



Thèse

2024

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

La dérivation ventriculaire de l'hydrocéphalie et le traitement par
Dexaméthasone dans le glioblastome supratentorial : réévaluation des
thérapies établies

El Rahal, Amir Mohamed

How to cite

EL RAHAL, Amir Mohamed. La dérivation ventriculaire de l'hydrocéphalie et le traitement par Dexaméthasone dans le glioblastome supratentorial : réévaluation des thérapies établies. Doctoral Thesis, 2024. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:181059

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:181059>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:181059](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:181059)

Section de médecine Clinique
Département Neurosciences cliniques
Service de Neurochirurgie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Shahan Momjian.

**« La dérivation ventriculaire de l'hydrocéphalie et le traitement par
Dexaméthasone dans le glioblastome supratentorial : réévaluation
des thérapies établies »**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par
Amir El Rahal

de

Genève

Thèse n° 11253

Genève

2023

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Amir EL RAHAL

originaire de Genève (GE), Suisse

Intitulée :

La dérivation ventriculaire de l'hydrocéphalie et le traitement par Dexaméthasone dans le glioblastome supratentorial : réévaluation des thérapies établies

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 25 octobre 2024

Thèse n° **11253**

Antoine Geissbühler

Doyen



N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Table des matières

Résumé	4
Introduction	6
Préambule	6
Glioblastome	9
Classification	9
Prise en charge chirurgicale	10
Prise en charge oncologique	14
Pronostic fonctionnel et neurologique	15
Hydrocéphalie et dérivation ventriculaire	18
Définitions	18
Hydrocéphalie	18
Shunts	18
Dérivation ventriculopéritonéale (DVP)	19
Dérivation ventriculo-atriale (DVA)	19
Complications générales des shunts	20
Œdème cérébral et stéroïdes	21
Définition et physiopathologie	21
Dexaméthasone	22
Effets secondaires et complications des stéroïdes	23
Résumé de la première étude	24
Méthode	24
Résultats	29
Discussion	37

Points forts et limites	40
Conclusion	40
<i>Résumé de la seconde étude</i>	<i>41</i>
Méthode	41
Résultats	43
Discussion	47
Limites de l'étude	50
Conclusions	50
<i>Synthèse globale</i>	<i>51</i>
<i>Bibliographie</i>	<i>52</i>
<i>Annexes : Articles liés à la thèse - Anglais</i>	<i>65</i>

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon directeur de Thèse, le Pr Shahan Momjian, qui m'a accompagné et soutenu dans les différentes étapes ayant mené à la rédaction de cette thèse. Son expertise, ses encouragements ainsi que sa rigueur scientifique ont guidé ce travail permettant la réalisation d'un projet prometteur. Je remercie également le Pr Jürgen Beck pour m'avoir permis d'effectuer le premier fellowship en neuro-oncologie chirurgicale d'Europe et pour avoir contribué à la réalisation de ce travail.

Je remercie bien entendu ma compagne Elise, pour sa patience, ses précieux conseils et ses relectures, mes filles Lina et Rose pour leur amour inconditionnel. Elles ont toujours été pour moi une source de sérénité et de certitude.

A mes parents pour m'avoir transmis leur persévérance et leur joie de vivre.

Résumé

Le glioblastome multiforme est la tumeur primaire du système nerveux central la plus fréquente et la plus difficile à traiter chez l'adulte. Les stratégies de traitement modernes ont modestement amélioré la survie globale, il n'existe pour l'heure aucun traitement curatif et le pronostic reste sombre. La survie est souvent associée à une qualité de vie modérée et à une évolution clinique fréquemment marquée par les effets secondaires des traitements, ainsi qu'à un déclin cognitif et fonctionnel. Ce dernier peut être en particulier causé par une hydrocéphalie obstructive ou communicante nécessitant une prise en charge chirurgicale par dérivation ventriculo-péritonéale ou ventriculo-atriale, ou alors en raison d'une croissance tumorale souvent associée à un œdème périfocal. Les fonctions neurologiques dans le tissu œdémateux environnant peuvent être temporairement altérées. Les stéroïdes, comme la dexaméthasone, sont censés atténuer les symptômes ressentis par les patients atteints de tumeurs intracrâniennes grâce à leurs propriétés anti-inflammatoire et anti-œdémateuse.

Nous avons cherché à étudier les facteurs de risque, les options de traitement et le pronostic du traitement de l'hydrocéphalie communicante ainsi que des effets potentiellement négatifs de la dexaméthasone dans le contexte du glioblastome multiforme. La dérivation ventriculaire a amélioré les symptômes de l'hydrocéphalie chez 95 % des patients et le score de performance fonctionnelle de Karnofsky (KPS) a pu être rétabli après la dérivation. Notons que 75% des patients ont reçu un traitement oncologique après la dérivation. La survie n'était pas influencée négativement par la dérivation ventriculaire. Nous concluons que la détection précoce de l'hydrocéphalie communicante, et sa prise en charge peuvent maintenir l'éligibilité des patients à une thérapie oncologique cruciale et améliorer leur qualité de vie. Le shunt doit donc être envisagé dans la thérapie oncologique et palliative afin de soulager les patients. Le gain clinique est plus élevé que le taux de morbidité ou de complication liée au geste chirurgical de dérivation ventriculaire interne.

Nous avons également pu démontrer l'association négative potentielle de l'utilisation de la dexaméthasone sur la survie globale, son administration aux patients atteints de glioblastome doit alors être envisagée avec prudence. Nous concluons que la dexaméthasone ne devrait pas être administrée à des patients asymptomatiques.

Abréviations:

CRET	Complete Resection of Enhancing Tumor
DVA	Dérivation Ventriculo-Atriale
DVP	Dérivation Ventriculo-Péritonéale
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GCS	Glasgow Coma Scale
GBM	Glioblastome
GTR	Gross Total Resection
HC	Hydrocéphalie Communicante
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de confiance
IDH	Isocitrate Dehydrogenase
IONM	Intra Operative Neuro Monitoring
IOUS	Intra Operative UltraSound
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMI	Imagerie par Résonance Magnétique Intraopératoire
KPS	Karnofsky Performance Score
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
NANO	Neurologic Assessment in Neuro-Oncology
OS	Overall Survival
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFS	Progression Free Survival
SNC	Système Nerveux Central
SRH	Stimulated Raman Histology

Introduction

Préambule

Le glioblastome (GBM) est la tumeur maligne du système nerveux central (SNC) la plus courante et la plus mortelle. Le GBM représente 48.6% des tumeurs primaires du SNC avec une incidence estimée à 3.23 pour 100'000 personnes par an (1). Les stratégies de traitement modernes et multimodales ont modérément amélioré le pronostic de survie. La procédure standard actuelle est la résection maximale et sûre de la tumeur prenant le produit de contraste (CRET), suivie d'une radiothérapie adjuvante et d'une chimiothérapie au témozolomide (2). Le taux de survie globale des patients atteints de GBM s'est amélioré au cours des 30 dernières années, passant de 3,3 mois à une médiane de 15 mois (3–8). De plus, l'évolution clinique est souvent marquée par des effets secondaires importants liés aux traitements, un déclin cognitif voire un déclin fonctionnel. Bien que la compréhension de la biologie tumorale ait beaucoup progressée, l'évolution clinique reste décevante. En effet, la progression tumorale ou la survenue de complications au décours de la maladie peuvent mener à une détérioration neurologique (hémiparésie, aphasie, déclin cognitif, troubles de la marche et de l'équilibre...) que l'on quantifie à l'aide du « Karnofsky Performance Score (KPS) » ou score de performance fonctionnelle de Karnofsky (9). Ainsi, malgré une espérance de vie en amélioration, les patients atteints de GBM voient bien trop souvent une dégradation de leur qualité de vie (1,3,4,7,8).

Une des causes possibles de la dégradation clinique des patients est l'hydrocéphalie communicante (HC), une complication courante chez les patients souffrant d'un GBM. Elle est détectée sur l'imagerie (scanner cérébral CT, ou imagerie par résonance magnétique IRM) qui montre une ventriculomégalie. Cependant, l'HC se présente souvent de manière insidieuse, avec un déclin cognitif subaigu, des troubles de la marche ou une incontinence, masqués par des symptômes ou des déficits plus importants liés au GBM. De plus, la ventriculomégalie est parfois difficile à identifier en raison de la cérébromalacie associée au traitement. (10–12)

En parallèle, la plupart des glioblastomes présentent une croissance rapide, avec une infiltration diffuse dans les tissus sains du SNC. (13) Cette croissance est souvent associée à un œdème périfocal qui peut entraîner une altération temporaire des fonctions neurologiques de la zone touchée (contrairement au centre de la tumeur, nécrotique, dont la fonction neurologique est bien souvent perdue de manière irréversible).

Les stéroïdes, comme la dexaméthasone, sont censés atténuer les symptômes ressentis par les patients atteints de tumeurs intracrâniennes grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires. Ces propriétés facilitent la réduction de l'œdème périfocal et améliorent symptomatiquement les patients atteints de gliomes par une réduction significative des maux de tête, des vomissements, des crises d'épilepsie, voire par l'amélioration neurologique des patients par une réduction de leurs déficits. (14,15)

Néanmoins, les glucocorticoïdes sont une classe de médicaments à effet systémique et effets secondaires indésirables. L'administration à court terme est généralement considérée comme sûre chez la plupart des patients, cependant, l'administration à long terme de fortes doses provoque le syndrome de Cushing, augmente les risques cardiovasculaire et infectieux, et induit une l'ostéoporose. (16,17) Leur administration, en particulier chez les patients atteints de GBM, suscite des préoccupations croissantes. (18,19)

Le pronostic global des patients atteints de GBM au cours des trois dernières décennies a progressé (3–8), mais ce gain d'espérance de vie ne s'est pas accompagné d'une amélioration de la qualité de vie dans les mêmes proportions. (20–22)

Par conséquent, il pourrait être nécessaire de changer de paradigme et de se concentrer sur les facteurs contribuant à l'amélioration, au maintien ou au déclin de la qualité de vie afin d'aider les patients à bénéficier des nouvelles thérapies et de la prise en charge oncologique multimodale.

Cette thèse se propose de plonger dans une analyse détaillée de deux sujets spécifiques dans la prise en charge des patients souffrant de GBM. Tout d'abord l'hydrocéphalie communicante et son traitement avec plusieurs inconnues persistantes dans le contexte

d'une dérivation ventriculaire : quels sont les symptômes les plus susceptibles de s'améliorer après une dérivation ? Quel serait le meilleur moment pour intervenir chirurgicalement dans cette situation ? Notre étude vise à examiner les facteurs de risque, les options de traitement et les résultats fonctionnels du traitement de l'hydrocéphalie communicante par une dérivation ventriculaire interne dans un contexte de GBM dans une cohorte contemporaine pendant 10 ans. Nous nous sommes également concentrés sur les traitements oncologiques après dérivation ventriculaire et l'impact sur la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS), au sein du même groupe.

D'autre part, cette thèse traitera de l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients atteints de GBM, car ce traitement soulève des inquiétudes récentes. En effet, la littérature suggère un impact négatif potentiel de la prise de dexaméthasone sur l'OS et la PFS. L'usage systématique de ce traitement devrait être repensé avec prudence au vu du risque de moins bon pronostic. (18,19,23,24) Nous avons compilé les preuves actuellement disponibles sur l'impact de l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients atteints de glioblastome dans le cadre d'une meta-analyse.

Ces deux sujets ont fait l'objet de travaux de recherche et ont donné lieu à 2 publications scientifiques à méthodologies différentes dans des journaux internationaux à politique éditoriale. Pour une description fluide, nous avons séparé les deux sujets en deux chapitres distincts.

Glioblastome

Classification

Le terme de « glioblastome multiforme » a été introduit en 1926 par Cushing et Bailey (25). Il provient du grec ancien où « glía » signifie tissu de soutien des éléments nerveux, « blastós » signifie jeune pousse – bourgeon, et « ōma » qui est la tumeur. Le terme multiforme se réfère quant à lui à l’aspect hétérogène et prolifératif retrouvé histologiquement. Actuellement, la classification internationalement reconnue permettant d’uniformiser la terminologie est la cinquième édition de classification des tumeurs du système nerveux central de l’OMS (WHO classification of Tumors of the Central Nervous System 2021) publiée en 2021 (26). Le terme multiforme a été depuis lors abandonné.

La CNS5 de l’OMS (WHO CNS5) a apporté des changements majeurs dans l’approche diagnostique et thérapeutique en intégrant de manière prépondérante les outils de diagnostics moléculaires dans la classification des tumeurs du SNC. Les fondements préétablis tels que l’histologie et l’immunohistochimie ont été néanmoins maintenus et ont été largement adoptés depuis la classification des tumeurs du SNC de l’OMS (WHO CNS4) publiée en 2016(27).

Ainsi, depuis 2021, les glioblastomes sont classés comme une entité biologique et moléculaire à part entière « GBM IDH Wild type – Grade 4 ». Plusieurs paramètres moléculaires ont été intégrés pour ajouter de la valeur aux critères histologiques dans l’attribution d’un grade et pour dissocier différentes entités tumorales d’origine gliale. Citons par exemple l’isoforme de l’enzyme isocitrate déshydrogénase non mutée (IDH- Wildtype), les mutations du promoteur TERT (« telomerase reverse transcriptase »), le gain du chromosome 7 et/ou la perte du chromosome 10, et enfin l’amplification de l’EGFR (« Epidermal Growth Factor Receptor »). (26)

Prise en charge chirurgicale

La chirurgie reste au centre de la stratégie de prise en charge du glioblastome. Elle permet une diminution immédiate de l'effet de masse lié à la tumeur, l'obtention d'échantillons pour analyses histopathologiques, et contribue de manière majeure à la prolongation de l'espérance de vie via la cytoréduction (20–22,28–30). En effet, de nombreuses études démontrent un lien direct entre une résection complète (« gross total resection » ou « GTR ») de plus de 95% voire une résection supramarginale (s'étendant au-delà des bordures tumorales), et l'amélioration de l'espérance de vie (« overall survival » ou « OS »), ou même la survie sans progression tumorale (« progression free survival ou PFS ») (20–22,28–32).

Le neurochirurgien dispose de multiples outils et d'un armementarium intraopératoire croissant grâce aux avancées technologiques. Ceux-ci sont disponibles dans la plupart des centres d'excellence oncologique en Europe. Toutefois leur disponibilité et leur utilisation varient considérablement tant d'un point de vue technique que financier. Ils permettent de garder comme objectif une résection complète (GTR) avec prise de risque intraopératoire minimale pour viser l'absence de déficit neurologique post-opératoire. Nous allons passer en revue une partie de cette arsenal thérapeutique.

Navigation intra opératoire

La navigation per-opératoire est devenue un outil de routine en neurochirurgie oncologique, et un gold standard pour la planification de l'abord chirurgical et de la craniotomie. En faisant appel à l'imagerie volumétrique préopératoire sous forme de séquence IRM tridimensionnelle (IRM 3D), un référencement physique est effectué via un tracker placé près du visage du patient. Ce référencement permet de détecter la position du crâne du patient dans l'espace et ainsi de guider le neurochirurgien dans la localisation des tissus tumoraux et des régions éloquentes. La neuronavigation permet de réduire la taille de la craniotomie, d'optimiser l'abord de la lésion en évitant les régions éloquentes pour se rapprocher de la résection complète (GTR) (33–35). Le point faible principal de la neuronavigation est le « brain shift » ou déplacement du cerveau lié la déformation se produisant au cours de l'intervention et de l'avancement de la résection tumorale rendant le système imprécis. (35)

Mapping et Neuromonitoring électrophysiologiques intraopératoire (IONM)

L'électrophysiologie peropératoire peut être divisée en deux grandes catégories. Le neuromonitoring peropératoire (Intra Operative Neuro Monitoring ou IONM) d'une part et le « mapping » ou cartographie intraopératoire d'autre part. Ces techniques combinées ont permis durant les vingt dernières années d'améliorer significativement la sûreté de chirurgie des gliomes. En effet, l'utilisation de l'IONM permet de limiter les déficits neurologiques, tout en autorisant une résection plus étendue. Ces techniques sont largement adoptées lors de résections de gliomes en région éloquente (36–40)

Monitoring neurophysiologique intraopératoire (IONM)

Le monitoring continu des voies fonctionnelles du SNC telles que la voie corticospinale motrice, les voies sensitives ou visuelles ne sont pas assurables par l'imagerie intraopératoire ou la navigation de par le caractère statique de ces technologies. Afin d'atteindre une résection maximale en toute sécurité, l'utilisation des potentiels évoqués intraopératoire est devenue incontournable dans la chirurgie des gliomes en région éloquente. Les potentiels évoqués moteurs (PEM) permettent grâce à la stimulation corticale de monitorer les voies motrices. Les potentiels évoqués sensitifs (PES) sont retrouvés grâce à la stimulation périphérique et à l'enregistrement du signal au niveau cortical ; ils permettent le monitoring des voies sensitives (41). De nouvelles techniques telles que les potentiels évoqués visuels (PEV) ou auditifs. (PEA) sont en cours d'études de validation dans la chirurgie des gliomes. (36,41)

Mapping et cartographie intraopératoire

Le mapping dynamique intraopératoire permet une cartographie sous-corticale et une stimulation continue pendant la chirurgie des gliomes. Pour se faire, la sonde de stimulation est intégrée dans un instrument chirurgical (canule d'aspiration ou aspirateur ultrasonique) afin de permettre un travail de résection bimanuelle et de stimulation intraopératoire continue. Ceci permet d'estimer la distance par rapport au tractus corticospinal (voie corticospinale). Depuis 2013, il est établi qu'en stimulation monopolaire sous corticale une stimulation d'1 mA indique une distance d'1mm (38,42–45). Ces différentes techniques

combinées ont permis une extension de la zone de résection tout en diminuant le risque de séquelle motrice post-chirurgicale (39,42).

Chirurgie éveillée

La chirurgie éveillée dans les gliomes s'est démocratisée pour atteindre une résection maximale en utilisant des concepts de cartographie cérébrale se basant sur les principes de connectome au sein des voies de la substance blanche, et non plus sur un dogme anatomique et localisationnel (46-49). Cette approche a considérablement amélioré le monitoring, en particulier pour les zones de langage/de compréhension, de coordination, de vision et de certaines fonctions cognitives, en permettant de les cartographier et de les préserver (50-53). La chirurgie éveillée a malheureusement des limitations. Elle est utilisée essentiellement pour les gliomes de bas grades et ne convient pas à tous les patients, car elle nécessite qu'ils participent aux tâches et aux tests neuropsychologiques. Une évaluation préopératoire minutieuse, tant d'un point de vue radiologique (IRM fonctionnelle, tractographie par DTI) que du point de vue neuropsychologique est nécessaire pour mener à bien ce type d'intervention, qui s'adapte peu à la chirurgie du gliome de haut grade.

Chirurgie guidée par la fluorescence (FGS)

La chirurgie guidée par la fluorescence permet une visualisation en temps réel des gliomes de haut grade et de leur infiltration en peropératoire afin de faciliter la résection maximale des tumeurs (CRET) (32)

Plusieurs agents sont couramment utilisés en neurochirurgie oncologique : l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA), la fluorescéine sodium (FS) et le vert d'indocyanine (ICG). Ces fluorophores émettent de la lumière dans le spectre visible et dans le proche infrarouge en fonction de leur concentration dans la capsule tumorale et dans le cœur de la tumeur.

Le fluorophore le plus largement étudié et utilisé dans la chirurgie des gliomes est l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) ingéré par voie orale. Il a fait notamment l'objet d'une étude randomisée de phase III en 2006 qui démontre que la résection (CRET) est plus importante dans le groupe 5-ALA par rapport au groupe contrôle, ce qui améliore la survie sans progression (PFS) de près de 6 mois (54)

Échographie intraopératoire (IOUS)

L'échographie peropératoire (IOUS) est une technique peu coûteuse, rapide et relativement accessible au sein d'un bloc opératoire. Elle permet une visualisation en temps réel de la tumeur et elle est depuis peu intégrée dans la neuronavigation pour palier au « brain shift » due à l'inexactitude de la neuronavigation (55–57). Neidert et al. ont démontré en 2016 l'intérêt de l'IOUS pour la survie globale des patients atteints de GBM, qui passe de 18.8 mois à 21.9 mois comparativement au groupe sans utilisation d'IOUS (58).

IRM intraopératoire (IRMI)

L'IRMI a été introduite à la fin du 20^{ème} siècle, initialement afin de permettre de recalibrer la neuronavigation pour pallier au phénomène de « brain shift » (59). Elle permet de détecter des résidus manqués par la chirurgie ou difficilement identifiables de par leur aspect ou consistance. L'IRMI est donc utile pour améliorer la résection tumorale (CRET) et de ce fait la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) (60–63).

Malgré les avantages significatifs de l'IRMI, elle est limitée principalement en termes de faisabilité, de durée opératoire et de coût (64,65). L'IRMI a des exigences en matière d'infrastructure qui empêchent sa généralisation. En outre, un débat persiste quant à la supériorité de l'IRMI par rapport à d'autres techniques conventionnelles et moins coûteuses telles que la fluorescence. Cette dernière a fait l'épreuve d'une étude prospective multicentrique en 2023 démontrant la non-supériorité de l'IRMI par rapport au 5-ALA dans la chirurgie du glioblastome (66).

Histo-pathologie intraopératoire

Comme mentionné précédemment, l'analyse histopathologique d'une tumeur du SNC est devenue cruciale pour sa prise en charge et pour guider le traitement adjuvant. L'analyse histopathologique est habituellement double, extemporanée (per-opératoire) par le médecin pathologiste, et post-opératoire sur échantillon (histo-pathologie définitive).

Certaines techniques récentes et prometteuses, limitent la participation humaine, comme l'histologie Raman stimulée (SRH) introduite en 2008 et développée depuis lors via des outils de réseaux neuronaux (CNN) et d'apprentissage automatique (« Machine Learning ») (67–69). La SRH permet le traitement des tissus acquis en intraopératoire et de simuler la

coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E), permettant une analyse en moins de 5 minutes avec un diagnostic proche de celui d'un médecin pathologiste (70,71). D'autres techniques, reposant sur des technologies différentes sont également en cours d'analyse, à l'instar de l'endomicroscopie confocale laser (CLE), technique prometteuse avec possibilité d'analyse in-vivo (sans nécessité de biopsie) (72,73).

Ces techniques sont en plein essor surtout via l'amélioration de techniques d'apprentissage automatique (« Machine Learning ») associées à l'histo-pathologie optique, ce qui permet de fournir un complément rapide de prédictions des altérations moléculaires (74).

Prise en charge oncologique

La prise en charge actuelle du glioblastome (GBM) repose sur une stratégie multidisciplinaire intégrant la chirurgie avec résection de la tumeur et de sa prise de contraste (CRET : complete resection of enhancing tumor), la radiothérapie et la chimiothérapie, adaptées à l'âge et à l'état de général ou fonctionnel du patient (30,54).

Le traitement adjuvant du GBM est bien établi depuis 2005 après la publication d'une étude de phase III par Stupp et al. (2). Ce protocole propose une combinaison de radiothérapie (60 Gray en 30 fractions de 2Gy) sur une période de six semaines avec une chimiothérapie concomitante à base de témozolomide (75 mg/m²/jour), suivies de 6 cycles de témozolomide (150-200 mg/m²) administrés les jours 1 à 5 de chaque cycle de 28 jours. Ce protocole de traitement mieux connu sous le terme de « Protocole Stupp » a permis en comparaison à la radiothérapie seule, chez les patients présentant un bon état de performance (état de performance de Karnofsky ≥60), d'améliorer la survie globale médiane (OS) de 12,1 mois à 14,6 mois (2,3,7).

Il est également reconnu que pour les patients de 65 ans ou plus ainsi que pour les patients avec un état général diminué reflété par un KPS de 60 ou moins, la tolérance au traitement agressif diminue et il est de rigueur de proposer un traitement alternatif (75). On recommande pour cette catégorie de patients un traitement allégé par radiothérapie hypofractionnée (40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines) avec une toxicité moindre, ou encore du temozolomide seul ou en association avec une radiothérapie hypofractionnée (75,76).

Indépendamment de l'âge, de nouveaux traitements et de nouvelles stratégies font l'objet de recherches et d'essais cliniques, comme les thérapies ciblées, l'immunothérapie, ainsi que les « Tumor Treating Fields » ou TTF qui sont des champs électriques perturbant la mitose des cellules cancéreuses. Ces champs électriques alternatifs de basse fréquence peuvent ralentir et inhiber la prolifération des cellules tumorales et, à terme, entraîner l'apoptose cellulaire, sans altérer les cellules saines. De plus, les champs électriques facilitent une réponse immunitaire antitumorale menant à une synergie d'effets (77–82).

Pronostic fonctionnel et neurologique

Le pronostic fonctionnel et la qualité de vie des patients traités pour un GBM sont dépendants de plusieurs facteurs. Il y a tout d'abord ceux intrinsèques à la tumeur comme la localisation et la taille, mais également des paramètres spécifiques au patient tels que l'âge, l'état neurologique préopératoire ou encore l'étendue de la résection chirurgicale. En général, on observe une amélioration initiale de la fonction neurologique après une résection chirurgicale maximale en raison de la levée de l'effet de masse, de la diminution des céphalées et du contrôle des crises d'épilepsie. (83–85) De plus, les glioblastomes présentent une croissance rapide, avec une infiltration diffuse dans les tissus sains du SNC (13). Cette croissance est souvent associée à un œdème périfocal. Bien qu'en raison de la nécrose, la fonction neurologique au centre de la tumeur soit généralement perdue de manière irréversible, les fonctions neurologiques dans le tissu œdémateux environnant peuvent être temporairement altérées en raison de l'œdème.

La progression de la tumeur ou les complications survenant au cours de la maladie peuvent entraîner une détérioration neurologique telle qu'une hémiparésie, une aphasie, un déclin cognitif ou des troubles de la marche, reflétés par une réduction de l'indice de performance de Karnofsky (KPS) (7,21,86–88). L'indice de performance de Karnofsky (KPS) est ainsi un puissant prédicteur de la survie et des résultats fonctionnels. Ce système de notation évalue la capacité d'un patient à effectuer des tâches ordinaires du quotidien (un score réduit témoigne d'une forte dépendance). Le score pré-opératoire est en effet directement corrélé au devenir post-opératoire (4,86–89) .

Ainsi, malgré une espérance de vie accrue, les patients atteints de GBM ont malheureusement encore trop souvent une qualité de vie médiocre durant la maladie (1,4,86–88,90).

L'hydrocéphalie communicante (HC) et l'œdème cérébral se rencontrent fréquemment au cours de l'évolution du GBM et peuvent être facilement détectés. En effet, ceux-ci se présenteront respectivement sous forme de ventriculomégalie sur l'imagerie (CT/IRM) et pour l'œdème, d'une vaste plage hypodense au CT ou d'une plage hyperintense sur les séquences T2 et FLAIR à l'IRM.

Cependant, l'hydrocéphalie communicante se manifeste souvent de manière insidieuse par un déclin cognitif subaigu, des troubles de la marche ou une incontinence, éclipsés par des symptômes ou des déficits prédominants liés au GBM. En outre, la ventriculomégalie peut être difficile à distinguer dans le contexte d'une cérébromalacie associée au traitement(10–12).

La physiopathologie sous-jacente à l'HC dans un contexte de GBM reste incertaine. Différentes hypothèses ont été évoquées, telles que : (9,11,12,91–93)

- l'altération de la circulation du liquide céphalo-rachidien (LCR) due à l'ouverture ventriculaire intra-opératoire au cours d'une résection maximale ;
- les antécédents de multiples interventions chirurgicales (facteur de risque indépendant prouvé dans la chirurgie crânienne en général) ;
- la présence de métastases et/ou la dissémination leptoméningée ;
- l'altération de la résorption du LCR due à la fibrose induite par la radiothérapie ;
- la localisation tumorale et sa proximité avec le système ventriculaire.

Par ailleurs, les symptômes les plus susceptibles de s'améliorer après une dérivation chez les patients atteints de GBM demeurent encore peu définis, tout comme le meilleur moment pour intervenir dans cette situation.

La première partie de notre travail étudie les facteurs de risque, les options thérapeutiques et les résultats fonctionnels du traitement de l'hydrocéphalie associée à la tumeur et de la

thérapie oncologique après dérivation dans une cohorte contemporaine de patients atteints de GBM sur une période de 10 ans.

En ce qui concerne l'œdème cérébral, celui-ci est aisément diagnostiqué grâce à l'imagerie et se traite par stéroïdes de synthèse tel que la dexaméthasone. Cette dernière, est un glucocorticoïde synthétique connu pour sa forte puissance glucocorticoïde, ses faibles effets minéralocorticoïdes et sa longue demi-vie biologique. (94–97) Les stéroïdes sont censés atténuer les symptômes ressentis par les patients atteints de tumeurs intracrâniennes grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires et permettent de réduire l'œdème péri-focal.(97)

Néanmoins, les glucocorticoïdes sont une classe de médicaments à effet systémique et effets secondaires indésirables. L'administration à long terme en particulier chez les patients atteints de GBM, suscite des préoccupations croissantes. Nous avons réalisé une étude sous forme de méta-analyse et revue critique de la littérature sur le sujet.

Hydrocéphalie et dérivation ventriculaire

Définitions

Hydrocéphalie

Le terme hydrocéphalie dérive de deux mots « Hydro » = "eau" et « Cephalus » = « tête ». La physiopathologie sous-jacente de l'hydrocéphalie est caractérisée par une augmentation anormale de la quantité de LCR dans le système ventriculaire avec ou sans augmentation évidente de pression dans le système ventriculaire (98,99). Rekate et al. définit l'hydrocéphalie par une distension active du système ventriculaire résultant d'un passage inadéquat du LCR de son point de production à son point d'absorption dans la circulation systémique(99,100).

