

Club de Neuro-Oncologie

Coordinateur :

Pr Johan PALLUD
Service de Neurochirurgie
Centre Hospitalier Sainte-Anne
Université Paris Descartes
1 rue Cabanis
75674 Paris Cedex 14
Tél : 01 45 65 84 87
Mobile : 06 84 78 11 04
Fax : 01 45 65 82 54
johanpallud@hotmail.com

Co-coordonateur :

Pr Philippe METELLUS
Département de Neurochirurgie
Hôpital Privé Clairval
317 boulevard du Redon
13009 Marseille
Tél : 04 91 17 14 83
Mobile : 06 20 77 50 37
philippe.metellus@outlook.fr

Secrétariat du club :

Emilie BIALECKI
Département de Neurochirurgie
Hôpital Privé Clairval
317 boulevard du Redon
13009 Marseille
Tél : 04 91 17 14 28
Fax : 04 91 17 17 45
emilie.bialecki@outlook.fr

Représentant en charge de l'enseignement :

Pr Michel KALAMARIDES
michel.kalamarides@psl.aphp.fr

Anciens présidents :

Dr Luc BAUCHET
Pr Hugues DUFFAU
Pr Philippe MENEI
Pr Hugues LOISEAU

Chers Amis,

Nous sommes heureux de vous proposer la 2^{ème} lettre d'information du Club de Neuro-Oncologie de la société Française de Neurochirurgie. Cette lettre d'information a pour but de présenter les avancées des travaux du club, de discuter les projets à venir, d'informer sur les événements touchant à la neuro-oncologie chirurgicale, de mettre en avant les travaux issus du Club via des entretiens avec les participants, de discuter des articles récents pouvant impacter notre pratique via des éditos, et d'échanger entre nous. Nous rappelons que cette lettre constitue un lieu d'échange et une tribune pour que vous puissiez y exposer vos idées et projets.

Concernant la structuration de la neuro-oncologie en France, 2017 est une année pivot qui voit se mettre en place un travail préparatoire sous l'impulsion de l'INCa visant à unifier différents réseaux existants des tumeurs cérébrales rares : TUCERA (Tumeurs Cérébrales Rares), POLA (Prise en charge des tumeurs Oligodendrogliomes de haut grade), RENOP (REseau de Neuro-Oncologie Pathologique) et GENOP (Groupe d'Etude de Neuropathologie Oncologique Pédiatrique) sous une seule entité RENOCLIP (REseau de Neuro-Oncologie Clinico-Pathologique) qui est coordonnée par Jean-Yves DELATTRE, Hugues LOISEAU et Dominique FIGARELLA-BRANGER. Cette organisation en réseau de soins va reposer sur différents groupes thématiques et, pour l'instant, sept groupes thématiques sont proposés : gliomes de grade II, gliomes de grade III (POLA), gliomes du tronc cérébral, méningiomes agressifs/récidivants, groupe AJA (Adolescents et Jeunes Adultes), tumeurs de la moelle épinière et tumeurs glioneuronales malignes. Ces groupes thématiques auront pour mission d'assurer une structuration de la prise en charge par l'organisation de RCP de recours, par la rédaction de référentiels et par la mise en place de projets de recherche. Plusieurs groupes thématiques sont coordonnés par des neurochirurgiens et nous nous en félicitons : Gliomes de grade II par Emmanuel MANDONNET, méningiomes agressifs et récidivants par Michel KALAMARIDES, tumeurs de la moelle épinière par Fabrice PARKER et nous venons de solliciter Jean-Yves DELATTRE, coordonnateur de RENOCLIP pour que le groupe thématique des tumeurs glioneuronales malignes soit coordonné par Ilyess ZEMMOURA. Nous insistons sur la nécessité que les neurochirurgiens impliqués en neuro-oncologie s'investissent massivement dans les différents groupes thématiques pour les faire vivre en animant les RCP, en participant à la rédaction des référentiels et en mettant en place des projets de recherche. C'est ainsi que la neurochirurgie retrouvera une place centrale en neuro-oncologie.

Club de Neuro-Oncologie

En parallèle de cette future structuration, la neurochirurgie dispose de 2 atouts majeurs mis en place par des neurochirurgiens pour l'activité de neuro-oncologie : la Base Clinico-Biologique des glioblastomes (BCB) coordonnée par Philippe MENEI (phmenei@chu-angers.fr) qui contient près de 1000 glioblastomes et le Recensement des tumeurs primitives du système nerveux central coordonné par Luc BAUCHET (recensement.tumeurspsnc@gmail.com). Ces données uniques peuvent servir de base de lancement pour des projets de recherche en neuro-oncologie chirurgicale et vous êtes vivement encouragés à en profiter. L'état de lieux de ces bases sera fait à l'occasion de la session de neuro-oncologie du congrès de la SFNC et les propositions de projets de recherche qui en sont issus sont présentés dans cette lettre d'information.

Concernant la structuration de l'enseignement en Neuro-Oncologie, elle devrait être impactée par la future réforme du 3^{ème} cycle. Celle-ci n'est pas encore entérinée mais devrait l'être sauf surprise prochainement et prendre effet en novembre 2017. Ainsi le cursus de 3^{ème} cycle comportera probablement 3 échelons correspondant à différents niveaux de connaissance. Un niveau socle, un niveau d'approfondissement et un niveau de consolidation. Une des missions du Club sera de proposer un certain nombre de supports numériques dans le domaine de la Neuro-Oncologie correspondant à chacun de ces niveaux en étroite collaboration avec les coordonnateurs inter-régionaux de DES afin d'homogénéiser l'enseignement au niveau national. L'articulation de cette mission du Club avec le Collège de Neurochirurgie est en cours de réflexion. Ces différents aspects de feront l'objet d'une discussion animée par Michel Kalamarides lors de notre prochaine réunion présentielle du Club.

Nous vous souhaitons une bonne lecture.

Johan Pallud et Philippe Metellus, pour le Club de Neuro-Oncologie de la SFNC

Informations sur la prochaine réunion présentielle du Club de Neuro-Oncologie de la SFNC

Lors du congrès de la SNCLF
Réunion du club de Neuro-Oncologie le vendredi 31 mars 2017
de 13h à 14h20 (salle à déterminer)
au milieu de la journée dédiée à la neuro-oncologie

Vous souhaitez communiquer une information ou intervenir au cours de la réunion présentielle du club de Neuro-Onco ? Merci de contacter Johan Pallud et/ou Philippe Metellus par courriel.

Appel à communication dans la lettre d'information

Vous souhaitez communiquer une information dans la lettre d'information, présenter une réunion, discuter une publication, proposer un poste dans votre service, nous faire part d'un élément ayant trait à la neuro-oncologie neurochirurgicale ?

Merci de contacter Johan Pallud et/ou Philippe Metellus par courriel.

Sommaire

- Page 4 **Prochains congrès** impliquant la neuro-oncologie chirurgicale
- Page 5 **Programme de la session de neuro-oncologie** lors du congrès de la SFNC à Nancy, le vendredi 31 mars 2017
- Page 6 **Entretien avec le Docteur Jean-Michel Lemée et le Professeur Philippe Menei** à propos de leurs récents travaux scientifiques sur la zone cérébrale péri-tumorale des glioblastomes publiés dans les revues Journal of Neuro-Oncology et Neuro-Oncology
- Page 11 **Editorial par Marc Zanello, Philippe Metellus et Johan Pallud concernant l'article « Anti-PD-1 antitumor immunity is enhanced by local and abrogated by systemic chemotherapy in GBM »** par Mathios D et al. Récemment publié dans la revue Science Translational Medicine (Sci Trans Med. 2016 Dec 21;8(370):370ra180. doi: 10.1126/scitranslmed.aag2942)
- Page 16 **Synopsis du projet de recherche sur les glioblastomes médullaires** par le Dr Ilyess Zemmoura de Tours sous l'égide du Club de Neuro-Oncologie de la SFNC
- Page 21 **Synopsis du projet de recherche sur les glioblastomes cérébelleux** par les Dr Jacques Guyotat et Thiebaud Picart de Lyon sous l'égide du Club de Neuro-Oncologie de la SFNC

Prochains congrès impliquant la neuro-oncologie chirurgicale

- **SFNC**
Congrès annuel, du 28 au 31 Mars 2017, Nancy
(<http://congres.neurochirurgie.fr>)
- **SNCLF**
Congrès, du 22 au 24 mai 2017, Bruxelles, Belgique
(www.snclf2017.brussels)
- **JNLF**
Journées de Neurologie de Langue Française, du 28 au 31 mars 2017, Toulouse
(<http://www.jnlf.fr/congres-jnlf-2017/mot-du-president>)
Session commune entre le Club de Neuro-Onco et l'ANOCEF le 28 mars
- **AANS**
American Association of Neurological Surgeon Annual scientific Meeting, du 22 au 26 avril 2017, Los Angeles, USA
(<http://www.aans.org/an17.aspx>)
- **EANO – WFONS joint meeting**
European Association of Neuro-Oncology (EANO) hosting the 5th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology Societies (WFNOS), du 4 au 7 mai 2017, Zurich, Suisse
(<https://www.eano.eu/wfnos-2017-meeting/welcome/>)
- **European Low-Grade Glioma Network (ELGGN) meeting**
12th congress, du 1^{er} au 3 juin 2017, Bilbao, Espagne
(<http://www.lowgradegliomabilbao.com/news.php?idtipo=3>)
- **ASCO**
American Society of Clinical Oncology annual meeting, du 2 au 6 juin 2017, Chicago, USA
(<http://am.asco.org>)
- **ANOCEF**
Congrès annuel de l'ANOCEF, les 16 et 17 juin 2017, Nancy
(<http://www.anocef.org>)
- **EANS**
Annual Meeting, du 1 au 5 octobre 2017, Venise, Italie
(<http://eans2017.com>)
- **CNS**
Congress of Neurological Surgeons 2017 Annual Meeting, du 7 au 11 octobre 2017, Boston, USA
(<https://www.cns.org/meetings/2017-cns-annual-meeting>)
- **BRAIN METS**
7th Annual Brain Metastases Research and Emerging Therapy Conference, les 06 et 07 octobre 2017, Marseille
(<http://brain-mets.com/>)

Programme de la session de Neuro-Oncologie du congrès de la SFNC à Nancy

Vendredi 31 mars 2017

- | | |
|--------------------|--|
| 08:00 09:30 | BASE DU CRANE / LES CRANIOPHARYNGIOMES
Modérateurs: Th. CIVIT et E. GAY
Amphithéâtre Prouvé |
| 10h15-11h15 | COMMUNICATIONS LIBRES NEURO-ONCOLOGIE
Modérateurs: J. PALLUD et P. METELLUS
Salle 3 Prouvé |
| 13h00-14h20 | REUNION PRESENTIELLE DU CLUB de NEURO-ONCO
Salle à définir |
| 14:25-15:25 | SESSION DPC NEUROONCOLOGIE
« Tumorothèques en neurochirurgie »
Modérateurs: J. PALLUD et M. KALAMARIDES |
| 15:25-15:55 | CONFERENCE INVITEE
"Les médulloblastomes de l'adulte en 2016" Dr Didier FRAPPAZ, Lyon
Modérateur: L. TAILLANDIER |
| 16:30-17:15 | SESSION NEURO-ONCOLOGIE
« Actualités de la classification OMS 2016 des tumeurs du système nerveux central »
Modérateurs: J. PALLUD et P. METELLUS |

Entretiens avec le Docteur Jean-Michel Lemée et le Professeur Philippe Menei à propos de leurs récents travaux scientifiques sur la zone cérébrale péri-tumorale des glioblastomes publiés dans les revues Journal of Neuro-Oncology et Neuro-Oncology

Bonjour Jean-Michel Lemée et Philippe Menei, merci de nous accorder cet entretien pour la lettre d'information du Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie.

