique

Le compte rendu d'IRM post opératoire

Le compte rendu anatomopathologique après relecture des lames, et données de la biologie moléculaire.

Le bilan biologique

Prise en charge en radiothérapie- oncologie

La décision thérapeutique

Protocole de chimiothérapie

Date de simulation

Technique utilisée

Date de début de traitement

Résultats de la surveillance hebdomadaire

Compte rendu de fin de traitement détaillé.

Une fiche de surveillance est établie au cas par cas.

Résumé

Résumé

Introduction

Les tumeurs primitives du système nerveux central, représentent environ 2% de l'ensemble des cancers. 66% d'entre elles sont des gliomes malins; qui constituent un ensemble hétérogène. Durant ces quinze dernières années cette pathologie a connu une grande évolution, sur le plan diagnostique à savoir: l'imagerie avec l'avènement de l'IRM multi modalités, histologique, immunohistochimiques et moléculaire et la notion de diagnostic histo moléculaire intégré de la classification 2016 de l'OMS des tumeurs cérébrales. Et sur le plan thérapeutique ; avec l'association de molécules de chimiothérapie avec et en adjuvant de la radiothérapie en complément du traitement chirurgical qui en plus de sa place dans la stratégie thérapeutique; est indispensable pour la confirmation histologique. Malgré tous ces efforts, le pronostic de cette pathologie reste péjoratif.

Objectifs

Évaluer les différents aspects, épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de cette pathologie dans notre pays, par le biais d'un traitement par radio chimiothérapie ; étudier la survie en fonction des différents facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement, et en fin évaluer la toxicité et comparer les données de notre étude avec celles de la littérature.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale, qui a intéressé cinquante patients atteints d'un gliome de haut grade prouvé histologiquement, recrutés dans notre service de radiothérapie oncologie de l'établissement hospitalier spécialisé en lutte contre le cancer de Blida entre juillet 2015 et juin 2017.

Résultats:

L'âge de notre population est de $49,02 \pm 12.69$ ans, 58% de sexe masculin, 62% avec un IK supérieur ou égal à 80%, le délai moyen de diagnostic est de 3.44 ± 2.02 mois, la taille tumorale à l'imagerie préopératoire est de 5.64 ± 2.08 , 52% des patients ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse large, 40% d'une chirurgie partielle, 8% de biopsie, la taille moyenne du reliquat tumoral est de 4.27 ± 2.48 cm, le type histologique Glioblastome de grade IV représente 76%, 12% des astrocytomes de grade III, 2% des oligoastrocytomes de grade III et 10% d'oligodendrogliomes de grade III. Le délai moyen de prise en charge entre chirurgie et radiothérapie est de 11.42 ± 6.3 semaines. La durée moyenne de radiothérapie est de 40.58 ± 10.15 jours ; 80% des patients ont terminés la première partie du traitement, par chimio-radiothérapie concomitante, le nombre moyen de cures de chimiothérapie adjuvante est de 4.1 ± 2.5 cures. 60% des patients ont terminé les six cures de chimiothérapie adjuvante. Le traitement était bien toléré, absence de toxicité de grade 3. La moyenne de survie globale est de 20.5 mois [16.98-24.01] IC95%, La moyenne de survie globale selon l'âge est de 18.57 mois [14.98- 22.16] IC95% pour l'âge supérieur ou égal à 40 ans contre 24.54 mois [18.16- 30.92] IC95% pour l'âge inférieur à 40 ans avec un $p=0.048$. La moyenne de survie globale pour les patients avec un indice de Karnofsky <80% est de 16.08 mois [11.95- 20.20] IC95% contre 25.64 mois [20.80- 30.49] IC95% pour les patients avec un indice de Karnofsky >80% avec un $p=0.006$. La moyenne de survie globale pour les patients avec une localisation frontale est de 28.08 mois [21.17- 34.99] IC 95% contre 18.33 [14.79- 21.86] IC 95% pour les autres localisations