L'hydrocéphalie peut être communicante (mal résorptive), ou non communicante (hydrocéphalie obstructive) (99–101). Dans le cas de l'hydrocéphalie par mal résorption, le LCR peut passer librement entre les ventricules cérébraux et son augmentation est due à un déséquilibre entre la production et la réabsorption du liquide comme dans le contexte d'un GBM. Dans l'hydrocéphalie non communicante, l'accumulation de LCR avec en général l'augmentation de la pression est causée par une obstruction sur les voies de circulation du LCR.

Shunts

Un système de dérivation ventriculaire ou « shunt » est un dispositif interne implantable qui permet de traiter une hydrocéphalie. Le premier shunt implanté et rapporté dans la littérature date de 1959 par Nulsen et Spitz (102). En 1960, l'invention combinée des valves artificielles et du silicone a conduit à une percée thérapeutique mondiale (101). Depuis lors, le développement des valves s'est poursuivi avec des valves de plus en plus performantes et programmables (103,104).

Le concept chirurgical d'un shunt est la mise en place d'une dérivation entre le système ventriculaire cérébral et un compartiment anatomique permettant in fine l'absorption du

LCR de manière systémique (101,104). La technique standard se compose des éléments suivants : un cathéter ventriculaire qui draine le LCR des ventricules, lui-même connecté à une valve de drainage à pression différentielle, influant le débit dans le shunt. Ces valves peuvent être à pression fixe ou à pression contrôlable, on parle alors de valve programmable.

Dérivation ventriculopéritonéale (DVP)

La valve est connectée distalement à un cathéter de sortie ou cathéter distal. Ce dernier est tunnelisé sous la peau dans le compartiment cible (péritoine, plèvre, atrium droit). Il existe peu de variations en ce qui concerne les cathéters, la plus grande partie de l'innovation apportée dans le domaine des shunts porte sur les valves (103–105).

La plupart des implantations dans le cadre de shunt se font dans la cavité péritonéale et seront par conséquent nommées dérivations ventriculopéritonéales (DVP). Il s'agit d'une technique efficace, sûre et familière pour la plupart des neurochirurgiens (104,106–110).

Dérivation ventriculo-atriale (DVA)

Une alternative à la DVP est la dérivation ventriculo-atriale (DVA). Cette procédure permet le drainage du LCR par une dérivation via la veine jugulaire jusque dans l'oreillette cardiaque droite. La DVA présenterait un risque et un taux de complications légèrement plus élevés que la DVP même si cela est encore débattu (108,111–113). En effet, les dérivations ventriculo-atriales sont associées à des complications plus graves (notamment dans la population pédiatrique) comme l'hypertension pulmonaire et le cœur pulmonaire (113–115). De plus les infections associées aux cathéters peuvent entraîner des lésions cardiaques, une insuffisance rénale, une endocardite subaiguë ou encore une néphrite à médiation immune (111,113,116–118). Ces résultats sont principalement rapportés dans la population pédiatrique, avec peu d'études chez les patients adultes. La DVA reste une option valable en particulier pour les patients avec des contre-indications à une DVP, telles que de multiples chirurgies abdominales, une ascite liée à une cirrhose ou à la suite d'un échec d'implantation de DVP. Elle est aussi conceptuellement plus physiologique que la DVP en restreignant la

différence de pression hydrostatique entre les ventricules et le site de drainage (qui se fait normalement dans les sinus veineux intracrâniens). Cela limite le risque de surdrainage.

Complications générales des shunts

Les complications des shunts peuvent être divisées en deux catégories : les complications à court terme ou à long terme. Les premières suivent la prise en charge chirurgicale immédiatement, ou de quelques jours. Elles incluent une infection précoce, un saignement post-opératoire, de nouveaux déficits neurologiques, des douleurs abdominales liées à une perforation intestinale et un dysfonctionnement précoce de la dérivation (106-109,111,113,119). Les infections précoces mènent souvent à une méningite, à un abcès ou à une infection de la plaie. Elles surviennent dans environ 5 à 10 % des opérations de dérivation et doivent être reconnues et traitées rapidement par ablation du shunt, son remplacement éventuel par une dérivation externe et un traitement par antibiotiques (106-109,111,113,119).

En ce qui concerne les complications à long terme, elles se composent essentiellement du dysfonctionnement du shunt qui est le problème le plus courant. Il peut être dû à une obstruction, une déconnection des différents cathéters ou à une défaillance de valve. Entre 20 et 40% des shunts présentent une dysfonction lors la première année (106-110,113,119). Les autres complications habituelles sont le surdrainage, limité par l'évolution constante des valves programmables, ainsi que plus rarement des complications abdominales (pour les DVP) telles que des abdomens aigus ou l'iléus (105,108,109,120,121).

Oedème cérébral et stéroïdes

Définition et physiopathologie

La barrière hémato-encéphalique (BHE) joue un rôle central dans le développement de l'œdème péritumoral. Composée de péricytes, de cellules endothéliales, d'astrocytes et d'une membrane basale, elle régule la perméabilité vasculaire et empêche l'extravasation de plasma dans l'espace interstitiel cérébral. (122–124)

L'œdème lié aux GBM est considéré comme étant vasogénique, c'est-à-dire comme une perturbation de la fonction de la BHE entraînant une augmentation de la perméabilité vasculaire et in fine à une perte de la fonction de barrière avec fuite de liquide plasmatique et de protéines dans les tissus environnants. (124–130)

Du point de vue physiopathologique, l'œdème péritumoral dans le GBM est considéré comme résultant principalement de plusieurs mécanismes : (125–129,131–134)

- une perméabilité accrue de la BHE ;
- une angiogenèse tumorale avec une expression accrue de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ;
- une expression accrue des aquaporines, et plus spécifiquement de l'aquaporine 4 ;
- l'invasion périvasculaire des gliomes.

Les cellules tumorales composant le GBM produisent généralement diverses cytokines et facteurs qui agissent sur les cellules endothéliales situées à l'intérieur ou autour de la tumeur en augmentant la perméabilité vasculaire de la BHE.

Les facteurs angiogéniques tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et les métalloprotéinases matricielles (MMP), des métabolites de l'acide arachidonique, le monoxyde d'azote (NO) et la surexpression de la cyclooxygénase-2 (COX-2) ont été identifiés comme jouant un rôle prépondérant en permettant au plasma de pénétrer dans l'espace extracellulaire et conduisant à la formation d'un œdème vasogénique. (131–136)

Les vaisseaux sanguins tumoraux, formés sous l'influence de facteurs angiogéniques (notamment du VEGF), ne possèdent pas les caractéristiques normales de la BHE observées dans les vaisseaux sains. Ils présentent une expression réduite des protéines de jonction serrée, affectant ainsi l'intégrité de l'endothélium et favorisant la formation d'œdème. De plus, il a été prouvé une surexpression des aquaporines (AQP), un groupe de protéines qui canalisent le flux de liquide plasmatique à l'intérieur et à l'extérieur des cellules. L'aquaporine 4 étant particulièrement importante pour la régulation des fluides cérébraux, sa surexpression a été observée dans les gliomes et est associée à la formation d'œdèmes vasogéniques. (126,130,137-152)

L'œdème péritumoral des gliomes favorise l'augmentation de la pression intracrânienne (PIC) et est associé au développement de symptômes neurologiques voire à un engagement cérébral. (153,154)

Déxaméthasone

La dexaméthasone est un glucocorticoïde synthétique qui a été décrit pour la première fois en 1958. (94) La dexaméthasone est connue pour sa forte puissance glucocorticoïde, ses faibles effets minéralocorticoïdes et sa longue demi-vie biologique. Les effets puissants de l'administration de dexaméthasone sur les symptômes des patients atteints de tumeurs cérébrales ont été décrits pour la première fois par Galicich et al. (95,96) Depuis lors, la dexaméthasone a été largement utilisée chez les patients atteints de tumeurs intracrâniennes. Les stéroïdes, comme la dexaméthasone, sont censés atténuer les symptômes ressentis par les patients atteints de tumeurs intracrâniennes grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires. Ces propriétés facilitent la réduction de l'œdème périfocal et améliorent potentiellement l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique.

En effet, les mécanismes d'action des stéroïdes sont multiples : (14,15,97)

- en agissant sur l'endothélium et en exerçant une influence directe sur les astrocytes entourant les vaisseaux, ce qui diminue l'œdème périfocal vasogénique ;
- en réduisant la pression intracrânienne améliorant la fonction neurologique générale.

- en améliorant symptomatiquement les patients par une réduction significative des maux de tête, des vomissements, des crises d'épilepsie ou même via l'amélioration de près de 20 points du score de performance de Karnofsky pour 43,8 % des patients atteints de gliomes de grade II-IV recevant de la dexaméthasone.

Effets secondaires et complications des stéroïdes

Les glucocorticoïdes sont une classe de médicaments à effet systémique non dénués d'effets indésirables. Leur administration à court terme est généralement considérée comme sûre, en revanche, à long terme (et à haute dose), on peut observer des complications telles qu'un syndrome de Cushing, une augmentation du risque cardiovasculaire et d'ostéoporose ainsi qu'une immunosuppression augmentant le risque d'infection. (16,17,155) Ainsi, son administration, en particulier chez les patients atteints de GBM, suscite des préoccupations croissantes. En effet, il a été rapporté une association négative entre l'administration de dexaméthasone avec la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS). (18,19,23,24)

Résumé de la première étude

*“Annexe 1 : El Rahal A, Cipriani D, Fung C, et al. **Hydrocephalus Shunting in Supratentorial Glioblastoma: Functional Outcomes and Management**. Front Oncol. 2022;12:796105. Published 2022 Feb 9. <https://doi:10.3389/fonc.2022.796105>”*

Méthode

Acquisition des données des patients

Nous avons examiné rétrospectivement tous les patients atteints de GBM traités au département de neurochirurgie du Centre Universitaire de Freiburg en Brisgau, en Allemagne de janvier 2009 à décembre 2019 en suivant la déclaration et les directives de STROBE (156,157). Sur 1800 patients atteints de GBM au total, nous avons identifié 39 patients présentant une hydrocéphalie communicante au cours du suivi. Les critères d'inclusion étaient :

- GBM confirmé histologiquement et profilage moléculaire disponible ;
- hydrocéphalie symptomatique suspectée ;
- âge de 18 ans ou plus ;
- au moins une tentative antérieure de résection complète ;
- IRM pré- et postopératoire disponibles dans les 72 heures et pour le suivi ;
- tous les cas ont été traités par une dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) ou ventriculo-atriale (DVA).

Les données cliniques ont été extraites des dossiers médicaux électroniques. Nous avons recueilli les variables cliniques suivantes :

- KPS préopératoire 6-12 semaines avant la chirurgie (shunt) et à l'admission ;
- KPS 6-12 semaines après la dérivation ;
- date du dernier suivi ;
- date du décès.

Nous avons recueilli les variables suivantes liées à la tumeur et à la chirurgie : localisation, volume de la tumeur (en cm³), ouverture ventriculaire lors de la chirurgie précédente de la tumeur et présence d'une dissémination leptoméningée.

Le consentement éclairé écrit a été obtenu pour tous les patients. L'approbation éthique a été obtenue auprès du comité d'éthique local (commission d'éthique de Freiburg-Im-Brisgau N : 21-1272). Les données démographiques et les caractéristiques cliniques sont présentées dans le tableau 1. Quatre patients présentant une hydrocéphalie obstructive ou une perte de suivi ont été exclus de l'étude.

Analyse histopathologique et moléculaire

Le diagnostic de GBM était basé sur la classification OMS 2016 des tumeurs du système nerveux central [17]. Les spécimens ont été analysés selon le protocole standard de l'institut de neuropathologie du centre de référence (27,158,159). Les mutations IDH ont été détectées par immunohistochimie (IHC). Chez les patients âgés de moins de 65 ans, un séquençage de nouvelle génération de l'IDH1 et de l'IDH-2 a été effectué pour confirmer les résultats négatifs de la coloration. Le statut de méthylation du promoteur MGMT a été réalisé par PCR spécifique de méthylation.

Présomption de présence d'hydrocéphalie

L'hydrocéphalie communicante était suspectée en cas d'élargissement ventriculaire et de symptômes cliniques associés, c'est-à-dire : céphalées, déclin cognitif, troubles de la marche ou incontinence urinaire. Ces trois derniers symptômes constituent la triade de Hakim (160). Nous avons calculé le ratio d'Evans sur la base de l'IRM ou du CT préopératoire (161). L'indice d'Evans est le rapport entre la largeur maximale des cornes frontales des ventricules latéraux et le diamètre interne maximal du crâne au même niveau. Un indice d'Evans supérieur à 0,35 indique une hydrocéphalie. Un test de soustraction de LCR par ponction lombaire était systématiquement effectué pour prédire l'amélioration clinique post-ponction. Lorsque l'hydrocéphalie était diagnostiquée, une dérivation ventriculoperitonéale ou ventriculo-atriale était mise en place avec une valve MiniNav 10 ou proGav 2.0 de Miethke® et occasionnellement d'autres types de valves (Dual Switch 5/30 ou Dual Switch 10/30 de Miethke®).

Acquisition d'imagerie IRM

L'acquisition IRM a été réalisée sur un système corps entier de 1,5 ou 3,0 Tesla. L'imagerie anatomique utilisée pour l'analyse de la résection consistait en des séquences 3D pondérées en T1 avant et après injection du produit de contraste. Les patients ont généralement passé une IRM préopératoire et postopératoire dans les 48-72h puis tous les 3 mois consécutifs. La GTR (Gross Total Resection) a été définie comme la résection de plus de 95 % de la tumeur prenant le contraste (30). La progression tumorale a été définie selon les critères RANO (162). L'accent a été mis sur les facteurs suivants : propagation leptoméningée de la tumeur, rehaussement de la paroi ventriculaire et localisation de la tumeur. La segmentation volumétrique de la tumeur a été réalisée à l'aide du logiciel Elements développé par BrainLAB®. Le volume tumoral a été mesuré en cm³.

Traitement oncologique

Les patients ont été traités selon le protocole de soins standard de Stupp et al. de 2005 (2). En résumé, les patients ont subi une résection totale de la tumeur prenant le contraste (CRET), une radiothérapie adjuvante et une chimiothérapie au témozolomide. Dans certains cas, les patients ont reçu des traitements chimiothérapeutiques alternatifs (lomustine), une thérapie antiangiogénique avec du bevacizumab (Avastin®) ou une radiothérapie seule. Les chimiothérapies peropératoires telles que des implants discoïdes de BCNU (carmustine, Gliadel ®) n'ont été administrées à aucun des 39 patients.

Critères d'évaluation de l'étude

Le critère d'évaluation principal était le résultat clinique et fonctionnel des patients bénéficiant d'une dérivation pour une hydrocéphalie communicante. À cette fin, nous avons mesuré le KPS.

Les critères d'évaluation secondaires étaient : 1) les symptômes cliniques ressentis, 2) la survie globale des patients ayant bénéficié d'une dérivation pour une hydrocéphalie communicante, et 3) la durée médiane de survie postopératoire après la pose de la dérivation.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R [version R 4.0.4] via l'interface studio version 1.4.1106. L'analyse univariée des variables nominales a été effectuée par le test exact de Fisher ou le test du chi-carré (χ^2), selon le cas. Les résultats sont présentés sous forme d'odds ratio avec des intervalles de confiance à 95 % et des valeurs p bilatérales. Les différences statistiques ont été considérées comme significatives avec une valeur $p < 0,05$. La correction de Bonferroni a été utilisée pour tenir compte de l'erreur de type I lors de la réalisation d'analyses multiples sur la même variable dépendante. L'analyse de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer les distributions de survie. La perte de suivi des patients a été décidée censurée à la date enregistrée du dernier contact ou de la dernière consultation.

Cas illustratif

Nous illustrons dans la figure 1 le cas d'une femme de 50 ans connue pour une épilepsie non structurale depuis son enfance et traitée par carbamazépine. Une IRM cérébrale est réalisée pour investigation d'hallucinations et de céphalées et révèle une tumeur prenant le contraste dans le lobe temporal gauche, compatible avec une tumeur primaire de haut grade du SNC. La première chirurgie est effectuée dans le mois avec une résection complète de la lésion prenant le contraste (CRET). L'analyse histopathologique révèle un glioblastome OMS IV, IDH wildtype, promoteur MGMT non méthylé. Une radiochimiothérapie selon le protocole de Stupp est introduite sans complication. Après huit mois, la patiente présente une récurrence tumorale pour laquelle une deuxième chirurgie avec CRET est réalisée, et le ventricule au niveau de la corne temporale est ouvert pendant la procédure. Un mois plus tard, elle manifeste de nouveaux symptômes compatibles avec une hydrocéphalie : une somnolence aiguë (GCS 12 à l'admission), des troubles de la marche, un déclin cognitif et une incontinence urinaire. L'IRM met en évidence une ventriculomégalie avec un rapport d'Evan > 1 . La ponction lombaire soustractive améliore la patiente, puis une DVP est mise en place avec une valve Miethke MiniNav 10. La patiente évolue favorablement, ses symptômes disparaissent et le score fonctionnel KPS passe de 40 à 50 après l'opération. Cette stratégie a donc permis à la patiente de maintenir sa qualité de vie et grâce au progrès de l'état fonctionnel, une chimiothérapie a pu être administrée. Malgré le traitement, la patiente est décédée trois mois plus tard.

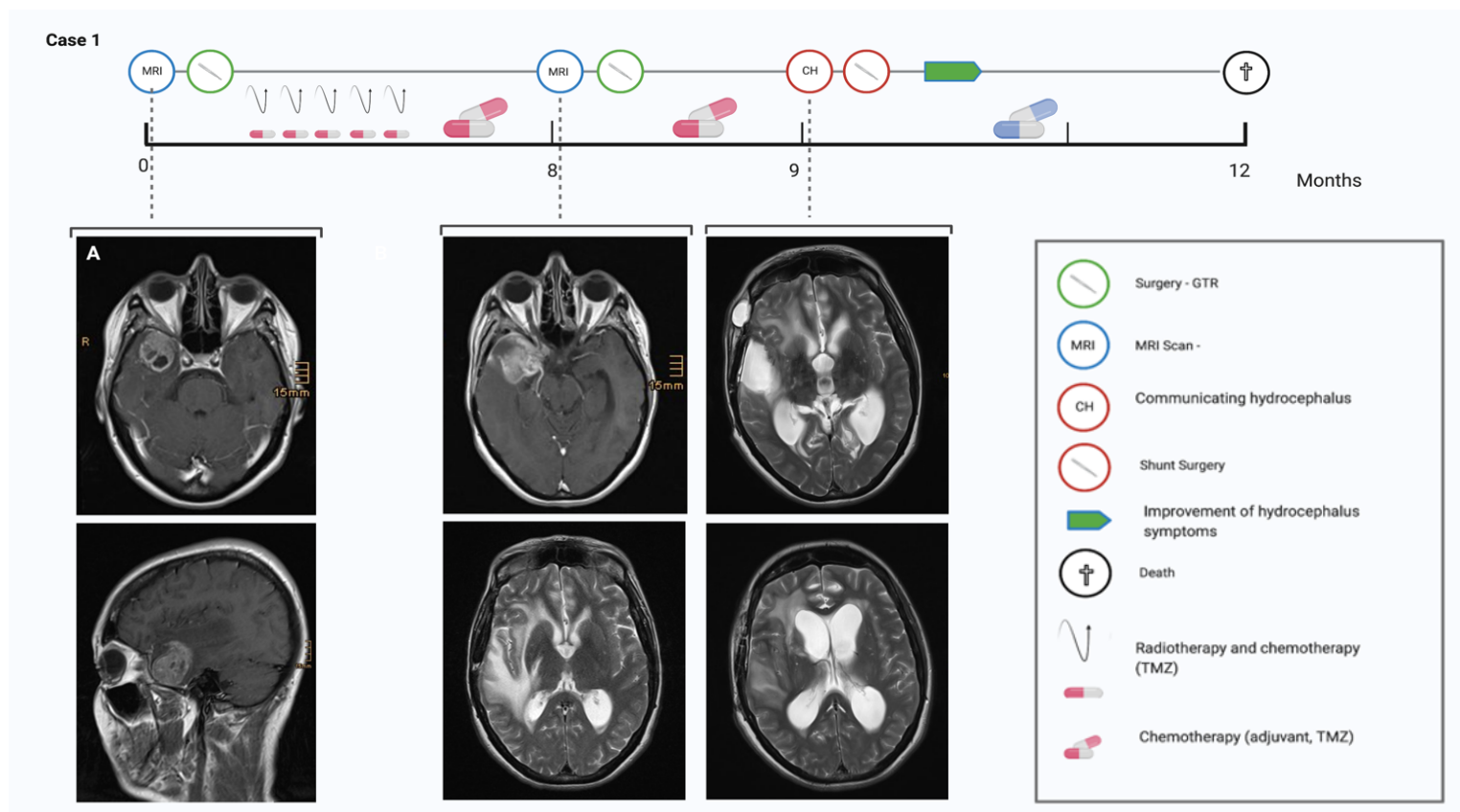


Figure 1 : Cas illustratif d'une femme de 50 ans atteinte d'un GBM temporal droit de grade IV selon l'OMS, de type IDH sauvage et dont le promoteur MGMT n'est pas méthylé. Créé avec Biorender.

Résultats

Caractéristiques des patients.

Trente-neuf patients ont été traités chirurgicalement pour un GBM supratentoriel OMS grade IV et ont bénéficié d'une dérivation pour une hydrocéphalie communicante (CH) entre 2009 et 2019. L'âge médian était de 56,1 ans (IQR 46,5 - 62,8), 66,6% étaient des hommes et 33,3% des femmes (Figure 2). Le délai moyen entre la première résection tumorale et la mise en place de la dérivation était de 187 jours (IQR 45,5 - 176,5). Parmi les 25 patients pour lesquels le statut de méthylation du MGMT a été mesuré, nous avons constaté que la méthylation était présente chez 5 patients (12,8 %) et absente chez 20 patients (51,2 %). (Tableau 1).

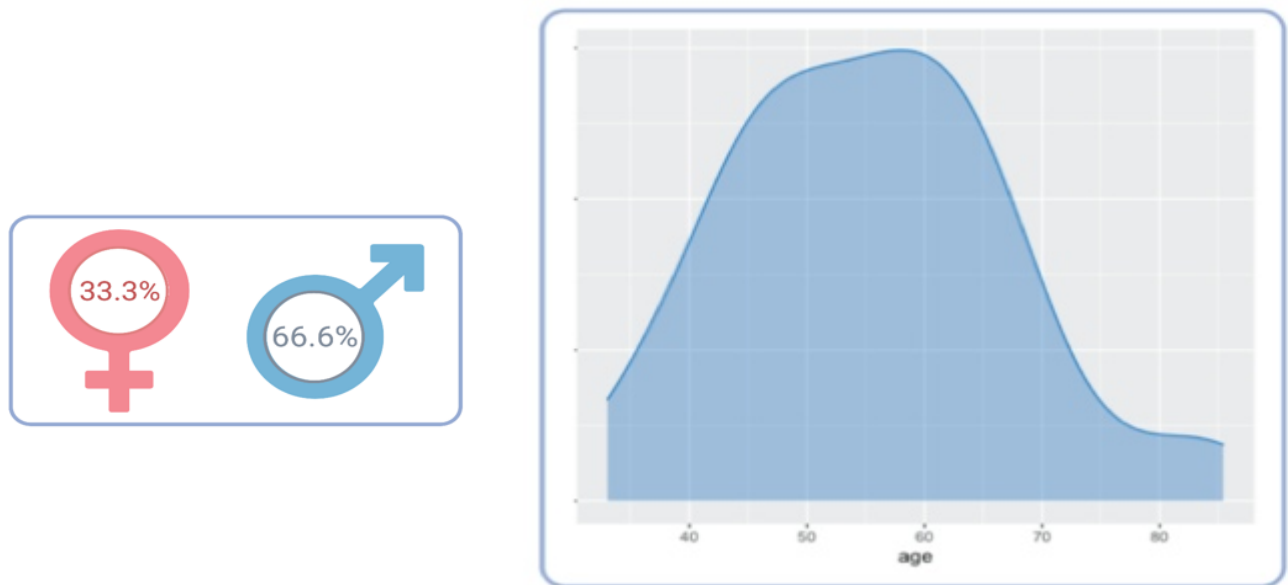


Figure 2 : *Caractéristiques démographiques des patients dans la cohorte d'hydrocéphalie liée à un GBM. Panneau gauche : répartition par sexe. Panneau de droite : répartition par âge*

Caractéristiques démographiques	N=39	%
Genre		
Femmes	13	33.3
Hommes	26	66.6
Age en année		
Médiane (IQR)	56.1 (46.5-62.8)	
GSC à l'admission		
Médiane (IQR)	14 (13-15)	
Symptômes liés à l'hydrocéphalie		
Troubles de la marche	36	92.3
Céphalées	33	84.6
Déclin cognitif	28	71.8
Incontinence urinaire	13	33.3
Déficit neurologique	12	30.7
Triade de Hakim	10	25.6
MGMT – Etat de méthylation du promoteur		
Non méthylé	20	51.3
Méthylé	5	12.8
NA	14	35.9

Tableau 1 : *Caractéristiques démographiques des patients et paramètres d'admission. Les hommes étaient majoritaires dans notre cohorte et l'âge médian était de 56,1 ans. Les troubles de la marche étaient le symptôme le plus fréquent et la triade de Hakim (trouble de la marche, incontinence urinaire et démence) était présente chez environ 25 % des patients à l'admission. IQR : intervalle interquartile, MGMT : méthylation du statut promoteur, NA : non disponible.*

Traitement

Une CRET a été tentée chez tous les patients. La plupart des patients (17/39 soit 43,5 %) a subi une seule intervention chirurgicale avant la mise en place de la dérivation ventriculaire, 14 patients ont subi deux résections (35,9 %) et 8 patients ont subi trois ou quatre résections (20,5 %). Une chimiothérapie a été administrée à 37 patients (95 %) tous ont reçu du témozolomide. En plus du témozolomide, six patients (15 %) ont été traités par bevacizumab avant le traitement par dérivation ventriculaire. Une radiothérapie a également été réalisée chez 37 patients (95%). Un patient a eu une récurrence précoce du GBM avant qu'un traitement adjuvant ne puisse être commencé. Il est intéressant de noter que 75 % des patients ont reçu un traitement oncologique après la dérivation, tel que la radiothérapie ou une chimiothérapie (le plus souvent une chimiothérapie).

Caractéristiques diagnostiques des patients atteints d'hydrocéphalie communicante

Les symptômes précédant le diagnostic clinique ou radiologique de l'hydrocéphalie étaient des troubles de la marche chez 35 patients (90 %), des céphalées chez 33 patients (85 %) et un déclin cognitif chez 28 patients (72 %). Seulement 10 (25,6%) ont présenté la triade typique de Hakim. Le GCS médian à l'admission était de 14 (IQR 13-15). Neuf (23 %) patients ont présenté une somnolence aiguë liée à l'hydrocéphalie.

Dix-huit patients (46 %) ont bénéficié d'une ponction lombaire soustractive au cours de laquelle 20 à 40 ml ont été prélevés, amenant à une amélioration transitoire des symptômes pour tous les patients. En ce qui concerne les complications post-résection, sept patients ont eu une fistule cutanée de LCR (18%), six patients ont eu une complication post-opératoire telle qu'une méningite (chez trois patients) et trois ont souffert d'une hémorragie post-opératoire (6,6%).

Caractéristiques radiologiques

La localisation anatomique tumorale était le plus souvent dans le lobe frontal dans 45 % des cas, suivie du lobe temporal dans 30,7 % des cas, du lobe occipital dans 10 % des cas et du lobe pariétal dans 5 % des cas. Dans 12,5 % des cas, une tumeur cortico-sous-corticale envahissant également les structures profondes étaient diagnostiquées (Figure 3). Trente-

deux (82%) patients ont bénéficié d'une résection totale de la lésion prenant le contraste (CRET), 4 patients ont eu une résection subtotalaire de 70-90% de la tumeur et 4 une résection partielle de moins de 50% de la tumeur.

Un indice d'Evans $> 0,35$, comme mentionné ci-dessus, était considéré comme pathologique et a été retrouvé chez 20 patients sur 39 au moment du diagnostic d'hydrocéphalie (51%) sans signification statistique en tant que facteur de risque indépendant ($p>0,05$).

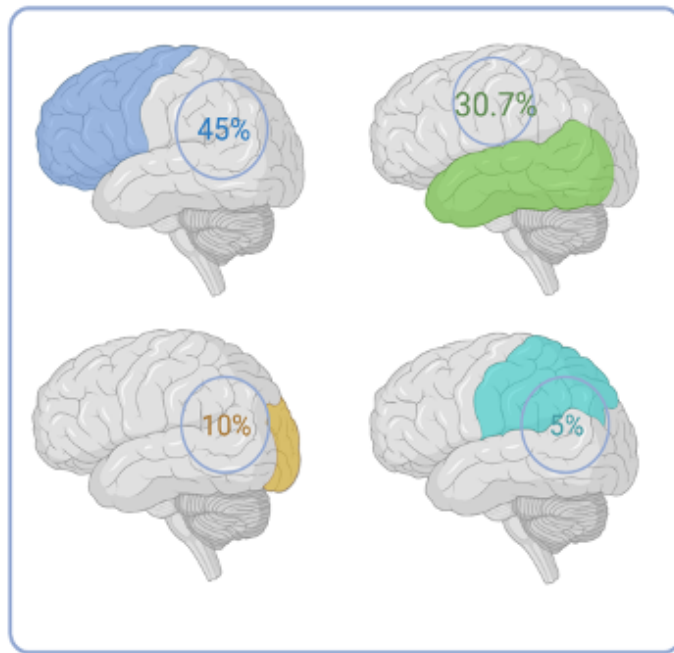


Figure 3 : Localisation tumorale retrouvant une prédominance des GBM dans le lobe frontal suivi du lobe temporal.

Traitement par la dérivation du LCR

Tous les patients ont reçu une DVP en première intention. Une valve à pression différentielle non ajustable (Miethke MiniNAV 10) a été implantée chez 25 patients (64%), une valve ajustable (Miethke proGAV) chez 9 (23%), et d'autres valves pour 5 patients (généralement Dual Switch 5/30 et Dual Switch 10/30).