Vous avez publié une série de travaux traitant de la zone cérébrale péri-tumorale des glioblastomes dans des revues internationales dont un article original intitulé «*Characterizing the peritumoral brain zone in glioblastoma: a multidisciplinary analysis*» publié dans la revue Journal of Neuro-Oncology (J Neurooncol. 2015 Mar;122(1):53-61. doi: 10.1007/s11060-014-1695-8) et une revue de littérature intitulée «*Intratumoral heterogeneity in glioblastoma: don't forget the peritumoral brain zone*» publiée dans la revue Neuro-Oncology (Neuro Oncol. 2015 Oct; 17(10): 1322–1332. doi: 10.1093/neuonc/nov119).

Au nom du Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie, je vous adresse de sincères félicitations pour la qualité et la constance de vos travaux.

Johan Pallud (JP) : Pouvez-vous vous présenter en quelques mots ?

JML : Bonjour Johan, nous te remercions de nous avoir contactés pour cette interview. Je suis Chef de Clinique dans le Département de Neurochirurgie du CHU d'Angers. J'ai fait ma thèse d'université sur l'analyse multimodale de la zone péri-tumorale des glioblastomes durant mon internat sous la direction du Pr Philippe Menei, mon chef de service, et du Dr Anne Clavreul.

Mon chef de service, le Pr Philippe Menei, travaille depuis longtemps dans le domaine de la recherche en Neuro-Oncologie. Mr Menei a été le fondateur du club de Neuro-Oncologie au sein de la SFNC en 2004 ainsi que le coordinateur de la base clinico-biologique Glioblastome dans le cadre du réseau Tumeurs Rares de l'INCa.

JP : Comment vous est venue l'idée de travailler en particulier sur la zone cérébrale péri-tumorale des glioblastomes ? Quelles furent la genèse et l'évolution de ces travaux ? Comment avez-vous géré leur caractère pluri-disciplinaire ?

JML/PM : L'idée de ce travail nous est venue de nos observations cliniques quotidiennes sur les malades pris en charge dans le service pour un glioblastome : malgré une prise en charge optimale associant une résection chirurgicale et une radio-chimiothérapie adjuvante, la récurrence est quasi-constante. Cette récurrence survient dans la majorité au niveau des berges de la cavité de résection chirurgicale, dans la zone péri-tumorale.

Suite à ces constatations, nous avons décidé dans un premier temps de faire une revue de la littérature sur cette zone périphérique située au-delà de la prise de contraste en TDM ou IRM injectée et nous avons constaté que la littérature était particulièrement pauvre, avec seulement quelques études mentionnant la présence de cellules tumorales parfois jusqu'à 4 cm de la portion tumorale prenant le contraste (Scherer et al., Brain, 1940, Yamahara et al., Brain Tumor Pathol 2010), pouvant expliquer les récurrences. Un autre élément qui a suscité notre intérêt pour cette zone péri-tumorale est la découverte dans le cadre d'un autre projet de recherche, le projet gliome grand ouest, de populations cellulaires spécifiques dans cette zone péri-tumorale : les cellules stromales associées au glioblastome (GASC pour *glioblastoma-associated stroma cells*). Nous sommes donc partis de l'hypothèse que cette zone péri-tumorale n'est pas une simple zone d'interface entre le glioblastome et le parenchyme cérébral sain mais bien une zone possédant des caractéristiques propres susceptibles d'expliquer le taux élevé de récurrences. De plus, il est essentiel de mieux connaître cette zone car c'est elle et non pas la tumeur floride normalement enlevée lors de l'exérèse tumorale qui est la cible de la radio-chimiothérapie adjuvante.

Club de Neuro-Oncologie

La gestion du caractère multidisciplinaire de ces travaux a été assez complexe, mais extrêmement enrichissante. Il a tout d'abord été nécessaire pour réaliser les différentes analyses et interpréter les données produites que nous nous appropriions les différentes techniques d'analyse, qui sont pour la plupart bien éloignées de notre pratique quotidienne en Neurochirurgie. Il a aussi été nécessaire de surmonter une « barrière psychologique » auprès de nos différents interlocuteurs qui ne comprenaient pas ou ne concevaient pas qu'un Neurochirurgien puisse coordonner et s'impliquer dans des travaux aussi « fondamentaux » et éloignés de la clinique en Neuro-Oncologie.

JP : Pouvez-vous nous résumer les principaux résultats de ces travaux ?

JML/PM : L'étude multimodale de la zone péri-tumorale des glioblastomes nous a permis de mettre en évidence que cette zone, dont l'aspect macroscopique et radiologique est similaire à première vue à celui du tissu cérébral sain, n'est pas une simple zone de transition entre le GB et le tissu cérébral sain, mais possède des caractéristiques qui lui sont propres, en faisant une entité spécifique.

Nous avons montré que cette zone contient des populations de cellules tumorales particulières, différentes de celles retrouvées au sein de la zone tumorale. Ces populations tumorales possèdent un profil particulier avec une surexpression des protéines liées à l'invasion et à la migration cellulaire. De plus, nous avons identifié un contingent particulier de cellules stromales liées au cancer, les GASC. Ces GASC se divisent en deux sous-types ayant chacun des caractéristiques pro-oncogènes particulières (Clavreul et al. J NeuroOncol, 2015). Nous avons aussi identifié une surexpression dans cette zone de protéines cristalline alpha-B (CRYAB) et l'histone H3F3A. La CRYAB est une protéine chaperonne impliquée dans les mécanismes de neuroprotection. L'histone H3F3A est une protéine qui est depuis quelques années sous les feux des projecteurs pour son rôle de marqueur diagnostique dans les gliomes du pont de l'enfant.

Ce travail de Thèse a aussi été l'occasion de développer de nouvelles techniques d'imagerie per-opératoire de la zone péri-tumorale des glioblastomes, afin d'évaluer la présence d'un contingent tumoral et ainsi optimiser la qualité de la résection chirurgicale. La caractérisation de cette zone nous permet de mieux appréhender son implication dans la tumorigenèse et la présence de caractéristiques spécifiques de cette zone ouvre la porte à la détection de biomarqueurs spécifiques, ainsi qu'au développement de thérapies ciblées.

Ce travail de Thèse a été valorisé par 2 publications, 2 articles soumis et un brevet est en cours de dépôt et d'évaluation par un cabinet de brevet. Si vous souhaitez obtenir plus d'information, ma thèse d'université est en libre accès sur internet. <http://www.theses.fr/2015ANGE0001>

JP : Quelles furent les principales remarques émises par les reviewers avant acceptation de ces travaux et comment les avez-vous surmontées ?

JML/PM : Dans leur ensemble, les commentaires des reviewers furent enthousiastes quant au caractère original de ces travaux portant sur une zone cérébrale peu étudiée. De manière assez surprenante, nous avons eu peu de question de méthodologie et de technique d'analyse, mais quelques remarques sur l'interprétation des données et sur leurs potentielles implications cliniques. La principale critique faite par les reviewers était celle du faible nombre de sujets inclus dans nos études. C'est le point faible de ce type d'analyse multimodale et translationnelle car de nombreuses analyses sont effectuées, nécessitant une grande quantité de tissu cérébral et représentant un coût élevé par patient. Nous avons été limités pour certains patients par la quantité de tissu de disponible, car il est délicat de prélever des quantités suffisantes de tissu cérébral péri-tumoral chez un patient dont le pronostic vital et neurologique est déjà mis en jeu par la tumeur.

JP : En tant que neurochirurgien pouvez-vous nous définir ce que vous entendez par « zone cérébrale péri-tumorale des glioblastomes » ? C'est une question primordiale mais difficile. Quelles sont les caractéristiques radiologiques IRM de cette fameuse zone ?

JML/PM : Il n'existe pas de définition claire de la zone péri-tumorale des glioblastomes, dont les frontières varient en fonction de la modalité utilisée pour l'analyser (histologie, imagerie, biologie moléculaire etc.). Dans nos travaux, nous avons utilisé une définition « chirurgicale » de cette zone péri-tumorale des glioblastomes comme étant la zone située en périphérie de la zone floride des glioblastomes se rehaussant à l'injection de produit de contraste, correspondant en fait aux berges de la cavité de résection ayant un aspect macroscopiquement. Sur le plan radiologique, la zone péri-tumorale des glioblastomes possède un aspect similaire à celui de l'œdème péri-tumoral, avec un isosignal T1 et un hypersignal T2 et ne se rehausse pas à l'injection de produit de contraste. En revanche, la zone péri-tumorale des glioblastomes possède une fraction d'anisotropie augmentée par rapport au parenchyme cérébral sain.

Malgré un aspect macroscopiquement normal et un aspect radiologique similaire à celui de l'œdème péri-lésionnel, l'analyse histologique a mis en évidence un infiltrat tumoral dans 21% des zones péri-tumorales des glioblastomes étudiées, ce taux de zones péri-tumorales des glioblastomes infiltrées atteignant même 47% en cytométrie en flux. La principale caractéristique histologique des zones péri-tumorales des glioblastomes est la présence de cette population de cellules stromales spécifiques, les GASC, qui n'ont pas été identifiés au sein de la tumeur ou dans le tissu cérébral sain. Sur le plan génomique, nous avons identifié dans la zone péri-tumorale des glioblastomes des altérations classiquement décrites dans les glioblastomes avec une amplification du chromosome 7 (dont le locus de l'EGFR) et une délétion du chromosome 10. Le gène CDKN2A/B n'est pas délété dans la zone péri-tumorale des glioblastomes alors qu'il est réprimé dans la plupart des glioblastomes. Sur le plan protéomique, nous avons identifié l'expression spécifique de la CRYAB et de l'histone H3F3A dans la zone péri-tumorale des glioblastomes.

