



**HAL**  
open science

# Bévalong : étude rétrospective multicentrique des patients atteints de glioblastome en récurrence, longs répondeurs sous bevacizumab

Mony Chenda Ly Morisse

► **To cite this version:**

Mony Chenda Ly Morisse. Bévalong : étude rétrospective multicentrique des patients atteints de glioblastome en récurrence, longs répondeurs sous bevacizumab. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02065188

**HAL Id: dumas-02065188**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02065188v1>**

Submitted on 12 Mar 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS**

ANNÉE 2018

N° 2018-57

**BÉVALONG: ÉTUDE RÉTROSPECTIVE  
MULTICENTRIQUE DES PATIENTS ATTEINTS  
DE GLIOBLASTOME EN RÉCIDIVE, LONGS  
RÉPONDEURS SOUS BEVACIZUMAB**

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLOME D'ÉTAT)  
SPÉCIALITÉ ONCOLOGIE MÉDICALE  
PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE 26 JUIN 2018

PAR

Mony Chenda LY épouse MORISSE

PRÉSIDENT DU JURY: Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

JUGES:                   Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS  
                              Monsieur le Professeur Claude KRZISCH  
                              Monsieur le Professeur Patrick TOUSSAINT  
                              Monsieur le Docteur Mathieu BOONE

DIRECTEUR DE THÈSE: Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT



**A Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
Chef du service d'Oncologie médicale  
CHU d'AMIENS

*En tant que Maître, vous m'avez enseigné l'oncologie comme une science et un art que je tâcherai de toujours d'approfondir et parfaire. Ce travail est possible grâce à vous, tout comme l'initiation à la Neuro-oncologie, discipline à laquelle vous m'avez initiée. Je vous remercie plus que sincèrement et avec toute mon amitié et mon respect pour votre dévouement, votre pédagogie et votre soutien tout au long de mon cursus. Merci de m'avoir donnée l'opportunité de ce travail et de présider ce jury.*

**A Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS**

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie  
Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE  
Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale  
Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Face  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Radiologie et Imagerie médicale)  
Pôle Imagerie

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité, votre bienveillance et vos enseignements durant le Master 2. Soyez assuré, Monsieur, de notre profonde gratitude et amitié.*

**A Monsieur le Professeur Claude KRZISCH**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Cancérologie, radiothérapie)  
Oncopôle

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie sincèrement pour tous les précieux enseignements théoriques fondamentaux en oncologie durant mon cursus et l'initiation à la radiothérapie. Soyez assuré, Monsieur, de notre profonde gratitude et amitié.*

**A Monsieur le Professeur Patrick TOUSSAINT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Neurochirurgie)

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et nous espérons que ce travail trouvera un réel intérêt à vos yeux. Soyez assuré, Monsieur, de notre profonde gratitude et de tout notre respect.*

**Monsieur le Docteur Mathieu BOONE**

Praticien Hospitalier

(Neurologie)

Service D'Oncologie médicale

*Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. Je te témoigne toute mon amitié et ma gratitude envers ta bienveillance, ta pédagogie et ton envie de faire découvrir la Neuro-oncologie. Sois assuré de mon amitié et de tout mon respect.*

Tout d'abord je remercie chaleureusement et sincèrement tous les médecins qui ont accepté de participer et de m'apporter l'aide précieuse nécessaire à la réalisation de cette étude ainsi que pour leur accueil : Pr Chauffert et Dr Boone (CHU Amiens), Dr Lorgis (CLCC Dijon), Dr Blonski et Pr Taillandier (CHU Nancy), Pr Noël et Dr Etienne-Selloum (CLCC Strasbourg), Dr Ahle (CH Colmar) et le Pr Hoang Xuan (CHU Pitié).

Un grand merci à ceux qui ont pu vérifier mes statistiques (chercher l'Reur) : Diana et Tristan.

Un grand merci à Yannick Marie pour l'accès à Onconeurothèque.