Résultats de l'implantation de la dérivation ventriculaire

Dix patients (26%) ayant bénéficié d'un shunt ont dû subir une révision chirurgicale : trois patients (30%) ont présenté une complication précoce (<30 jours) et sept (70 %) une

complication tardive (tableau 2). Dans le groupe des complications précoces, deux patients ont eu une infection et un patient un dysfonctionnement précoce du shunt. Dans le groupe des complications tardives, il y a eu un cas d'infection et six cas de dysfonctionnement de la valve (drainage excessif ou insuffisant). Aucune métastase péritonéale n'a été trouvée dans l'ensemble de la cohorte.

Complications du shunt nécessitant une révision chirurgicale		
	N = 10	25.6%
Infection	3	7.7%
• Précoce < 30 jours	2	
• Tardive > 30 jours	1	
Dysfonction	7	17.9%
• Précoce < 30 jours	1	
• Tardive > 30 jours	6	

Tableau 2 : *Complications du shunt nécessitant une révision chirurgicale. Au total, 10 patients ont nécessité une révision chirurgicale, dont 3 infections et 7 dysfonctionnements du shunt.*

Facteurs de risque d'hydrocéphalie communicante chez les patients atteints de gliome.

L'ouverture du système ventriculaire était associée à l'hydrocéphalie (test du chi carré $p < 0,05$). Le nombre de craniotomies, le volume tumoral ou la localisation de la tumeur n'étaient pas liés à l'hydrocéphalie. Un rehaussement leptoméningé a été observé chez 8 patients (20,5 %) mais n'a pas été associé de manière statistiquement significative au développement d'une hydrocéphalie communicante.

Performance clinique postopératoire et survie des GBM.

Trente-sept (95 %) patients ont connu une amélioration symptomatique après la dérivation. Parmi les deux autres patients, l'un est décédé peu après la dérivation et le second a été perdu

de vue. La médiane du dernier KPS documenté au cours du suivi neuro-oncologique de routine avant la dérivation était de 50 (IQR 30-65). Immédiatement avant la dérivation, une baisse était observée, à une médiane de 40 (IQR 30-50). Enfin, le KPS médian post-opératoire (6-12 semaines) était à nouveau de 50 (IQR 40-60).

Aucune différence statistique n'a été retrouvée en comparant le KPS 6-12 semaines avant dérivation et le KPS 6-12 semaines après dérivation. Il a été observé dans la majorité des cas une détérioration aiguë avant l'indication au shunt conduisant à une baisse du KPS, ce qui peut être interprété comme une baisse de l'état général des patients (Figure 4). Ainsi, les patients présentent une baisse de leur état général avant mise en place du shunt, qu'ils retrouvent après la dérivation.

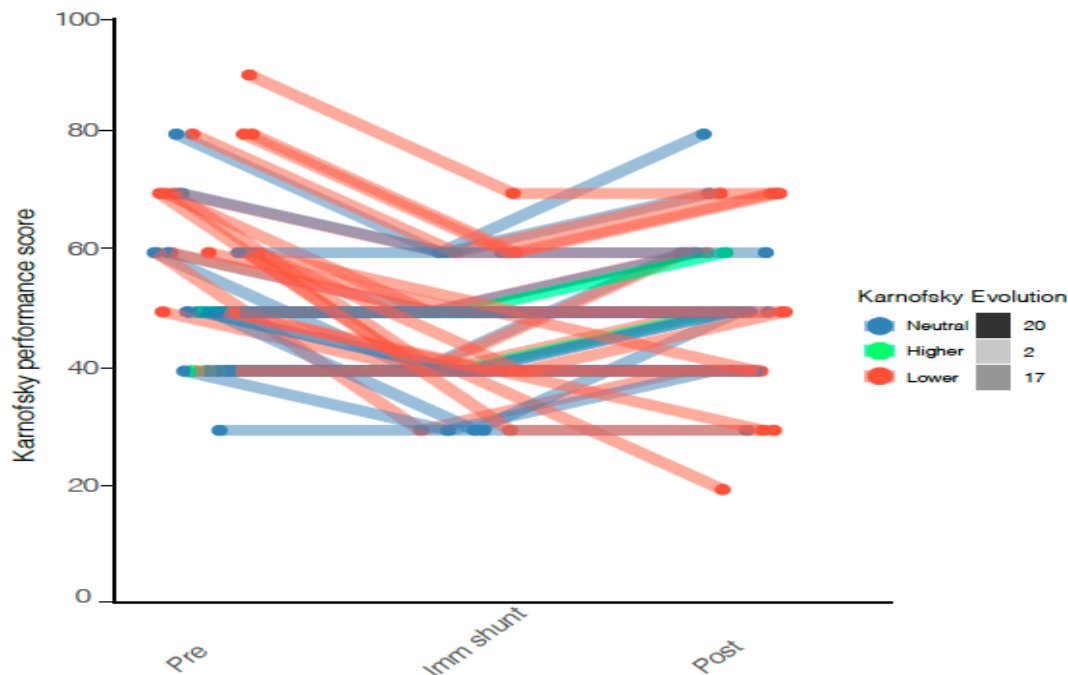


Figure 4 : Le KPS avant, immédiatement avant la dérivation et après la dérivation est représenté par un graphique en lignes montrant le KPS individuel. La progression du KPS est colorée en vert, la baisse en rouge et la stabilité en bleu. Le KPS médian avant et après l'opération est de 50, sans différence statistiquement significative. Pre : KPS lors de la dernière évaluation clinique (6-12 semaines avant shunt). IMM shunt : KPS lors de l'indication au shunt. Post : KPS post mise en place du shunt à 6-12 semaines.

En ce qui concerne l'OS et la PFS, la survie médiane des patients traités pour une hydrocéphalie après le diagnostic initial de GBM était de 385 jours (IQR 311-724) (Figure 5). La survie médiane entre la dérivation et le décès était de 130 jours (IQR 54,75-322). (Figure 6).

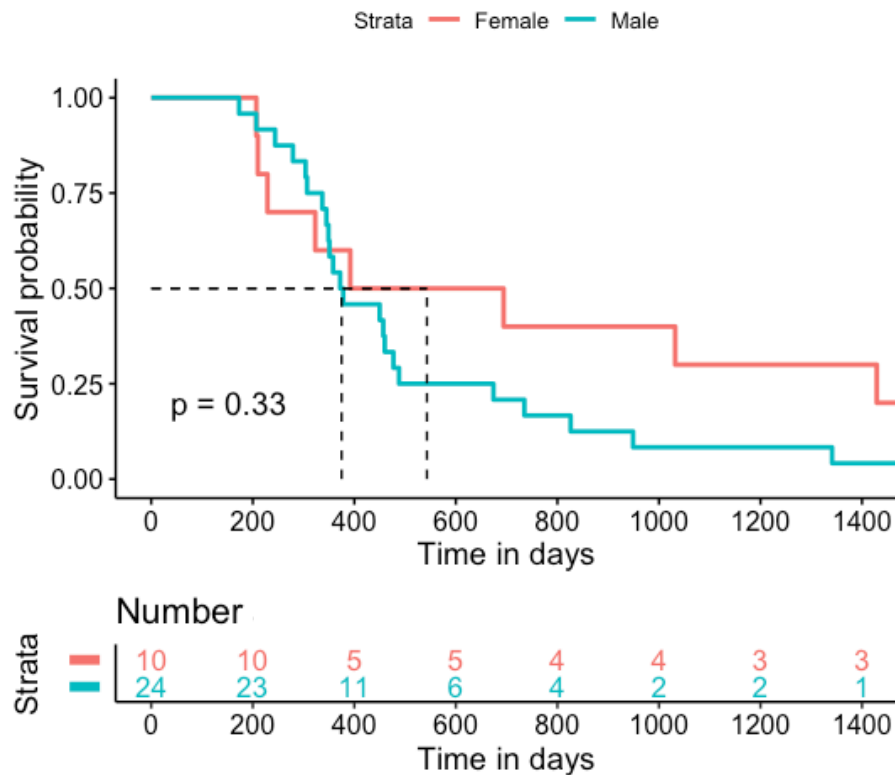


Figure 5 : Graphique de Kaplan-Meier pour la survie globale des patients atteints de GBM et traités pour une hydrocéphalie. La durée médiane de survie était de 385 jours (IQR 311-724).

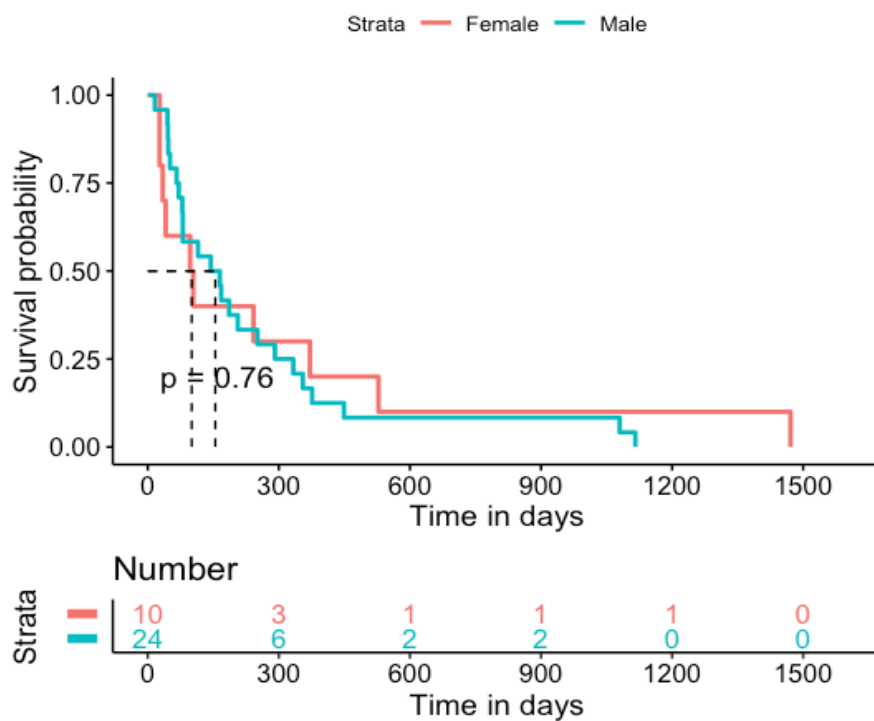


Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie post shunt. La survie médiane entre le shunt et le décès était de 130 jours (IQR 54.75-322).

Discussion

Les stratégies thérapeutiques modernes ont considérablement amélioré le pronostic global des patients atteints de glioblastome au cours des trois dernières décennies (1,3–5,7,8,82,85,163,164). Cependant, ce gain d'espérance de vie n'a pas été accompagné d'une amélioration de la qualité de vie de ces patients dans les mêmes proportions (20–22,86,87). Par conséquent, il apparaît être nécessaire de changer de paradigme et de se concentrer sur les facteurs contribuant à l'amélioration, au maintien ou au déclin de la qualité de vie afin d'aider les patients à bénéficier des nouvelles thérapies et de la prise en charge oncologique multimodale (3,79,81,82).

L'incidence de l'hydrocéphalie communicante postopératoire est estimée entre 2 et 10 %, ce que nous retrouvons dans nos résultats, avec 2,1 % (9–11,91–93,165,166). Les mécanismes responsables de l'hydrocéphalie communicante dans le contexte de la chirurgie du glioblastome ne sont pas entièrement précisés. Peu d'études ont abordé spécifiquement cette problématique qui est probablement sous-estimée en raison de sa difficulté diagnostique ou de sa symptomatique souvent confondue avec l'évolution de la maladie oncologique ou avec les effets secondaires des traitements de chimiothérapie ou de radiothérapie.

Les mécanismes généralement avancés sont la dissémination leptoméningée des cellules tumorales qui entraverait l'absorption du LCR, la précipitation protéique ou encore la fibrose des granulations arachnoïdiennes due à l'irradiation (9,165–168). Par conséquent, la prise en charge de l'hydrocéphalie reste un sujet de débat chez les patients atteints de glioblastome et la prise de décision nécessite une approche personnalisée (10,11,91,92,167,169).

Avec l'une des plus grandes séries de la littérature, nous démontrons que, bien que la dérivation ne prolonge pas la survie globale, elle contribue à améliorer les symptômes et les performances fonctionnelles des patients, ce qui permet de facto le maintien de la qualité de vie et de l'autonomie des patients (illustré par le maintien voire l'amélioration dans certains cas du KPS) et maintient leur espérance de vie qui rejoint celle de la médiane des GBM. (Figure 4).

Les patients atteints de glioblastome développent généralement un déclin cognitif dû à la progression de la tumeur, à l'atrophie cérébrale induite par la radiothérapie, à la dissémination tumorale dans le LCR, aux crises d'épilepsie ou même à l'altération de l'état général (83,86,170–173). La perturbation du drainage de LCR peut être un facteur contribuant à la détérioration clinique et le traitement par DVP ou DVA peut inverser ou stabiliser l'état général des patients, comme l'a montré notre cohorte.

L'amélioration des symptômes après la dérivation ventriculaire varie dans la littérature entre 61 % et 100 % (12,91,165,168,169,174). Avec un taux d'amélioration de 95 % après dérivation, nos résultats concordent bien avec les observations antérieures.

L'amélioration clinique se présente comme une constellation multifacettaire. En effet, celle-ci revêt déjà deux aspects concernant l'état général des patients. Tout d'abord, une baisse du KPS juste avant la dérivation, avec retour à son niveau de base après la dérivation. Deuxièmement, plus de 75 % des patients ont pu bénéficier d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie après la dérivation. Nous démontrons donc que le déclin clinique lié à l'hydrocéphalie a été inversé par la dérivation et que celle-ci a contribué à maintenir l'état général des patients. Nous pouvons également supposer que la dérivation peut prévenir une détérioration clinique supplémentaire en stoppant la progression de l'hydrocéphalie. Nous supposons en effet qu'il pourrait y avoir un seuil au-delà duquel certains symptômes ne sont pas totalement réversibles et donc que la mise en place d'une dérivation ne devrait pas être retardée.

En outre, une dégradation de l'état fonctionnel peut empêcher ou faire écarter l'indication au traitement oncologique, et par conséquent peut réduire la survie globale. D'autres études sont nécessaires pour affiner le dépistage de l'HC, et identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une dérivation. Une stratégie comportant une nouvelle approche diagnostique pourrait s'avérer utile en incluant notamment les tests d'infusion intrathécaux, ce qui pourrait permettre de détecter une hydrocéphalie précoce, préclinique ou débutante (175,176).

Notre étude a permis également de nous rassurer à propos des métastases péritonéales à la suite de la pose d'une dérivation (177–179). En effet, dans notre étude aucun patient n'a

présenté cette complication, ce qui confirme que la propagation tumorale via le shunt est une complication rare qui ne doit pas présenter un frein au traitement par shunt de l'HC dans les GBM.

Le score de performance de Karnofsky est un score bien établi, simple à utiliser et validé dans l'évaluation fonctionnelle des patients oncologiques (86,180,181). Néanmoins, des limites ont été observées quant à son adéquation à l'évaluation de la qualité de vie (86,181,182). De nouveaux scores ont été développés, comme le score de NANO, qui promet une meilleure précision dans l'estimation de la fonction neurologique et par conséquent, de l'espérance de vie, mais qui doit encore être validé pour la qualité de vie (182,183). De plus, la question de savoir si la dérivation ventriculaire influence positivement la survie globale et/ou si elle conduit à une amélioration de la qualité de vie devrait être validée par une étude prospective. En effet, nous ne disposons ni d'un groupe de contrôle ni d'un questionnaire structuré sur la qualité de vie en raison de la nature rétrospective de notre étude.

Enfin, il est de mise de considérer l'impact d'une procédure chirurgicale supplémentaire (la dérivation) pour soulager les symptômes sur l'équilibre délicat entre les complications et la survie globale du glioblastome, dans le contexte d'un traitement neuro-oncologique optimisé et multidisciplinaire. A cet égard, le taux de complications chirurgicales dans notre série était raisonnable avec dix patients nécessitant une reprise chirurgicale (25 %), dont trois patients (7,7 %) ont eu une complication précoce (<30 jours) et sept (17,9 %) une complication tardive. Il est intéressant de noter qu'aucune complication majeure n'a été rencontrée.

Ceci est en accord avec les résultats de Castro et al. où 29% de complications ont été rapportées, sans aucune complication majeure, et moindre que le taux rapporté par Roth et al. en 2008 avec un taux de complications de 50 %, dont 33 % d'infections et 12,5 % d'événements majeurs tels que le coma ou le décès (12,174). Notre taux de révision chirurgicale est comparable à celui de 18% rapporté par Giordan et al. dans une méta-analyse récente (184) .

La survie n'a pas été affectée par la révision de la dérivation ventriculaire dans notre cohorte. Par conséquent, nous concluons que le risque de complications du shunt ne doit pas être une

raison de différer la dérivation. La mise en place d'une dérivation doit être envisagée chez les patients présentant un déclin clinique subaigu ou lentement progressif sans signe radiologique de progression tumorale et présentant des symptômes et/ou signes d'hydrocéphalie. Dans la plupart des cas, la mise en place d'une dérivation a permis d'inverser la détérioration aiguë, qui s'était traduite par une chute brutale du KPS.

Points forts et limites

Bien que notre travail soit basé sur une analyse rétrospective, il fournit un éclairage sur des caractéristiques importantes pour les patients souffrant de GBM : la qualité de vie et le soutien palliatif. Par rapport à d'autres études sur l'hydrocéphalie, notre cohorte comprend uniquement des patients atteints de GBM, ce qui écarte les biais en lien avec des étiologies mixte d'hydrocéphalie. Notre cohorte est l'une des plus grandes publiées récemment, même si le nombre de patients limite encore l'analyse des facteurs de risque de l'HC dans le contexte d'un GBM.

Conclusion

Le traitement de l'hydrocéphalie dans le contexte d'un glioblastome est un défi. Il permet non seulement de sauver la vie à court terme, mais également d'améliorer les symptômes pour la plupart des patients. Il peut donc être envisagé tant dans un concept oncologique que dans un contexte palliatif pour soulager les symptômes. Par ailleurs, le bénéfice de l'amélioration symptomatique est supérieur au taux de complication et de morbidité liés à la dérivation ventriculaire. Nous concluons que la détection précoce de l'hydrocéphalie communicante pourrait préserver l'éligibilité des patients à une thérapie oncologique cruciale et également améliorer leur qualité de vie. De nouvelles stratégies sont nécessaires pour améliorer la reconnaissance précoce de l'hydrocéphalie communicante liée au glioblastome.

Résumé de la seconde étude

“Annexe 2: Scheffler, P.; Fung, C.; Momjian, S.; et al; El Rahal, A. **Dexamethasone in Patients with Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis**. *Cancers* 2024, 16, 1393. <https://doi.org/10.3390/cancers16071393> »

Méthode

Stratégie de recherche

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature et une méta-analyse conformément aux guidelines PRISMA-P (185). Dans notre méta-analyse, nous avons inclus des études rapportant l'outcome objectif de patients atteints de glioblastome prenant de la dexaméthasone, en particulier leur survie globale (OS) et leur survie sans progression (PFS). Pour la revue de littérature, nous avons utilisé les bases de données suivantes : PubMed, Web of Science, Cochrane Library et Academic Search Premier. Tous les résultats de toutes les bases de données ont été inclus jusqu'au 1er septembre 2023. Nous avons recherché toutes les publications contenant les mots-clés "dexaméthasone" et "glioblastome".

Sélection

Deux examinateurs indépendants (PS et AER) ont examiné tous les abstracts. Pour la discussion qualitative des données actuelles, nous avons présélectionné toutes les publications qui faisaient référence aux effets de la dexaméthasone sur les patients atteints de glioblastome, sur les modèles animaux de glioblastome ou sur les cellules de glioblastome. Pour la partie quantitative de l'analyse, nous avons sélectionné toutes les publications qui faisaient état de la survie globale ou sans progression dans des groupes de patients ayant reçu davantage ou plus faiblement de la dexaméthasone et celles qui fournissaient des données pouvant être utilisées pour extraire des rapports de risque (hazard ratio). Pour les études portant sur la même population de patients, l'étude la plus informative (soit la plus récente, soit celle portant sur la population la plus vaste) a été sélectionnée.

Collecte des données

Les données ont été collectées à partir d'études publiées initialement par un évaluateur (PS), puis confirmées par un second évaluateur (AER). Les données sur la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) ont été extraites de toutes les études disponibles. Les données de l'analyse multivariée ont été extraites des études qui fournissaient à la fois des analyses univariées et multivariées. Nous avons également extrait toutes les variables qui faisaient partie de l'analyse multivariée. Le biais des études individuelles a été évalué à l'aide du modèle ROBINS-I par deux examinateurs indépendants (PS et AER) (186).

Analyse des résultats

Nous avons analysé l'OS et la PFS sur la base des rapports de risque (hazard ratio) et des intervalles de confiance (IC) rapportés. La plupart des publications ont rapporté les tailles d'effet et les écarts de l'OS et de la PFS sous forme de rapports de risque avec un intervalle de confiance correspondant. Si les publications ne rapportaient que des diagrammes de Kaplan Meier, le rapport de risque et l'IC ont été calculés sur la base des données extraites à l'aide de "Engauge Digitizer" (logiciel permettant de récupérer les points de données de graphiques). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du langage de programmation R via l'interface studio et de son package "metafor".

Un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour calculer la taille d'effet moyenne à travers les études. Des méta-analyses séparées ont été réalisées pour toutes les études rapportant la survie globale (OS), la survie sans progression (PFS) et la survie globale ajustée pour l'état clinique (en appariant les groupes ou en considérant le score de performance de Karnofsky ou le statut de performance ECOG dans leur analyse multivariable), respectivement. Le biais de publication a été évalué à l'aide de graphiques en entonnoir (funnel plot). Les graphiques ont été créés en utilisant la fonction entonnoir du paquet "metafor" de R. La certitude a été évaluée selon les critères du groupe de travail GRADE (187).

Résultats

Sélection des études et risque de biais

Notre recherche bibliographique a initialement permis de recenser 331 études quantifiant la survie globale et la survie sans progression. Après sélection de tous les abstracts, 154 études ont été retenues pour un examen complet. Après exclusion des études inéligibles, 22 études ont été identifiées pour l'examen quantitatif. La figure 7 permet une représentation graphique du processus de sélection suivant les guidelines PRISMA-P pour les meta-analyses et revue de littérature (185). Les études sélectionnées pour l'analyse quantitative sont listées dans l'annexe 2 sous tableau 1. Il est important de relever que toutes les études étaient des analyses rétrospectives, ce qui a induit un risque de biais jugé modéré ou sérieux pour toutes les études incluses. Environ la moitié de ces études seulement ajustait la performance clinique via des analyses multivariées ou d'appariements, bien que l'état clinique soit considéré comme un facteur de confusion important pour la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS). Afin d'évaluer le risque de biais systématiques, un diagramme en entonnoir (funnel plot) a été réalisé et aucun biais systématique n'a pu être perçu visuellement (voir l'annexe 2, Figure 5).

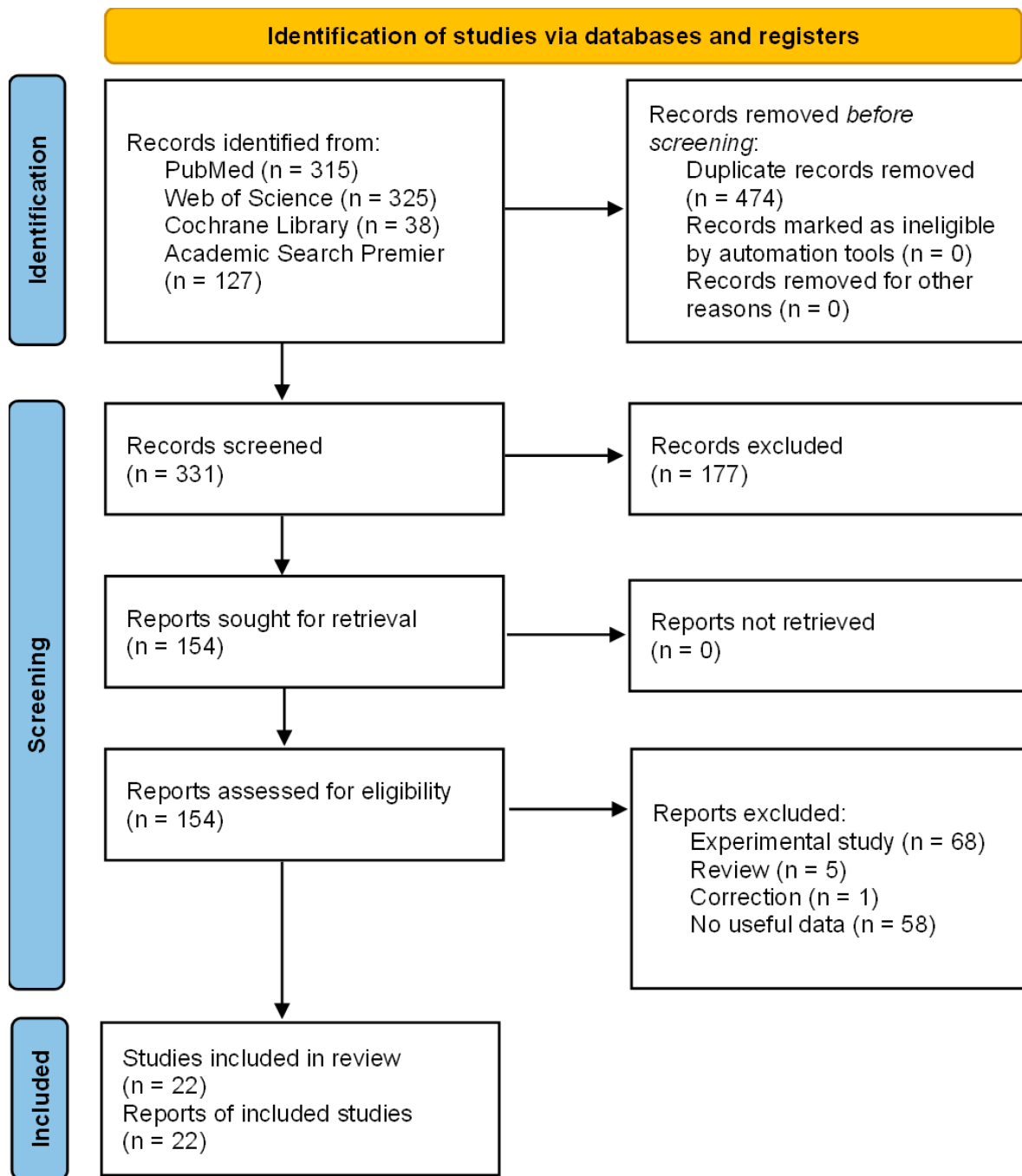


Figure 7 : PRISMA-P Flowchart détaillant le processus de sélection des études. Sur les 331 études quantifiant l'OS et la PFS, 154 ont été retenues pour un examen complet. Après exclusion des études inéligibles, 22 études ont été retenues pour l'examen quantitatif.

Résultats des études individuelles

Les rapports de risque et les intervalles de confiance pour toutes les études sont présentés dans les figures 8 et 9. Toutes les études ont rapporté soit l'absence d'effet soit un effet significativement négatif de la prise de dexaméthasone sur l'OS et la PFS. Aucune étude n'a montré un effet positif de la prise de dexaméthasone sur l'OS ou la PFS.

Il est intéressant de noter que Mistry et al. ont également rapporté que des doses élevées de dexaméthasone avaient un effet plus néfaste que des doses moyennes ou faibles. (188)

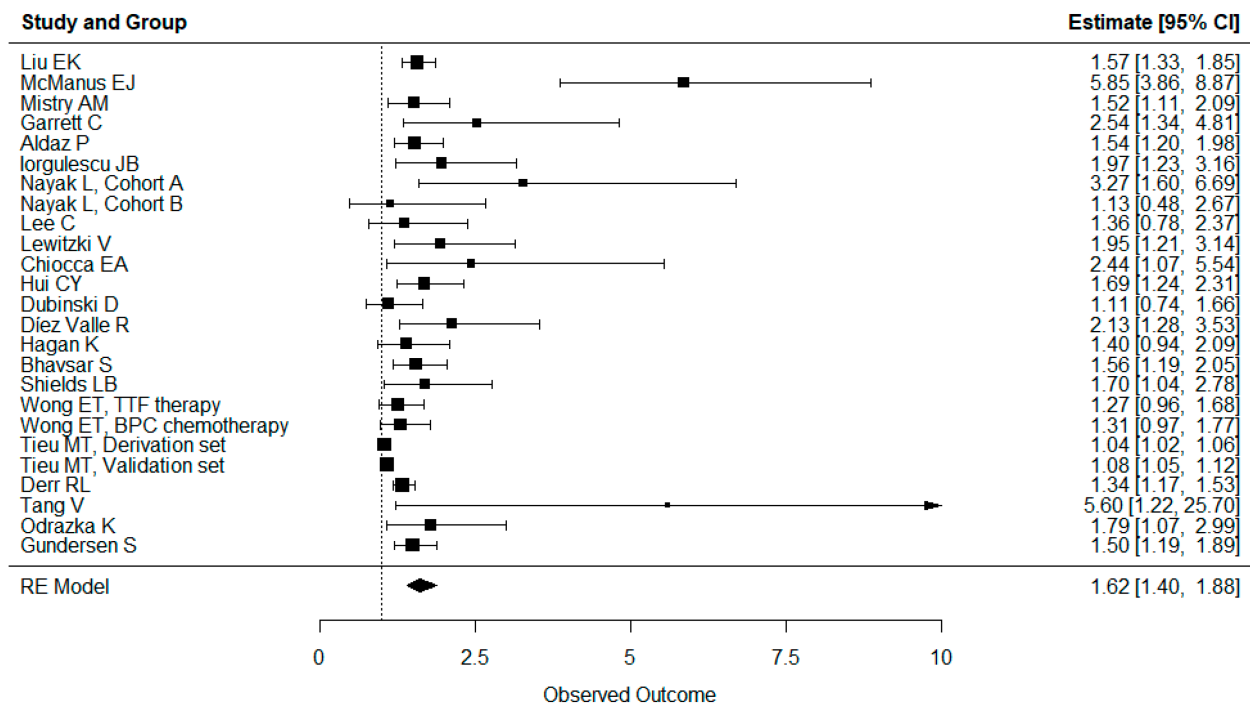


Figure 8 : Forest plot présentant toutes les études rapportant la survie globale. L'administration de dexaméthasone a eu un impact négatif significatif sur l'OS (rapport de risque 1,62, intervalle de confiance 1,40-1,88). Aucune étude n'a montré un effet positif de la prise de dexaméthasone sur l'OS et la PFS.