JP : L'IRM, dans ses différentes modalités, est-elle capable de la visualiser ? Peut-on imaginer une délimitation à cette zone ou, à l'inverse, faisons-nous face à une absence d'interface claire entre tissu cérébral « sain » et « zone cérébrale péri-tumorale » comme on l'observe dans les gliomes de plus faible grade de malignité ?

JML/PM : Malgré les progrès actuels de l'IRM multimodale, il n'existe pas de marqueur caractéristique de la zone péri-tumorale des glioblastomes autres que ceux décrits en IRM « classique » : en isosignal T1 et en hypersignal T2 sans rehaussement à l'injection de gadolinium. Le principal marqueur de cette zone est la présence des GASC, ces cellules stromales spécifiques de la zone péri-tumorale des glioblastomes. La limite interne de cette zone est bien définie par la prise de contraste tumorale mais la limite externe entre zone péri-tumorale des glioblastomes et tissu cérébral sain est floue, car l'aspect radiologique de la zone péri-tumorale des glioblastomes est similaire à celui de l'œdème péri-lésionnel, ce qui fait que nous heurtons aux mêmes limites que celles des gliomes de bas grade de malignité. De plus, il a été mis en évidence depuis longtemps que les cellules tumorales peuvent migrer très à distance de la tumeur, certaines ayant été isolées sur des biopsies réalisées à plus de 4cm de la prise de contraste tumorale. L'étude de la limite externe de cette zone péri-tumorale des glioblastomes se heurte aussi aux limitations techniques de l'IRM, qui comme toute technique d'analyse a un seuil de détection minimal. Or, nous ne savons pas quel est le seuil minimal de cellules tumorales susceptible d'induire une modification du signal IRM détectable.

JP : Fort ce de constat, quelles peuvent être les implications pratiques pour les neurochirurgiens, notamment pour guider l'exérèse chirurgicale des glioblastomes ? Notamment, comment intégrer ces nouvelles données avec les résultats de l'étude récente du MD Anderson Cancer Center montrant que, pour les glioblastomes, étendre la résection lésionnelle aux anomalies FLAIR et donc au-delà de la prise de contraste permettait d'améliorer la survie (Li et al., J Neurosurg, 2016 Apr;124(4):977-88. doi: 10.3171/2015.5.JNS142087) ?

JML/PM : Sachant que la plupart des récurrences de glioblastomes surviennent au niveau des berges de la cavité de résection, dans la zone péri-tumorale des glioblastomes, il serait en pure théorie idéal de pouvoir réséquer cette zone en plus de la zone tumorale floride se rehaussant à l'injection de produit de contraste afin de pouvoir ôter dans le même temps les cellules tumorales ayant migré à distance et ainsi augmenter possiblement la survie. C'est ce qui est proposé dans l'étude du MD Anderson que tu cites, où les auteurs proposent de réséquer la portion péri-tumorale en hypersignal FLAIR quand cela est possible qui correspond à la zone péri-tumorale des glioblastomes. Ce concept de résection supra-totale a aussi été proposé par le Pr Duffau pour les bas grades opérés en chirurgie éveillée (Duffau, J Neurosurg Sci_ 2015 Dec;59(4):361-71).

JP : Une lettre en réponse à votre revue dans Neuro-Oncology a récemment été publiée (NeuroOncol. 2016 Dec;18(12):1688-1689. doi:10.1093/neuonc/now201) et questionne l'implication de la cicatrice chirurgicale dans la récurrence ultérieure des glioblastomes. Vous avez apporté une réponse (NeuroOncol. 2016 Dec;18(12):1689. doi:10.1093/neuonc/now213) mais que pouvez-vous nous dire sur ce point et notamment quel impact peut avoir cette question sur notre pratique neurochirurgicale ?

JML/PM : Dans cette lettre, les auteurs suggèrent que l'intervention chirurgicale en elle-même serait une source de récurrence en stimulant les cellules tumorales résiduelles et se demandent s'il est même utile d'opérer les glioblastomes car le geste chirurgical n'est pas curatif. Il a aussi été démontré que la radiothérapie est susceptible d'entraîner des phénomènes inflammatoires favorisant la récurrence (Desmarais et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012).

Malgré cette supposition, il a tout de même été démontré qu'une exérèse chirurgicale étendue est à même de modifier la réponse au traitement et la survie des patients porteurs d'un glioblastome (Orringer et al, J Neurosurg 2012 et Chaichana et al., Neuro Oncol 2014).

C'est aussi pour cela que nous travaillons actuellement au développement de thérapies locales se situant au confluent de la médecine régénérative et de la neuro-oncologie, avec la délivrance de molécules inhibant la réponse inflammatoire locale.

JP : Il semble que l'analyse des caractéristiques de la zone cérébrale péri-tumorale des glioblastomes pourrait apporter des éclairages sur cette dernière question. Ne peut-on pas analyser selon votre méthodologie la zone cérébrale péri-tumorale de glioblastomes opérés récemment et ré-opérés avant la mise en place de traitements adjuvants (par exemple pour infection du site opératoire ou pour complément d'exérèse) et pour lesquels nous aurions alors des remaniements cicatriciels à étudier spécifiquement ?

JML/PM : En effet, il serait très intéressant d'étudier ces échantillons de zone péri-tumorale des glioblastomes prélevés avant la mise en place d'un traitement adjuvant pour étudier les variations du profil de cette zone. Malheureusement, nous ne disposons pas pour l'instant d'une quantité suffisante d'échantillons pour pouvoir réaliser cette étude. Nous projetons de réaliser une étude de ce type dès que nous aurons collecté suffisamment d'échantillons.

JP : Quelle sera la prochaine étape pour faire évoluer ce projet ? Comment le Club de Neuro-Oncologie pourra t'il vous aider ?

JML/PM : Nous avons comme prochain projet de collecter des échantillons de zone péri-tumorale des glioblastomes en réalisant des biopsies guidées par neuronavigation entre 1 et 2 cm à distance de la prise de contraste tumorale de patients opérés à la phase initiale et à la récurrence d'un glioblastome afin de comparer l'évolution des populations clonales de cellules tumorales présentes et les modifications du profil multimodal de la zone péri-tumorale des glioblastomes. Le principal problème de ce type d'étude est l'obtention de quantités suffisantes de tissu à la phase initiale et à la récurrence ; la période d'inclusion est longue et il faut inclure beaucoup de patients à la phase initiale pour pouvoir disposer des deux échantillons de zone péri-tumorale des glioblastomes. Nous sommes actuellement en train d'inclure des patients dans cette optique et nous projetons de déposer un projet de recherche lorsque nous aurons suffisamment de patients inclus. En parallèle, nous réalisons actuellement un travail de recherche sur l'identification des marqueurs pronostiques de récurrence dans les glioblastomes et le plasma circulant en nous appuyant sur la collection clinico-biologique Glioblastome.

Nous pensons que le Club de Neuro-Oncologie a toute sa place dans le soutien de la recherche en Neuro-Oncologie faite par des neurochirurgiens en facilitant la mise en commun des idées, la réalisation des projets multicentriques à même de pouvoir répondre à des appels d'offre de plus grande échelle.

Le développement de bases clinico-biologiques au niveau national, comme la BCB glioblastome, est aussi essentielle pour faire avancer la recherche en Neuro-Oncologie. Il est important que nous, Neurochirurgiens, continuions à contribuer à ce type de BCB car c'est à travers les inclusions de patients que nous faisons que ces bases clinico-biologiques existent et c'est grâce à ces banques incluant un grand nombre de patients que nous pourrions mettre en place dans le futur des projets de recherche de grande envergure en Neuro-Oncologie.

JP : Bravo une nouvelle fois pour cet excellent travail récompensé par des publications de haut niveau. Au nom du Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie, merci d'avoir accepté mon invitation d'entretien.

JML/PM : Merci à vous de nous avoir fait l'honneur de nous solliciter pour cette interview.

Editorial par Marc Zanello, Philippe Metellus et Johan Pallud concernant l'article « Anti-PD-1 antitumor immunity is enhanced by local and abrogated by systemic chemotherapy in GBM »

Anti-PD-1 antitumor immunity is enhanced by local and abrogated by systemic chemotherapy in GBM

Mathios D et al. Sci Trans Med. 2016 Dec 21;8(370):370ra180.

Marc Zanello^{1,2}, Philippe Metellus³, Johan Pallud^{1,2}

1. Unité Fonctionnelle de Neuro-Oncologie Chirurgicale, Centre Hospitalier Sainte-Anne, 2. Université Paris Descartes, Paris, France

3. Département de Neurochirurgie, Hôpital Privé Clairval, Marseille

Contexte

Le traitement de référence actuel des glioblastomes associe la chirurgie d'exérèse la plus complète possible suivie d'une radiochimiothérapie concomitante avec du Témzolomide (TMZ). Les anticorps monoclonaux anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD1) représentent une voie thérapeutique prometteuse contre certaines tumeurs solides, notamment les cancers pulmonaires non à petites cellules, les mélanomes et les carcinomes à cellules rénales. PD-1 est un récepteur membranaire des lymphocytes infiltrants tumoraux qui, une fois activé (le récepteur), diminue la survie et la prolifération des lymphocytes activés T CD4+/CD8+, mais aussi leur cytotoxicité (réduction de la production de cytokine) et entraîne la déplétion de ces lymphocytes T. Bloquer l'interaction entre PD-1 et ses ligands (PD-L1 and PD-L2) restaure la fonction des lymphocytes T qui peuvent de nouveau promouvoir une réponse immune anti tumorale. Les anti-PD1 sont en cours d'essais chez les patients porteurs d'un glioblastome. Cependant, la chimiothérapie systémique - comme le TMZ administré en traitement adjuvant de 1^{ère} ligne des glioblastomes - semble abîmer la moelle osseuse et donc diminuer le nombre et l'état d'activation des cellules immunes résidentes. La chimiothérapie systémique pourrait donc avoir une action antagoniste par rapport à l'immunothérapie.