avec un $p=0.044$. La moyenne de survie globale pour les patients avec une taille tumorale à l'IRM pré opératoire inférieure à deux centimètres est de 12 mois [6.12- 17.88] IC 95% contre 20.49 mois (17.23- 24.47] IC 95% pour la taille inférieure à deux centimètres avec un $p=0.163$. La moyenne de survie globale en fonction du geste chirurgical (chirurgie versus biopsie) est de 20.40 [16.83- 23.97] IC 95% pour le groupe de patients ayant bénéficié d'une chirurgie exérèse contre 16.5 mois [8.05- 24.94] IC 95% avec un $p=0.862$. La moyenne de survie globale pour les patients avec un reliquat tumoral après chirurgie inférieure à deux cm est de 23.97 mois [18.77- 29.17] IC 95% contre 18.84 mois [14.90- 22.78] IC 95% pour la taille supérieure à deux cm, avec un $p=0.101$. La moyenne de survie globale des patients avec un glioblastome est de 16.40 [13.3- 19.51] IC 95% contre 32.14 [25.56- 38.73] IC 95% pour les autres types histologiques avec un $p=0.001$. La moyenne de survie globale selon la mutation IDH est de 32.333 mois IC 95% [29.66-37.27] pour la population avec IDH muté contre 18.76 mois IC95% [14.47-23.06] avec un $p=0.005$. La survie globale selon la Co délétion 1p19q est de 100%.

La moyenne de survie sans progression est de 19.04 mois [15.94-22.13] IC 95%. La moyenne de survie sans progression pour les patients âgés de plus de 40 ans est de 17.3 mois [14.23- 20.36] IC 95% contre 23.40 mois [17.16- 29.65] IC 95% pour les patients de moins de 40 ans avec un $p=0.039$. La moyenne de survie sans progression des patients avec un indice de Karnofsky inférieur à 80% est de 14.75 mois [11.35- 18.14] IC 95% contre 24.29 [19.83- 28.76] IC 95% pour un IK supérieur à 80%, avec un $p=0.003$. La moyenne de survie sans progression des patients avec une localisation frontale est de 28.08 mois [21.17- 34.99] IC 95% contre 16.82 mois [13.84- 19.81] IC 95% pour les autres localisations avec un $p=0.016$. La moyenne de survie sans progression pour les patients avec une taille tumorale à l'IRM pré opératoire inférieure à deux cm est de 12 mois [6.12- 17.88] IC 95% contre 19.33 mois [16.14- 22.52] IC 95% pour la taille tumorale supérieure à deux cm avec un $p=0.163$. La moyenne de survie sans progression pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie est de 19.50 mois [16.19- 22.81] IC 95% contre 14.75 [6.45- 23.04] IC 95% pour les patients avec une biopsie avec un $p=0.346$. La moyenne de survie sans progression pour les patients avec un reliquat tumoral inférieure à deux cm est de 23.97 [18.77- 29.17] IC 95% contre 17.099 [13.87- 20.32] IC 95% pour la taille du reliquat supérieure à deux cm avec un $p=0.034$. La moyenne de survie sans progression pour les patients avec un glioblastome est de 15.34 mois [12.79- 17.88] IC 95% contre 30.60 [24.08- 37.11] IC 95% pour les autres types histologiques, avec un $p=0.0001$. La moyenne de survie sans progression pour les patients avec une mutation IDH est de 32.33 mois IC95% [29.66- :35.00] contre 16.73 mois IC 95% [13.66-19.81] pour les patients sans mutation IDH avec un $p=0.001$. La survie sans progression des patients avec une Co délétion 1p19q est de 100%. La moyenne de survie sans progression est de 22.70 mois IC95% [17.68-27.71] pour les patients avec un P53 positif, contre 16.11 mois IC 95% [11.26.-17.00] pour les patients avec P53 négatif avec un $p=0.062$. La moyenne de survie sans progression chez les patients avec une surexpression EGFR est de 18.16 mois IC 95% [14.05-22.28] contre 26.30 mois IC 95% [20.25-32.34] pour les patients sans surexpression EGFR avec un $p=0.034$. Après une analyse multi variée utilisant la régression de Cox en analysant toutes les variables avec un degré de significativité statistique inférieur à 0.1; seulement ; La mutation IDH avec HR=0.122 IC95% [0.015-1.016] avec $p=0.0001$ La taille du reliquat tumoral inférieure à 2cm avec HR= 0.27 IC95% [0.092-0.842] avec $p=0.023$. Ces facteurs sont établis comme facteurs de bon pronostic et ayant un impact sur la survie globale. La mutation IDH avec HR=0.104 IC95% [0.013-0.836] avec $p=0.033$ et La taille tumorale inférieure à 2cm avec HR=0.228 IC95% [0.076-0.687] avec $p=0.023$ ont un impact sur la survie sans progression. Ces facteurs sont établis comme des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement.