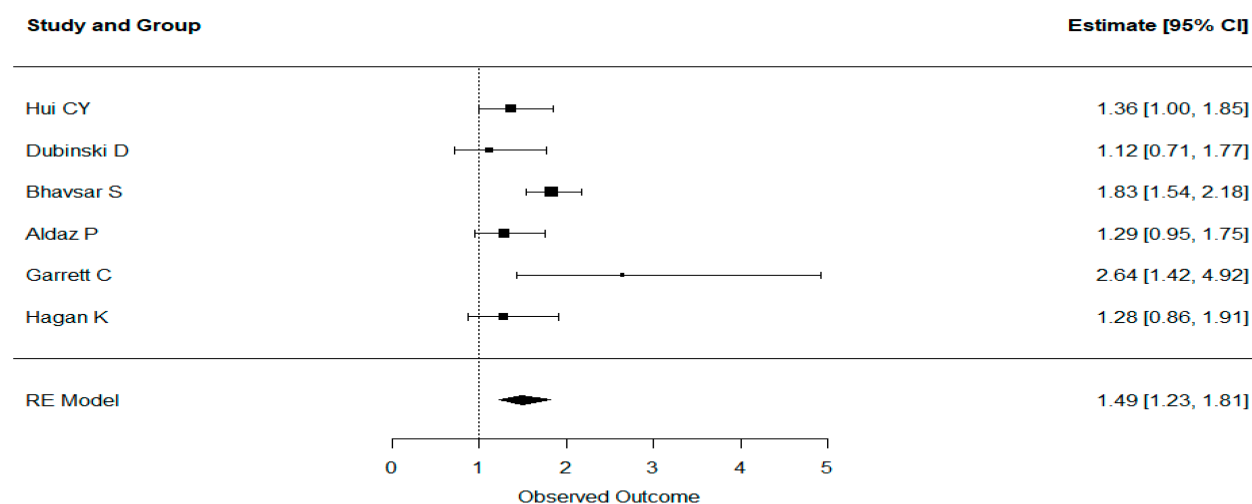


Figure 9 : Forest plot présentant toutes les études rapportant la survie sans progression. L'administration de dexaméthasone a été corrélée à une plus mauvaise PFS (rapport de risque 1,49, CI 1,23-1,81) chez les patients atteints de glioblastome.

Ajustement à l'état clinique et synthèse

Comme représenté dans la figure 8 et 9, l'administration de dexaméthasone a eu un impact négatif significatif sur l'OS et la PFS chez les patients atteints de GBM. De plus, la survie globale est restée significativement plus mauvaise, même lorsque les études ont ajusté l'état clinique. Nous avons également effectué une analyse globale de la survie, en incluant uniquement les études prenant en compte le score de performance de Karnofsky ou l'ECOG par le biais d'une analyse d'appariement ou d'une analyse multivariable. Les résultats sont présentés dans la figure 10. Même en tenant compte de la performance clinique, la prise de dexaméthasone a eu un impact négatif sur la survie globale (HR 1,52, CI 1,38-1,67).

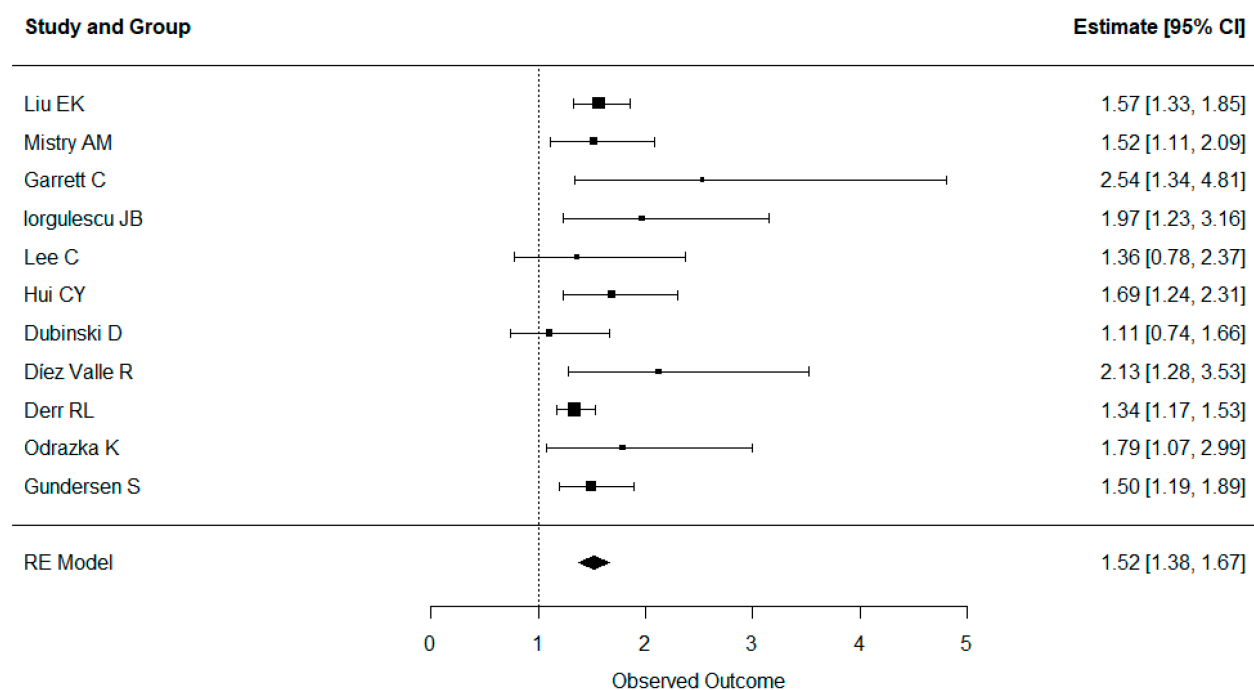


Figure 10 : Forest plot présentant toutes les études rapportant une survie globale corrigée en fonction de l'état clinique, déterminé par le score de performance de Karnofsky ou l'ECOG indiquant un impact négatif sur la survie globale (rapport de risque de 1.52, IC 1.38-1.67).

Discussion

La littérature a démontré le fait que la dexaméthasone réduit l'œdème péri-tumoral chez les patients atteints de glioblastome et diminue significativement les symptômes chez ces patients (14,15,95). Malgré l'utilisation répandue de la dexaméthasone chez les patients atteints de glioblastome, nous observons dans notre étude une association négative entre dexaméthasone et survie globale ou survie sans progression.

Nous voyons plusieurs explications à ces résultats. Tout d'abord, les glucocorticoïdes peuvent interférer avec les traitements immunomodulateurs (189,190), ainsi qu'avec la radiothérapie et la chimiothérapie en réduisant leur effet (19,191–194). De plus, la dexaméthasone et les autres glucocorticoïdes sont immunosuppresseurs, ce qui peut entraîner une augmentation des complications infectieuses (17,195).

Bien que les mécanismes exacts restent à élucider, une autre explication possible est l'effet Warburg, qui suggère que les tumeurs répondent à leurs besoins énergétiques principalement par la glycolyse anaérobie (196). Ainsi, in vitro, contrairement aux astrocytes humains, il a été démontré que les cellules de glioblastome subissaient une apoptose en cas de retrait du glucose (197). L'hyperglycémie a été identifiée comme un facteur de risque indépendant pour la survie globale et sans progression chez les patients atteints de glioblastome (23,198). Comme les glucocorticoïdes entraînent également une tolérance au glucose réduite, voire une hyperglycémie, ils pourraient avoir un effet direct sur l'OS et la PFS. D'autres effets néfastes de l'hyperglycémie, tels qu'une augmentation du risque d'infection, peuvent également contribuer à son impact négatif sur la survie (199).

Des études précliniques ont investigué les mécanismes possibles par lesquels la dexaméthasone pourrait réduire la survie chez les patients atteints de glioblastome. Les modèles expérimentaux ont montré que la dexaméthasone augmente l'invasivité, la prolifération tumorale et l'angiogenèse (200). De plus, la dexaméthasone réduit l'apoptose médiée par le témozolomide dans les cellules de GBM, possiblement par la régulation positive de la O6-méthylguanine-DNA méthyltransférase (MGMT), ce qui résulte en une résistance accrue au témozolomide (201–205). Néanmoins, certaines études précliniques ont trouvé que la dexaméthasone peut également réduire l'invasivité des GBM à travers divers mécanismes (206–210).

Bien que les preuves soient encore limitées, les études indiquent que la dose globale de dexaméthasone administrée importe. Mistry et al. ont montré que plus la dose de dexaméthasone reçue est élevée, moins bonne est la survie, avec un rapport de risque continuellement croissant à des doses cumulatives entre 30 et 512 mg dans les trois premières semaines postopératoires après la résection du glioblastome. Les patients avec une dose postopératoire cumulative inférieure à 75 mg avaient une survie médiane de 441 jours, tandis que ceux qui recevaient plus de 300 mg avaient une survie médiane de 183 jours (188). Cet effet dépendant de la dose peut également expliquer les anomalies observées dans les graphiques en entonnoir de notre méta-analyse. Les études incluses utilisent divers seuils entre les groupes pour les dosages élevés et faibles de dexaméthasone, résultant en une

variété de rapports de risque même dans les études avec une grande population de patients. Nous avons cherché à tenir compte de cela en utilisant un modèle à effets aléatoires pour notre analyse. Notre modèle tient compte des grandes variations de dosage de dexaméthasone qui sont utilisés dans la pratique clinique quotidienne. Par conséquent, le rapport de risque agrégé est plus incertain mais soutient la conclusion selon laquelle l'administration de dexaméthasone pourrait réduire la survie.

Nos résultats peuvent également être influencés par plusieurs types de biais. L'effet négatif de la dexaméthasone que nous montrons pourrait être exacerbé par un biais de publication. Bien que l'analyse du graphique en entonnoir ne montre pas d'asymétrie significative, son interprétation est réduite en raison des différences significatives entre les protocoles des études individuelles.

Notre analyse peut également être affectée par des facteurs confondants. Une possibilité pour l'effet néfaste de la dexaméthasone qui ressort est que les patients dont l'état clinique est moins bon et dont la maladie est plus avancée et dont les résultats sont moins bons recevront des doses plus élevées de dexaméthasone. Notre analyse combinée de ces études a toutefois retrouvé que la dexaméthasone a toujours un impact négatif sur l'OS, et la PFS indépendamment des symptômes du patient.

Idéalement, un essai prospectif randomisé pourrait déterminer l'effet de la dexaméthasone sur la survie des patients atteints de glioblastome. Une telle étude a déjà été lancée et devrait être achevée d'ici 2026 dans le cadre du projet "Restrictive Use of Dexamethasone in Glioblastoma (RESDEX)".

Compte tenu de l'association potentiellement néfaste de l'utilisation de la dexaméthasone sur la survie, il convient de considérer soigneusement l'administration de la dexaméthasone aux patients atteints de glioblastome. Le seul bénéfice prouvé de la dexaméthasone étant la réduction des symptômes, nous pensons que la dexaméthasone ne doit pas être administrée à des patients asymptomatiques ou avec un schéma thérapeutique restrictif, c'est-à-dire le moins dosé et le plus court possible. Des traitements spécifiques alternatifs pour les symptômes peuvent être aussi efficaces sans affecter la survie. Les maux de tête et les

nausées peuvent être traités par des analgésiques et des antiémétiques. Plusieurs médicaments non stéroïdiens et combinaisons de médicaments sont également à l'étude en tant que possibles agents réduisant l'œdème et évitant les glucocorticoïdes, tels que le bevacizumab et une combinaison de spironolactone, d'ecallantide et de clotrimazole (211,212). Cependant, il faut tenir compte du fait que l'utilisation de médicaments tels que le bévacizumab est limitée en raison des complications potentielles liées à la cicatrisation des plaies. Plus précisément, son administration doit être interrompue au moins 28 jours avant et après l'opération, ce qui peut limiter son utilisation chez les patients (213,214). En ce qui concerne la période postopératoire, les coûts actuellement élevés associés au bevacizumab peuvent en réduire l'utilisation en routine pour la prise en charge des patients symptomatiques.

Limites de l'étude

En tant que méta-analyse, notre étude est limitée par la qualité des études sous-jacentes. En effet, toutes les études incluses étaient rétrospectives. Par conséquent, il existait un risque important de biais de sélection, de facteurs confondants et d'autres sources de biais susceptibles d'affecter la validité des résultats. En outre, les études incluses dans l'analyse présentaient une grande hétérogénéité dans les méthodes utilisées pour mesurer l'exposition à la dexaméthasone et dans les seuils utilisés pour définir les doses élevées et faibles de dexaméthasone, ce qui réduit l'interprétabilité de nos résultats et les tailles d'effet dans notre analyse. Malgré ces limites, jusqu'à la publication d'essais prospectifs, une revue systématique de ces publications représente la meilleure qualité de preuve actuellement disponible concernant l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients atteints de GBM.

Conclusions

Compte tenu de l'association potentiellement néfaste de l'utilisation de la dexaméthasone sur la survie globale, son administration aux patients atteints de glioblastome doit être envisagée avec précaution. Comme le seul bénéfice prouvé de la dexaméthasone est la réduction des symptômes, nous pensons que la dexaméthasone ne devrait pas être administrée à des patients asymptomatiques ou au moins avec un schéma restrictif.

Synthèse globale

Nos deux études ont révélé que la gestion des glioblastomes (GBM) nécessite un équilibre délicat pour maintenir la qualité de vie des patients. L'évolution de la maladie est souvent marquée par des événements imprévisibles tels que l'hydrocéphalie communicante et l'œdème cérébral.

L'utilisation de la dexaméthasone pour gérer l'œdème périfocal a montré une réduction significative des symptômes. Cependant, une utilisation prolongée de la dexaméthasone est associée à des effets secondaires indésirables et à une diminution de la survie globale et de la survie sans progression. La dexaméthasone ne devrait être administrée qu'aux patients symptomatiques, selon un schéma restrictif.

L'hydrocéphalie communicante, souvent observée chez les patients atteints de GBM, complique le tableau clinique et nécessite une gestion par des dérivations ventriculaires internes. Une détection précoce et une prise en charge appropriée peuvent maintenir l'éligibilité des patients à des thérapies oncologiques cruciales et améliorer leur qualité de vie. Le recours aux shunts permet de soulager les patients, avec un bénéfice clinique supérieur au taux de morbidité lié à la chirurgie de dérivation.

Nos études soulignent l'importance cruciale de personnaliser les traitements des patients atteints de GBM, en minimisant les doses de dexaméthasone et en sélectionnant soigneusement les patients pour une éventuelle chirurgie de dérivation. Notre travail remet en question certains dogmes de traitements et de croyances. En réalité, nos résultats montrent que l'utilisation de la dexaméthasone peut avoir des effets négatifs sur la survie à long terme, tandis que les shunts peuvent améliorer significativement la qualité de vie des patients, confirmant ainsi leur utilité dans le traitement du glioblastome. Les futurs axes de recherches devraient se concentrer sur des protocoles de traitement personnalisés pour améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

Bibliographie

1. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol.* 2020;22(Supplement_1):IV1–96.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(10).
3. Weller M, Stupp R, Hegi M, Wick W. Individualized targeted therapy for glioblastoma: Fact or fiction? Vol. 18, *Cancer Journal.* 2012.
4. Ho VKY, Reijneveld JC, Enting RH, Bienfait HP, Robe P, Baumert BG, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas. *Eur J Cancer.* 2014;50(13).
5. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol.* 2013;15(SUPPL.2).
6. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015;17.
7. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: *Glioblastoma.* 2017. p. 143–53.
8. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. Vol. 2, *Nature Clinical Practice Neurology.* 2006.
9. Montano N, D'Alessandris QG, Bianchi F, Lauretti L, Doglietto F, Fernandez E, et al. Communicating hydrocephalus following surgery and adjuvant radiochemotherapy for glioblastoma: Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;
10. Marquardt G, Setzer M, Lang J, Seifert V. Delayed hydrocephalus after resection of supratentorial malignant gliomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144(3):227–31.
11. Inamasu J, Nakamura Y, Saito R, Kuroshima Y, Mayanagi K, Orii M, et al. Postoperative communicating hydrocephalus in patients with supratentorial malignant glioma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2003;106(1):9–15.
12. Roth J, Constantini S, Blumenthal DT, Ram Z. The value of ventriculo-peritoneal shunting in patients with glioblastoma multiforme and ventriculomegaly. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(1):41–6.
13. Xie Q, Mittal S, Berens ME. Targeting adaptive glioblastoma: An overview of proliferation and invasion. Vol. 16, *Neuro-Oncology.* 2014.
14. Palombi L, Marchetti P, Salvati M, Osti MF, Frati L, Frati A. Interventions to reduce neurological symptoms in patients with GBM receiving radiotherapy: From theory to clinical practice. *Anticancer Res.* 2018;38(4).
15. Villani V, Pace A, Vidiri A, Tanzilli A, Sperati F, Terrenato I, et al. Phase II study of weekly carboplatin in pretreated adult malignant gliomas. *J Neurooncol.* 2019;144(1).
16. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Vol. 386, *The Lancet.* 2015.
17. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. Vol. 42, *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2016.
18. Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, Hosni-Ahmed A, Pattwell SS, Donnola S, et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain.* 2016;139(5).

19. Shields LBE, Shelton BJ, Shearer AJ, Chen L, Sun DA, Parsons S, et al. Dexamethasone administration during definitive radiation and temozolomide renders a poor prognosis in a retrospective analysis of newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiation Oncology*. 2015;10(1).
20. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001;95(2).
21. Chaichana KL, Halthore AN, Parker SL, Olivi A, Weingart JD, Brem H, et al. Factors involved in maintaining prolonged functional independence following supratentorial glioblastoma resection: Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(3).
22. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, Raza SM, Pascual-Gallego M, Ibrahim A, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014;16(1):113–22.
23. Tieu MT, Lovblom LE, McNamara MG, Mason W, Laperriere N, Millar BA, et al. Impact of glycemia on survival of glioblastoma patients treated with radiation and temozolomide. *J Neurooncol*. 2015;124(1).
24. Zhou L, Shen Y, Huang T, Sun Y, Alolga RN, Zhang G, et al. The Prognostic Effect of Dexamethasone on Patients With Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 12, *Frontiers in Pharmacology*. 2021.
25. Bailey P CH. A classification of the tumours of the glioma group on a histogenetic basis, with a correlated study of prognosis. By Percival Bailey and Harvey Cushing. Medium 8vo. Pp. 175, with 108 illustrations. 1926. Philadelphia, London, and Montreal: J. B. Lippincott. *British Journal of Surgery*. 1926;14(55):554–5.
26. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231–51.
27. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Vol. 131, *Acta Neuropathologica*. 2016. p. 803–20.
28. Kotrotsou A, Elakkad A, Sun J, Thomas GA, Yang D, Abrol S, et al. Multi-center study finds postoperative residual non-enhancing component of glioblastoma as a new determinant of patient outcome. *J Neurooncol*. 2018;139(1):125–33.
29. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma a systematic review and meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1460–9.
30. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas: Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;115(1):3–8.
31. Glenn CA, Baker CM, Conner AK, Burks JD, Bonney PA, Briggs RG, et al. An Examination of the Role of Supramaximal Resection of Temporal Lobe Glioblastoma Multiforme. *World Neurosurg*. 2018;114:e747–55.
32. Wang LM, Banu MA, Canoll P, Bruce JN. Rationale and Clinical Implications of Fluorescein-Guided Supramarginal Resection in Newly Diagnosed High-Grade Glioma. Vol. 11, *Frontiers in Oncology*. 2021.
33. Omay SB, Barnett GH. Surgical navigation for meningioma surgery. Vol. 99, *Journal of Neuro-Oncology*. 2010. p. 357–64.

34. Cabrilo I, Schaller K, Bijlenga P. Augmented reality-assisted bypass surgery: Embracing minimal invasiveness. Vol. 83, *World Neurosurgery*. 2015.
35. Willems PWA, Taphoorn MJB, Burger H, Van Der Sprenkel JWB, Tulleken CAF. Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumors: A randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 2006;104(3):360–8.
36. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jul 10;30(20):2559–65.
37. Raabe A, Beck J, Schucht P, Seidel K. Continuous dynamic mapping of the corticospinal tract during surgery of motor eloquent brain tumors: evaluation of a new method. *J Neurosurg*. 2014 May;120(5):1015–24.
38. Seidel K, Schucht P, Beck J, Raabe A. Continuous Dynamic Mapping to Identify the Corticospinal Tract in Motor Eloquent Brain Tumors: An Update. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2020 Mar 14;81(02):105–10.
39. Raabe A, Beck J, Schucht P, Seidel K. 149 Continuous Dynamic Mapping of the Corticospinal Tract During Surgery of Motor Eloquent Brain Tumors. *Neurosurgery*. 2013;60(Supplement 1).
40. Schucht P, Seidel K, Beck J, Murek M, Jilch A, Wiest R, et al. Intraoperative monopolar mapping during 5-ALA-guided resections of glioblastomas adjacent to motor eloquent areas: evaluation of resection rates and neurological outcome. *Neurosurg Focus*. 2014 Dec;37(6):E16.
41. Seidel K, Szelényi A, Bello L. Intraoperative mapping and monitoring during brain tumor surgeries. In 2022. p. 133–49.
42. Seidel K, Schucht P, Beck J, Raabe A. Continuous Dynamic Mapping to Identify the Corticospinal Tract in Motor Eloquent Brain Tumors: An Update. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2020;81(2).
43. Schucht P, Seidel K, Jilch A, Beck J, Raabe A. A review of monopolar motor mapping and a comprehensive guide to continuous dynamic motor mapping for resection of motor eloquent brain tumors. *Neurochirurgie*. 2017;63(3).
44. Raabe A, Beck J, Schucht P, Seidel K. Continuous dynamic mapping of the corticospinal tract during surgery of motor eloquent brain tumors: Evaluation of a new method: Clinical article. *J Neurosurg*. 2014;120(5).
45. Seidel Kathleen, Beck Jürgen, Stieglitz Lennart, Schucht Philippe, Raabe Andreas. The warning-sign hierarchy between quantitative subcortical motor mapping and continuous motor evoked potential monitoring during resection of supratentorial brain tumors. *J Neurosurg*. 2013 Feb;118:287–96.
46. Duffau H. Mapping the connectome in awake surgery for gliomas: An update. Vol. 61, *Journal of Neurosurgical Sciences*. 2017.
47. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional Outcome after Language Mapping for Glioma Resection. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(1).
48. Duffau H. Stimulation mapping of white matter tracts to study brain functional connectivity. *Nat Rev Neurol*. 2015 May 7;11(5):255–65.
49. Duffau H. Mapping the connectome in awake surgery for gliomas: an update. *J Neurosurg Sci*. 2017 Sep;61(6).
50. Duffau H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Jan 3;158(1):51–8.

51. Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol.* 2014 Aug 2;
52. Duffau H. Repeated Awake Surgical Resection(s) for Recurrent Diffuse Low-Grade Gliomas: Why, When, and How to Reoperate? *Front Oncol.* 2022 Jul 5;12.
53. Mandonnet E, Sarubbo S, Duffau H. Proposal of an optimized strategy for intraoperative testing of speech and language during awake mapping. *Neurosurg Rev.* 2017 Jan 19;40(1):29–35.
54. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006 May;7(5):392–401.
55. Prada F, Del Bene M, Mattei L, Casali C, Filippini A, Legnani F, et al. Fusion imaging for intra-operative ultrasound-based navigation in neurosurgery. *J Ultrasound.* 2014;17(3).
56. Morin F, Courtecuisse H, Reinertsen I, Le Lann F, Palombi O, Payan Y, et al. Brain-shift compensation using intraoperative ultrasound and constraint-based biomechanical simulation. *Med Image Anal.* 2017;40.
57. Moiraghi A, Prada F, Delaidelli A, Guatta R, May A, Bartoli A, et al. Navigated Intraoperative 2-Dimensional Ultrasound in High-Grade Glioma Surgery: Impact on Extent of Resection and Patient Outcome. *Operative Neurosurgery.* 2020;18(4).
58. Neidert MC, Hostettler IC, Burkhardt JK, Mohme M, Held U, Kofmehl R, et al. The influence of intraoperative resection control modalities on survival following gross total resection of glioblastoma. *Neurosurg Rev.* 2016;39(3).
59. Wirtz CR, Bonsanto MM, Knauth M, Tronnier VM, Albert FK, Staubert A, et al. Intraoperative Magnetic Resonance Imaging to Update Interactive Navigation in Neurosurgery: Method and Preliminary Experience. *Computer Aided Surgery.* 1997 Jan 6;2(3–4):172–9.
60. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011 Oct;12(11):997–1003.
61. Shah AS, Sylvester PT, Yahanda AT, Vellimana AK, Dunn GP, Evans J, et al. Intraoperative MRI for newly diagnosed supratentorial glioblastoma: a multicenter-registry comparative study to conventional surgery. *J Neurosurg.* 2020 Oct;1–10.
62. Shah AS, Sylvester PT, Yahanda AT, Vellimana AK, Dunn GP, Evans J, et al. Intraoperative MRI for newly diagnosed supratentorial glioblastoma: a multicenter-registry comparative study to conventional surgery. *J Neurosurg.* 2020 Oct;1–10.
63. Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro Oncol.* 2011 Dec 1;13(12):1339–48.
64. Abraham P, Sarkar R, Brandel MG, Wali AR, Rennert RC, Lopez Ramos C, et al. Cost-effectiveness of Intraoperative MRI for Treatment of High-Grade Gliomas. *Radiology.* 2019 Jun;291(3):689–97.
65. Eljamel MS, Mahboob SO. The effectiveness and cost-effectiveness of intraoperative imaging in high-grade glioma resection; a comparative review of intraoperative ALA, fluorescein, ultrasound and MRI. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016 Dec;16:35–43.

66. Roder C, Stummer W, Coburger J, Scherer M, Haas P, von der Brelie C, et al. Intraoperative MRI-Guided Resection Is Not Superior to 5-Aminolevulinic Acid Guidance in Newly Diagnosed Glioblastoma: A Prospective Controlled Multicenter Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Jun 19;
67. Freudiger CW, Min W, Saar BG, Lu S, Holtom GR, He C, et al. Label-Free Biomedical Imaging with High Sensitivity by Stimulated Raman Scattering Microscopy. *Science* (1979). 2008 Dec 19;322(5909):1857–61.
68. Orringer DA, Pandian B, Niknafs YS, Hollon TC, Boyle J, Lewis S, et al. Rapid intraoperative histology of unprocessed surgical specimens via fibre-laser-based stimulated Raman scattering microscopy. *Nat Biomed Eng*. 2017 Feb 6;1(2):0027.
69. Hollon TC, Pandian B, Adapa AR, Urias E, Save A V., Khalsa SSS, et al. Near real-time intraoperative brain tumor diagnosis using stimulated Raman histology and deep neural networks. *Nat Med*. 2020 Jan 6;26(1):52–8.
70. Neidert N, Straehle J, Erny D, Sacalean V, El Rahal A, Steybe D, et al. Stimulated Raman histology in the neurosurgical workflow of a major European neurosurgical center — part A. *Neurosurg Rev*. 2022 Apr 16;45(2):1731–9.
71. Straehle J, Erny D, Neidert N, Heiland DH, El Rahal A, Sacalean V, et al. Neuropathological interpretation of stimulated Raman histology images of brain and spine tumors: part B. *Neurosurg Rev*. 2022 Apr 10;45(2):1721–9.
72. Acerbi F, Pollo B, De Laurentis C, Restelli F, Falco J, Vetrano IG, et al. Ex Vivo Fluorescein-Assisted Confocal Laser Endomicroscopy (CONVIVO® System) in Patients With Glioblastoma: Results From a Prospective Study. *Front Oncol*. 2020 Dec 23;10.
73. Breuskin D, Szczygielski J, Urbschat S, Kim YJ, Oertel J. Confocal Laser Endomicroscopy in Neurosurgery—An Alternative to Instantaneous Sections? *World Neurosurg*. 2017 Apr;100:180–5.
74. Hollon T, Jiang C, Chowdury A, Nasir-Moin M, Kondepudi A, Aabedi A, et al. Artificial-intelligence-based molecular classification of diffuse gliomas using rapid, label-free optical imaging. *Nat Med*. 2023 Apr 23;29(4):828–32.
75. 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 Sep;13(9):916–26.
76. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2017 Mar 16;376(11):1027–37.
77. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma. *JAMA*. 2017 Dec 19;318(23):2306.
78. Hottinger AF, Pacheco P, Stupp R. Tumor treating fields: a novel treatment modality and its use in brain tumors. *Neuro Oncol*. 2016 Oct 24;18(10):1338–49.
79. Lim M, Xia Y, Bettgowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Jul 11;15(7):422–42.
80. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, Mulholland P, Lim M, Wick A, et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma. *JAMA Oncol*. 2020 Jul 1;6(7):1003.

81. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):299–312.
82. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2020 Aug 17;22(8):1073–113.
83. van der Meer PB, Taphoorn MJB, Koekkoek JAF. Management of epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Oncol.* 2022 Nov;34(6):685–90.
84. Borger V, Hamed M, Ilic I, Potthoff AL, Racz A, Schäfer N, et al. Seizure outcome in temporal glioblastoma surgery: lobectomy as a supratotal resection regime outclasses conventional gross-total resection. *J Neurooncol.* 2021 Apr 7;152(2):339–46.
85. Sales A, Beck J, Schnell O, Fung C, Meyer B, Gempt J. Surgical Treatment of Glioblastoma: State-of-the-Art and Future Trends. *J Clin Med.* 2022 Sep 13;11(18):5354.
86. Stark AM, Stepper W, Medhorn HM. Outcome evaluation in glioblastoma patients using different ranking scores: KPS, GOS, mRS and MRC. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010 Jan;19(1):39–44.
87. Sacko A, Hou MM, Temgoua M, Alkhafaji A, Marantidou A, Belin C, et al. Evolution of the Karnofsky Performance Status throughout life in glioblastoma patients. *J Neurooncol.* 2015 May 21;122(3):567–73.
88. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol.* 2004 Mar;3(3):159–68.
89. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg.* 2014 Nov;121(5):1115–23.
90. Awad AW, Karsy M, Sanai N, Spetzler R, Zhang Y, Xu Y, et al. Impact of removed tumor volume and location on patient outcome in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2017 Oct 6;135(1):161–71.
91. Fischer CM, Neidert MC, Péus D, Ulrich NH, Regli L, Krayenbühl N, et al. Hydrocephalus after resection and adjuvant radiochemotherapy in patients with glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;120:27–31.
92. Beez T, Burgula S, Kamp M, Rapp M, Steiger HJ, Sabel M. Symptomatic communicating hydrocephalus in a contemporary cohort of high grade glioma patients. *Br J Neurosurg.* 2018;32(1):68–72.
93. Behling F, Kaltenstadler M, Noell S, Schittenhelm J, Bender B, Eckert F, et al. The Prognostic Impact of Ventricular Opening in Glioblastoma Surgery: A Retrospective Single Center Analysis. *World Neurosurg.* 2017;106:615–24.
94. Arth GE, Johnston DBR, Fried J, Spooncer WW, Hoff DR, Sarett LH. 16-Methylated Steroids. I. 16 α -Methylated Analogs of Cortisone, a New Group of Anti-Inflammatory Steroids. Vol. 80, *Journal of the American Chemical Society.* 1958.
95. Galicich JH, French LA, Melby JC. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *J Lancet.* 1961;81.
96. McClelland S, Long DM. Genesis of the use of corticosteroids in the treatment and prevention of brain edema. Vol. 62, *Neurosurgery.* 2008.
97. Alberti E, Hartmann A, Schütz HJ, Schreckenberger F. The effect of large doses of dexamethasone on the cerebrospinal fluid pressure in patients with supratentorial tumors. *J Neurol.* 1978;217(3).

98. Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review of Diagnosis and Outcome. *Neurosurgery*. 2001 Nov 1;49(5):1166–86.
99. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev*. 2004 Jul 26;27(3).
100. Rekate HL. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008 Dec 22;5(1):2.
101. Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *Neurosurg Rev*. 1999 Oct 8;22(2–3):67–93.
102. Nulsen FE, Spitz EB. Treatment of hydrocephalus by direct shunt from ventricle to jugular vein. *Surg Forum*. 1951;399–403.
103. Weisenberg SH, TerMaath SC, Seaver CE, Killeffer JA. Ventricular catheter development: past, present, and future. *J Neurosurg*. 2016 Dec;125(6):1504–12.
104. Soler GJ, Bao M, Jaiswal D, Zaveri HP, DiLuna ML, Grant RA, et al. A Review of Cerebral Shunts, Current Technologies, and Future Endeavors. *Yale J Biol Med*. 2018 Sep;91(3):313–21.
105. Ringel F, Schramm J, Meyer B. Comparison of programmable shunt valves vs standard valves for communicating hydrocephalus of adults: a retrospective analysis of 407 patients. *Surg Neurol*. 2005 Jan;63(1):36–41.
106. Merkler AE, Ch'ang J, Parker WE, Murthy SB, Kamel H. The Rate of Complications after Ventriculoperitoneal Shunt Surgery. *World Neurosurg*. 2017 Feb;98:654–8.
107. Reddy GK, Bollam P, Shi R, Guthikonda B, Nanda A. Management of Adult Hydrocephalus With Ventriculoperitoneal Shunts: Long-term Single-Institution Experience. *Neurosurgery*. 2011 Oct;69(4):774–81.
108. Mansoor N, Solheim O, Fredriksli OA, Gulati S. Revision and complication rates in adult shunt surgery: a single-institution study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021 Feb 31;163(2):447–54.
109. Wu Y, Green NL, Wrensch MR, Zhao S, Gupta N. Ventriculoperitoneal shunt complications in California. *Neurosurgery*. 2007 Sep;61(3):557–63.
110. Reddy GK, Bollam P, Caldito G. Long-Term Outcomes of Ventriculoperitoneal Shunt Surgery in Patients with Hydrocephalus. *World Neurosurg*. 2014 Feb;81(2):404–10.
111. Ignelzi RJ, Kirsch WM. Follow-up analysis of ventriculoperitoneal and ventriculoatrial shunts for hydrocephalus. *J Neurosurg*. 1975 Jun;42(6):679–82.
112. McGovern RA, Kelly KM, Chan AK, Morrissey NJ, McKhann GM. Should ventriculoatrial shunting be the procedure of choice for normal-pressure hydrocephalus? *J Neurosurg*. 2014 Jun;120(6):1458–64.
113. Vernet O, Rilliet B. Late complications of ventriculoatrial or ventriculoperitoneal shunts. *The Lancet*. 2001 Nov;358(9293):1569–70.
114. Piatt JH, Hoffman HJ. Cor pulmonale: a lethal complication of ventriculoatrial CSF diversion. *Child's Nervous System*. 1989 Feb;5(1):29–31.
115. Kluge S, Baumann HJ, Regelsberger J, Kehler U, Gliemroth J, Koziej B, et al. Pulmonary hypertension after ventriculoatrial shunt implantation. *J Neurosurg*. 2010 Dec;113(6):1279–83.
116. Haffner D, Schindera F, Aschoff A, Matthias S, Waldherr R, Scharer K. The clinical spectrum of shunt nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1997 Jun 1;12(6):1143–8.
117. Samtleben W, Bauriedel G, Bosch T, Goetz C, Klare B, Gurland HJ. Renal Complications of Infected Ventriculoatrial Shunts. *Artif Organs*. 2008 Nov 12;17(8):695–701.

118. Burstrom G, Andresen M, Bartek J, Fyttagoridis A. Subacute bacterial endocarditis and subsequent shunt nephritis from ventriculoatrial shunting 14 years after shunt implantation. *Case Reports*. 2014 Jun 24;2014(jun24 1):bcr2014204655–bcr2014204655.
119. Liu A, Sankey EW, Jusué-Torres I, Patel MA, Elder BD, Goodwin CR, et al. Clinical outcomes after ventriculoatrial shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Apr;143:34–8.
120. Ramos LA, Rifkinson N. Acute abdominal manifestations in patients with ventriculo-peritoneal shunts. *Bol Asoc Med P R*. 1990 Dec;82(12):541–3.
121. King P. The peritoneal complications of ventriculo-peritoneal shunts. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 2008 Jan 21;46(4):372–7.
122. Hirano A, Kawanami T, Llena JF. Electron microscopy of the blood-brain barrier in disease. *Microsc Res Tech*. 1994;27(6).
123. Hladky SB, Barrand MA. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. Vol. 13, *Fluids and Barriers of the CNS*. 2016.
124. Egorova A V., Baranich TI, Brydun A V., Glinkina V V., Sukhorukov VS. Morphological and Histophysiological Features of the Brain Capillary Endothelium. *J Evol Biochem Physiol*. 2022;58(3).
125. Stummer W. Mechanisms of tumor-related brain edema. Vol. 22, *Neurosurgical focus*. 2007.
126. Jain RK, Di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. Vol. 8, *Nature Reviews Neuroscience*. 2007.
127. Guyon J, Chapouly C, Andrique L, Bikfalvi A, Daubon T. The Normal and Brain Tumor Vasculature: Morphological and Functional Characteristics and Therapeutic Targeting. Vol. 12, *Frontiers in Physiology*. 2021.
128. Yang L, Wang X, Zhen S, Zhang S, Kang D, Lin Z. Aquaporin-4 upregulated expression in glioma tissue is a reaction to glioma-associated edema induced by vascular endothelial growth factor. *Oncol Rep*. 2012;28(5).
129. Roth P, Regli L, Tonder M, Weller M. Tumor-associated edema in brain cancer patients: Pathogenesis and management. Vol. 13, *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2013.
130. Goldman CK, Bharara S, Palmer CA, Vitek J, Tsai JC, Weiss HL, et al. Brain edema in meningiomas is associated with increased vascular endothelial growth factor expression. *Neurosurgery*. 1997;40(6).
131. Tamura R, Tanaka T, Miyake K, Yoshida K, Sasaki H. Bevacizumab for malignant gliomas: current indications, mechanisms of action and resistance, and markers of response. *Brain Tumor Pathol*. 2017;34(2).
132. Wu Y, Peng Z, Wang H, Xiang W. Identifying the Hub Genes of Glioma Peritumoral Brain Edema Using Bioinformatical Methods. *Brain Sci*. 2022;12(6).
133. Zhang HUI, Ma Y, Wang H, Xu L, Yu Y. MMP-2 expression and correlation with pathology and MRI of glioma. *Oncol Lett*. 2019;17(2).
134. Tsai JC, Goldman CK, Gillespie GY. Vascular endothelial growth factor in human glioma cell lines: Induced secretion by EGF, PDGF-BB, and bFGF. *J Neurosurg*. 1995;82(5).
135. Jiang J, Qiu J, Li Q, Shi Z. Prostaglandin E2 Signaling: Alternative Target for Glioblastoma? Vol. 3, *Trends in Cancer*. 2017.

136. Tian Y, Yang T, Yu S, Liu C, He M, Hu C. Prostaglandin E2 increases migration and proliferation of human glioblastoma cells by activating transient receptor potential melastatin 7 channels. *J Cell Mol Med*. 2018;22(12).
137. Chan ASY, Leung SY, Wong MP, Yuen ST, Cheung N, Fan YW, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the anaplastic progression of astrocytoma, oligodendroglioma, and ependymoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 1998;22(7).
138. Otsuka S, Tamiya T, Ono Y, Michiue H, Kurozumi K, Daido S, et al. The relationship between peritumoral brain edema and the expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in intracranial meningiomas. *J Neurooncol*. 2004;70(3).
139. Nassehi D, Sørensen LP, Dyrbye H, Thomsen C, Juhler M, Laursen H, et al. Peritumoral brain edema in angiomatous supratentorial meningiomas: An investigation of the vascular endothelial growth factor A pathway. *APMIS*. 2013;121(11).
140. Deininger MH, Weller M, Streffer J, Mittelbronn M, Meyermann R. Patterns of cyclooxygenase-1 and -2 expression in human gliomas in vivo. *Acta Neuropathol*. 1999;98(3).
141. Badie B, Scharfner JM, Hagar AR, Prabakaran S, Peebles TR, Bartley B, et al. Microglia cyclooxygenase-2 activity in experimental gliomas: Possible role in cerebral edema formations. *Clinical Cancer Research*. 2003;9(2).
142. Nathoo N, Barnett GH, Golubic M. The eicosanoid cascade: Possible role in gliomas and meningiomas. Vol. 57, *Journal of Clinical Pathology*. 2004.
143. Pistolesi S, Boldrini L, Gisfredi S, Ursino S, Ali G, Nuti S, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and its correlation with vasogenic brain edema in human intracranial meningiomas. *Cancer Invest*. 2007;25(7).
144. Mayhan WG. VEGF increases permeability of the blood-brain barrier via a nitric oxide synthase/cGMP-dependent pathway. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1999;276(5 45-5).
145. Broholm H, Rubin I, Kruse A, Brændstrup O, Schmidt K, Skriver EB, et al. Nitric oxide synthase expression and enzymatic activity in human brain tumors. *Clin Neuropathol*. 2003;22(6).
146. Shibata S. Ultrastructure of capillary walls in human brain tumors. *Acta Neuropathol*. 1989;78(6).
147. Papadopoulos MC, Saadoun S, Binder DK, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Molecular mechanisms of brain tumor edema. *Neuroscience*. 2004;129(4).
148. Papadopoulos MC, Saadoun S, Woodrow CJ, Davies DC, Costa-Martins P, Moss RF, et al. Occludin expression in microvessels of neoplastic and non-neoplastic human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2001;27(5).
149. Saadoun S, Papadopoulos MC, Davies DC, Bell BA, Krishna S. Increased aquaporin 1 water channel expression in human brain tumours. *Br J Cancer*. 2002;87(6).
150. Saadoun S, Papadopoulos MC, Davies DC, Krishna S, Bell BA. Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(2).
151. Warth A, Simon P, Capper D, Goeppert B, Tabatabai G, Herzog H, et al. Expression pattern of the water channel aquaporin-4 in human gliomas is associated with blood-brain barrier disturbance but not with patient survival. *J Neurosci Res*. 2007;85(6).
152. Badaut J, Lasbennes F, Magistretti PJ, Regli L. Aquaporins in brain: Distribution, physiology, and pathophysiology. Vol. 22, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2002.

153. Silbergeld DL, Rostomily RC, Alvord EC. The cause of death in patients with glioblastoma is multifactorial: - Clinical factors and autopsy findings in 117 cases of supratentorial glioblastoma in adults. *J Neurooncol.* 1991;10(2).
154. Drumm MR, Dixit KS, Grimm S, Kumthekar P, Lukas R V., Raizer JJ, et al. Extensive brainstem infiltration, not mass effect, is a common feature of end-stage cerebral glioblastomas. *Neuro Oncol.* 2020;22(4).
155. Gadelha M, Gatto F, Wildenberg LE, Fleseriu M. Cushing's syndrome. Vol. 402, *The Lancet.* 2023.
156. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery.* 2014 Dec;12(12):1495–9.
157. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596).
158. Heiland DH, Ohle R, Cipriani D, Franco P, Delev D, Behringer SP, et al. Characterization of longitudinal transformation of T2-hyperintensity in oligodendroglioma. *BMC Cancer.* 2020;20(1).
159. Delev D, Heiland DH, Franco P, Reinacher P, Mader I, Staszewski O, et al. Surgical management of lower-grade glioma in the spotlight of the 2016 WHO classification system. *J Neurooncol.* 2019;141(1).
160. Adams RD, Fischer CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with Normal Cerebrospinal-Fluid Pressure — A Treatable Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 1965;273(3).
161. Evans Jr. WA. An Encephalographic Ratio for estimating Ventricular Enlargement and Cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry.* 1942 Jun 1;47(6):931–7.
162. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. Vol. 28, *Journal of Clinical Oncology.* 2010.
163. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. Vol. 20, *Neuro-Oncology.* 2018.
164. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. Vol. 21, *Neuro-Oncology.* 2019.
165. de la Fuente MI, Deangelis LM. The role of ventriculoperitoneal shunting in patients with supratentorial glioma. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(1):45–8.
166. Hosainey SAM, Lassen B, Hald JK, Helseth E, Meling TR. Risk factors for new-onset shunt-dependency after craniotomies for intracranial tumors in adult patients. *Neurosurg Rev.* 2018;41(2).
167. Hosainey SAM, Lassen B, Hald JK, Helseth E, Meling TR. The effect of tumor removal via craniotomies on preoperative hydrocephalus in adult patients with intracranial tumors. *Neurosurg Rev.* 2020;43(1).
168. Hong B, Polemikos M, Heissler HE, Hartmann C, Nakamura M, Krauss JK. Challenges in cerebrospinal fluid shunting in patients with glioblastoma. *Fluids Barriers CNS.* 2018;15(1):1–9.

169. Rinaldo L, Brown D, Lanzino G, Parney IF. Outcomes following cerebrospinal fluid shunting in high-grade glioma patients. *J Neurosurg.* 2018;129(4):984–96.
170. Thiessen B, DeAngelis LM. Hydrocephalus in radiation leukoencephalopathy: Results of ventriculoperitoneal shunting. *Arch Neurol.* 1998;55(5).
171. Taylor B V., Buckner JC, Cascino TL, O’Fallon JR, Schaefer PL, Dinapoli RP, et al. Effects of radiation and chemotherapy on cognitive function in patients with high-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology.* 1998;16(6).
172. Anderson SI, Taylor R, Whittle IR. Mood disorders in patients after treatment for primary intracranial tumours. *Br J Neurosurg.* 1999;13(5).
173. Gately L, McLachlan S, Dowling A, Philip J. Life beyond a diagnosis of glioblastoma: a systematic review of the literature. Vol. 11, *Journal of Cancer Survivorship.* 2017. p. 447–52.
174. Castro BA, Imber BS, Chen R, McDermott MW, Aghi MK. Ventriculoperitoneal shunting for glioblastoma: Risk factors, indications, and efficacy. *Neurosurgery.* 2017;80(3):421–30.
175. Ryding E, Kahlon B, Reinstrup P. Improved lumbar infusion test analysis for normal pressure hydrocephalus diagnosis. *Brain Behav.* 2018;8(11).
176. Skalický P, Mládek A, Vlasák A, De Lacy P, Beneš V, Bradáč O. Normal pressure hydrocephalus—an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. Vol. 43, *Neurosurgical Review.* 2020.
177. Rickert CH. Abdominal metastases of pediatric brain tumors via ventriculo- peritoneal shunts. *Child’s Nervous System.* 1998;14(1–2).
178. Schou Nørøxe D, Regner Michaelsen S, Broholm H, Møller S, Skovgaard Poulsen H, Lassen U. Extracranial metastases in glioblastoma—Two case stories. *Clin Case Rep.* 2019;7(2).
179. Kumar R, Jain R, Tandon V. Thalamic glioblastoma with cerebrospinal fluid dissemination in the peritoneal cavity. *Pediatr Neurosurg.* 1999;31(5).
180. Gilbert M, Armstrong T, Meyers C. Issues in assessing and interpreting quality of life in patients with malignant glioma. *Semin Oncol.* 2000;27(3 SUPPL. 6).
181. Weitzner MA, Meyers CA, Byrne K. Psychosocial functioning and quality of life in patients with primary brain tumors. *J Neurosurg.* 1996;84(1).
182. Ung TH, Ney DE, Damek D, Rusthoven CG, Youssef AS, Lillehei KO, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) Scale as an Assessment Tool for Survival in Patients with Primary Glioblastoma. *Clin Neurosurg.* 2019;84(3).
183. Lee J, Park SH, Kim YZ. Prognostic Evaluation of Neurological Assessment of the Neuro-Oncology Scale in Glioblastoma Patients. *Brain Tumor Res Treat.* 2018;6(1):22.
184. Giordan E, Palandri G, Lanzino G, Murad MH, Elder BD. Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: A systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2019;131(4):1024–36.
185. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ.* 2021.
186. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online).* 2016;355.

187. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650).
188. Mistry AM, Jonathan S V., Monsour MA, Mobley BC, Clark SW, Moots PL. Impact of postoperative dexamethasone on survival, steroid dependency, and infections in newly diagnosed glioblastoma patients. *Neurooncol Pract*. 2021;8(5).
189. Bryan Iorgulescu J, Gokhale PC, Speranza MC, Eschle BK, Poitras MJ, Wilkens MK, et al. Concurrent dexamethasone limits the clinical benefit of immune checkpoint blockade in glioblastoma. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(1).
190. Brummer AB, Yang X, Ma E, Gutova M, Brown CE, Rockne RC. Dose-dependent thresholds of dexamethasone destabilize CAR T-cell treatment efficacy. *PLoS Comput Biol*. 2022;18(1).
191. Aldaz P, Auzmendi-iriarte J, Durántez M, Lasheras-otero I, Carrasco-garcia E, Victoria Zelaya M, et al. Identification of a dexamethasone mediated radioprotection mechanism reveals new therapeutic vulnerabilities in glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2).
192. Schloss MH, Freidberg SR, Heatley GJ, Lo TCM. Glucocorticoid dependency as a prognostic factor in radiotherapy for cerebral gliomas. *Acta Oncol (Madr)*. 1989;28(1).
193. Kostopoulou ON, Mohammad AA, Bartek J, Winter J, Jung M, Stragliotto G, et al. Glucocorticoids promote a glioma stem cell-like phenotype and resistance to chemotherapy in human glioblastoma primary cells: Biological and prognostic significance. *Int J Cancer*. 2018;142(6).
194. Linder B, Schiesl A, Voss M, Rödel F, Hehlhans S, Güllülü Ö, et al. Dexamethasone Treatment Limits Efficacy of Radiation, but Does Not Interfere With Glioma Cell Death Induced by Tumor Treating Fields. *Front Oncol*. 2021;11.
195. Car M, Šteblaj S, Mitrovič G, Dolenc-Stražar Z, Popović M. Corticosteroid-induced immunodeficiency in a patient with gliomatosis cerebri: Are corticosteroids indicated in all brain tumors? *Clin Neuropathol*. 2019;38(4).
196. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* (1979). 1956;123(3191).
197. Jelluma N, Yang X, Stokoe D, Evan GI, Dansen TB, Haas-Kogan DA. Glucose withdrawal induces oxidative stress followed by apoptosis in glioblastoma cells but not in normal human astrocytes. *Molecular Cancer Research*. 2006;4(5).
198. Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(7).
199. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia*. 2007;50(3).
200. Luedi MM, Singh SK, Mosley JC, Hassan ISA, Hatami M, Gumin J, et al. Dexamethasone-mediated oncogenicity in vitro and in an animal model of glioblastoma. *J Neurosurg*. 2018;129(6).
201. Sur P, Sribnick EA, Patel SJ, Ray SK, Banik NL. Dexamethasone decreases temozolomide-induced apoptosis in human glioblastoma T98G cells. *Glia*. 2005;50(2).
202. Das A, Banik NL, Ray SK. Modulatory effects of acetazolomide and dexamethasone on temozolomide mediated apoptosis in human glioblastoma T98G and U87MG cells. *Cancer Invest*. 2008;26(4).

203. Das A, Banik NL, Patel SJ, Ray SK. Dexamethasone protected human glioblastoma U87MG cells from temozolomide induced apoptosis by maintaining Bax:Bcl-2 ratio and preventing proteolytic activities. *Mol Cancer*. 2004;3.
204. Aasland D, Reich TR, Tomicic MT, Switzeny OJ, Kaina B, Christmann M. Repair gene O 6 -methylguanine-DNA methyltransferase is controlled by SP1 and up-regulated by glucocorticoids, but not by temozolomide and radiation. *J Neurochem*. 2018;144(2).
205. Ueda S, Mineta T, Nakahara Y, Okamoto H, Shiraishi T, Tabuchi K. Induction of the DNA repair gene O6-methylguanine - DNA methyltransferase by dexamethasone in glioblastomas. *J Neurosurg*. 2004;101(4).
206. Shannon S, Vaca C, Jia D, Entersz I, Schaer A, Carcione J, et al. Dexamethasone-mediated activation of fibronectin matrix assembly reduces dispersal of primary human glioblastoma cells. *PLoS One*. 2015;10(8).
207. Nair M, Romero J, Mahtabfar A, Meleis AM, Foty RA, Corbett SA. Dexamethasone-mediated upregulation of calreticulin inhibits primary human glioblastoma dispersal Ex vivo. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2).
208. Lin YM, Jan HJ, Lee CC, Tao HY, Shih YL, Wei HW, et al. Dexamethasone reduced invasiveness of human malignant glioblastoma cells through a MAPK phosphatase-1 (MKP-1) dependent mechanism. *Eur J Pharmacol*. 2008;593(1–3).
209. Villeneuve J, Galarneau H, Beaudet MJ, Tremblay P, Chernomoretz A, Vallières L. Reduced glioma growth following dexamethasone or anti-angiopoietin 2 treatment. *Brain Pathology*. 2008;18(3).
210. Kaup B, Schindler I, Knüpfer H, Schlenzka A, Preiß R, Knüpfer MM. Time-dependent inhibition of glioblastoma cell proliferation by dexamethasone. *J Neurooncol*. 2001;51(2).
211. Kaley T, Nolan C, Carver A, Omuro A. Bevacizumab for acute neurologic deterioration in patients with glioblastoma. *CNS Oncol*. 2013;2(5).
212. Kast RE, Burns TC, Halatsch ME. Short review of SEC, a potential dexamethasone-sparing regimen for glioblastoma: Spironolactone, ecallantide, clotrimazole. *Neurochirurgie*. 2021;67(5).
213. Gordon CR, Rojavin Y, Patel M, Zins JE, Grana G, Kann B, et al. A review on bevacizumab and surgical wound healing: An important warning to all surgeons. Vol. 62, *Annals of Plastic Surgery*. 2009.
214. Abrams DA, Hanson JA, Brown JM, Hsu FPK, Delashaw JB, Bota DA. Timing of surgery and bevacizumab therapy in neurosurgical patients with recurrent high grade glioma. Vol. 22, *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015.

Annexes : Articles liés à la thèse - Anglais



Hydrocephalus Shunting in Supratentorial Glioblastoma: Functional Outcomes and Management

Amir El Rahal^{1,2*}, Debora Cipriani¹, Christian Fung¹, Marc Hohenhaus¹, Lukas Sveikata^{3,4}, Jakob Straehle¹, Mukesch Johannes Shah¹, Henrik Dieter Heiland¹, Jürgen Beck¹ and Oliver Schnell¹

¹ Department of Neurosurgery, Medical Center - University of Freiburg, Freiburg im Breisgau, Germany, ² Department of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, Geneva University Hospitals, Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland, ³ J.P. Kistler Stroke Research Center, Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States, ⁴ Division of Neurology, Department of Clinical Neurosciences, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

OPEN ACCESS

Edited by:

Marie-Therese Forster,
University Hospital Frankfurt, Germany

Reviewed by:

Tom Flannery,
Queen's University Belfast,
United Kingdom
Emanuele La Corte,
University of Bologna, Italy

*Correspondence:

Amir El Rahal
amir.elrahal@uniklinik-freiburg.de

Specialty section:

This article was submitted to
Neuro-Oncology and
Neurosurgical Oncology,
a section of the journal
Frontiers in Oncology

Received: 15 October 2021

Accepted: 10 January 2022

Published: 09 February 2022

Citation:

El Rahal A, Cipriani D, Fung C, Hohenhaus M, Sveikata L, Straehle J, Shah MJ, Heiland HD, Beck J and Schnell O (2022) Hydrocephalus Shunting in Supratentorial Glioblastoma: Functional Outcomes and Management. *Front. Oncol.* 12:796105. doi: 10.3389/fonc.2022.796105

Background: Glioblastoma is the most common and the most challenging to treat adult primary central nervous system tumor. Although modern management strategies modestly improved the overall survival, the prognosis remains dismal associated with poor life quality and the clinical course often dotted by treatment side effects and cognitive decline. Functional deterioration might be caused by obstructive or communicating hydrocephalus but due to poor overall prognosis surgical treatment options are often limited and its optimal management strategies remain elusive. We aimed to investigate risk factors, treatment options and outcomes for tumor-associated hydrocephalus in a contemporary 10 years cohort of glioblastoma patients.

Methods: We reviewed electronic health records of 1800 glioblastoma patients operated at the Department of Neurosurgery, Medical Center – University of Freiburg from 2009 to 2019. Demographics, clinical characteristics and radiological features were analyzed. Univariate analysis for nominal variables was performed either by Fisher's exact test or Chi-square test, as appropriate.

Results: We identified 39 glioblastoma patients with symptomatic communicating hydrocephalus treated by ventricular shunting (incidence 2.1%). Opening of the ventricular system during a previous tumor resection was associated with symptomatic hydrocephalus ($p < 0.05$). There was also a trend toward location (frontal and temporal) and larger tumor volume. Number of craniotomies before shunting was not considered as a risk factor. Shunting improved hydrocephalus symptoms in 95% of the patients and Karnofsky Performance Score (KPS) could be restored after shunting. Of note, 75% of the patients had a post-shunting oncological treatment such as radiotherapy or chemotherapy, most prevalently chemotherapy. Infection (7.7%) and over- or under

drainage (17.9%) were the most common complications requiring shunt revision in ten patients (25.6%), No peritoneal metastasis was found. The median overall survival (OS) was 385 days and the median post shunting survival was 135 days.

Conclusion: Ventricular system opening was identified as a risk factor for communicating hydrocephalus in glioblastoma patients. Although glioblastoma treatment remains challenging, shunting improved hydrocephalus-related functional status and may be considered even in a palliative setting for symptom relief.

Keywords: glioblastoma, hydrocephalus, shunt, risk factors, quality of life, outcome, overall survival, KPS = karnofsky performance scale

INTRODUCTION

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and deadly malignant central nervous system (CNS) tumor. GBM accounts for 48.6% of CNS tumors with an estimated incidence of 3.23 per 100'000 persons per year (1). Modern treatment strategies have improved overall prognosis; however, clinical course is often marked by significant treatment side effects, functional or cognitive decline. The current standard of care is maximal safe resection of the contrast-enhancing tumor followed by adjuvant radiotherapy and temozolomide chemotherapy (2). The overall survival rate for GBM patients improved from 3.3 months up to a median of 15 months in the past 30 years (3–8).

Moreover, tumor progression or complications occurring during the disease's course can lead to neurologic deterioration such as hemiparesis, aphasia, cognitive decline, or gait disturbance, reflected by a reduction in the Karnofsky performance status (KPS) (9). Thus, despite increased life expectancy GBM patients often experience poor quality of life during the course of the disease (1, 3, 4, 7, 8).