L'équipe de neuro-oncologie du John Hopkins Hospital a étudié l'interaction entre deux modes d'administration de chimiothérapie (locale ou systémique) et les anticorps monoclonaux anti-PD-1 dans un modèle murin orthoptique de glioblastome. L'hypothèse de travail était que la chimiothérapie locale pouvait avoir un effet synergique avec l'immunothérapie par anticorps anti-PD-1 en diminuant la toxicité de la chimiothérapie et en optimisant ou boostant la réponse immune anti-tumorale. Au contraire, la chimiothérapie systémique semblait altérer l'efficacité du traitement par anti-PD-1.

Grande lignes méthodologiques

Des souris femelles (C57BL/6J) recevaient une injection intracérébrale de 130000 cellules gliales malignes (GL261 LUC) à 3 millimètres de la surface corticale avec un taux de conversion tumorale de 100%. Les souris étaient ensuite randomisées dans différents groupes de traitement :

1. Contrôle
2. Polymère de chimiothérapie locale vide (EP)
3. Anticorps anti-PD-1 seuls
4. Chimiothérapie locale seule
5. Chimiothérapie systémique (dilution : 3% éthanol dans du PBS) seule
6. Chimiothérapie systémique + anti-PD-1
7. Chimiothérapie locale + anti-PD-1

Club de Neuro-Oncologie

La chimiothérapie systémique délivrée par voie intrapéritonéale était soit du BCNU (5mg/kg, 15mg/kg ou 30mg/kg) soit du TMZ (66 mg/kg) après le traitement par anti-PD-1. L'anti-PD-1 était administré par voie intrapéritonéale à la dose de 200 mg à J10, J12 et J14. La chimiothérapie locale était délivrée par des polymères imprégnés de chimiothérapie (soit BCNU, soit TMZ) disposés au sommet de la tumeur en reprenant la voie d'abord de l'injection tumorale. Une dose de 30mg/kg de BCNU était également donnée avant l'anti-PD-1 dans une cohorte séparée afin de tester l'effet du timing de la chimiothérapie par rapport à l'immunothérapie.

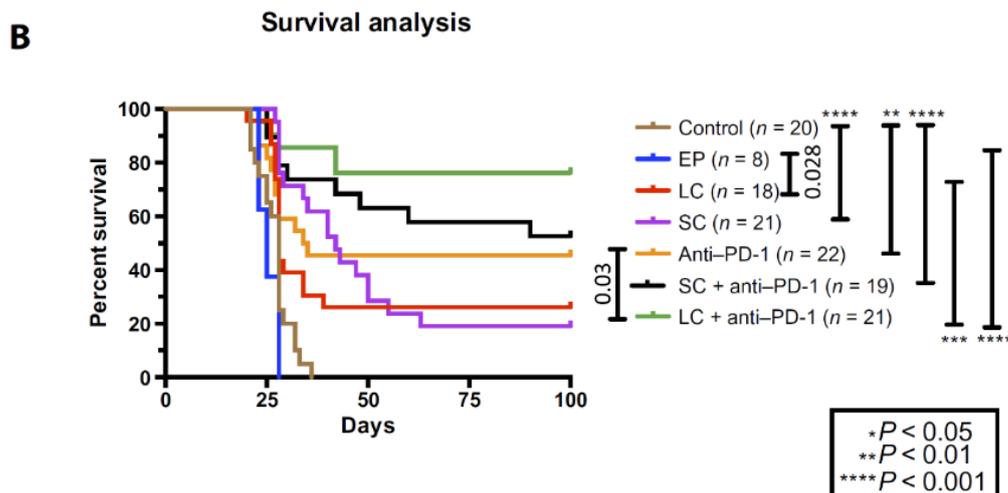
Résultats

Dans ce modèle murin :

1/Afin d'évaluer la réponse immunologique des souris suite à l'administration de chimiothérapie, le nombre de lymphocytes retrouvés dans le cerveau, le sang, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse était analysé.

La chimiothérapie systémique était immunosuppressive : les souris traitées par chimiothérapie systémique au BCNU présentaient une baisse notable des lymphocytes T intra-tumoraux, une diminution de leur prolifération et de leur cytotoxicité qui perduraient au moins jusqu'à 10 jours après le traitement. La chimiothérapie systémique était également myélotoxique avec une cellularité plus faible dans la moelle osseuse et moins de leucocytes par rapport au groupe contrôle. **Au contraire, la chimiothérapie locale n'affectait pas** le nombre de lymphocytes infiltrant la tumeur dans les organes lymphoïdes périphériques. Une augmentation du nombre de lymphocytes infiltrant la tumeur était retrouvée à la fin du suivi par rapport au groupe contrôle ou au groupe traité par chimiothérapie systémique. Par ailleurs au-delà de maintenir l'activité de l'anti-PD-1, ce traitement local boostait la réponse immune probablement par le biais d'une majoration de la présentation des antigènes tumoraux par les cellules dendritiques entre autres (phénomène de nécrose et non pas d'apoptose)

2/**En terme de survie** : la chimiothérapie locale était supérieure au polymère vide sans différence significative entre la chimiothérapie locale et systémique. La combinaison entre chimiothérapie systémique et anti-PD-1 donnait les mêmes résultats de survie que l'anti-PD-1 seul. **La combinaison entre chimiothérapie locale et anti-PD-1 avait le meilleur effet sur la survie** et était supérieure à la chimiothérapie locale seule ou le traitement par anti-PD-1 seul. **La combinaison entre chimiothérapie locale et anti-PD-1 était significativement supérieure à la combinaison entre chimiothérapie systémique et anti-PD-1**. Il n'existait pas de synergie entre le TMZ systémique et l'anti-PD-1, la combinaison du TMZ local et anti-PD-1 était supérieure à celle de TMZ systémique et anti-PD-1. **Egalement, le fait d'administrer la chimiothérapie systémique avant l'immunothérapie entraînait une annulation de l'effet bénéfique en terme de survie de l'immunothérapie (taux de long survivants 30% vs 50)**. Enfin, la meilleure combinaison était la chimiothérapie locale par BCNU et immunothérapie.



Club de Neuro-Oncologie

3/La combinaison d'une chimiothérapie systémique et de l'immunothérapie résultait en une lymphodéplétion sévère similaire à celle de la chimiothérapie systémique seule tandis que **la combinaison d'une chimiothérapie locale et d'anti-PD-1 n'affectait pas le nombre des lymphocytes circulants par rapport au groupe contrôle**. Dans le cas d'une chimiothérapie systémique, il existait une déplétion des lymphocytes T (essentiellement CD8+) qui produisent de l'IFN gamma donc cytotoxiques pour les tumeurs : **diminution de l'immunité anti-tumorale** tandis que, parallèlement, il existait une augmentation des lymphocytes T régulateurs (T reg cells) qui elles ont un rôle immunosuppresseur : **majoration d'éléments suppresseurs de cette activité**. Si la **chimiothérapie locale** induisait également une hausse des lymphocytes T régulateurs, elle **favorisait l'immunité anti-tumorale**.

4/**La chimiothérapie locale n'effaçait pas la mémoire immunitaire représentée par les cellules T effectrices de la mémoire immunitaire (CD3+CD8+CD44[high]CD62L[low]) et les cellules T de la mémoire immunitaire centrale (CD3+CD8+CD44[low]CD62L[high])**. Les souris ayant survécu longtemps après la première implantation tumorale et traitées par chimiothérapie locale et/ou anti-PD-1 survivaient à une seconde implantation. Ceci était corrélé à l'activité conservée des cellules T effectrices de la mémoire immunitaire. La chimiothérapie systémique effaçait la mémoire immunitaire avec une activité réduite des cellules T effectrice de la mémoire immunitaire qui dysfonctionnait et ne produisait pas correctement l'IFN gamma. Les souris ainsi traitées et réimplantées présentaient une progression tumorale. **La greffe de lymphocytes CD8 mémoires efficaces aux souris traitées par chimiothérapie systémique ne permettait qu'un ralentissement de la progression tumorale et ne permettait pas un rétablissement pérenne de la réponse immunitaire**.

Discussion

Trois grands résultats sont présentés :

- La chimiothérapie locale sous forme de polymères délivrant de façon contrôlée du TMZ ou du BCNU est supérieure à la chimiothérapie systémique pour potentialiser une réponse immunitaire antitumorale médiée par anti-PD-1 dans ce modèle murin de glioblastome.
- La chimiothérapie locale au-delà de la synergie avec les anti-PD1 favorise également la présentation d'antigènes tumoraux et donc va booster la réponse immunitaire elle-même, probablement du fait d'un effet plus ciblé et limité (augmentation du ratio nécrose/apoptose) que la chimiothérapie systémique (pas d'effet sur les ganglions lymphatiques distaux).
- Les tests de réimplantation tumorale après une survie longue montrent que l'anti-PD-1 génère une mémoire immunitaire contre les antigènes tumoraux, donc les souris sont capables de rejeter la seconde tumeur. La chimiothérapie systémique annule cet effet contrairement à la chimiothérapie locale qui permet de conserver la mémoire immunitaire.

Cette étude ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques chez l'homme :

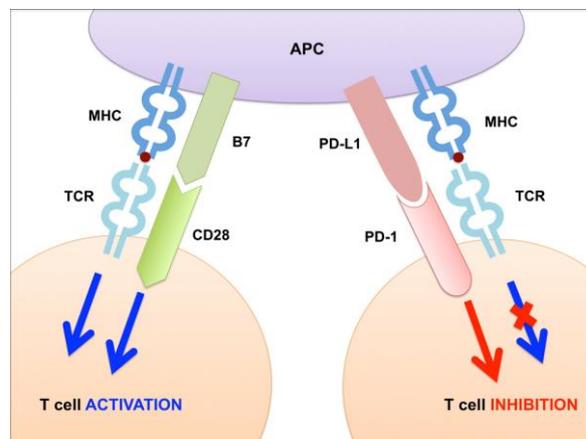
- Elle explique, en partie, l'absence d'efficacité des précédentes tentatives d'immunothérapie dans le glioblastome, les chimiothérapies systémiques administrées alors ayant pu épuiser le système immunitaire, celui-ci ne pouvant plus générer de réponse immunitaire antitumorale efficace
- Elle plaide pour l'usage concomitant d'une chimiothérapie locale et d'anti-PD-1 afin de potentialiser leurs effets respectifs.

On observe une synergie entre chimiothérapie locale et traitement anti-PD-1 :

- Effet maximum du BCNU dans la première semaine après la mise en place de la chimiothérapie locale avec mort cellulaire et diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs. Puis, la baisse de concentration du BCNU permet aux lymphocytes T effecteurs de rentrer en jeu tandis que le traitement anti-PD-1 prend le relais pour diminuer le

nombre de lymphocytes T régulateurs : augmentation du ratio T effecteurs sur T régulateurs d'où un meilleur contrôle tumoral (meilleure efficacité immunitaire anti tumorale).