Conclusion

Au terme de ce travail, nous recommandons en premier lieu de faire intervenir tous les spécialistes, qui ont un impact sur la prise en charge des gliomes de haut grade, dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire, avant tout traitement pour mieux établir une stratégie thérapeutique adéquate et personnalisée pour chaque patient, en tenant compte de ces facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement ainsi en les ciblant pour renforcer cette stratégie à savoir la reprise chirurgicale en cas d'exérèse partielle, le respect des délais de prise en charge en radiothérapie ainsi que l'optimisation de la technique, en profitant des nouvelles avancées qu'a connu cette dernière; et l'utilisation de thérapies innovantes.

Mots clés

Gliomes malins, épidémiologie, Imagerie, diagnostic histo-moléculaire intégré radiothérapie, chimiothérapie, pronostic

Abstract

Introduction

Central nervous system primary tumors, account for about 2% of all cancers. 66% of them are malignant gliomas; which constitute a heterogeneous whole. During the last fifteen years this pathology has undergone a great evolution, in terms of diagnosis namely: imaging with the advent of multi-modality MRI, histological, immunohistochemical and molecular and the notion of integrated histo molecular diagnosis of the 2016 WHO brain tumors classification. And therapeutically ; with the combination of chemotherapy molecules with adjuvant radiotherapy in addition to surgical treatment that in addition to its place in the therapeutic strategy; is essential for histological confirmation. Despite all these efforts, the prognosis of this pathology remains pejorative.

Objectives

To evaluate the different aspects, epidemiological, diagnostic, therapeutic and prognostic of this pathology in our country, by means of a chemotherapy radio treatment ; to study the survival according to the different prognostic and predictive factors of response to the treatment, and finally to evaluate the toxicity and to compare the data of our study with those of the literature.

Materials and methods

This is a longitudinal prospective study, which involved fifty patients with histologically proven high grade glioma recruited from our oncology radiotherapy department CAC Blida, between July 2015 and June 2017.

Results

The age of our population is 49.02 ± 12.69 years, 58% male, 62% with an IK greater than or equal to 80%, the mean time to diagnosis is 3.44 ± 2.02 months, tumor size preoperative imaging is 5.64 ± 2.08 , 52% of patients have had extensive resection surgery, 40% of partial surgery, 8% biopsy, mean tumor remnant size is 4.27 ± 2.48 cm, the histological type Glioblastoma grade IV represents 76%, 12% of grade III astrocytomas, 2% of grade III oligoastrocytomas and 10% of grade III oligodendrogliomas. The average time taken between surgery and radiotherapy is 11.42 ± 6.3 weeks. The average duration of radiotherapy is 40.58 ± 10.15 days ; 80% of patients completed the first part of treatment, concomitant chemo-radiotherapy, the average number of courses of adjuvant chemotherapy is 4.1 ± 2.5 cures. 60% of patients completed the six courses of adjuvant chemotherapy. The treatment was well tolerated, lack of grade3 toxicity. The average overall survival is 20.5 months [16.98-24.01] 95% CI, The overall average survival by age is 18.57 months [14.98-22.16] 95% CI for age ≥ 40 years versus 24.54 months [18.16-30.92] 95% CI for age <40 years with $p = 0.048$. The mean overall survival for patients with a Karnofsky index <80 is 16.08 months [11.95-20.20] 95% CI versus 25.64 months [20.80- 30.49] 95% CI for patients with a Karnofsky index > 80 with a $p = 0.006$. The average overall survival for patients with frontal localization is 28.08 months [21.17-34.99] 95% CI vs 18.33 [14.79- 21.86] 95% CI for other locations with a $p = 0.044$. The mean overall survival for patients with a preoperative MRI tumor size of less than two centimeters is 12 months [6.12-17.88] 95% CI versus 20.49 months (17.23-24.47) 95% CI