Concernant cet internat riche et trépidant je témoigne toute mon amitié et ma gratitude à toutes celles et ceux qui m'ont enseigné leur savoir, transmis leur expérience et ce toujours dans une ambiance bienveillante que je n'oublierai pas :

- Au Dr Carola, et son équipe à Senlis, premier contact de mon internat où j'ai appris les bases de ma pratique, participer aux premières RCP
- au Dr Dennetière, et son équipe, pour ma première expérience en hôpital de jour et en consultation
- au Dr Reda et son équipe, et spécialement Marc avec qui j'ai pu faire mes premières consultations en binôme,
- au Dr Lelanne et spécialement Fouad qui m'ont initié à la pneumologie
- au Pr Chauffert, Roxanna, Mathieu, Emma, Céline, Claire et l'équipe d'oncologie médicale, chez qui j'ai appris à parfaire mes acquis en oncologie et apprendre ce qui ne se trouve pas dans les guidelines
- au Dr Delloue , JB, Karine, et son équipe pour l'ouverture que m'a donnée ce stage en soins palliatifs, la réflexion que j'y ai développée et implémentée dans ma pratique
- au Dr Coutte, Dr Henry et Pr Krzisch et l'équipe de radiothérapie pour l'initiation et leur enseignement en radiothérapie
- au Pr Hoang Xuan et son équipe, pour toute la richesse de la neuro-oncologie que j'ai découverte
- A Antoine, Zuzana, Coco, Christophe et Chloé pour cette année de M2, l'initiation à la recherche et la participation à des projets originaux à la croisée de tous les domaines
- A Ahmed et son équipe GLIOTEX à l'ICM pour m'avoir accueilli et aider pour le projet de M2, et l'ouverture sur la recherche appliquée en neuro-oncologie

- A Teresa, Zhou et son équipe pour mes premiers pas en science en M1 et l'apprentissage du raisonnement rigoureux scientifique

Parce qu'il n'y a pas que la médecine, je remercie de tout mon cœur mes amis d'enfance, de fac et ceux rencontrés durant cet internat qui m'ont permis de « souffler » quand l'occasion s'y prêtait, qui m'ont soutenu jusqu'à ce grand moment, qui m'ont entouré pour tous les meilleurs moments de ma vie. Merci Infiniment.

A mes frères, Viriya et Rattanak, vous savez tout ce qu'on a traversé, et je voudrai toujours vous dire que la lumière se fraie toujours un chemin dans la pénombre. Je n'oublierai pas tout l'aide que vous m'avez apportée lorsque j'étais en première année. A mon tour de veiller sur vous. Merci Infiniment.

A ma mère, à qui j'aimerais dire, que j'ai réussi à finir, à atteindre cet accomplissement, et qu'elle a fait beaucoup à son échelle. Je serai toujours là pour toi à tout moment. Merci Infiniment

A mon parrain Joël et ma marraine Jocelyne, de vrais anges qui veillent sur moi depuis que je les ai rencontrés. Merci Infiniment.

A la famille de choc, Vanessa, Mathias, Mickaëla, et Mathieu (et la merveilleuse Allana) qui m'ont soutenu durant toutes ces années, tout simplement en or. Merci Infiniment.

Enfin, à mon mari Samuel, je te l'ai toujours dit, on est une paire. Ma providence. On a grandi ensemble au fil de ces années. On s'est soutenu mutuellement à travers toutes ces épreuves, et sans toi j'ai coutume de dire que je n'aurai jamais fini ces études. Avec ta détermination et ta ténacité, tu m'as montré que l'on pouvait toujours se relever. Tu connais mon parcours, et jamais tu ne m'as tourné le dos, jamais tu n'es resté en retrait. Au contraire, tu m'as toujours supporté et as toujours été là pour moi à tout moment. Je me souviens lorsque tu venais me chercher après avoir fini mes innombrables jobs, même tôt le matin quand je travaillais la nuit, même tard quand je sortais de confs, de l'hôpital. On a travaillé dur, on s'est beaucoup croisé (toi aux USA, puis moi l'internat, et maintenant toi aux quatre coins du monde ;) ) Enfin, on va pouvoir se poser pour de vrai. Je serai toujours là pour toi, pour réaliser nos rêves et nos projets, on vient juste de commencer. Merci Infiniment.