- A contrario, la chimiothérapie systémique abaisse significativement le nombre de lymphocytes T fonctionnels, y compris en périphérie : moins de régulateurs, moins d'effecteurs et surtout perte de la mémoire immunitaire qui favorise la rechute en cas de seconde implantation tumorale (mutations de la tumeur sans lymphocytes T ayant déjà rencontrés ces mutations).
- Pour mémoire : le système immunitaire possède des points de contrôles inhibiteurs (inhibiting immune checkpoints) dont fait partie PD-1. Ils servent à stopper la réponse immunitaire après élimination de la maladie afin de prévenir les dégâts d'une réponse immunitaire trop longue ou trop intense. Cette double interaction entre antigène et point de contrôle joue un rôle fondamental dans l'activation du système immunitaire.



Quelles pistes cliniques pour la neuro-oncologie chirurgicale ?

- Il existe plusieurs essais en cours sur l'utilisation des Ac anti-PD-1 dans les glioblastomes.
- Il existe un case report rapportant un patient porteur d'un glioblastome stabilisé grâce à l'anti PD-1.
- Les Anticorps anti-PD1 présentent une toxicité non négligeable qu'il convient de prendre en compte.
- Il n'existe pas, à notre connaissance, d'essai en cours sur chimiothérapie locale et anti-PD-1. Il pourrait être judicieux de profiter de l'existence d'une chimiothérapie locale disponible en pratique clinique pour le traitement d'appoint des gliomes malins nouvellement diagnostiqués et récidivants (implants de Carmustine) pour tester la synergie entre ceux-ci et l'administration d'Anticorps anti-PD1 par rapport à la chimiothérapie systémique.
- Le VEGF et le TGF beta agissent en concert pour empêcher la maturation des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes et inhibent la prolifération des cellules T et leur cytotoxicité. Une association anti-VEGF et anti PD1 constitue une piste sérieuse de traitement pour les patients souffrant de glioblastome.
- Le blocage des immune check point par voie systémique est à l'origine d'effets secondaires loin d'être négligeables. Dans cette pathologie d'évolution locorégionale, le développement d'approche minimal-invasive locale pour délivrer ces immunothérapies doit constituer un centre d'intérêt majeur pour les neurochirurgiens oncologues (Koshy and Mooney 2016).
- Une autre approche pour bloquer les immunes check point serait d'utiliser les miRNA. En effet, il a été démontré *in vitro* qu'une transfection d'un miRNA dans un lymphocyte T peut bloquer l'expression de PD-1. Plus récemment, *in vivo*, l'effet anti tumoral du miR-138 qui bloque les immunes check point PD1, CTLA4 et FoxP3 dans les gliomes a été rapporté (Wei et al. 2016).

Bibliographie indicative et non exhaustive

1. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2443–54.
2. Zeng J, See AP, Phallen J, Jackson CM, Belcaid Z, Ruzevick J, et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jun 1;86(2):343–9.
3. Curry WT, Lim M. Immunomodulation: checkpoint blockade etc. *Neuro-oncology*. 2015 Nov;17 Suppl 7:vii26-vii31.
4. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, et al. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med*. 2016 29;375(26):2561–9.
5. Lim M, Weller M, Chiocca A. Current State of Immune-Based Therapies for Glioblastoma. In: ASCO EDUCATIONAL BOOK [Internet]. ASCO; 2016 [cited 2017 Feb 3]. p. e132–9. Available from: http://www.brainlife.org/fulltext/2016/Lim_M160000.pdf
6. Mathios D, Kim JE, Mangraviti A, Phallen J, Park C-K, Jackson CM, et al. Anti-PD-1 antitumor immunity is enhanced by local and abrogated by systemic chemotherapy in GBM. *Sci Transl Med*. 2016 Dec 21;8(370):370ra180.
7. Reardon DA, Gokhale PC, Klein SR, Ligon KL, Rodig SJ, Ramkissoon SH, et al. Glioblastoma Eradication Following Immune Checkpoint Blockade in an Orthotopic, Immunocompetent Model. *Cancer Immunol Res*. 2016 Feb;4(2):124–35.
8. Reardon DA, Groot JFD, Colman H, Jordan JT, Daras M, Clarke JL, et al. Safety of pembrolizumab in combination with bevacizumab in recurrent glioblastoma (rGBM). *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 3];34(suppl; abstr 2010). Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/163977-176>
9. Reardon DA, Sampson JH, Sahebjam S, Lim M, Baehring JM, Vlahovic G, et al. Safety and activity of nivolumab (nivo) monotherapy and nivo in combination with ipilimumab (ipi) in recurrent glioblastoma (GBM): Updated results from checkmate-143. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 3];34(suppl; abstr 2014). Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/163804-176>
10. Roth P, Valavanis A, Weller M. Long-term control and partial remission after initial pseudoprogression of glioblastoma by anti-PD-1 treatment with nivolumab. *Neuro-oncology*. 2016 Dec 29;
11. Antonios JP, Soto H, Everson RG, Moughon D, Orpilla JR, Shin NP, et al. Immunosuppressive tumor-infiltrating myeloid cells mediate adaptive immune resistance via a PD-1/PD-L1 mechanism in glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2017 Jan 23;
12. Antonios JP, Soto H, Everson RG, Orpilla J, Moughon D, Shin N, et al. PD-1 blockade enhances the vaccination-induced immune response in glioma. *JCI Insight* [Internet]. [cited 2017 Feb 3];1(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4951098/>
13. Koshy ST, Mooney DJ. Biomaterials for enhancing anti-cancer immunity. *Curr Opin Biotechnol*. 2016 Aug;40:1–8.
14. Wei J, Nduom EK, Kong L-Y, Hashimoto Y, Xu S, Gabrusiewicz K, et al. MiR-138 exerts anti-glioma efficacy by targeting immune checkpoints. *Neuro-Oncol*. 2016 May;18(5):639–48.

Synopsis du projet de recherche sur les glioblastomes médullaires : ETUDE GBMED (GLIOBLASTOME de LOCALISATION MEDULLAIRE)

Titre	Epidémiologie, histoire naturelle et facteurs pronostiques des glioblastomes de localisation médullaire
Coordonnateur	Dr Ilyess Zemmoura MCU-PH - Neurochirurgien Service de Neurochirurgie, CHRU Bretonneau de Tours, 2 boulevard Tonnellé, 37000 Tours Téléphone : 0218370813 - Adresse électronique : ilyess.zemmoura@univ-tours.fr
Pathologie concernée	Glioblastome de l'adulte de localisation médullaire, primitif ou secondaire.
Rationnel	<p>Les glioblastomes (GBM) médullaires représentent <0.2 % des glioblastomes et 5-7% des tumeurs intra-médullaires [Raco Neurosurg 2005, Miller J Neurooncol 2000]. Dans une récente revue de la littérature [Konar, World Neurosurg 2016] à partir d'une recherche PubMed allant de 1938 à 2015, 128 cas de GBM médullaires ont été recensés. La survie médiane était de 10.5 mois pour les < 18 ans, 14 mois pour les 18-65 ans, et de 2 mois pour les > 65 ans. Les principales limites de cette série sont l'hétérogénéité des prises en charges, certains patients ayant été traités au début du XX^{ème} siècle, et de fait, le manque de caractérisations moléculaires.</p> <p>Traditionnellement, il est recommandé une biopsie à visée diagnostique puis un traitement par radiochimiothérapie [McGirt, Neurosurg 2008]. Selon la série de Konar, une résection subtotalaire est réalisée dans 62%, une exérèse totale dans 12%, et une biopsie diagnostique dans 14% des cas. L'impact de l'exérèse reste débattu : Konar et al. ne retrouvent pas de bénéfice à la chirurgie d'exérèse en terme de survie, tandis que Yanamadala et al. [J Clin Neurosci 2016] recommandent eux une exérèse la plus totale possible avec des survies médianes > 12 mois. La chirurgie serait recommandée lorsqu'un déficit neurologique est déjà constitué, dans un but thérapeutique ou préventif en limitant la dissémination intracrânienne [Marchan, J Neurosurg Spine 2007]. Le temozolomide et le bevacizumab auraient un impact sur la survie dans une série rétrospective de 8 patients et sans détail des données moléculaires [Kaley, J Neurooncol 2012]. La radiothérapie est habituellement recommandée, sans protocole déterminé : localement, étendue sur l'ensemble de la moelle épinière voire même étendue à l'encéphale, ou bien en complément d'injection intrathécale d'interféron.</p> <p>Concernant l'analyse pathologique et la biologie moléculaire, peu de données sont renseignées dans la littérature. Nous avons identifié 2 cas IDH <i>wildtype</i> et MGMT non mutés rapportés [Yanamadala J Clin Neurosci. 2016].</p> <p>Objectif principal de l'étude : Déterminer l'histoire naturelle et identifier les facteurs pronostiques cliniques, radiologiques, histomoléculaires et thérapeutiques des GBM médullaires.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Différences entre GBM médullaires et intracrâniens : Quelles sont les caractéristiques épidémiologiques, démographiques et cliniques des patients (âge, KPS, présentation clinique...) atteints d'un GBM médullaire vs cérébral (voire vs cérébelleux)? 2) Sémiologie radiologique des GBM médullaires :