for height less than two centimeters with a $p = 0.163$. The average overall survival depending on the surgical procedure (surgery versus biopsy) is 20.40 [16.83-23.97] 95% CI for the group of patients who had surgery for surgery versus 16.5 months [8.05- 24.94] 95% CI with a $p = 0.862$. The average overall survival for patients with a tumor residue after surgery of less than two cm is 23.97 months [18.77-29.17] 95% CI vs 18.84 months [14.90- 22.78] 95% CI for the size greater than two cm, with a $p = 0.101$. The average overall survival of patients with glioblastoma is 16.40 [13.3- 19.51] 95% CI vs. 32.14 [25.56- 38.73] 95% CI for other histologic types with $p = 0.001$. The average overall survival according to the IDH mutation is 32,333 month IC 95% [29.66 -37.27] for the population with IDH mutated against 18 . 76 months CI95% [14.47-23.06] with a $p = 0.005$. Overall survival according to Co deletion 1p19q is 100%.

The average progression-free survival is 19.04 months [15.94-22.13] 95% CI. The average progression-free survival for patients over 40 is 17.3 months [14.23-20.36] 95% CI vs. 23.40 months [17.16- 29.65] 95% CI for patients younger than 40 years with $p = 0.039$. The average progression-free survival of patients with a Karnofsky index less than 80% is 14.75 months [11.35-18.14] 95% CI vs. 24.29 [19.83-28.76] 95% CI for an IK greater than 80%, with $p = 0.003$. The average progression-free survival of patients with frontal localization is 28.08 months [21.17- 34.99] 95% CI versus 16.82 months [13.84-19.81] 95% CI for other locations with $p = 0.016$. The average progression-free survival for patients with preoperative MRI tumor size of less than two cm is 12 months [6.12- 17.88] 95% CI vs 19.33 months [16.14-22.52] 95% CI for tumor size greater than two cm with $p = 0.163$. The average progression-free survival for patients who have had surgery is 19.50 months [16.19- 22.81] 95% CI versus 14.75 [6.45-23.04] 95% CI for patients with a biopsy with a $p = 0.346$. The average progression-free survival for patients with a tumor residue less than two cm is 23.97 [18.77-29.17] 95% CI versus 17.099 [13.87-20.32] 95% CI for the excess size greater than two cm with $p = 0.034$. The mean progression- free survival for patients with glioblastoma is 15.34 months [12.79-17.88] 95% CI vs. 30.60 [24.08-37.11] 95% CI for other histologic types , with $p = 0.0001$. The average progression-free survival for patients with an HDI mutation is 32.33 months. 95% CI [29.66- : 35.00] versus 16.73 months 95% [13.66-19.81] for patients with IDH mutation with $p = 0.001$. The progression-free survival of patients with a 1p19q deletion Co is 100%. The mean progression-free survival was 22.70 months 95% CI [17.68-27.71] for patients with P53 positive versus 16.11 months 95% CI [11.26-17.00] for patients with P53 negative with $p = 0.062$. The average progression-free survival in patients with EGFR overexpression is 18.16 months 95% [14.05-22.28] versus 26.30 months 95% [20.25-32.34] for patients without EGFR over-expression with $p = 0.034$. After a multivariate analysis using Cox regression analyzing all the variables with a statistic significance of less than 0.1; only ; The IDH mutation with HR = 0.122 95% CI [0.015-1.016] with $p = 0.0001$. The size of the tumor residue less than 2 cm with HR = 0.27 95% CI [0.092-0.842] with $p = 0.023$. These factors are established as factors of good prognosis and having an impact on overall survival. The IDH mutation with HR = 0.104 95% CI [0.013-0.836] with $p = 0.033$ and the tumor size less than 2cm with HR = 0.228 95% CI [0.076-0.687] with $p = 0.023$ have an impact on progression-free survival. These factors are established as prognostic and predictive factors of response to treatment.

Conclusion

At the end of this work, we recommend in the first place to involve all specialists, who have an impact on the management of high-grade gliomas, in the context of a multidisciplinary consultation, before any treatment to better establish a strategy. adequate therapeutic and personalized for each patient, taking into account these prognostic and predictive factors of treatment response and targeting them to reinforce this strategy, namely the surgical revision in case of partial resection, the respect of the deadlines of care in radiotherapy as well as the optimization of the technique, taking advantage of the new advances experienced by the latter; and the use of innovative therapies.

Key words

Malignant gliomas, epidemiology, Imaging, integrated histo-molecular diagnosis, radiotherapy, chemotherapy, and prognosis.