# Table des matières

<b>LISTE DES ABBREVIATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>9</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>27</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>29</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>40</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>45</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>46</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>50</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>57</b>

# LISTE DES ABBREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
BHE : barrière hémato-encéphalique  
CST ; cellules souches tumorales  
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor  
FDA : Food and Drug Administration  
GBM : glioblastome  
HIF : hypoxia inducible factor  
IC: intervalle de confiance  
IDH : isocitrate déhydrogénase  
KPS ; Karnofsky Performance Score  
MDR : Multidrug resistance proteins  
MEC : matrice-extracellulaire  
MGMT : O6-méthylguanine-méthyltransférase  
MMP : matrix metalloproteinase  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PD-L1 : Programmed Death Ligand 1  
PDGFR : Platelet-derived Growth Factor Receptor  
P-gp : glycoprotéines-P  
PHD : prolyl hydroxylase domain  
RANO : Response Assessment in Neuro-Oncology  
RPA : Recursive Partitioning Analysis  
SNC : système nerveux central  
SG : survie globale  
SSP : survie sans progression  
TCGA : The Cancer Genome Atlas  
TEM : transition épithélio-mésenchymateuse  
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor  
VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

# INTRODUCTION

## 1. Épidémiologie et caractéristiques clinico-biologiques du glioblastome

Le glioblastome (GBM), est la tumeur primitive maligne du système nerveux central SNC la plus fréquente (cf. Figure 1) – [1–3]. Il représente 46,6% des tumeurs primitives malignes du SNC, 55,4% des gliomes et 14,9% des tumeurs du SNC (y compris métastases). Cette tumeur astrocytaire classée grade 4 OMS se distingue histologiquement par la présence d'une microvascularisation floride et d'une nécrose pseudo-palissadique (cf. Figure 2).

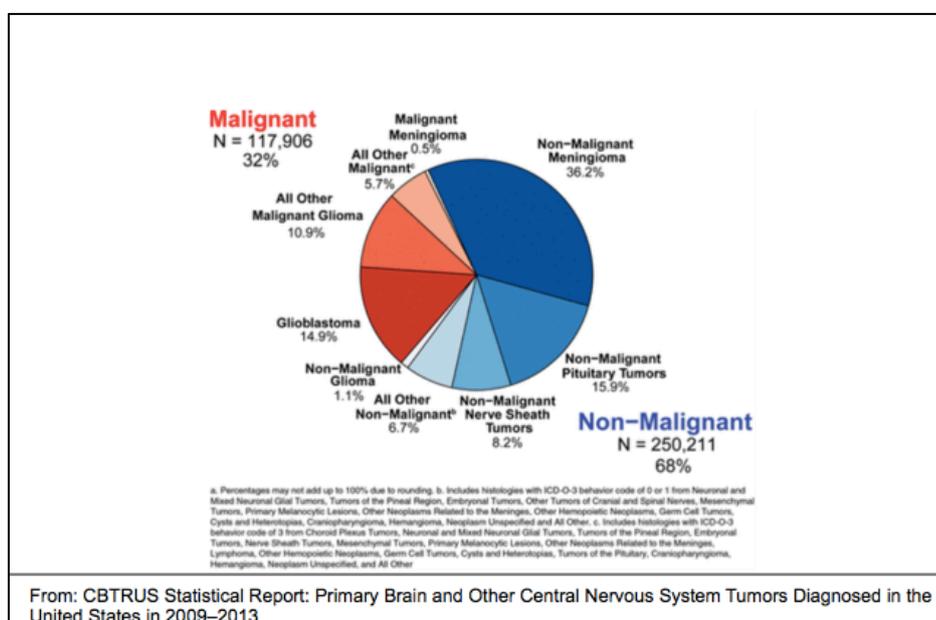


Figure 1. Répartition des tumeurs du SNC entre 2009 et 2013 aux USA. Tiré de «CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013 », Ostrom et al, Neuro Oncol. 2016