Club de Neuro-Oncologie

	<ul style="list-style-type: none"> a. Existe-t-il des caractéristiques radiologiques spécifiques (permettant d'en envisager le diagnostic en préopératoire) ? b. Existe-t-il des différences entre les caractéristiques radiologiques des GBM médullaires et celles des GBM sus-tentoriels ? <p>3) Biologie des GBM médullaires : Etudier les caractéristiques histopathologiques (morphologiques + immunologiques) et moléculaires des GBM médullaires.</p> <p>4) Faire un état des lieux de la prise en charge thérapeutique des GBM médullaires en France.</p> <p>5) Lien avec les GBM intra-crâniens :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Existe-t-il une différence entre les caractéristiques des GBM médullaires primitifs et celles des GBM de localisation cérébrale ou cérébelleuse ? b. Les GBM médullaires sont-ils plus souvent primitifs médullaires ou secondaires (métastatiques) d'un GBM cérébral ? c. En cas de GBM cérébral initial : définir les caractéristiques notamment chirurgicales (chirurgie, traitement, ouverture des ventricules, dissémination lepto-méningée, analyse disponible du LCS...) d. Existe-t-il une différence entre la biologie moléculaire des GBM médullaires primitifs et celles des GBM médullaires métastatiques ?
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age supérieur à 18 ans sans limite d'âge supérieure - Glioblastome histologiquement prouvé (cas enregistrés dans le Recensement national histologique des tumeurs du système nerveux central) - Topographie médullaire
Critères de non Inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun - Non accès aux données
Méthodologie	<p>Etude rétrospective multicentrique des cas de GBM médullaires en France :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à partir d'un screening central sur le Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central et à partir d'un appel aux centres référents via le Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie - recueil des données cliniques, radiologiques, pathologiques, thérapeutiques et de suivi "à la source" à partir des dossiers médicaux et en aveugle des données de survie - relecture histopathologique et moléculaire indépendante (partenariat avec RENOCLIP) - analyse statistique des données recueillies
Méthodes statistiques	<ul style="list-style-type: none"> - Endpoints : survie globale, survie sans progression - Analyse globale et analyse en sous-groupe par stratification en fonction des différents facteurs pronostiques : âge, topographie, qualité de la résection (partielle vs totale), performance status de l'OMS, classe RPA, localisation médullaire primitive ou secondaire d'un GBM intracrânien - Analyse comparative avec les GBM d'autres topographies comprenant une analyse appariée selon les paramètres pronostiques identifiés
Données à recueillir	<ul style="list-style-type: none"> - Sexe (M/F) - Statut au diagnostic histologique : <ul style="list-style-type: none"> - Âge (années) - Etat neurologique (Frankel stade A, B, C, D) et ASIA score - OMS performance status (0 à 4) ou IK (100 à 0) - Volume tumoral de la prise de contraste (cm³)

- Chirurgie d'un GBM intracrânien primitif
 - Antécédent de chirurgie d'un GBM intracrânien (o/n)
 - Date de cette chirurgie
 - Localisation crânienne (Fro, Tem, Par, Occ, Cervelet)
 - Qualité exérèse de la lésion crânienne (totale, subtotale, partielle, biopsie)
 - Ouverture des ventricules lors de la chirurgie (o/n/NA)
 - Délai entre la chirurgie et la localisation médullaire (mo)
- Chirurgie d'un GBM de localisation médullaire
 - Lésion secondaire d'un GBM crânien (o/n)
 - Date de la chirurgie médullaire
 - Topographie (cervical, dorsal, cône) et niveau des vertèbres
 - Qualité exérèse (totale, subtotale, partielle, biopsie)
- Complications post-opératoires (o/n) :
 - Infection (o/n)
 - Hématome (o/n)
 - Fuite de LCS (o/n)
 - Aggravation/apparition définitive d'un déficit neurologique (présent à 3 mois post-op)
- OMS performance status (0 à 4) ou IK (100 à 0) en post-opératoire précoce (J0 à 3 mois)
- Evolution Frankel et ASIA score post opératoire à 3 mois
- Diagnostic anatomo-pathologique
 - confirmation du diagnostic de GBM (OMS version 2007 et 2016)
 - sous-type histologique particulier (GBM0, GBM-PNET, Gliosarcome, giant cell GBM)
 - statut moléculaire MGMT, IDH, TERT, Braf
- Radiothérapie
 - Intervalle (semaines) entre chirurgie et début de radiothérapie
 - Type (Conformationnelle/IMRT/tomothérapie/stéréotaxie)
 - Dose totale (Gy) / Fractions (f)
 - Temozolomide concomitant (o/n)
- Chimiothérapie
 - Stupp mené à son terme (témozolomide adjuvant) (o/n)
 - Autre chimiothérapie (o/n)
 - Type de chimiothérapie
 - Nombre total de cures (n)
- Survie sans progression
 - Survenue d'une progression selon les critères RANO (o/n)
 - Survie sans progression (mois) de la chirurgie initiale au traitement de la progression
 - Progression clinique (o/n)
 - Evaluation du Frankel à la progression
 - Progression radiologique selon les critères RANO (o/n)
 - Progression locale (o/n)
 - Progression autre niveau médullaire (o/n)
 - si oui : niveau vertébral
 - Si primitif médullaire initial, dissémination intracrânienne secondaire (o/n)

	<ul style="list-style-type: none"> - OMS performance status (0 à 4) ou IK (100 à 0) à la progression - Traitements à la progression (toutes progressions successives confondues) <ul style="list-style-type: none"> - Exérèse chirurgicale (o/n) - Nombre d'exérèses chirurgicales (n) - Ré-irradiation (o/n) - Temozolomide (o/n) - Bevacizumab (o/n) - Autre chimiothérapie (o/n) - Survie globale <ul style="list-style-type: none"> - Survenue du décès (o/n) - si oui : cause du décès - Survie globale (mois) de la chirurgie initiale au décès ou au dernier suivi
Nombre de Centres	Tous les centres souhaitant participer au sein du Club de Neuro-Oncologie de la Société française de Neurochirurgie
Période d'étude	Rétrospective de 2004 à 2016
Durée de Suivi	Le suivi sera effectué depuis la date de diagnostic jusqu'à la date de point: 30/06/2017
CE DOCUMENT CONFIDENTIEL EST LA PROPRIETE DU CHU DE TOURS. AUCUNE INFORMATION FIGURANT DANS CE DOCUMENT NE PEUT ETRE DIVULGUEE SANS AUTORISATION ECRITE PREALABLE	

Bibliographie:

1. Epstein FJ, Farmer JP, Freed D. Adult intramedullary astrocytomas of the spinal cord. J Neurosurg. 1992;77:355-359
2. Jallo GI, Freed D, Epstein F. Intramedullary spinal cord tumors in children. Childs Nerv Syst. 2003;19: 641-649
3. Kaley TJ, Mondesire-Crump I, Gavrilovic IT. Temozolomide or bevacizumab for spinal cord high-grade gliomas. J Neurooncol. 2012 Sep;109(2):385-9. doi: 10.1007/s11060-012-0905-5
4. Konar SK, Maiti TK, Bir SC, Kalakoti P, Bollam P, Nanda A. Predictive Factors Determining the Overall Outcome of Primary Spinal Glioblastoma Multiforme: An Integrative Survival Analysis. World Neurosurgery 2016;86: 341-348
5. Marchan EM, Sekula RF Jr, Jannetta PJ, Quigley MR. Long-term survival enhanced by cordectomy in a patient with a spinal glioblastoma multiforme and paraplegia. Case report. J Neurosurg Spine. 2007 Dec;7(6):656-9
6. McGirt MJ, Goldstein IM, Chaichana KL, Tobias ME, Kothbauer KF, Jallo GI. Extent of surgical resection of malignant astrocytomas of the spinal cord: outcome analysis of 35 patients. Neurosurgery. 2008;63:55-60; discussion 60-61
7. Miller DC. Surgical pathology of intramedullary spinal cord neoplasms. J Neurooncol. 2000;47:189-194
8. Raco A, Esposito V, Lenzi J, Piccirilli M, Delfini R, Cantore G. Long-term follow-up of intramedullary spinal cord tumors: a series of 202 cases. Neurosurgery. 2005;56:972-981; discussion 972-981
9. Yanamadala V, Koffie RM, Shankar GM, Kumar JI, Buchlak QD, Puthenpura V, Frosch MP, Gudewicz TM, Borges LF, Shin JH. Spinal cord glioblastoma: 25years of experience from a single institution. J Clin Neurosci. 2016 May;27:138-41. doi: 10.1016/j.jocn.2015.11.011

Règles d'authorship:

Seront auteurs de la (des) publication(s) issues de ce travail les personnes remplissant les 4 conditions suivantes (telles que définies par l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org/>) et par le Committee on Publication Ethics (COPE, <http://publicationethics.org/>) :

1. avoir contribué de façon substantielle à la conception ou à la mise au point des travaux de recherche, ou à l'obtention des données, à leur analyse ou à leur interprétation ; ET
2. avoir rédigé le texte ou avoir contribué à la critique du contenu intellectuel de façon substantielle ; ET
3. avoir approuvé la version à publier ; ET
4. répondre de l'exactitude et de l'intégrité du travail mené.

Les personnes ayant seulement contribué à la recherche de financement, ou à la collecte de données, ou à la supervision du projet de recherche, de même que les membres des organismes de financement du projet seront décrites dans la rubrique « remerciements » de la (des) publication(s).

Synopsis du projet de recherche sur les glioblastomes cérébelleux



Hospices Civils de Lyon

Titre	Analyses des caractéristiques épidémiologiques, moléculaires et du génie évolutif des glioblastomes cérébelleux à partir d'une cohorte nationale rétrospective
Coordonnateur	Thiebaud PICART / Dr Jacques GUYOTAT Service de Neurochirurgie D Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer - CHU de Lyon 59 boulevard Pinel, 69633 BRON 06 89 62 18 71 thiebaud.picart@neurochirurgie.fr
Pathologie concernée	Glioblastomes siégeant au niveau du cervelet (vermis et/ou hémisphère). Les glioblastomes du tronc cérébral secondairement étendus au cervelet sont exclus.
Rationnel	<p>Les localisations cérébelleuses, vermiennes ou hémisphériques, des glioblastomes sont exceptionnelles (de 0.24% à 4.1% des glioblastomes selon les auteurs). Les données de la littérature concernant ces tumeurs sont excessivement restreintes. On recense 3 séries de patients collectées aux Etats-Unis ou colligeant des cas émanant de pays différents (Adams, <i>World Neurosur</i> 2013 ; Babu, <i>J Cl Neurosci</i> 2013 ; Weber, <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2006). Ces travaux sont déjà anciens et regroupent des cas traités avec des standards de prise en charge parfois obsolètes. Ils mettent toutefois en évidence des particularités sur les plans épidémiologique, évolutif, pronostique et moléculaire.</p> <p>L'analyse préliminaire d'une série lyonnaise regroupant 17 cas de glioblastomes cérébelleux qui ont été comparés à 100 cas de glioblastomes supra-tentoriels typiques (IDH1 WT et H3 WT) semble confirmer ces données :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Sur le plan épidémiologique</u>, les glioblastomes cérébelleux surviendraient plus précocement (53.4 ans vs 63.2 ans, $p=0.02$) et de manière significativement plus fréquente chez les patients présentant une neurofibromatose de type I ($p<0.05$). - <u>Sur le plan morphologique</u>, le volume tumoral est significativement plus faible (16.7 ML [GBM cérébelleux] vs 30.3 ML [GBM supra-tentoriels], $p<0.05$) - <u>Sur le plan évolutif</u>, ces glioblastomes ont une nette tendance métastatique avec l'apparition fréquente d'une méningite gliomateuse ou de nodules supra-tentoriels au cours de l'évolution (5/9 patients) - <u>Sur le plan du pronostic</u>, il semble exister une dichotomie. Certains patients décèdent très rapidement en lien avec des complications respiratoires ou un échappement tumoral très précoce (8/17 patients). En revanche, lorsque les tumeurs répondent au traitement des survies prolongées sont observées (survie jusqu'à 8 ans). La survie médiane est globalement médiocre dans la littérature: comprise entre 7 mois (Babu) et 9.9 mois