Communicating hydrocephalus (CH) is a common complication during GBM course and can be readily detected in the presence of ventriculomegaly. However, often CH presents in an insidious fashion presenting with subacute cognitive decline, gait disturbance, or incontinence, overshadowed by prominent GBM-related symptoms or deficits. In addition, ventriculomegaly is challenging to identify in the context of treatment-associated cerebromalacia (10–12). The pathophysiology underlying GBM-related CH remains elusive with possible mechanistic explanations including cerebrospinal liquid circulation impairment due to ventricular opening, multiple surgical interventions, leptomeningeal metastases, and impaired CSF resorption due to radiotherapy-induced fibrosis, as well as tumor location (9, 11–15). Moreover, it remains unclear which symptoms are most likely to improve after shunting of glioblastoma patients and what would be the best time point to intervene in this situation. Our study aimed to investigate the risk factors, treatment options and functional outcomes for tumor-associated hydrocephalus and post-shunting oncological therapy in a contemporary 10 years cohort of GBM patients.

Abbreviations: GBM, Glioblastoma multiforme; KPS, Karnofsky performance score; CNS, Central nervous system; OS, Overall survival; MR, Magnetic resonance; GTR, Gross total resection.

MATERIAL AND METHODS

Patient Data Acquisition

We retrospectively reviewed all GBM patients treated at the Department of Neurosurgery, Medical Center – University of Freiburg from January 2009 to December 2019 following the STROBE statement and guidelines (16). Out of 1800 glioblastoma patients in total, we identified 39 patients presenting a communicating hydrocephalus. Inclusion criteria were: 1) Histologically confirmed GBM and available molecular profiling 2) Suspected symptomatic hydrocephalus, 3) age of 18 years or older, 4) at least one previously attempted complete resection, 5) available pre- and post-operative MRI within 72 hours and for follow-up. All cases were treated by ventriculo-peritoneal (VP) or ventriculo-atrial (VA) shunting.

Clinical data were extracted from electronic medical records. We collected the following clinical variables: 1) pre-operative KPS 6-12 weeks before surgery and at admission, 2) KPS 6-12 weeks after shunting, 3) date of last follow-up, 4) death date.

We collected the following tumor- and surgery-related variables: location, tumor volume (cm³), ventricular opening during previous tumor surgery and leptomeningeal spreading.

Written informed consent was obtained from all patients. Ethical approval was obtained from the local ethics committee (Freiburg ethic commission N: 21-1272). Demographics and clinical characteristics are presented in **Table 1**. Four patients with obstructive hydrocephalus or a loss of follow-up were excluded from the study.

Histopathological and Molecular Analysis

Diagnosis of GBM was based on the 2016 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (17). Specimens were analyzed using the standard protocol at the Institute of Neuropathology, Medical Center-University of Freiburg as described in previous publications (17–19). IDH mutations were detected by immunohistochemistry (IHC). In patients <65 years old, next-generation sequencing of IDH1 and IDH-2 was performed to confirm negative staining results. MGMT promoter methylation status was performed using methylation-specific PCR.

Hydrocephalus Ascertainment

Communicating hydrocephalus was suspected in the setting of emergent ventricular enlargement and associated clinical

TABLE 1 | Patient's demographics and admission parameters.

Patient Demographics	N = 39	%
Gender		
Female	13	33.3
Male	26	66.6
Age in years		
Median (IQR)	56.1 (46.5.7-62.8)	
GSC at admission		
Median (IQR)	14 (13-15)	
Hydrocephalus-related symptoms		
Gait disturbance	36	92.3
Headache	33	84.6
Cognitive decline	28	71.8
Incontinence	13	33.3
Motor deficit	12	30.7
Hakim's Triad	10	25.6
MGMT – Promoter status methylation		
Non methylated	20	51.3
Methylated	5	12.8
NA	14	35.9

Males were predominant in our cohort, and the median age was 56.1 years. Gait disturbance is the most prevalent symptom and Hakim's triad is present in approximately 25% of patients on admission. IQR, Interquartile range; MGMT, Promoter status methylation; NA, Not available.

symptoms. Hydrocephalus-associated clinical symptoms were collected: headache, cognitive decline, gait disturbance, or urinary incontinence. The latter three symptoms comprising the Hakim's triad (20). We calculated the Evans's ratio based on the preoperative MRI or CT (21). In brief, Evan's index is the ratio of the maximum width of the frontal horns of the lateral ventricles and the maximal internal diameter of the skull at the same level. Evan's index of >0.3 was indicative of hydrocephalus. A lumbar tap test was routinely performed to evaluate post-tap clinical improvement. When hydrocephalus was diagnosed, a shunt was placed with a MiniNav 10[®] valve or proGav 2.0[®] by Miethke valve and occasionally other type of valves (Dual Switch 5/30[®] or Dual Switch 10/30[®] by Miethke) either by a ventriculo-peritoneal (VP) or ventriculo-atrial (VA) shunt procedure.

MR Imaging Acquisition

MRI acquisition was realized on 1.5 or 3.0 Tesla whole body system. Anatomical imaging used for resection analysis consisted of 3D T1-weighted sequences before and after contrast application. Patients usually received a preoperative and postoperative MRI within 48-72h and every 3 consecutive months. Gross total resection was defined as removal of more than 95% of the contrast-enhancing tumor (22). Tumor progression was defined according to the RANO-criteria (23). An emphasis was placed on the following factors: leptomeningeal tumor spreading, ventricular wall enhancement, and tumor location. The volumetric segmentation of the tumor was performed using the Elements software proposed by BrainLAB[®]. Tumor volume was measured in cm³.

Oncological Treatment

Patients were treated according to the standard of care protocol by Stupp et al. in 2005 (2). In brief, patients underwent gross total resection of contrast-enhancing tumor, adjuvant radiotherapy

and temozolomide chemotherapy. In some cases, patients received alternative chemotherapeutic treatments (lomustine), antiangiogenic therapy with bevacizumab, or radiotherapy alone. Intraoperative chemotherapeutics such as BCNU (Carmustine) wafers were not administered to any of the 39 patients.

Study Endpoints

The primary endpoint was the clinical and functional outcome of patients benefiting from shunting for a communicating hydrocephalus. For this purpose, we measured the KPS and collected variables related to clinical symptoms and parameters.

The secondary endpoints were 1) the clinical symptoms experienced, 2) overall survival in GBM shunted patients, and 3) the median postoperative survival time after the shunt placement.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using R software [version R 4.0.4] through the studio interface Version 1.4.1106. Univariate analysis for nominal variables was performed either by Fisher's exact test or Chi-square test, as appropriate. Results are reported as odds ratio with 95% confidence intervals and 2-sided p values. The statistical differences were considered significant at a $p < 0.05$. Bonferroni correction was used to account for type I error when conducting multiple analyses on the same dependent variable. Kaplan-Meier analysis was used to estimate the survival distributions. Patients' loss of follow-up were censored at the recorded date of last contact or consultation.

Illustrative Case

We illustrate in **Figure 1** the case of a 50 years old woman known for non-structural epilepsy since her childhood treated with Carbamazepine. She presented with new symptoms including hallucinations, headaches, and fatigue. She consulted at the neurosurgical department and an MRI showed a left temporal contrast-enhancing tumor. The first resection was performed the same month with a gross total resection (GTR) and no contrast-enhancing residual lesions were seen on the postoperative MRI. The histopathological analysis revealed a glioblastoma WHO IV, IDH wildtype with unmethylated MGMT promoter. Radiochemotherapy according to the Stupp protocol was introduced without complications (2).

After 8 months she developed a tumor recurrence. A second surgery with GTR was achieved and the temporal horn was opened during the procedure. One month later she presented new symptoms with acute drowsiness (GCS 12 on admission), gait disturbance, cognitive decline, and incontinence compatible with the Hakim's triad. The MRI revealed a ventriculomegaly with Evan's Ratio of >1 . A lumbar puncture revealed a high level of protein $>1.5\text{g/l}$ and the patient improved clinically after the lumbar puncture. A VP shunt was implemented with a Miethke MiniNav 10[®] valve. The patient improved clinically with resolving symptoms and an increase in KPS from 40 to 50 post-operatively. This strategy allowed the patient to maintain her quality of life and successfully receive chemotherapeutic

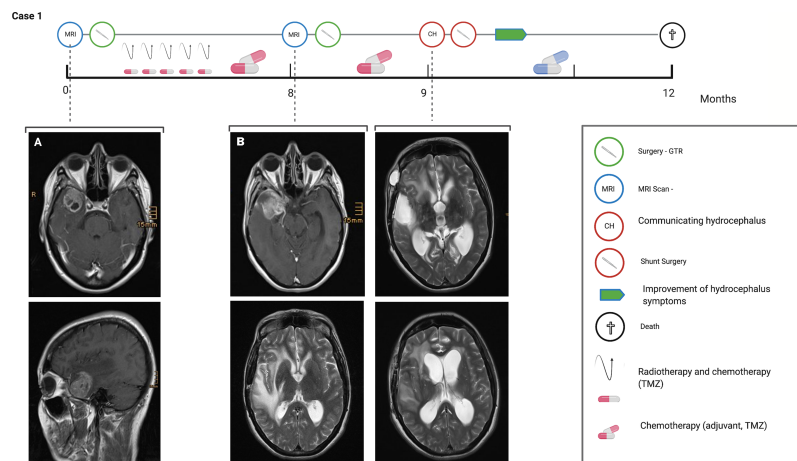


FIGURE 1 | Illustrative case of a 50 y/o woman with a right temporal GBM WHO grade IV, IDH wildtype and unmethylated MGMT promoter. Eight months after the first resection, the patient presented a recurrence with a second surgery performed and a repeated GTR achieved. One month later patient presented clinically and radiological a communicating hydrocephalus requiring shunt. Unfortunately, the patient died after 12 months. Created with Biorender.

treatment due to an improved functional status. Despite the treatment, the patient died three months later.

RESULTS

Patient Characteristics

Thirty-nine patients were treated surgically for a supratentorial glioblastoma multiforme WHO grade IV and benefited from a shunt for communicating hydrocephalus (CH) at the Medical Center-University of Freiburg between 2009 and 2019. The median age was 56.1 years (IQR 46.5 - 62.8), 66.6% were male and 33% were female (**Figure 2**). The mean time between the first tumor resection to shunt placement was 187 days (IQR 45.5 - 176.5). Among 25 patients with measurements of the MGMT

methylation status, we found the methylation to be present in 5 patients (12.8%) and absent in 20 patients (51.2%) (**Table 1**).

Treatment

A gross total resection was attempted in all patients. Most patients underwent a single surgery before shunt placement 17/39 (43.5%), 14 patients underwent two resections (35.9%), and 8 patients had three or four resections (20.5%). Chemotherapy was given in 37 (95%). Among patients treated with chemotherapy, all were treated with temozolomide. In addition to temozolomide, six patients (15%) were treated with bevacizumab before shunt treatment. No patients benefited from intracavity BCNU wafers. Radiotherapy was also performed in 37 (95%) patients. One patient had an early glioblastoma recurrence before any adjuvant treatment could be started, and

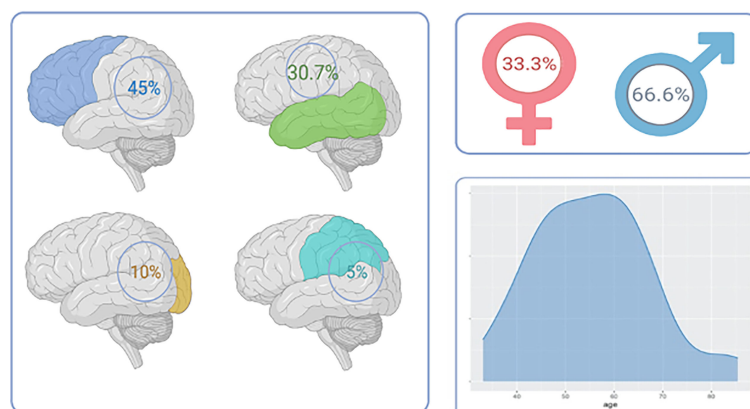


FIGURE 2 | Tumor location and patient demographics in GBM-related hydrocephalus cohort. Left panel: Tumor location showing a predominance of GBM in the frontal lobe followed by temporal tumors. Right upper panel: sex distribution. Right lower: age distribution.

one was lost to follow-up. Of note, 75% of the patients had a post-shunting oncological treatment such as radiotherapy or chemotherapy, most prevalently chemotherapy.

Diagnostics Features of Patients With Communicating Hydrocephalus

Symptoms preceding the clinical or radiological diagnostic of hydrocephalus were gait disturbance in 35 (90%), headaches in 33 (85%), cognitive decline in 28 (72%). Only 10 (25.6%) presented with the typical Hakim's triad. Median GCS on admission was 14 (IQR 13-15). Nine (23%) patients presented acute drowsiness related to hydrocephalus.

Eighteen (46%) patients received a lumbar tap test where 20-40 ml were withdrawn which resulted in a transient improvement of symptoms in all patients. CSF protein concentration levels were only analyzed in half of the cases and therefore couldn't be interpreted. Regarding the post resection complications, seven (18%) patients had a CSF leak (18%), six patients had a postoperative complication such as meningitis in 3 patients and 3 suffered from a postoperative hemorrhage (6.6%).

Radiological Characteristics

The frontal lobe tumor location was present in 45% followed by the temporal lobe in 30.7%, occipital lobe in 10%, and parietal lobe in 5%. In 12.5% of the cases, a cortico-subcortical tumor invading the deep structures was diagnosed. Thirty-two (82%) patients received a gross-total resection, 4 patients had between 70-90% of the tumor resected and 4 less than 50% of the tumor resection (**Figure 2**).

Evans' index of > 0.3 as mentioned above, considered as positive and was found in 20 patients out of 39 at diagnosis (51%) with no statistical correlation as an independent risk factor ($p>0.05$).

Treatment for CSF Diversion

All patients received a VP shunt in the first intention. A differential non-adjustable pressure valve (Miethke MiniNAV 10) was implanted in 25 (64%), an adjustable valve (Miethke proGAV) in 9 (23%), and other valves in 5 patients (usually Dual Switch 5/30[®] and Dual Switch 10/30[®]).

Shunt Implantation Outcomes

Ten patients (26%) with implanted shunts required a revision surgery. Among patients requiring a revision, in three patients (30%) it was due to an early (<30 days) and seven (70%) due to a

late shunt complication (**Table 2**). In the early complication group, two had an infection and one an early shunt malfunction. In the late complication group, there was one case of infection and six cases of valve malfunction (over- or under drainage). No peritoneal metastases were found in the whole cohort.

Risk Factors for HC in Glioma Patients

Ventricular system opening was associated with hydrocephalus Chi square test $p<0.05$). The number of craniotomies, tumor volume or localization were not associated with hydrocephalus. Leptomeningeal enhancement was found in 8 (20.5%) patients and was not associated with hydrocephalus.

Postoperative Clinical Performance and GBM Survival

Thirty-seven (95%) patients had a symptomatic improvement after shunting. Of the other two patients, one died shortly after shunting and the second one was lost to follow up. The median of the last documented KPS during neuro-oncological routine follow-up before shunting was 50 (IQR 30-65). However, immediately before shunting, a dip was observed revealing a median of 40 (IQR 30-50). Finally, the median KPS post-op (6-12 weeks) was 50 (IQR 40-60) again. Therefore, no statistical difference was found when comparing the KPS 6-12 before and KPS 6-12 weeks after surgery but the acute deterioration before shunting was indicated led to a dip in the KPS of patients reflecting their general status (**Figure 3**).

The OS after GBM diagnosis was 385 days (IQR 311-724) (**Figure 4**). The median shunt to death survival was 130 days (IQR 54.75-322) (**Figure 5**).

DISCUSSION

Modern treatment concepts have significantly improved the overall prognosis for glioblastoma patients during the past three decades (3-8). However, this gain in life expectancy did not lead to the same extent of improvement in quality of life in these patients (24-26). Therefore, a paradigm shift towards focusing on factors contributing to improvement, maintenance or decline of quality of life might be necessary in order to help our patients benefit from novel therapies and multimodal management.

The incidence of post-operative communicating hydrocephalus has been estimated to range between 2 and 10% consistent with our findings of 2.1% (9-11, 13-15, 27, 28). The mechanisms responsible for communicating hydrocephalus in the context of glioblastoma surgery are not entirely understood and few studies have addressed this underrecognized issue. The usually presumed mechanism is leptomeningeal tumor cell dissemination that impairs CSF absorption, proteinic precipitation, or fibrosis of arachnoid granulations due to radiation. Therefore hydrocephalus management is still a matter of debate in glioblastoma patients (10-14, 29, 30) and the decision-making process needs a personalized approach. With one of the biggest series in literature (10-14, 27, 29, 30), we provide evidence that although shunting may

TABLE 2 | Shunt complications requiring revision surgery.

Shunt complications requiring revision surgery	N = 10	25.6%
Infection	3	7.7%
• Early < 30 days	2	
• Late >30 days	1	
Malfunction	7	17.9%
• Early < 30 days	1	
• Late >30 days	6	

In toto 10 patients required a revision surgery with "3 infection and 7 shunt dysfunctions" representing respectively the bold values in column 1 and column 2.

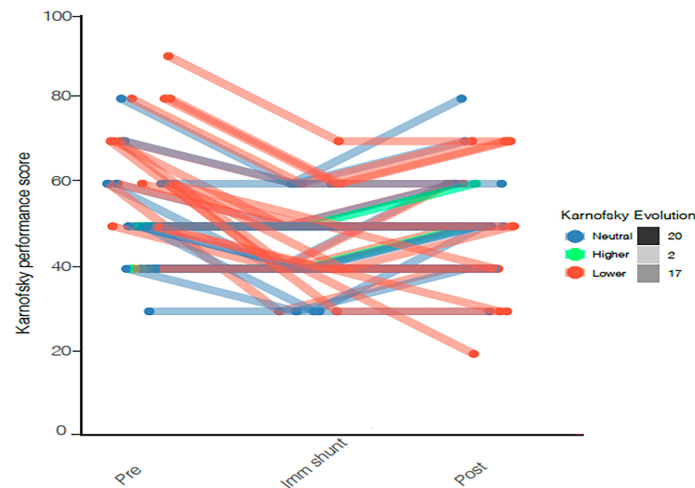


FIGURE 3 | KPS before, immediately before shunting, and after shunting is represented by a Line plot showing individual KPS. Progression in the KPS is colored in green, a decline in red and stability in blue. Median KPS before and after surgery is 50 with no statistical difference.

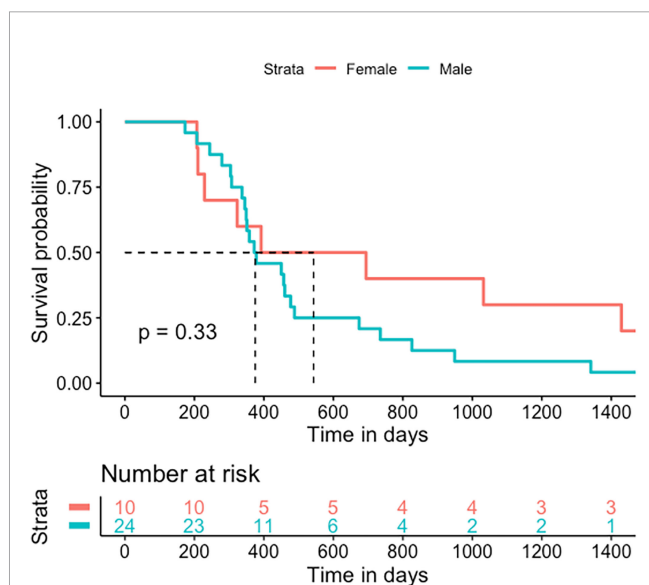


FIGURE 4 | Kaplan-Meier statistics for the overall survival of GBM patients treated for hydrocephalus. Median OS was 385 days (IQR 311-724).

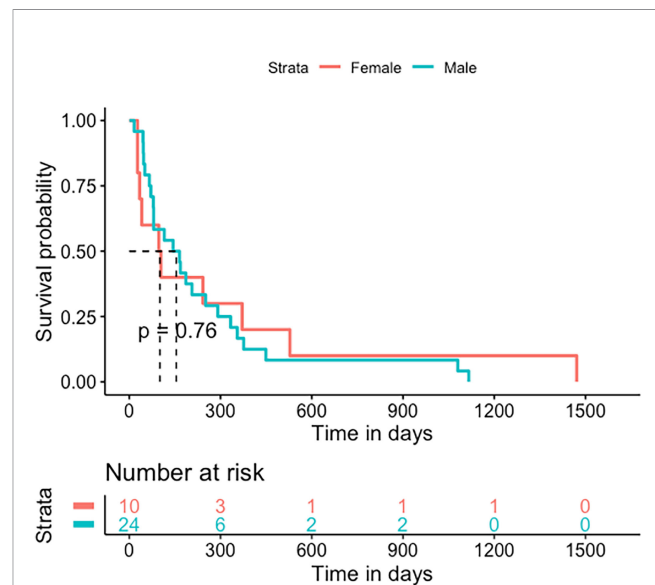


FIGURE 5 | Kaplan-Meier statistics for post-shunt survival. Shunt to death median survival was 130 days (IQR 54.75-322).

not prolong overall survival, it may help improve symptoms and functional performance of patients. This is illustrated by maintained KPS after shunting reflecting stability in the daily quality of life of patients.

Glioblastoma patients usually develop cognitive decline due to tumor progression, radiation-induced brain atrophy, CSF tumor dissemination, seizures, or even general condition alteration (31–34). CSF disturbance might be a contributing factor of clinical deterioration and treatment by VP or VA shunt can reverse or stabilize the general condition of patients, as shown in our cohort.

Improvement of symptoms after shunting was reported to vary between 61% and 100% (9, 12, 13, 29, 30, 35). With a 95%

improvement rate after shunting our findings align with these previous reports. Interestingly, we observed two different aspects regarding the general condition of patients. First, there was a dip in the KPS just before shunting, returning to baseline after shunting. Second, more than 75% of the patients could benefit from chemotherapy and radiotherapy post-shunting. We demonstrate that the hydrocephalus-related clinical decline was reversed by shunting and helped maintain patients' clinical condition. We can also assume that shunting may prevent further clinical deterioration by halting the hydrocephalus symptomatology progression. Thus, we conclude that shunt placement should not be delayed since there might be a threshold beyond which some of

the symptoms may not be fully reversible. Furthermore, worse functional status precludes oncological treatment and might shorten the overall survival. We continue to need better preoperative screening and indicators to determine which patients will benefit from shunting. Strategy implicating new management like infusion test might be a useful tool in the future (36, 37).

Historically, one of the major concern of shunt implantation in glioblastoma patients is the risk of peritoneal metastasis (32, 38–41). However, it is now well established that spread by shunts is a rare albeit potential serious complication in high-grade gliomas. However, in our study, no patients presented with peritoneal metastasis. This confirms the hypothesis that peritoneal metastasis is a rare complication and might not be a major obstacle for hydrocephalus treatment in GBM.

The Karnofsky performance score is a well-established score that is simple to use and has been validated in the functional evaluation of oncological patients (42). Nevertheless, limitations were noted regarding its adequacy for quality of life evaluation (43, 44). New scores were developed, such as the NANO score, which promises better accuracy in estimating neurologic function and, therefore, life expectancy, but still needs to be validated regarding the quality of life (45). Whether shunting positively influences overall survival or whether this leads to an improvement in QoL would need to be validated in a prospective study. In fact, we neither have a control group nor a structured QoL questionnaire due to the retrospective nature of our study.

The delicate balance between a shunting procedure to relieve symptoms and the overall survival in glioblastoma has to be considered in the context of an optimal neuro-oncological treatment. The surgical complication rate in our series was acceptable with ten patients requiring revision surgery (25%) of whom three patients (7.7%) had an early complication (<30 days) and seven (17.9%) a late complication. Interestingly, no major complications were encountered. This is in line with the findings of Castro et al. where 29% of complications were reported without any major complication (30). Roth et al. reported in 2008 a rate of complication of 50% with a rate of 33% of infections and major events such as coma or death in 12.5% (12). This is also in line with rates previously reported by Giordan et al. in a recent review regarding shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus (46). As a matter of fact, the revision rate reported in this meta-analysis is about 18% regarding a shunt malfunction, similar to our dysfunction revision rate of 17.9% (46). Life expectancy was not affected by shunt revision in our cohort. Therefore, we conclude that shunting complication risk should not be a reason to defer shunting. Patients with acute clinical decline without radiological findings of tumor progression and with signs or symptoms of hydrocephalus should be considered for a shunt placement. In most cases, shunt placement led to a reversal of the acute deterioration presented by an acute dip on the KPS.

Limitations and Strengths

Although, our work is based on retrospective analysis, it provides data supporting an important feature in GBM patients which is quality of life and palliative support. Compared to other studies our cohort included only CH in GBM and this limits biases

caused by mixed hydrocephalus etiology. Our cohort is one of the biggest published recently even if limited by the small number of patients allowing limited analysis of risk factors of CH in the context of a GBM.

CONCLUSION

Treatment of hydrocephalus in the context of a glioblastoma is challenging but improves symptoms in most patients and may therefore be considered in routine care and in a palliative setting for relief of symptoms. The benefit of symptomatic improvement is higher than the complication and morbidity rate linked to shunting. We conclude that early detection of CH might maintain patients' eligibility for crucial oncological therapy as well as quality of life. Novel strategies are warranted to improve the early detection of glioblastoma-related hydrocephalus.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Datasets are available from the corresponding author or the senior author on reasonable request.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethical committee Freiburg im Breisgau. (Freiburg ethic commission N: 21-1272). informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements. Written informed consent was obtained from the individual(s) for the publication of any potentially identifiable images or data included in this article.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AER and OS contributed to conception and design of the study. AER, DC, MH, HH, and JS organized the database. AER and HH performed the statistical analysis. AER and OS wrote the first draft of the manuscript. CF wrote sections of the manuscript. LS, MHS and JB provided substantial corrections to the final manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

AER received a fellowship grant from The Nuovo-Soldati oncology research foundation, Vaduz, Liechtenstein. JS received funding from the Berta-Ottenstein-Programme for Clinician Scientists, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany. HH is funded by the Else Kröner- Fresenius Foundation.