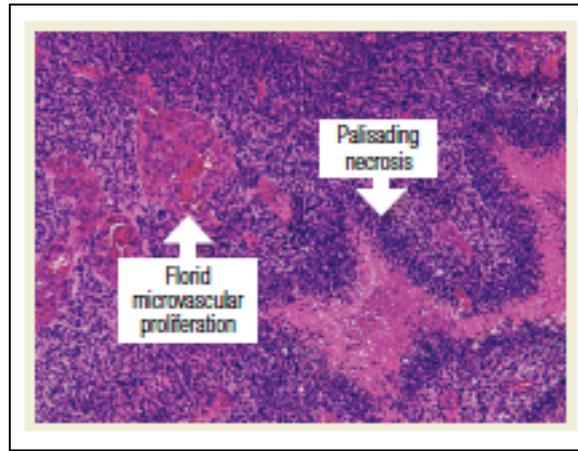


Figure 2. Coupe anatomopathologique de GBM. Tiré de « ESMO handbook : Neuro-oncology »

L'incidence du glioblastome dans les registres français est de 4,96/100000 en 2010, et dans les registres américains de 3,9 cas/100000 habitants en 2013 [1, 4].

L'âge médian au diagnostic est de 64 ans, avec un sexe ratio homme/femme de 1,6 [2, 5]. La répartition selon l'âge révèle une incidence qui augmente avec l'âge : le GBM est peu fréquent chez les enfants (3% des tumeurs du SNC), le pic se situant entre 75 et 84 ans [2].

Les GBM de novo, discutés dans notre étude, représente 80% des GBM avec un âge médian au diagnostic de 62 ans versus 45 ans dans les GBM secondaires (dérivés de tumeurs oligodendriales ou astrocytaires de bas grade).

Les facteurs de risques identifiés sont la présence d'une histoire familiale de GBM dans le cadre de syndromes de prédisposition héréditaire, et l'irradiation antérieure. Le fait d'avoir un terrain atopique (asthme, eczéma, psoriasis) et/ou des allergies serait associé à une moindre incidence des gliomes sans que la nature de cette corrélation n'ait été réellement explorée [2].

Le pronostic du GBM est sévère avec une médiane de survie globale (SG) de 15 mois : moins de 5 % des patients sont vivants à 5 ans du diagnostic et la survie relative la première année est de 35% puis chute à 13,7% la deuxième année. Une étude rapporte que le premier quart de la deuxième année post diagnostic est caractérisée par un pic de mortalité avec un hazard ratio à 7.58 [6]. Ce risque de décès lié au GBM diminue de moitié à 2,5 ans du diagnostic, avec une survie relative à 2,5 ans de 8%. Ce chiffre pourrait être considéré comme la limite pour définir les longs

survivants atteints de GBM ; en effet la probabilité conditionnelle de survie pour les patients vivants à 2 ans du diagnostic est meilleure [7].

## 2. Facteurs pronostiques cliniques des GBM

Plusieurs critères cliniques ont été identifiés comme facteurs pronostiques chez les patients atteints de GBM :

- 1) l'âge
- 2) l'état général
- 3) L'exérèse chirurgicale complète est associée à un meilleur pronostic. Concernant la chirurgie partielle, il n'a pas été démontré qu'elle était supérieure à une biopsie seule.
- 4) La qualité de préservation des fonctions cognitives

La classification RPA (Recursive Partitioning Analysis) revisitée résume ces facteurs au sein de 3 grands groupes au pronostic différent (classes V et VI réunies car de même pronostic cf. Figure 3) [8]