	<p>(Weber). Les différentes études n'identifient pas les mêmes facteurs pronostiques. Notre série, quant à elle, est trop limitée pour en identifier de manière fiable.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sur le plan de la <u>biologie moléculaire</u>, les données sont encore plus rares. Au total, le profil moléculaire de 25 glioblastomes cérébelleux est décrit dans 9 travaux différents. Il semble cependant stéréotypé : IDH1 WT, EGFR non amplifié, surexpression de TP53. Les données sur le statut MGMT et les histones H3 sont inexistantes. <p>Il paraît donc pertinent de constituer une cohorte multicentrique de plus grande taille ayant pour objectif de répondre aux questions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quelles sont les caractéristiques épidémiologiques, démographiques et cliniques des patients présentant un GBM cérébelleux (âge, IK, ATCD de NF1, présentation clinique...) - Dans quel pourcentage de cas observe-t-on une hydrocéphalie ? Dans quel pourcentage de cas une chirurgie « hydraulique » est-elle nécessaire ? - Quelles sont les caractéristiques histologiques et moléculaires des glioblastomes cérébelleux ? Le profil moléculaire est-il véritablement stéréotypé ? Présente-t-il des particularités par rapport aux formes supra-tentorielles ? - <u>Les caractéristiques intrinsèques des glioblastomes vermiens sont-elles différentes de celles des glioblastomes hémisphériques ?</u> - En cas d'association à un GBM cérébral, la biologie moléculaire est-elle différente ? - Quel est le pronostic des glioblastomes cérébelleux ? La dichotomie suggérée par la série lyonnaise se vérifie-t-elle ? - La tendance à l'évolution métastatique se vérifie-t-elle également ? (Question subsidiaire : existe-t-il des métastases extra-neurologiques ? [non retrouvé dans la série lyonnaise]) - Comment ces glioblastomes sont-ils traités en France ? (A Lyon, les cas récents ont été traités de manière similaire aux formes supra-tentorielles. Ce n'est pas le cas dans toutes les publications). Quel est le schéma thérapeutique le plus pertinent ? - <u>La réalisation d'une chirurgie maximaliste au diagnostic permet-elle de modifier l'histoire naturelle de la maladie et freine-t-elle la dissémination métastatique ou bien la favorise-t-elle au contraire ?</u> - Peut-on identifier des facteurs pronostiques (cliniques ou moléculaires) ?
<p>Critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients adultes (âge > 18 ans) - Présentant un glioblastome prouvé histologiquement - Localisé au niveau du cervelet (vermis et/ou hémisphère) - Avec ou sans localisation supra-tentorielle associée - Avec ou sans infiltration du tronc cérébral au diagnostic (mais sous réserve que 90% de la tumeur au minimum appartienne au cervelet)
<p>Critères de non Inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Glioblastome localisé au cervelet avec un contingent localisé au tronc cérébral excédant 10% du volume total de la lésion
<p>Méthodologie</p>	<p>Réaliser une étude nationale multicentrique rétrospective regroupant un maximum de cas de GBM cérébelleux</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inclusion des patients à partir d'un screening central sur le Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central et à partir d'un appel aux centres référents via le Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie et l'ANOCEF

Club de Neuro-Oncologie

	<ul style="list-style-type: none"> - Recueil des données cliniques, radiologiques, histo-pathologiques, moléculaires, thérapeutiques et de suivi "à la source" à partir des dossiers médicaux et en aveugle des données de survie - Relecture histo-pathologique et moléculaire centralisée. Classement tumoral selon l'OMS 2016 - Analyse statistique des données recueillies
Méthodes statistiques	<ul style="list-style-type: none"> - Endpoints : survie globale, survie sans progression - Analyse globale et analyse en sous-groupe par stratification en fonction des différents facteurs pronostiques potentiels : âge, IK, antécédent de NF1, localisation (vermis vs hémisphère), infiltration du tronc cérébral, présence d'une dissémination métastatique méningée ou supra-tentorielle, paramètres histo-moléculaires (Statut IDH, statut Histones H3), qualité de la résection (partielle vs subtotale ou totale), nature du traitement adjuvant - Comparaison des données de survie avec : 1) une population de GBM supra-tentorielle ; 2) une étude appariée ; 3) les données les plus récentes de la littérature
Données à recueillir	<ul style="list-style-type: none"> - Se référer au tableur Excel ci-joint
Nombre de Centres	<ul style="list-style-type: none"> - Tous les services français de Neurochirurgie souhaitant participer
Période d'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Etude rétrospective - Inclusion de tous les cas diagnostiqués entre 2003 et 2016 (tout en sachant que la prise en charge n'est pas tout à fait homogène sur l'ensemble de la période)
Durée de Suivi	<ul style="list-style-type: none"> - Depuis la date de diagnostic jusqu'à la date de clôture de l'étude : 1/6/2017
Règles d'autorship	<ul style="list-style-type: none"> - Premier auteur : PICART Thiébaud (Neurochirurgie Lyon) - Deuxième auteur : BAUCHET Luc (Neurochirurgie Montpellier) - Troisième auteur : PALLUD Yohan (Neurochirurgie Paris) - Quatrième auteur : METELLUS Philippe (Neurochirurgie – Marseille – Clairval) - Cinquième auteur : Anatomopathologiste (à définir) - Sixième auteur : DUCRAY François (Neurooncologie Lyon) - Septième auteur : BERTHILLER Julien (Statistiques) - Dernier auteur : GUYOTAT Jacques (neurochirurgie Lyon) - Remerciements et/ou inscription dans la liste des collaborateurs si le journal accepte une liste de collaborateurs dans les auteurs : seront cités tous les interlocuteurs des différents centres partenaires
<p><u>CE DOCUMENT CONFIDENTIEL EST LA PROPRIETE DU CHU DE LYON. AUCUNE INFORMATION FIGURANT DANS CE DOCUMENT NE PEUT ETRE DIVULGUEE SANS AUTORISATION ECRITE PREALABLE</u></p>	

Bibliographie :

1. Adams H, Chaichana KL, Avendaño J, Liu B, Raza SM, Quiñones-Hinojosa A, Adult cerebellar glioblastoma : understanding survival and prognostic factors using a population-based database from 1973 to 2009. World Neurosurg, 2013 Dec 80(6) 237-243. doi:10.1016/j.wneu.2013.02.010. Epub 2013 Feb 6.

2. Akimoto J, Fukami S, Tsutsumi M, Hashimoto T, Miki T, Haraoka J, Kudo M, Radiopathological characteristics of cerebellar malignant glioma in adults
3. Auff E, Vass K. Cerebellar glioblastoma presenting clinically as Wallenberg's syndrome. *Arch Psychiatr Nervenkr* (1970). 1981;230(4):361-4.
4. Babu R, Sharma R, Karikari IO, Owens TR, Friedman AH, Adamson C. Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma. *J Clin Neurosci*. 2013 Aug;20(8):1117-21. doi: 10.1016/j.jocn.2012.12.006. Epub 2013 May 22.
5. Bi WL, Chiocca EA. Adult cerebellar glioblastomas: a distinct entity or parcel of the whole? *World Neurosurg*. 2013 Dec;80(6):e181-3. doi: 10.1016/j.wneu.2013.03.040. Epub 2013 Jun 21.
6. Božić B, Rotim K, Kogler A, Broz R, Krpina H, Cupić H, Radić J. Cerebellar glioblastoma in the elderly - case report. *Acta Clin Croat*. 2009 Jun;48(2):175-8.
7. Bristot R, Raco A, Vangelista T, Delfini R. Malignant cerebellar astrocytomas in childhood. Experience with four cases. *Childs Nerv Syst*. 1998 Oct;14(10):532-6.
8. Broekman ML, Risselada R, Engelen-Lee J, Spliet WG, Verweij BH. Glioblastoma multiforme in the posterior cranial fossa in a patient with neurofibromatosis type I. *Case Rep Med* 2009;2009:757898
9. Budka H, Wöber G. Primary glioblastoma of the cerebellum. Report of a case associated with multifocal dysplastic glial changes. *Acta neurochir* (1974) 31: 115. doi:10.1007/BF01432787
10. Chamberlain MC, Silver P, Levin VA, Poorly Differentiated Gliomas of the Cerebellum. A Study of 18 Patients. *Cancer* 65 :337-340, 1990.
11. Demir MK, Hakan T, Akinci O, Berkman Z, Primary cerebellar glioblastoma multiforme, *Diagn Interv Radiol* march 2005 ; 11:83-86
12. Djalilian, H.R. and Hall, W.A. Malignant gliomas of the cerebellum: An analytic review *J Neurooncol* (February 1998) 36: 247-257. doi:10.1023/A:1005704006244
13. El Maaqili1 MR, Hossini1 A, El Fatemi1 N, Gana1 R, Saïdi A, Jiddane M And bellakhdar F, Primary glioblastoma of the cerebellum in a 19-year-old woman: a case report, *Journal of Medical Case Reports* 2012, 6:329
14. Endo H, Kumabe T, Kon H, Yoshimoto T, Nakasato Y. A case of primary cerebellar glioblastoma in childhood. *No Shinkei Geka*. 2002 Dec;30(12):1325-9.
15. Escalona-Zapata J, Salinero E, Lacruz C. Malignant cerebellar gliomas. Report of 4 cases with special reference to tissue culture study. *J Neurosurg Sci*. 1981 Apr-Jun;25(2):95-104.
16. Furuta T, Sugiu K, Tamiya T, Matsumoto K, Ohmoto T. Malignant cerebellar astrocytoma developing 15 years after radiation therapy for a medulloblastoma. *Clin Neurol Neurosurg*. 1998 Mar;100(1):56-9.
17. Georges PM, Noterman J, Flament-Durand J. Glioblastoma of the cerebellum in children and adolescents. Case report and review of the literature. *J Neurooncol*. 1983;1(3):275-8.
18. Gopalakrishnan CV, Dhakoji A, Nair S, Menon G, Neelima R. A retrospective study of primary cerebellar glioblastoma multiforme in adults. *J Clin Neurosci*. 2012 Dec;19(12):1684-8. doi: 10.1016/j.jocn.2011.12.035. Epub 2012 Oct 16.
19. Grahovac G, Tomac D, Lambasa S, Zoric A, Habek M. Cerebellar glioblastomas: pathophysiology, clinical presentation and management. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009 Jun;151(6):653-7. doi: 10.1007/s00701-009-0286-5. Epub 2009 Mar 25.
20. Gupta V, Goyal A, Sinha S, Singh AK, Tatke M, Kumar S, Singh D, Sachdeva PK. Glioblastoma of the cerebellum. A report of 3 cases. *J Neurosurg Sci*. 2003 Sep;47(3):157-64; discussion 164-5.
21. Hamasaki K, Nakamura H, Ueda Y, Makino K, Kuratsu J. Radiation-induced glioblastoma occurring 35 years after radiation therapy for medulloblastoma: case report. *Brain Tumor Pathol*. 2010 Apr;27(1):39-43. doi: 10.1007/s10014-009-0258-8. Epub 2010 Apr 28.
22. Hegedüs K, Molnár P. Primary cerebellar glioblastoma multiforme with an unusually long survival. Case report. *J Neurosurg*. 1983 Apr;58(4):589-92.