REFERENCES

- Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol* (2020) 22(Supplement_1):IV1–96. doi: 10.1093/neuonc/noaa200
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* (2005) 352(10):987–96. doi: 10.1056/NEJMoa043330
- Weller M, Stupp R, Hegi M, Wick W. Individualized Targeted Therapy for Glioblastoma: Fact or Fiction? *Cancer J* (2012) 18:40–4. doi: 10.1097/PPO.0b013e318243f6c9
- Ho VKY, Reijneveld JC, Enting RH, Bienfait HP, Robe P, Baumert BG, et al. Changing Incidence and Improved Survival of Gliomas. *Eur J Cancer* (2014) 50(13):2309–18. doi: 10.1016/j.ejca.2014.05.019
- Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol* (2013) 15(SUPPL.2):ii1–56. doi: 10.1093/neuonc/not151
- Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* (2015) 17:iv1–62. doi: 10.1093/neuonc/nov189
- Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma [Internet]*. Brisbane (AU): Codon Publications; (2017). Chapter 8.
- Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and Molecular Pathology of Glioma. *Nat Clin Pract Neurol* (2006) 2:494–503. doi: 10.1038/ncpneu0289
- Montano N, D'Alessandris QG, Bianchi F, Lauretti L, Doglietto F, Fernandez E, et al. Communicating Hydrocephalus Following Surgery and Adjuvant Radiochemotherapy for Glioblastoma: Clinical Article. *J Neurosurg* (2011) 115(6):1126–30. doi: 10.3171/2011.8.JNS11738
- Marquardt G, Setzer M, Lang J, Seifert V. Delayed Hydrocephalus After Resection of Supratentorial Malignant Gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* (2002) 144(3):227–31. doi: 10.1007/s007010200030
- Inamasu J, Nakamura Y, Saito R, Kuroshima Y, Mayanagi K, Orii M, et al. Postoperative Communicating Hydrocephalus in Patients With Supratentorial Malignant Glioma. *Clin Neurol Neurosurg* (2003) 106(1):9–15. doi: 10.1016/S0303-8467(03)00060-X
- Roth J, Constantini S, Blumenthal DT, Ram Z. The Value of Ventriculo-Peritoneal Shunting in Patients With Glioblastoma Multiforme and Ventriculomegaly. *Acta Neurochir (Wien)* (2008) 150(1):41–6. doi: 10.1007/s00701-007-1454-0
- Fischer CM, Neider MC, Péus D, Ulrich NH, Regli L, Krayenbühl N, et al. Hydrocephalus After Resection and Adjuvant Radiochemotherapy in Patients With Glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg* (2014) 120:27–31. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.02.012
- Beez T, Burgula S, Kamp M, Rapp M, Steiger HJ, Sabel M. Symptomatic Communicating Hydrocephalus in a Contemporary Cohort of High Grade Glioma Patients. *Br J Neurosurg* (2018) 32(1):68–72. doi: 10.1080/02688697.2017.1380780
- Behling F, Kaltenstadler M, Noell S, Schittenhelm J, Bender B, Eckert F, et al. The Prognostic Impact of Ventricular Opening in Glioblastoma Surgery: A Retrospective Single Center Analysis. *World Neurosurg* (2017) 106:615–24. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.034
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Lancet* (2007) 370(9596):1453–7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Acta Neuropathol* (2016) 131:803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
- Heiland DH, Ohle R, Cipriani D, Franco P, Delev D, Behringer SP, et al. Characterization of Longitudinal Transformation of T2-Hyperintensity in Oligodendroglioma. *BMC Cancer* (2020) 20(1):818. doi: 10.1186/s12885-020-07290-6
- Delev D, Heiland DH, Franco P, Reinacher P, Mader I, Staszewski O, et al. Surgical Management of Lower-Grade Glioma in the Spotlight of the 2016 WHO Classification System. *J Neurooncol* (2019) 141(1):223–33. doi: 10.1007/s11060-018-03030-w
- Adams RD, Fischer CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic Occult Hydrocephalus With Normal Cerebrospinal-Fluid Pressure — A Treatable Syndrome. *N Engl J Med* (1965) 273(3):117–26. doi: 10.1056/NEJM196507152730301
- Evans WA Jr.. An Encephalographic Ratio for Estimating Ventricular Enlargement and Cerebral Atrophy. *Arch Neurol Psychiatry* (1942) 47(6):931–7. doi: 10.1001/archneurpsyc.1942.02290060069004
- Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An Extent of Resection Threshold for Newly Diagnosed Glioblastomas: Clinical Article. *J Neurosurg* (2011) 115(1):3–8. doi: 10.3171/2011.2.JNS10998
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* (2010) 28:1963–72. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541
- Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A Multivariate Analysis of 416 Patients With Glioblastoma Multiforme: Prognosis, Extent of Resection, and Survival. *J Neurosurg* (2001) 95(2):190–8. doi: 10.3171/jns.2001.95.2.0190
- Chaichana KL, Halthore AN, Parker SL, Olivi A, Weingart JD, Brem H, et al. Factors Involved in Maintaining Prolonged Functional Independence Following Supratentorial Glioblastoma Resection: Clinical Article. *J Neurosurg* (2011) 114(3):604–12. doi: 10.3171/2010.4.JNS091340
- Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, Raza SM, Pascual-Gallego M, Ibrahim A, et al. Establishing Percent Resection and Residual Volume Thresholds Affecting Survival and Recurrence for Patients With Newly Diagnosed Intracranial Glioblastoma. *Neuro Oncol* (2014) 16(1):113–22. doi: 10.1093/neuonc/not137
- de la Fuente MI, Deangelis LM. The Role of Ventriculoperitoneal Shunting in Patients With Supratentorial Glioma. *Ann Clin Transl Neurol* (2014) 1(1):45–8. doi: 10.1002/acn3.17
- Hosainey SAM, Lassen B, Hald JK, Helseth E, Meling TR. Risk Factors for New-Onset Shunt-Dependency After Craniotomies for Intracranial Tumors in Adult Patients. *Neurosurg Rev* (2018) 41(2):465–72. doi: 10.1007/s10143-017-0869-1
- Rinaldo L, Brown D, Lanzino G, Parney IF. Outcomes Following Cerebrospinal Fluid Shunting in High-Grade Glioma Patients. *J Neurosurg* (2018) 129(4):984–96. doi: 10.3171/2017.6.JNS17859
- Castro BA, Imber BS, Chen R, McDermott MW, Aghi MK. Ventriculoperitoneal Shunting for Glioblastoma: Risk Factors, Indications, and Efficacy. *Neurosurgery* (2017) 80(3):421–30. doi: 10.1227/NEU.0000000000001263
- Thiessen B, DeAngelis LM. Hydrocephalus in Radiation Leukoencephalopathy: Results of Ventriculoperitoneal Shunting. *Arch Neurol* (1998) 55(5):705–10. doi: 10.1001/archneur.55.5.705
- Taylor BV, Buckner JC, Cascino TL, O'Fallon JR, Schaefer PL, Dinapoli RP, et al. Effects of Radiation and Chemotherapy on Cognitive Function in Patients With High-Grade Glioma. *J Clin Oncol* (1998) 16(6):2195–201. doi: 10.1200/JCO.1998.16.6.2195
- Anderson SI, Taylor R, Whittle IR. Mood Disorders in Patients After Treatment for Primary Intracranial Tumours. *Br J Neurosurg* (1999) 13(5):480–5. doi: 10.1080/02688699908540622
- Gately L, McLachlan S, Dowling A, Philip J. Life Beyond a Diagnosis of Glioblastoma: A Systematic Review of the Literature. *J Cancer Survivorship* (2017) 11:447–52. doi: 10.1007/s11764-017-0602-7
- Hong B, Polemikos M, Heissler HE, Hartmann C, Nakamura M, Krauss JK. Challenges in Cerebrospinal Fluid Shunting in Patients With Glioblastoma. *Fluids Barriers CNS* (2018) 15(1):1–9. doi: 10.1186/s12987-018-0101-x
- Ryding E, Kahlon B, Reinstrup P. Improved Lumbar Infusion Test Analysis for Normal Pressure Hydrocephalus Diagnosis. *Brain Behav* (2018) 8(11):e01125. doi: 10.1002/brb3.1125
- Skalický P, Mládek A, Vlasák A, De Lacy P, Beneš V, Bradáč O. Normal Pressure Hydrocephalus— An Overview of Pathophysiological Mechanisms

- and Diagnostic Procedures. *Neurosurgical Rev* (2020) 43:1451–64. doi: 10.1007/s10143-019-01201-5
38. Wakamatsu T, Matsuo T, Kawano S, Teramoto S, Matsumura H. Glioblastoma With Extracranial Metastasis Through Ventriculopleural Shunt. Case Report. *J Neurosurg* (1971) 34(5):697–701. doi: 10.3171/jns.1971.34.5.0697
 39. Rickert CH. Abdominal Metastases of Pediatric Brain Tumors via Ventriculo-Peritoneal Shunts. *Child's Nerv Syst* (1998) 14:10–4. doi: 10.1007/s003810050166
 40. Schou Nørøxe D, Regner Michaelsen S, Broholm H, Møller S, Skovgaard Poulsen H, Lassen U. Extracranial Metastases in Glioblastoma—Two Case Stories. *Clin Case Rep* (2019) 7(2):289–94. doi: 10.1002/ccr3.1980
 41. Kumar R, Jain R, Tandon V. Thalamic Glioblastoma With Cerebrospinal Fluid Dissemination in the Peritoneal Cavity. *Pediatr Neurosurg* (1999) 31(5):242–5. doi: 10.1159/000028870
 42. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of Patients With Advanced Cancer Using the Karnofsky Performance Status. *Cancer* (1980) 45(8):2220–4. doi: 10.1002/1097-0142(19800415)45:8<2220::AID-CNCR2820450835>3.0.CO;2-Q
 43. Gilbert M, Armstrong T, Meyers C. Issues in Assessing and Interpreting Quality of Life in Patients With Malignant Glioma. *Semin Oncol* (2000) 27(3 SUPPL. 6):20–6.
 44. Weitzner MA, Meyers CA, Byrne K. Psychosocial Functioning and Quality of Life in Patients With Primary Brain Tumors. *J Neurosurg* (1996) 84(1):29–34. doi: 10.3171/jns.1996.84.1.0029
 45. Ung TH, Ney DE, Damek D, Rusthoven CG, Youssef AS, Lillehei KO, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) Scale as an Assessment Tool for Survival in Patients With Primary Glioblastoma. *Clin Neurosurg* (2019) 84(3):687–95. doi: 10.1093/neuros/nyy098
 46. Giordan E, Palandri G, Lanzino G, Murad MH, Elder BD. Outcomes and Complications of Different Surgical Treatments for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurosurg* (2019) 131(4):1024–36. doi: 10.3171/2018.5.JNS1875

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 El Rahal, Cipriani, Fung, Hohenhaus, Sveikata, Strachle, Shah, Heiland, Beck and Schnell. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Systematic Review

Dexamethasone in Patients with Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis

Pierre Scheffler ¹, Christian Fung ¹, Shahan Momjian ², Dominik Koessinger ¹, Levin Häni ^{1,3} , Nicolas Neidert ^{1,4}, Jakob Straehle ¹, Florian Volz ¹ , Oliver Schnell ¹, Jürgen Beck ¹  and Amir El Rahal ^{1,2,*} 

¹ Department of Neurosurgery, Medical Center University of Freiburg, 79098 Freiburg, Germany; pierre.scheffler@uniklinik-freiburg.de (P.S.)

² Department of Neurosurgery, Geneva University Hospital, Faculty of Medicine of Geneva, 1205 Geneva, Switzerland

³ Department of Neurosurgery, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, 3010 Bern, Switzerland

⁴ Berta-Ottenstein Programme, Faculty of Medicine, University of Freiburg, 79098 Freiburg, Germany

* Correspondence: amir.elrahal@uniklinik-freiburg.de; Tel.: +49-761-270-50010

Simple Summary: Dexamethasone is frequently administered in brain tumor patients for symptomatic relief. However, an increasing number of publications suggests that dexamethasone may lead to worse outcome in patients with glioblastoma. Our study reviews all the published evidence and aggregates the available data in a meta-analysis. We found that dexamethasone indeed significantly reduces overall and progression-free survival in glioblastoma patients, even when accounting for clinical status. Given the potential detrimental association of dexamethasone use on overall survival, its administration to glioblastoma patients should be approached with caution.

Abstract: Objective: Glioblastomas are the most common primary central nervous system (CNS) tumors. Although modern management strategies have modestly improved overall survival, the prognosis remains dismal, with treatment side effects often impinging on the clinical course. Glioblastomas cause neurological dysfunction by infiltrating CNS tissue and via peritumoral oedema formation. The administration of steroids such as dexamethasone is thought to alleviate symptoms by reducing oedema. However, despite its widespread use, the evidence for the administration of dexamethasone is limited and conflicting. Therefore, we aimed to review the current evidence concerning the use and outcomes of dexamethasone in patients with glioblastoma. Methods: We performed a systematic review and meta-analysis according to the PRISMA-P guidelines. We performed a restricted search using the keywords “Dexamethasone” and “Glioblastoma” on PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and Academic Search Premier. We included studies reporting on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in glioblastoma patients receiving higher or lower dexamethasone doses. The risk of bias was assessed using ROBINS-I. We performed a meta-analysis using a random effects model for OS and PFS. Results: Twenty-two retrospective studies were included. Higher doses of dexamethasone were associated with poorer OS (hazard ratio 1.62, confidence interval 1.40–1.88) and PFS (1.49, 1.23–1.81). OS remained worse even when studies corrected for clinical status (1.52, 1.38–1.67). Conclusion: Despite the widespread use of dexamethasone in glioblastoma patients, its use is correlated with worse long-term outcomes. Consequently, Dexamethasone administration should be restricted to selected symptomatic patients. Future prospective studies are crucial to confirm these findings.

Keywords: dexamethasone; dosing; glioblastoma; complications; evidence-based



Citation: Scheffler, P.; Fung, C.; Momjian, S.; Koessinger, D.; Häni, L.; Neidert, N.; Straehle, J.; Volz, F.; Schnell, O.; Beck, J.; et al. Dexamethasone in Patients with Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* **2024**, *16*, 1393. <https://doi.org/10.3390/cancers16071393>

Academic Editors: João Basso, Carla Vitorino, Rui Vitorino and Ana Fortuna

Received: 27 February 2024

Revised: 27 March 2024

Accepted: 29 March 2024

Published: 1 April 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Glioblastoma is the most common primary malignant tumor of the central nervous system (CNS), accounting for 48.6% of tumors, with an estimated incidence of 3.23 per

100,000 persons per year [1]. According to the current WHO classification, glioblastomas are among the most aggressive primary CNS tumors [2]. However, modern treatment strategies have improved the prognosis, with a clinical course often impinged by treatment side effects and cognitive decline. Standard treatment of glioblastomas consists of maximum safe resection followed by adjuvant chemotherapy and radiotherapy [3]. As a result, the survival rate for glioblastoma patients improved from 3.3 months to a median of 15 months in the past 30 years [4]. Most glioblastomas show rapid growth, with diffuse infiltration into healthy CNS tissue [5]. This growth is frequently associated with perifocal oedema. Although, due to necrosis, neurological function within the center of the tumor is usually irreversibly lost, neurological activity within the surrounding edematous tissue can be temporarily alleviated by reducing oedema.

Dexamethasone is a synthetic glucocorticoid that was first described in 1958 [6]. Dexamethasone is known for its high glucocorticoid potency, weak mineralocorticoid effects, and long biological half-life. The potent effects of dexamethasone administration on symptoms in brain tumor patients were first described by Galicich et al. [7,8]. Since then, dexamethasone has been widely used in patients with intracranial tumors. Steroids, like dexamethasone, are believed to mitigate the symptoms experienced by intracranial tumor patients owing to their anti-inflammatory properties. These properties facilitate the reduction of perifocal edema and potentially enhance the integrity of the blood–brain barrier. They achieve this through various mechanisms, including acting on the endothelium and exerting a direct influence on the astrocytes surrounding the vessels, consequently diminishing vasogenic perifocal edema. Administration of glucocorticoids may also improve general neurological function by reducing intracranial pressure [9]. Palombi et al. showed that administration of dexamethasone in glioblastoma patients leads to symptomatic improvements, such as a significant reduction in headaches, vomiting, seizures, and focal neurological deficits [10]. Villani et al. demonstrated a 20-point improvement in the Karnofsky Performance Score for 43.8% of patients with grade II–IV gliomas receiving dexamethasone [11].

Nonetheless, glucocorticoids are a class of drugs that affect various organ systems with unwanted side effects. Short-term glucocorticoid administration is generally deemed safe in most patients, even when given in substantial doses, such as in patients with acute worsening of multiple sclerosis [12]. However, long-term administration of high doses of glucocorticoids causes Cushing’s syndrome, which is associated with elevated cardiovascular risk, osteoporosis, and an elevated infection risk due to immunosuppression [13,14].

Although dexamethasone is widely used in patients with cerebral edema, it may not always be beneficial. Administration of dexamethasone was widespread in patients with traumatic brain injury until studies showed that its use was detrimental to outcomes [15]. More specifically, for glioblastoma patients, the use of dexamethasone has raised concerns. Recent findings suggest a potential negative impact on both PFS and OS, pointing towards a correlation with poorer long-term prognoses, making the routine use of this drug in this patient group a subject of careful consideration [16–19]. As a result, we decided to compile the currently available evidence on the impact of dexamethasone use in glioblastoma patients in a quantitative review.

2. Materials and Methods

2.1. Search Strategy

We performed a systematic review and meta-analysis according to the PRISMA-P guidelines. This review was not prospectively registered. In our meta-analysis, we included studies reporting on the objective outcomes of patients with glioblastomas taking dexamethasone, specifically their overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). For our literature review, we searched the following databases: PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and Academic Search Premier. All the results from all the databases were included up to 1 September 2023. We searched for all publications that included the keywords “dexamethasone” and “glioblastoma”.

2.2. Screening

Two independent reviewers (PS and AER) screened all the abstracts. For the qualitative discussion of the current evidence, we filtered all the publications that reported on the effects of dexamethasone in glioblastoma patients, in glioblastoma animal models, or on glioblastoma cells. For the quantitative part of the review, we selected all the publications that reported on the overall or progression-free survival in patient groups with higher and lower dexamethasone intake and those that provided data that could be used to extract hazard ratios. For studies reporting on the same patient population, the most informative study (either the most recent or the one with the largest population) was selected.

2.3. Data Collection

Data were collected from published reports by one reviewer (PS) and subsequently confirmed by a second reviewer (AER). Data on OS and PFS were extracted for all available studies. Data from the multivariable analysis were extracted from studies that provided both univariable and multivariable analyses. We also extracted all the variables that were part of the multivariable analysis. For Hagan et al. [20], we extracted the data from the model adjusted for preoperative blood glucose. The bias of individual studies was assessed using ROBINS-I [21] by two independent reviewers (PS and AER).

2.4. Analysis

We analyzed the OS and PFS based on the reported hazard ratios (HR) and confidence intervals (CI). Most of the publications reported the effect sizes and variances of the OS and PFS as hazard ratios with a corresponding confidence interval. In one case, the confidence interval was calculated based on a reported standard error. If the publications only reported Kaplan Meier plots, the HR and CI were calculated based on data extracted using Engauge Digitizer. Statistical analysis was performed using the R programming language and its metafor package. A random effects model was used to calculate the average effect size across studies. Separate meta-analyses were performed for all studies reporting OS, all studies reporting PFS, and all studies reporting OS that adjusted for clinical status (by group matching or considering the Karnofsky performance score or ECOG performance status in their multivariable analysis), respectively. Reporting bias was assessed using funnel plots. Plots were created using the funnel function from R's metafor package. Certainty was assessed according to the GRADE working group's criteria [22].

3. Results

3.1. Study Selection

Our literature search initially revealed 318 studies quantifying overall and progression-free survival. After screening all the abstracts, 153 studies were retrieved for full review. After the exclusion of ineligible studies, 22 studies were identified for the quantitative review [17,18,20,23–40] (Figure 1).

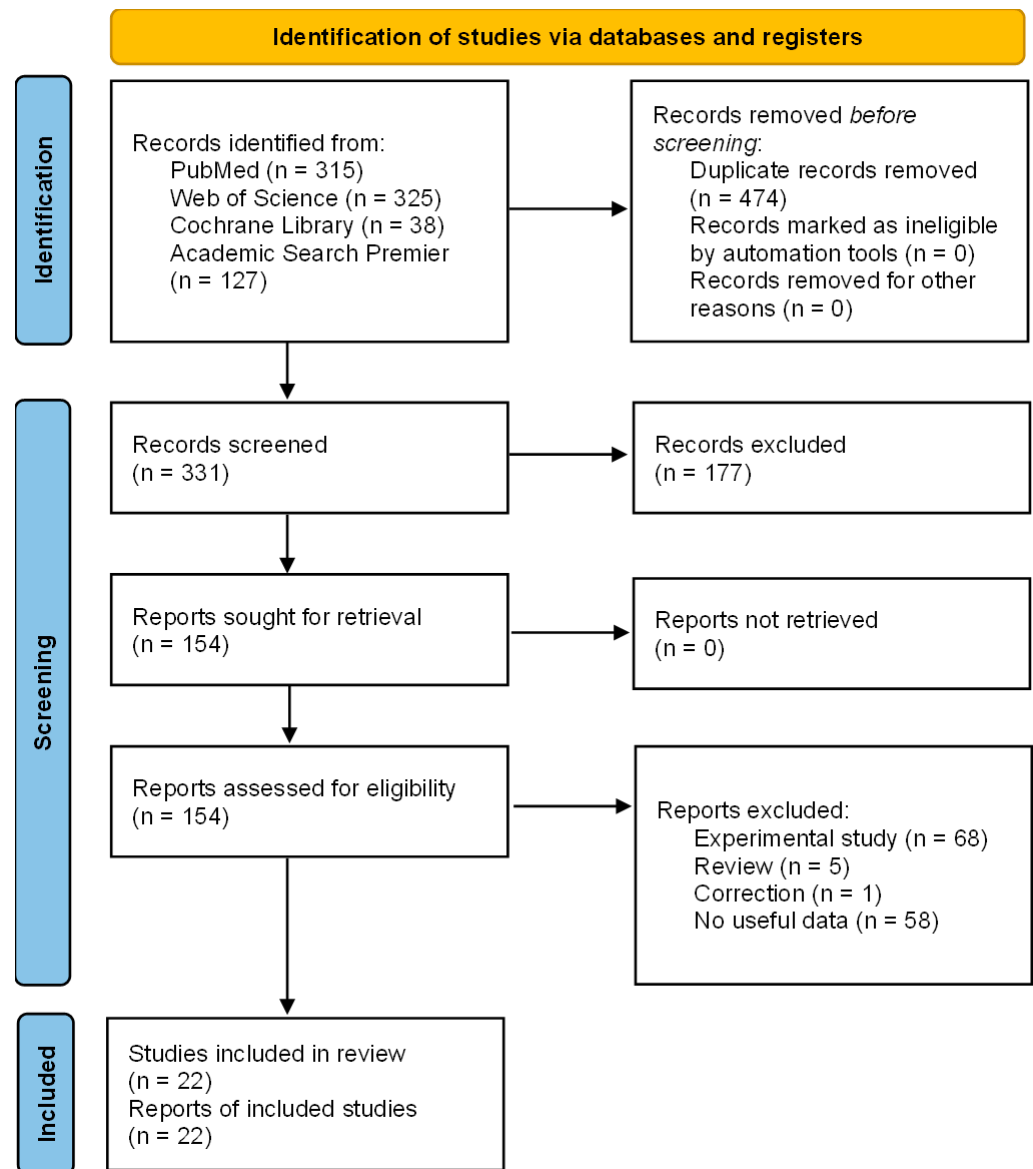


Figure 1. PRISMA-P flowchart detailing the study selection process. Of the 331 studies quantifying OS and PFS, 154 were retrieved for full review. After the exclusion of ineligible studies, 22 studies remained for the quantitative review.

3.2. Study Characteristics

All the studies selected for quantitative review were retrospective analyses of glioblastoma patients receiving different doses of dexamethasone. The characteristics and the quality assessment of these studies are shown in Table 1.

Table 1. Details about all the studies included in this review. Abbreviations: PMID–PubMed ID, OS–overall survival, PFS–progression-free survival, KPS–Karnofsky performance score, IDH–IDH mutation status, MGMT–MGMT mutation status, ECOG–ECOG performance status, EOR–extent of resection, BMI–body mass index, RT–radiotherapy, ASA–ASA score, Charlson CI–Charlson comorbidity index, FMI–functional measure of independence.

First Author	Year	PMID	Groups	n (Patients)	Survival Data	Dexamethasone Dosing	Adjusted Variables	ROBINS-I Risk of Bias Assessment
Liu EK	2023	36382106	Cohorts A and B	89	OS	Time-weighted dexamethasone dose (mg/day)	Age, KPS, MGMT, blood glucose, methylation subclass, subclass glucose interaction	Moderate
McManus EJ	2022	35096403		170	OS	More or less than 10 mg/d	None	Serious
Mistry AM	2021	34594571		360	OS	More or less than 200 mg total in first 3 postoperative weeks	Age, KPS, IDH, MGMT, temozolomide, RT, tumor volume, EOR, blood glucose	Moderate
Garrett C	2021	34138894		87	OS and PFS	Daily dexamethasone or not	None for OS, age, ECOG, gender, BMI, IDH, temozolomide, previous surgery, EOR for PFS	Moderate
Aldaz P	2021	33478100		285	OS and PFS	Dexamethasone yes or no postoperatively	None	Serious
Iorgulescu JB	2021	33239433		181	OS	Low (1 and 2.5 mg/kg/d) or high (10 mg/kg/d) doses	Age, KPS, MGMT, tumor volume, EOR	Moderate
Nayak L	2021	33199490		80	OS	Any vs. no baseline dexamethasone use in patients with recurrent glioblastoma	None	Serious
Lee C	2020	32648384		125	OS	More or less than 2 mg/d after initiation of radiochemotherapy	Age, sex, ECOG, EOR	Moderate
Lewitzki V	2019	31831026		152	OS	Any vs. no dexamethasone during radiotherapy	MGMT, recurrence, salvage therapy	Serious
Chiocca EA	2019	31413142		31	OS	More or less than 20 mg within 2 weeks postoperatively after recurrent resection	None	Serious
Hui CY	2019	30864102		319	OS and PFS	More or less than 4 mg/d during radiochemotherapy	Age, KPS, sex, race, EOR, MGMT, RT	Moderate
Dubinski D	2018	29349612		113	OS and PFS	12 mg dexamethasone vs. none preoperatively	None	Serious
Díez Valle R	2018	29107723		131	OS	Dexamethasone yes or no at 2 months postoperatively	Age, sex, KPS, MGMT, EOR, time to surgery	Moderate
Hagan K	2016	27438798		162	OS and PFS	Dexamethasone yes or no preoperatively	Age, ASA, blood glucose	Serious

Table 1. Cont.

First Author	Year	PMID	Groups	n (Patients)	Survival Data	Dexamethasone Dosing	Adjusted Variables	ROBINS-I Risk of Bias Assessment
Bhavsar S	2016	27396375	TTF therapy and BPC chemotherapy Derivation and validation sets	841	OS and PFS	Dexamethasone yes or no perioperatively	Age, BMI, sex, ASA, Charlson CI	Moderate
Shields LB	2015	26520780		73	OS	Dexamethasone yes or no during radiotherapy	None	Serious
Wong ET	2015	26125449		35	OS	Dexamethasone over or less than 4.1 mg/d in recurrent glioblastoma	None	Serious
Tieu MT	2015	26015297		359	OS	Mean TWM dexamethasone dose per mg during radiotherapy	Age, ECOG, blood glucose, BMI, EOR	Moderate
Derr RL	2009	19139429		191	OS	Mean daily dexamethasone dose per 10 mg/d	Age, KPS, blood glucose	Moderate
Tang V	2008	18500499		18	OS	More or less than 8 mg/d upon admission in rehabilitation	FMI	Serious
Odratzka K	2003	14628127		85	OS	More or less than 2 mg/d before radiotherapy	Age, ECOG, EOR	Moderate
Gundersen S	1996	9073058		495	OS	Dexamethasone yes or no on admission	KPS, age, resection	Moderate

3.3. Risk of Bias in Studies

The risk of bias was determined to be either moderate or serious for all the included studies Table 1. This is mainly because all the included studies were retrospective, with only about half of them adjusting the clinical performance via multivariable analyses or matching despite clinical status being considered a significant confounder for OS and PFS.

3.4. Results for Individual Studies

The hazard ratios and confidence intervals for all the studies are reported in Figures 2 and 3. All the studies reported either no effect or a significantly negative effect of dexamethasone intake on both overall and progression-free survival. No studies showed a positive effect of dexamethasone intake on OS or PFS. Mistry et al. also reported that higher doses of dexamethasone had a worse effect than medium or low doses [36].

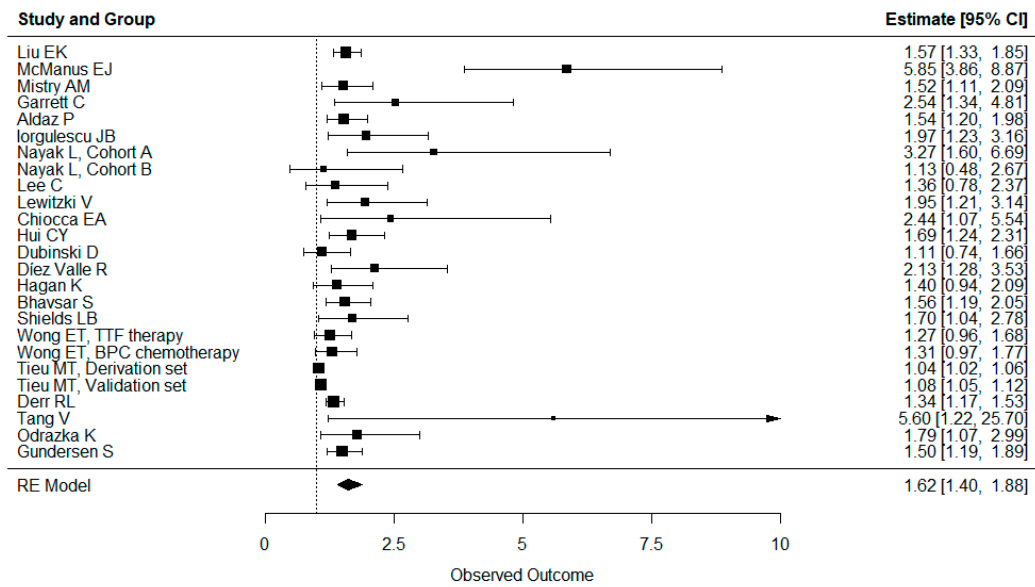


Figure 2. Forest plot showing all studies reporting overall survival. Administration of dexamethasone had a significant negative impact on OS (hazard ratio 1.62, confidence interval 1.40–1.88) No studies showed a positive effect of dexamethasone intake on OS or PFS.

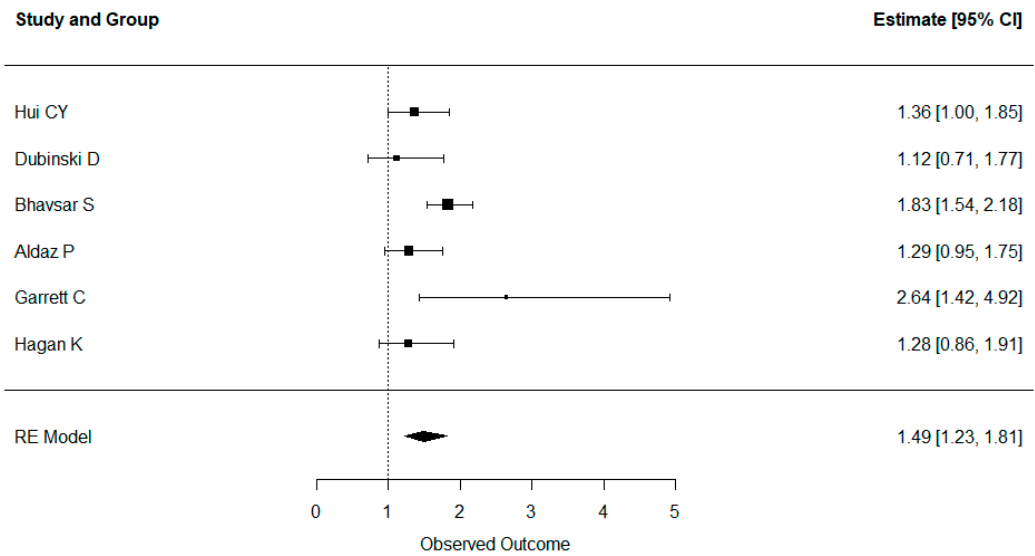


Figure 3. Forest plot showing all studies reporting progression-free survival. Administration of dexamethasone was correlated with worse PFS (HR 1.49, CI 1.23–1.81) in glioblastoma patients.

3.5. Results of Syntheses

The results for aggregate OS and PFS are shown in Figures 2 and 3. Administration of dexamethasone had a possible significant negative impact on both OS (hazard ratio 1.62, confidence interval 1.40–1.88) and PFS (HR 1.49, CI 1.23–1.81) in glioblastoma patients. In addition, overall survival remained significantly worse, even when the studies corrected for clinical status.

As we aimed to interrogate whether clinical status is a major confounder for survival in glioblastoma patients receiving dexamethasone, we also performed an aggregate analysis for overall survival, including only studies accounting for either the Karnofsky performance score or ECOG through matching or multivariable analysis. The results are shown in Figure 4. Even after accounting for clinical performance, dexamethasone intake had a negative impact on overall survival (HR 1.52, CI 1.38–1.67).