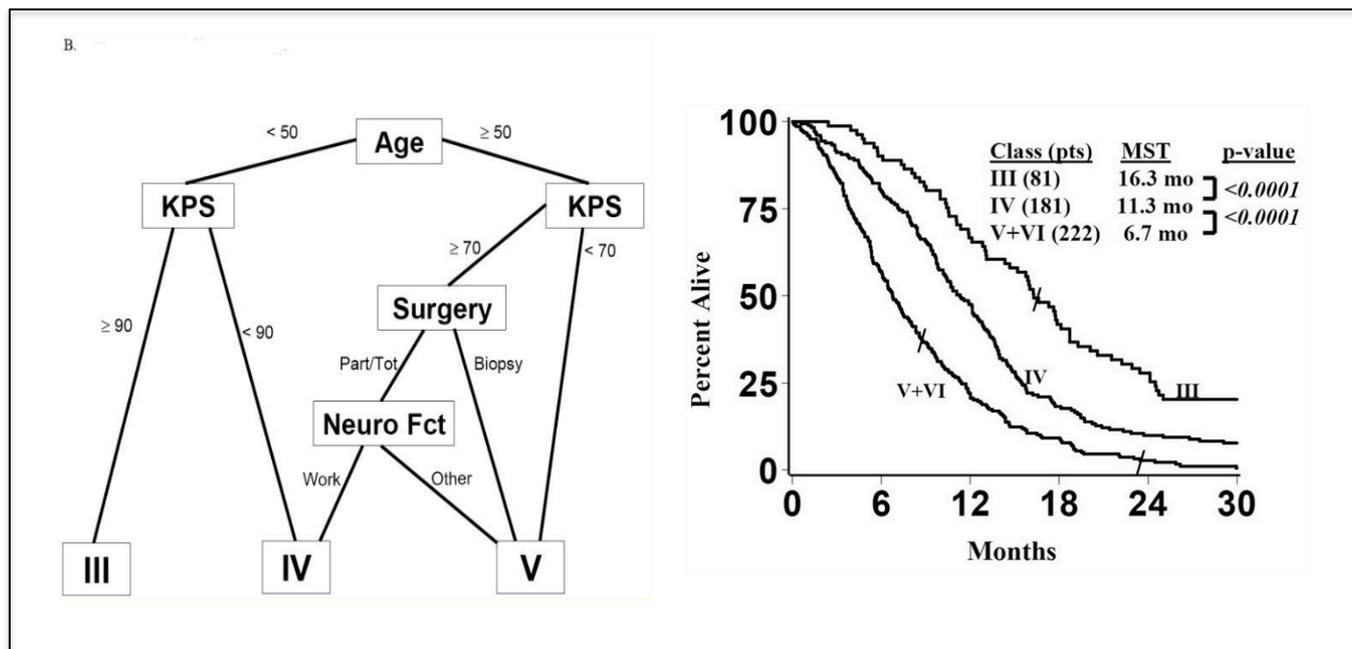


Figure 3: Classification RPA selon Li (à gauche) et SG médiane en fonction de la classe RPA (à droite). Tiré de « Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma », Li, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010

### **3. Nouvelle classification OMS 2016: apport de l'approche biomoléculaire**

La dernière décennie est marquée par l'avancée considérable en matière de caractérisation moléculaire pour le glioblastome.

Notamment, la découverte de la valeur pronostique de la mutation IDH1-R132X et IDH2-R172X (isocitrate déhydrogénase), qui confère un meilleur pronostic aux porteurs de cette altération (12% GBM) [9, 10]. Les GBM IDH mutés peuvent être considérés comme des GBM secondaires. Le statut IDH muté permet de scinder les GBM en 2 sous-groupes de pronostics différents et a été intégré récemment dans la classification OMS 2016 des gliomes (cf. Figure 4).

La méthylation du promoteur du gène MGMT (O6-méthylguanine-méthyltransférase) a une valeur à la fois pronostique et prédictive de réponse au témozolomide (35% des GBM) : MGMT est une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN ; la méthylation du promoteur induit une perte d'expression de MGMT et donc une meilleure sensibilité au témozolomide. En pratique, le statut MGMT utilisé dans la plupart des essais cliniques, ne permet pas pour l'instant de prédire le nombre optimal de cycles de témozolomide adjuvant ni la dose utilisée [11, 12].