23. Hur H, Jung S, Jung TY, Kim IY, Cerebellar Glioblastoma Multiforme in an Adult ? J Korean Neurosurg Soc 43 : 194-197, 2008
24. Jacquet G, Godard J, Carbillet G, Steimle R. Glioblastoma of the cerebellum in a child. Apropos of a case. A review of the literature. Neurochirurgie. 1989;35(1):64-9.
25. Jindal A, Jaiswal AK, Jaiswal S et al, Cerebellar glioblastoma multiforme presenting as a cerebellopontine angle mass. J Pediatr Neurosci 2006 ; 1 :21-3
26. Jing X, Shen G, Su M, Tian R, Jia Z. Primary glioblastoma of the cerebellar vermis: A case report. Oncol Lett. 2015 Jul;10(1):402-404. Epub 2015 May 6.
27. Katz DS, Poe LB, Winfield JA, Corona RJ Jr. A rare case of cerebellar glioblastoma multiforme in childhood: MR imaging. Clin Imaging. 1995 Jul-Sep;19(3):162-4.
28. Kawarabuki K, Ohta T, Hashimoto N, Wada K, Maruno M, Yamaki T, Ueda S. Cerebellar glioblastoma genetically defined as a secondary one. Clin Neuropathol. 2005 Mar-Apr;24(2):64-8.
29. Klériga E, Sher JH, Nallainathan SK, Stein SC, Sacher M. Development of cerebellar malignant astrocytoma at site of a medulloblastoma treated 11 years earlier. Case report. J Neurosurg. 1978 Sep;49(3):445-9.
30. Kopelson G, Cerebellar Glioblastoma, Cancer 50:308-311, 1982.
31. Kopelson G, Linggood R. Infratentorial glioblastoma: the role of neuraxis irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1982 Jun;8(6):999-1003.
32. Kulkarni AV, Becker LE, Jay V, Armstrong DC, Drake JM. Primary cerebellar glioblastomas multiforme in children. Report of four cases. J Neurosurg. 1999 Mar;90(3):546-50.
33. Kuroiwa T, Numaguchi Y, Rothman MI, Zoarski GH, Morikawa M, Zagardo MT, and Kristt DA, Posterior Fossa Glioblastoma Multiforme: MR Findings, AJNR Am J Neuroradiol 16:583–589, March 1995
34. Lakičević G, Arnautović K, Mužević D, Chesney T. Cerebellar glioblastoma multiforme presenting as hypertensive cerebellar hemorrhage: case report. J Neurol Surg Rep. 2014 Aug;75(1):e117-21. doi: 10.1055/s-0034-1376198. Epub 2014 May 28.
35. Levine SA, McKeever PE and Greenberg HS, Primary cerebellar glioblastoma multiforme, Journal of Neuro-Oncology 5:231-236 (1987)
36. Linsenmann T, Monoranu CM, Vince GH, Westermaier T, Hagemann C, Kessler AF, Ernestus RI, Löhr M. Long-term tumor control of spinal dissemination of cerebellar glioblastoma multiforme by combined adjuvant bevacizumab antibody therapy: a case report. BMC Res Notes. 2014 Aug 7;7:496. doi: 10.1186/1756-0500-7-496.
37. Lobão CAF, Barbosa AS, Nogueira J, Aversa A, Cerebellar Glioblastoma Mutiforme in an Adult, Arq Neuropsiquiatr 2008 ; 66(4):879-880
38. Luccarelli, G. Glioblastoma multiforme of the cerebellum: Description of three cases Acta neurochir (march 1980) 53: 107-116. doi:10.1007/BF02074526
39. Masucci EF, Ferrero AA, Kurtzke JF, Fox JL. Glioblastoma multiforme involving the posterior fossa. Case report and review of literature. Dis Nerv Syst. 1966 Jan;27(1):47-51.
40. Mattos JP, Marengo HA, Campos JM, Faria AV, Queiroz LS, Borges G, De Oliveira E, Cerebellar glioblastoma multiforme in an adult, Arq Neuropsiquiatr 2006 ; 64(1):132-135
41. Miller EM, Mani RL, Townsend JJ. Cerebellar glioblastoma multiforme in an adult. Surg Neurol. 1976 Jun;5(6):341-3.
42. Mishra SS, Behera SK, Dhir MK, Senapati SB, Cerebellar giant cell glioblastoma multiforme in an adult, Journal of Neurosciences in Rural Practice, July - September 2014, Vol 5 295-297
43. Pato-Pato A, Cimas-Hernando I, Lorenzo-González JR, Lema M, Suárez-Peñaranda JM, Castiñeiras-Mourenza JA. Cerebellar glioblastoma multiforme: a case report. See comment in PubMed Commons below Rev Neurol. 2004 May 1-15;38(9):839-42.

44. Pearl GS, Mirra SS, Miles ML. Glioblastoma multiforme occurring 13 years after treatment of a medulloblastoma. *Neurosurgery*. 1980 May;6(5):546-51.
45. Rosenfeld J, Rossi ML, Briggs M. Glioblastoma multiforme of the cerebellum in an elderly man. A case report. *Tumori*. 1989 Dec 31;75(6):626-9.
46. Saito T, Hama S, Kajiwara Y, Sugiyama K, Yamasaki F, Arifin MT, Arita K and Kurisu K, Prognosis of Cerebellar Glioblastomas: Correlation Between Prognosis and Immunoreactivity for Epidermal Growth Factor Receptor Compared with Supratentorial Glioblastomas, *Anticancer Research*, 26: 1351-1358 (2006)
47. Schmidbauer M, Budka H, Bruckner R, Vorkapic P. Glioblastoma developing at the site of a cerebellar medulloblastoma treated 6 years earlier. Case report. *J Neurosurg*. 1987 Dec;67(6):915-8.
48. Sciacero P, Girelli GF, Cante D, Franco P, Casanova Borca V, Grosso P, Marra A, Bombaci S, Tofani S, La Porta MR, Ricardi U. Cerebellar glioblastoma multiforme in an adult woman *Tumori* 2014; 100(3): e74 - e78 DOI:10.1700/1578.17236
49. Singla N, Kapoor A, Savardekar A, Radotra BD, Chatterjee D, Gupta SK. Malignant cerebellar peduncle lesions - rapid progression and poor outcome. *Surg Neurol Int*. 2016 Mar 11;7(Suppl 6):S170-3. doi: 10.4103/2152-7806.178569. eCollection 2016.
50. Stark AAM, Maslehaty H, Hugo HH, Mahyash M, Mehdorn HM Glioblastoma of the cerebellum and brainstem *J Clin Neurosci*, 17:1248-1251, 2010 **J Clin Neurosci**
51. Takahashi Y, Makino K, Nakamura H, Hide T, Yano S, Kamada H, Kuratsu J. Clinical characteristics and pathogenesis of cerebellar glioblastoma. *Mol Med Rep*. 2014 Nov;10(5):2383-8. doi: 10.3892/mmr.2014.2549. Epub 2014 Sep 9.
52. Tamaki T, Eguchi T, Sakamoto M, Teramoto A. Glioblastoma multiforme of the cerebellum in an elderly man. *J Chin Med Assoc*. 2004 Jun;67(6):301-4.
53. Tibbs PA, Mortara RH. Primary glioblastoma multiforme of the cerebellum. A case report. *Acta Neurochir (Wien)*. 1980;52(1-2):13-8.
54. Tsung AJ, Prabhu SS, Lei X, JJ Chern, NB Bekele, NA Shonka Cerebellar glioblastoma: a retrospective review of 21 patients at a single institution *J Neurooncol* (December 2011) 105: 555-562. doi:10.1007/s11060-011-0617-2
55. Utsuki S, Oka H, Miyajima Y, Kijima C, Yasui Y, Fujii K. Adult cerebellar glioblastoma cases have different characteristics from supratentorial glioblastoma. *Brain Tumor Pathol*. 2012 Apr;29(2):87-95. doi: 10.1007/s10014-011-0070-0. Epub 2011 Nov 11.
56. Vermani N, Mann HS, Brar RS, Bagai M. Cerebellar glioblastoma presenting with clinical and imaging features of posterior circulation stroke. *J Postgrad Med*. 2010 Apr-Jun;56(2):152-3. doi: 10.4103/0022-3859.65287.
57. Weber DC, Miller RC, Villà S, Hanssens P, Baumert BG, Castadot P, Varlet P, Abacioglu U, Igdem S, Szutowicz E, Nishioka H, Hofer S, Rutz HP, Ozsahin M, Taghian A, Mirimanoff RO. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Sep 1;66(1):179-86. Epub 2006 Jul 11.
58. Wisoff, HS & Llena, JF Glioblastoma multiforme of the cerebellum five decades after irradiation of a cerebellar tumor *J Neuro-Oncol* (December 1989) 7: 339-344. doi:10.1007/BF02147091
59. Yang SY, Wang KC, Cho BK, Kim YY, Lim SY, Park SH, Kim IH, Kim SK. Radiation-induced cerebellar glioblastoma at the site of a treated medulloblastoma: case report. *J Neurosurg*. 2005 May;102(4 Suppl):417-22.
60. Young I Joung, Jin Hwan Cheong, Koang Hum Bak, Choong Hyun Kim. Cerebellar Glioblastoma Presenting as a Cerebellar Hemorrhage in a Child. *J Korean Neurosurg Soc* 39
61. Zito JL, Siva A, Smith TW, Leeds M, Davidson R. Glioblastoma of the cerebellum. Computed tomographic and pathologic considerations. *Surg Neurol*. 1983 Apr;19(4):373-8.