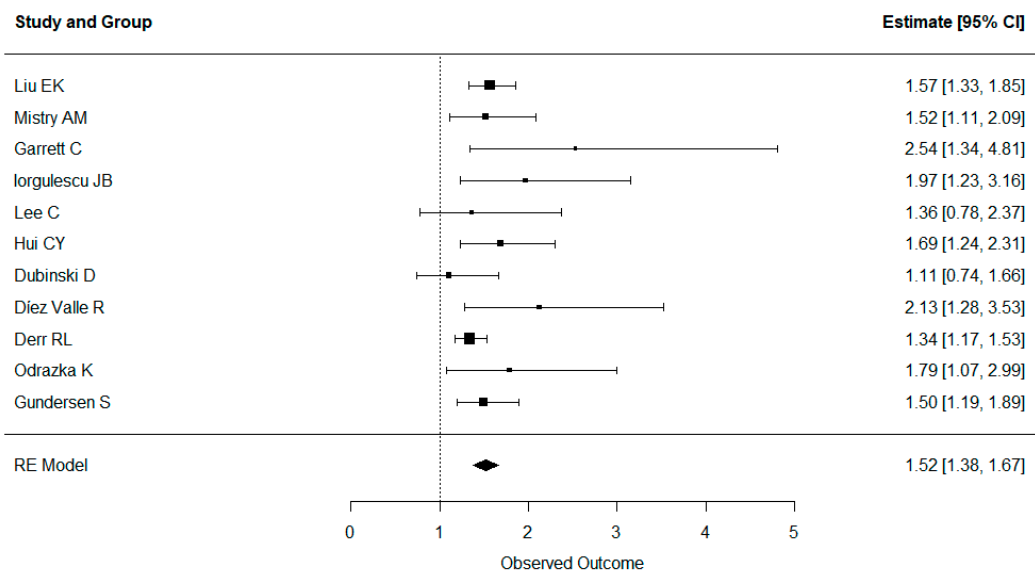


Figure 4. Forest plot showing all studies reporting overall survival that corrected for clinical status, as determined by the Karnofsky performance score or ECOG.

3.6. Reporting Biases

To assess the risk of bias in our study selection, we compared the study results using a funnel plot for OS and PFS (Figure 5a,b). Despite the funnel plots showing some outliers, no systematic bias could be visually perceived in the plots.

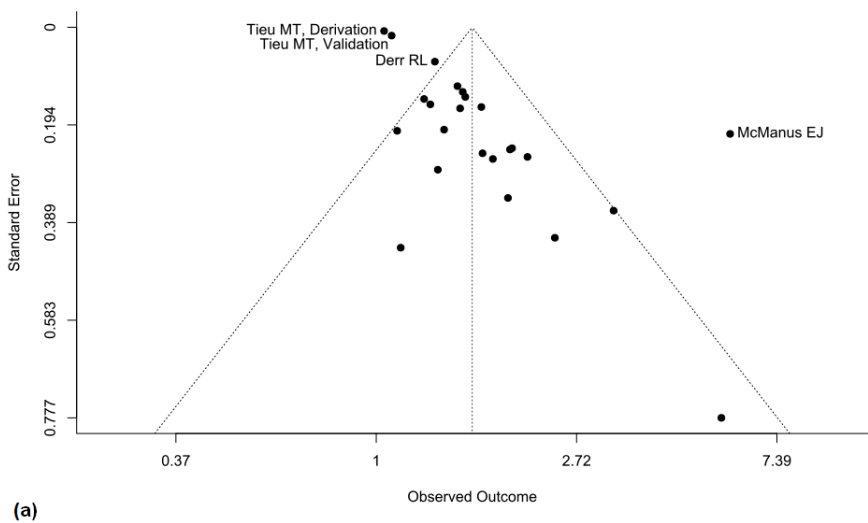


Figure 5. Cont.

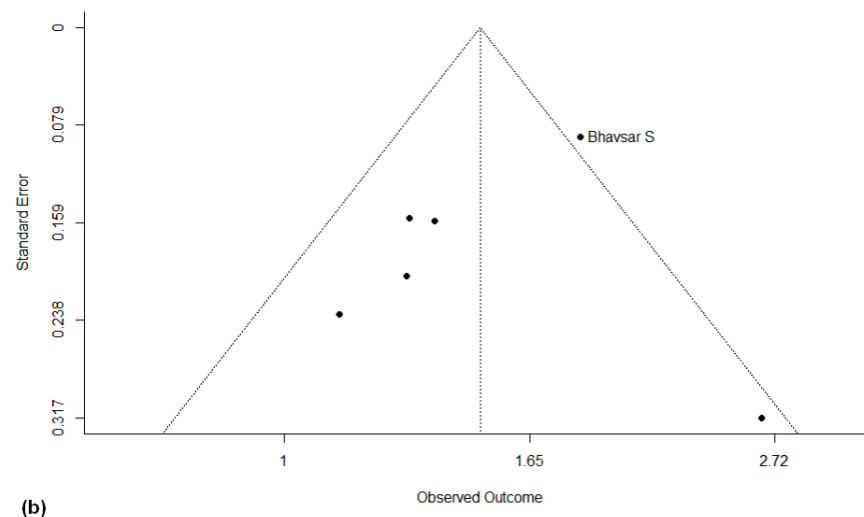


Figure 5. Funnel plots for all studies reporting on overall survival (a) and progression-free survival (b).

3.7. Certainty of Evidence

Due to the retrospective observational nature and limited patient population of all the included studies, the overall certainty of evidence for the effect of dexamethasone on OS and PFS in patients with glioblastomas according to the GRADE criteria is low.

4. Discussion

Studies have shown that dexamethasone reduces perifocal edema in glioblastoma patients [7] and dexamethasone significantly reduces symptoms in glioblastoma patients [10,11]. Despite the widespread use of dexamethasone in glioblastoma patients, the association of dexamethasone with overall and progression-free survival is overwhelmingly negative. There are several potential explanations for this effect. First and foremost, glucocorticoids may interfere with any immunomodulatory treatments [31,41], as well as radiation and chemotherapy [18,23,29,32,42]. In addition, dexamethasone and other glucocorticoids are immunosuppressors. As a result, the administration of dexamethasone can lead to increased infectious complications [14,43].

Glucocorticoids also lead to impaired glucose tolerance. Hyperglycemia has been shown to be an independent risk factor for overall and progression-free survival in glioblastoma patients [17,25]. Although the exact mechanisms still remain to be elucidated, one possible explanation is the Warburg effect, which proposes that tumors meet their energy needs mainly through anaerobic glycolysis [44]. In vitro, unlike human astrocytes, glioblastoma cells were shown to undergo apoptosis upon glucose withdrawal [45]. Other detrimental effects of hyperglycemia, such as an increased risk of infection, may also contribute to its negative impact on survival [46].

Preclinical studies have investigated possible mechanisms through which dexamethasone might impair survival in glioblastoma patients. Experimental models have shown that dexamethasone increases invasiveness, tumor proliferation, and angiogenesis [47]. Dexamethasone also reduces temozolomide-mediated apoptosis in human glioblastoma cells [48–50], possibly through O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) up-regulation, which results in an increased temozolomide resistance [51,52]. Interestingly, some preclinical studies have found that dexamethasone can also reduce glioblastoma invasiveness through various mechanisms [53–57].

While evidence is limited, studies indicate that the overall dose of dexamethasone applied matters. Mistry et al. showed that the higher the dose of dexamethasone received, the worse the survival, with a continuously increasing hazard ratio at cumulative doses between 30 and 512 mg within the first 3 postoperative weeks after glioblastoma resection. Patients with a cumulative postoperative dose below 75 mg had a median survival of 441 days, whereas patients who received more than 300 mg had a median survival of

183 days [36]. This dose-dependent effect may also explain the outliers we see in the funnel plots of our meta-analysis. The included studies use various cutoffs between groups with high and low dexamethasone dosing, resulting in a variety of hazard ratios even in studies with a large patient population. We aimed to account for this by using a random effects model for our analysis. Our model accounts for the large variations in dexamethasone dosing that occur in everyday clinical practice. Therefore, the aggregate hazard ratio is harder to interpret but still supports the conclusion that the administration of dexamethasone might reduce survival.

Our findings may also be affected by several different types of bias. The negative effect of dexamethasone that we show could be exacerbated by publication bias. Although the funnel plot analysis shows no significant skew, its interpretability is reduced due to the significant differences between individual study protocols. Therefore, the contribution of publication bias to our results cannot be definitely excluded. Our analysis may also be affected by confounding variables. One possible explanation for the detrimental effect of dexamethasone is that patients with worse clinical statuses and more advanced diseases with worse outcomes will receive higher doses of dexamethasone. Most guidelines suggest only administering dexamethasone in symptomatic patients and adjusting the dose according to the patient's symptoms, and a stable or increasing corticosteroid dose is necessary for defining progressive disease in gliomas according to RANO criteria in many cases [58]. Ideally, a prospective randomized trial could determine the effect of dexamethasone on survival in glioblastoma patients. One such review has already been launched and should be completed by 2026 under the "Restrictive Use of Dexamethasone in Glioblastoma (RESDEX)" project. However, retrospective studies have already tried to account for symptom differences through multivariable analyses. Our aggregate analysis of these studies showed that dexamethasone still negatively impacts survival, independent of patient's symptoms. Mistry et al. also used matched control groups for the Karnofsky performance score and other potential confounders such as tumor size [36]. Despite matched groups, the administration of dexamethasone still significantly decreased OS and PFS.

Given the potential detrimental association of dexamethasone use on survival, careful consideration must be given before administering dexamethasone to glioblastoma patients. As the only proven benefit of dexamethasone is the reduction of symptoms, we believe that dexamethasone should not be administered in asymptomatic patients or with a restrictive regimen. Even in symptomatic patients, alternative specific treatments may be similarly effective without affecting survival. Headaches and nausea may be treated with analgesics and antiemetics. Several non-steroidal drugs and drug combinations are also being investigated as possible edema-reducing, glucocorticoid-sparing agents, such as bevacizumab [59] and a combination of spironolactone, ecallantide, and clotrimazole [60]. However, one should consider that the use of drugs like bevacizumab is constrained due to potential complications related to wound healing. Specifically, its administration must be discontinued at least 28 days pre- and post-surgery, which can limit its daily use [61,62]. As for the postoperative period, the current high costs associated with bevacizumab may render it limited for routine use in managing symptomatic patients. However, this might change in the future.

5. Limitations

As a meta-analysis, our study is limited by the quality of the underlying studies. All the included studies were retrospective. As a result, there was a significant potential for selection bias, confounding variables, and other sources of bias that may have affected the validity of the results. Additionally, the studies included in the analysis showed considerable heterogeneity in their methods used for measuring dexamethasone exposure and their cutoffs for defining high and low dexamethasone doses, which reduces the interpretability of our results and the effect sizes in our analysis. Despite these limitations, until the publication of prospective trials, a systematic review of these publications represents the

highest quality of evidence currently available concerning the use of dexamethasone in glioblastoma patients.

6. Conclusions

Given the potential detrimental association of dexamethasone use on overall survival, its administration to glioblastoma patients should be approached with caution. As the only proven benefit of dexamethasone is the reduction of symptoms, we believe that dexamethasone should not be administered in asymptomatic patients or with a restrictive regimen and only after carefully weighing the expected symptomatic improvement against the worsened prognosis. Nevertheless, this recommendation may be subject to change as future prospective studies emerge.

Author Contributions: Study design: A.E.R., P.S. and J.B.; data acquisition: P.S., A.E.R., O.S., C.F. and J.B. (provided infrastructure); data analysis: P.S. and A.E.R.; manuscript writing: A.E.R., P.S., S.M., D.K., L.H., C.F., O.S. and J.B., with contributions from all authors. Manuscript corrections: contributions of all authors. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Data Availability Statement: The authors will make the raw data supporting this article's conclusions available upon request.

Acknowledgments: A.E.R. received a scholarship grant from the Michel et André Bouriez Foundation.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Ostrom, Q.T.; Cioffi, G.; Gittleman, H.; Patil, N.; Waite, K.; Kruchko, C.; Barnholtz-Sloan, J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology* **2019**, *21* (Suppl. 5), v1–v100. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Louis, D.N.; Perry, A.; Wesseling, P.; Brat, D.J.; Cree, I.A.; Figarella-Branger, D.; Hawkins, C.; Ng, H.K.; Pfister, S.M.; Reifenberger, G.; et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro-Oncology* **2021**, *23*, 1231–1251. [\[CrossRef\]](#)
- Stupp, R.; Mason, W.P.; van den Bent, M.J.; Weller, M.; Fisher, B.; Taphoorn, M.J.B.; Belanger, K.; Brandes, A.A.; Marosi, C.; Bogdahn, U.; et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *352*, 987–996. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Delgado-López, P.D.; Corrales-García, E.M. Survival in glioblastoma: A review on the impact of treatment modalities. *Clin. Transl. Oncol.* **2016**, *18*, 1062–1071. [\[CrossRef\]](#)
- Xie, Q.; Mittal, S.; Berens, M.E. Targeting adaptive glioblastoma: An overview of proliferation and invasion. *Neuro-Oncology* **2014**, *16*, 1575–1584. [\[CrossRef\]](#)
- Glen, A.E.; Johnston, D.B.R.; Fried, J.; Spooncer, W.W.; Hoff, D.R.; Sarett, L.H. 16-Methylated Steroids. I. 16 α -Methylated Analogs of Cortisone, a New Group of Anti-Inflammatory Steroids. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3160–3161.
- Galicich, J.H.; French, L.A.; Melby, J.C. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *J. Lancet* **1961**, *81*, 46–53.
- McClelland, S., 3rd; Long, D.M. Genesis of the Use of Corticosteroids in the Treatment and Prevention of Brain Edema. *Neurosurgery* **2008**, *62*, 965–967; discussion 67–68. [\[CrossRef\]](#)
- Alberti, E.; Hartmann, A.; Schreckenberger, F.; Schütz, H.-J. The effect of large doses of dexamethasone on the cerebrospinal fluid pressure in patients with supratentorial tumors. *J. Neurol.* **1978**, *217*, 173–181. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Palombi, L.; Marchetti, P.; Salvati, M.; Osti, M.F.; Frati, L.; Frati, A. Interventions to Reduce Neurological Symptoms in Patients with GBM Receiving Radiotherapy: From Theory to Clinical Practice. *Anticancer. Res.* **2018**, *38*, 2423–2427. [\[CrossRef\]](#)
- Villani, V.; Pace, A.; Vidiri, A.; Tanzilli, A.; Sperati, F.; Terrenato, I.; Mariantonia, C.; Casini, B.; Metro, G.; Maschio, M.; et al. Phase II study of weekly carboplatin in pretreated adult malignant gliomas. *J. Neuro-Oncol.* **2019**, *144*, 211–216. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Hauser, S.L.; Cree, B.A. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am. J. Med.* **2020**, *133*, 1380–1390.e2. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Lacroix, A.; Feelders, R.A.; Stratakis, C.A.; Nieman, L.K. Cushing's Syndrome. *Lancet* **2015**, *386*, 913–927. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Youssef, J.; Novosad, S.A.; Winthrop, K.L. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* **2016**, *42*, 157–176. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Alderson, P.; Roberts, I. Corticosteroids for Acute Traumatic Brain Injury. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2005**, *2005*, Cd000196. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Pitter, K.L.; Tamagno, I.; Alikhanyan, K.; Hosni-Ahmed, A.; Pattwell, S.S.; Donnola, S.; Dai, C.; Ozawa, T.; Chang, M.; Chan, T.A.; et al. Corticosteroids Compromise Survival in Glioblastoma. *Brain* **2016**, *139* Pt 5, 1458–1471. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

17. Tieu, M.T.; Lovblom, L.E.; McNamara, M.G.; Mason, W.; Laperriere, N.; Millar, B.-A.; Ménard, C.; Kiehl, T.-R.; Perkins, B.A.; Chung, C. Impact of glycemia on survival of glioblastoma patients treated with radiation and temozolomide. *J. Neuro-Oncol.* **2015**, *124*, 119–126. [[CrossRef](#)]
18. Shields, L.B.E.; Shelton, B.J.; Shearer, A.J.; Chen, L.; Sun, D.A.; Parsons, S.; Bourne, T.D.; LaRocca, R.; Spalding, A.C. Dexamethasone administration during definitive radiation and temozolomide renders a poor prognosis in a retrospective analysis of newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiat. Oncol.* **2015**, *10*, 222. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Zhou, L.; Shen, Y.; Huang, T.; Sun, Y.; Alolga, R.N.; Zhang, G.; Ge, Y. The Prognostic Effect of Dexamethasone on Patients With Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 727707. [[CrossRef](#)]
20. Hagan, K.; Bhavsar, S.; Arunkumar, R.; Grasu, R.; Dang, A.; Carlson, R.; Cowles, C.; Arnold, B.; Potylchansky, Y.; Rahlfs, T.F.; et al. Association Between Perioperative Hyperglycemia and Survival in Patients With Glioblastoma. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* **2017**, *29*, 21–29. [[CrossRef](#)]
21. Sterne, J.A.C.; Hernán, M.A.; Reeves, B.C.; Savović, J.; Berkman, N.D.; Viswanathan, M.; Henry, D.; Altman, D.G.; Ansari, M.T.; Boutron, I.; et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* **2016**, *355*, i4919. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Guyatt, G.H.; Oxman, A.D.; Vist, G.E.; Kunz, R.; Falck-Ytter, Y.; Alonso-Coello, P.; Schünemann, H.J.; Grade Working Group. Grade: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **2008**, *336*, 924–926. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Aldaz, P.; Auzmendi-Iriarte, J.; Duránte, M.; Lasheras-Otero, I.; Carrasco-Garcia, E.; Zelaya, M.V.; Bragado, L.; Olías-Arjona, A.; Egaña, L.; Samprón, N.; et al. Identification of a Dexamethasone Mediated Radioprotection Mechanism Reveals New Therapeutic Vulnerabilities in Glioblastoma. *Cancers* **2021**, *13*, 361. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Bhavsar, S.; Hagan, K.; Arunkumar, R.; Potylchansky, Y.; Grasu, R.; Dang, A.; Carlson, R.; Cowles, C.; Arnold, B.; Rahlfs, T.; et al. Preoperative statin use is not associated with improvement in survival after glioblastoma surgery. *J. Clin. Neurosci.* **2016**, *31*, 176–180. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Derr, R.L.; Ye, X.; Islas, M.U.; Desideri, S.; Saudek, C.D.; Grossman, S.A. Association Between Hyperglycemia and Survival in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* **2009**, *27*, 1082–1086. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Dubinski, D.; Won, S.-Y.; Gessler, F.; Quick-Weller, J.; Behmanesh, B.; Bernatz, S.; Forster, M.-T.; Franz, K.; Plate, K.-H.; Seifert, V.; et al. Dexamethasone-induced leukocytosis is associated with poor survival in newly diagnosed glioblastoma. *J. Neuro-Oncol.* **2018**, *137*, 503–510. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Garrett, C.; Becker, T.M.; Lynch, D.; Po, J.; Xuan, W.; Scott, K.F.; de Souza, P. Comparison of neutrophil to lymphocyte ratio and prognostic nutritional index with other clinical and molecular biomarkers for prediction of glioblastoma multiforme outcome. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0252614. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Gundersen, S.; Lote, K.; Hannisdal, E. Prognostic Factors for Glioblastoma Multiforme: Development of a prognostic index. *Acta Oncol.* **1996**, *35* (Suppl. 8), 123–127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Schloss, M.H.; Freidberg, S.R.; Heatley, G.J.; Lo, T.C.M. Glucocorticoid Dependency as A Prognostic Factor in Radiotherapy for Cerebral Gliomas. *Acta Oncol.* **1989**, *28*, 51–55. [[CrossRef](#)]
30. Hui, C.Y.; Rudra, S.; Ma, S.; Campian, J.L.; Huang, J. Impact of overall corticosteroid exposure during chemoradiotherapy on lymphopenia and survival of glioblastoma patients. *J. Neuro-Oncol.* **2019**, *143*, 129–136. [[CrossRef](#)]
31. Iorgulescu, J.B.; Gokhale, P.C.; Speranza, M.C.; Eschle, B.K.; Poitras, M.J.; Wilkens, M.K.; Soroko, K.M.; Chhoeu, C.; Knott, A.; Gao, Y.; et al. Concurrent Dexamethasone Limits the Clinical Benefit of Immune Checkpoint Blockade in Glioblastoma. *Clin. Cancer Res.* **2021**, *27*, 276–287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Kostopoulou, O.N.; Mohammad, A.; Bartek, J.; Winter, J.; Jung, M.; Stragliotto, G.; Söderberg-Nauclér, C.; Landázuri, N. Glucocorticoids promote a glioma stem cell-like phenotype and resistance to chemotherapy in human glioblastoma primary cells: Biological and prognostic significance. *Int. J. Cancer* **2018**, *142*, 1266–1276. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Lee, C.; Ahn, S.; Park, J.-S.; Song, J.H.; Hong, Y.-K.; Jeun, S.-S. Effect of Cumulative Dexamethasone Dose during Concomitant Chemoradiation on Lymphopenia in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma. *Brain Tumor Res. Treat.* **2020**, *8*, 71–76. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Lewitzki, V.; Klement, R.J.; Kosmala, R.; Lisowski, D.; Flentje, M.; Polat, B. Accelerated hyperfractionated radiochemotherapy with temozolomide is equivalent to normofractionated radiochemotherapy in a retrospective analysis of patients with glioblastoma. *Radiat. Oncol.* **2019**, *14*, 227. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. McManus, E.J.; Frampton, C.; Tan, A.; Phillips, M.C.L. Metabolites risk factors in a New Zealand glioblastoma cohort. *Neuro-Oncol. Pract.* **2022**, *9*, 43–49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Mistry, A.M.; Jonathan, S.V.; Monsour, M.A.; Mobley, B.C.; Clark, S.W.; Moots, P.L. Impact of postoperative dexamethasone on survival, steroid dependency, and infections in newly diagnosed glioblastoma patients. *Neuro-Oncol. Pract.* **2021**, *8*, 589–600. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Nayak, L.; Molinaro, A.M.; Peters, K.; Clarke, J.L.; Jordan, J.T.; de Groot, J.; Nghiemphu, L.; Kaley, T.; Colman, H.; McCluskey, C.; et al. Randomized Phase II and Biomarker Study of Pembrolizumab Plus Bevacizumab Versus Pembrolizumab Alone for Patients with Recurrent Glioblastoma. *Clin. Cancer Res.* **2021**, *27*, 1048–1057. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

38. Odratzka, K.; Petera, J.; Kohlova, T.; Dolezel, M.; Vaculikova, M.; Zouhar, M.; Malek, V.; Hobza, V.; Latr, I.; Nemecek, S.; et al. Prognostic Impact of Hemoglobin Level Prior to Radiotherapy on Survival in Patients with Glioblastoma. *Strahlenther. Onkol.* **2003**, *179*, 615–619. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Tang, V.; Rathbone, M.; Dorsay, J.P.; Jiang, S.; Harvey, D. Rehabilitation in Primary and Metastatic Brain Tumours: Impact of Functional Outcomes on Survival. *J. Neurol.* **2008**, *255*, 820–827. [\[CrossRef\]](#)
40. Wong, E.T.; Lok, E.; Gautam, S.; Swanson, K.D. Dexamethasone Exerts Profound Immunologic Interference on Treatment Efficacy for Recurrent Glioblastoma. *Br. J. Cancer* **2015**, *113*, 232–241. [\[CrossRef\]](#)
41. Brummer, A.B.; Yang, X.; Ma, E.; Gutova, M.; Brown, C.E.; Rockne, R.C. Dose-dependent thresholds of dexamethasone destabilize CAR T-cell treatment efficacy. *PLOS Comput. Biol.* **2022**, *18*, e1009504. [\[CrossRef\]](#)
42. Linder, B.; Schiesl, A.; Voss, M.; Rödel, F.; Hehlhans, S.; Güllülü, Ö.; Seifert, V.; Kögel, D.; Senft, C.; Dubinski, D. Dexamethasone Treatment Limits Efficacy of Radiation, but Does Not Interfere With Glioma Cell Death Induced by Tumor Treating Fields. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 715031. [\[CrossRef\]](#)
43. Car, M.; Šteblaj, S.; Mitrovič, G.; Dolenc-Stražar, Z.; Popović, M. Corticosteroid-Induced Immunodeficiency in a Patient with Gliomatosis Cerebri: Are Corticosteroids Indicated in All Brain Tumors? *Clin. Neuropathol.* **2019**, *38*, 189–194. [\[CrossRef\]](#)
44. Warburg, O. On the Origin of Cancer Cells. *Science* **1956**, *123*, 309–314. [\[CrossRef\]](#)
45. Jelluma, N.; Yang, X.; Stokoe, D.; Evan, G.I.; Dansen, T.B.; Haas-Kogan, D.A. Glucose Withdrawal Induces Oxidative Stress followed by Apoptosis in Glioblastoma Cells but not in Normal Human Astrocytes. *Mol. Cancer Res.* **2006**, *4*, 319–330. [\[CrossRef\]](#)
46. Benfield, T.; Jensen, J.S.; Nordestgaard, B.G. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia* **2007**, *50*, 549–554. [\[CrossRef\]](#)
47. Luedi, M.M.; Singh, S.K.; Mosley, J.C.; Hassan, I.S.A.; Hatami, M.; Gumin, J.; Anderegg, L.; Sulman, E.P.; Lang, F.F.; Stueber, F.; et al. Dexamethasone-mediated oncogenicity in vitro and in an animal model of glioblastoma. *J. Neurosurg.* **2018**, *129*, 1446–1455. [\[CrossRef\]](#)
48. Sur, P.; Sribnick, E.A.; Patel, S.J.; Ray, S.K.; Banik, N.L. Dexamethasone decreases temozolomide-induced apoptosis in human glioblastoma T98G cells. *Glia* **2005**, *50*, 160–167. [\[CrossRef\]](#)
49. Das, A.; Banik, N.L.; Patel, S.J.; Ray, S.K. Dexamethasone protected human glioblastoma U87MG cells from temozolomide induced apoptosis by maintaining Bax:Bcl-2 ratio and preventing proteolytic activities. *Mol. Cancer* **2004**, *3*, 36. [\[CrossRef\]](#)
50. Das, A.; Banik, N.L.; Ray, S.K. Modulatory Effects of Acetazolomide and Dexamethasone on Temozolomide Mediated Apoptosis in Human Glioblastoma T98G and U87MG Cells. *Cancer Investig.* **2008**, *26*, 352–358. [\[CrossRef\]](#)
51. Aasland, D.; Reich, T.R.; Tomicic, M.T.; Switzeny, O.J.; Kaina, B.; Christmann, M. Repair Gene O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase Is Controlled by Sp1 and up-Regulated by Glucocorticoids, but Not by Temozolomide and Radiation. *J. Neurochem.* **2018**, *144*, 139–151. [\[CrossRef\]](#)
52. Ueda, S.; Mineta, T.; Nakahara, Y.; Okamoto, H.; Shiraishi, T.; Tabuchi, K. Induction of the DNA repair gene O6-methylguanine—DNA methyltransferase by dexamethasone in glioblastomas. *J. Neurosurg.* **2004**, *101*, 659–663. [\[CrossRef\]](#)
53. Shannon, S.; Vaca, C.; Jia, D.; Entersz, I.; Schaer, A.; Carcione, J.; Weaver, M.; Avidar, Y.; Pettit, R.; Nair, M.; et al. Dexamethasone-Mediated Activation of Fibronectin Matrix Assembly Reduces Dispersal of Primary Human Glioblastoma Cells. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0135951. [\[CrossRef\]](#)
54. Nair, M.; Romero, J.; Mahtabfar, A.; Meleis, A.M.; Foty, R.A.; Corbett, S.A. Dexamethasone-Mediated Upregulation of Calreticulin Inhibits Primary Human Glioblastoma Dispersal Ex Vivo. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 572. [\[CrossRef\]](#)
55. Lin, Y.-M.; Jan, H.-J.; Lee, C.-C.; Tao, H.-Y.; Shih, Y.-L.; Wei, H.-W.; Lee, H.-M. Dexamethasone reduced invasiveness of human malignant glioblastoma cells through a MAPK phosphatase-1 (MKP-1) dependent mechanism. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *593*, 1–9. [\[CrossRef\]](#)
56. Villeneuve, J.; Galarneau, H.; Beaudet, M.; Tremblay, P.; Chernomoretz, A.; Vallières, L. Reduced Glioma Growth Following Dexamethasone or Anti-Angiopoietin 2 Treatment. *Brain Pathol.* **2008**, *18*, 401–414. [\[CrossRef\]](#)
57. Kaup, B.; Schindler, I.; Knüpfer, H.; Schlenszka, A.; Preiß, R.; Knüpfer, M. Time-dependent Inhibition of Glioblastoma Cell Proliferation by Dexamethasone. *J. Neuro-Oncol.* **2001**, *51*, 105–110. [\[CrossRef\]](#)
58. Leao, D.; Craig, P.; Godoy, L.; Leite, C.; Policeni, B. Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for Gliomas: Practical Approach Using Conventional and Advanced Techniques. *Am. J. Neuroradiol.* **2020**, *41*, 10–20. [\[CrossRef\]](#)
59. Kaley, T.; Nolan, C.; Carver, A.; Omuro, A. Bevacizumab for acute neurologic deterioration in patients with glioblastoma. *CNS Oncol.* **2013**, *2*, 413–418. [\[CrossRef\]](#)
60. Kast, R.; Burns, T.C.; Halatsch, M.-E. Short review of SEC, a potential dexamethasone-sparing regimen for glioblastoma: Spironolactone, ecallantide, clotrimazole. *Neurochirurgie* **2021**, *67*, 508–515. [\[CrossRef\]](#)
61. Abrams, D.A.; Hanson, J.A.; Brown, J.M.; Hsu, F.P.; Delashaw, J.B., Jr.; Bota, D.A. Timing of Surgery and Bevacizumab Therapy in Neurosurgical Patients with Recurrent High Grade Glioma. *J. Clin. Neurosci.* **2015**, *22*, 35–39. [\[CrossRef\]](#)
62. Gordon, C.R.; Rojavin, Y.; Patel, M.; Zins, J.E.; Grana, G.; Kann, B.; Simons, R.; Atabek, U. A Review on Bevacizumab and Surgical Wound Healing: An Important Warning to All Surgeons. *Ann. Plast. Surg.* **2009**, *62*, 707–709. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.