Les principales études moléculaires, dont celles menées par le consortium TCGA (The Cancer Genome Atlas), ont permis la classification des GBM en sous-groupes moléculaires pronostiquement différents: les sous groupe « mesenchymal », « proneural » et « classical » [13–15].

Les altérations majeures retrouvées concernent 3 voies de signalisation [16]:

- la voie des récepteurs tyrosine kinases (90%GBM)
- la voie p53 (86%)
- la voie Rb (79%)

L'implémentation clinique de cette classification devrait être intégrée aux futures études afin d'évaluer le potentiel de son utilité clinique.

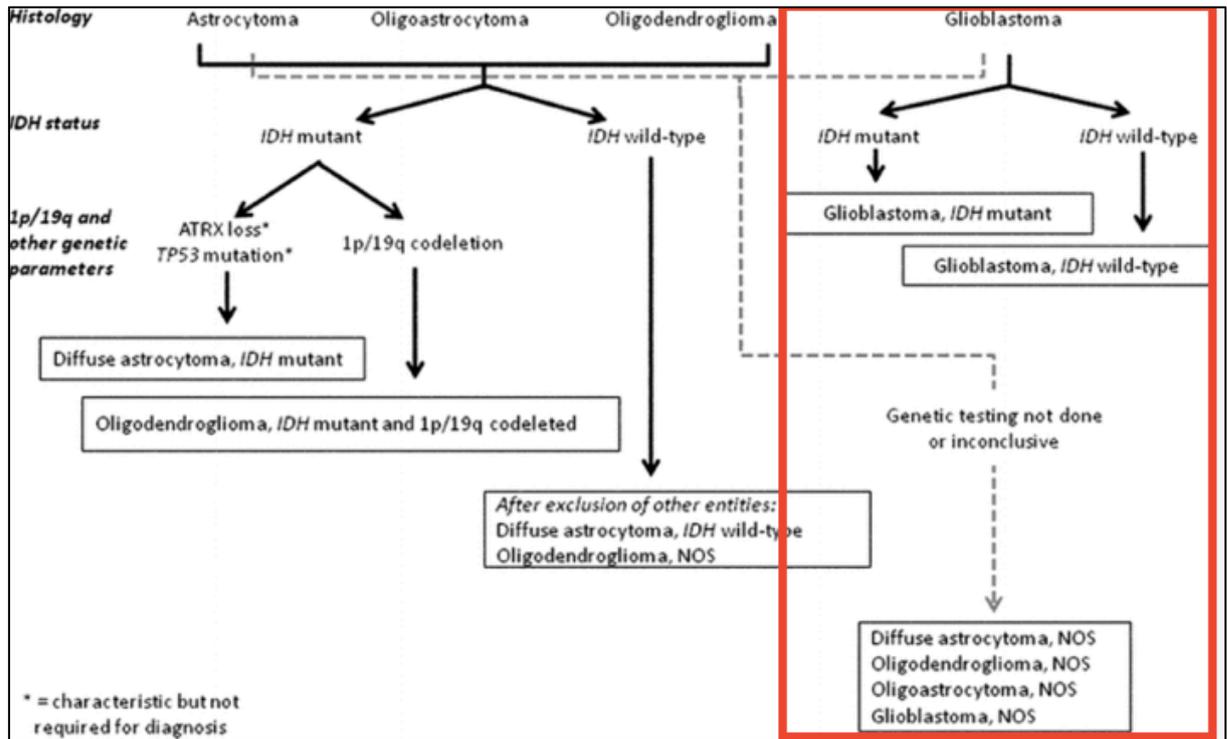


Figure 4: Classification OMS 2016 des gliomes, tiré de « The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary », Louis D., Acta Neuropathologica 2016

## 4. Stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du glioblastome

### 4.1 Au diagnostic

Le standard de traitement actuel dans la prise en charge du GBM est la chirurgie suivie du protocole dit de STUPP associant radiothérapie et témozolomide concomitant et témozolomide adjuvant mensuel pendant 6 cycles (cf. Figure 5) [17, 18]. La prolongation au-delà de ces 6 cycles ne semblerait pas avoir d'impact sur la SG [19].

Ce schéma permet une SG médiane de 15 mois ; avec la radiothérapie seule, la SG médiane était de mois. Cette combinaison a permis une avancée modeste mais significative, puisqu'en l'absence de traitement il est estimé que la SG ne serait que de 3 mois. Depuis 2005, une seule

étude a démontré une diminution du risque de décès par rapport au Stupp, évaluant l'ajout au Stupp d'un dispositif émettant des « tumor treating fields » (champs électriques de basse intensité) avec une SG médiane de 20,9 mois [20].

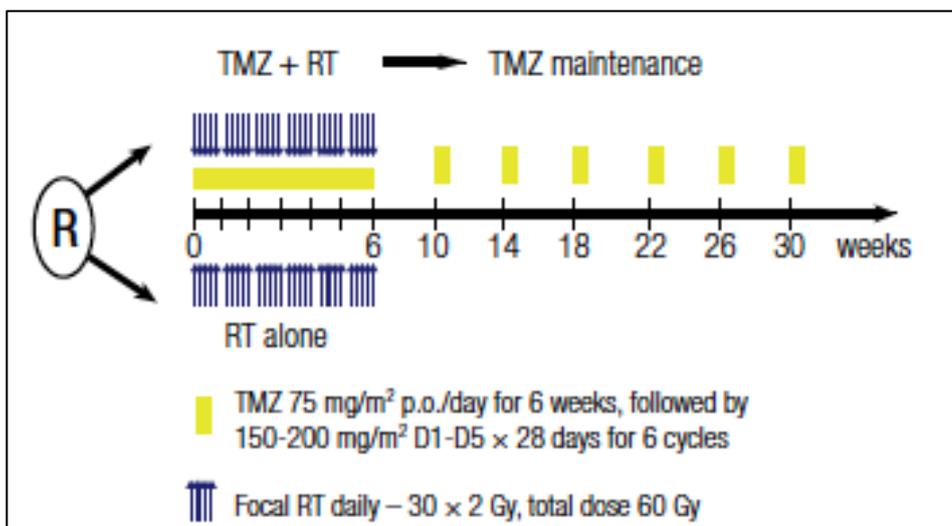


Figure 5: Schéma du protocole de STUPP : irradiation délivrant 60 Gy en 30x2 Gy associé à une chimiothérapie par témozolomide 75mg/m<sup>2</sup>, suivie d'une chimiothérapie de maintenance par témozolomide mensuel 150mg/m<sup>2</sup> au cycle 1 puis 200mg/m<sup>2</sup>.

## 4.2 À la récurrence

À la récurrence peu d'options thérapeutiques sont disponibles malgré les efforts récents d'essais cliniques utilisant des thérapies ciblées. En 2018, plusieurs points clés se profilent (cf. Figure 6) :

- 1) les critères RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) en IRM font le socle du diagnostic de la récurrence et de l'évaluation de la réponse au traitement [21]
- 2) la réirradiation ou la chirurgie de la récurrence a faible niveau de preuve et justifierait des essais randomisés prospectifs [22, 23]
- 3) les nitrosurées restent un standard de traitement
- 4) la réintroduction du témozolomide pourrait être proposées aux patients MGMT méthylé, sans que le schéma optimal ne soit défini [19]
- 5) le bévacizumab reste une option du fait d'une activité clinique à la récurrence mais sans effet sur la survie globale

L'absence de consensus international actuel sur l'utilisation du bévacizumab en situation de récurrence incite à la recherche de biomarqueurs afin d'optimiser sa prescription.

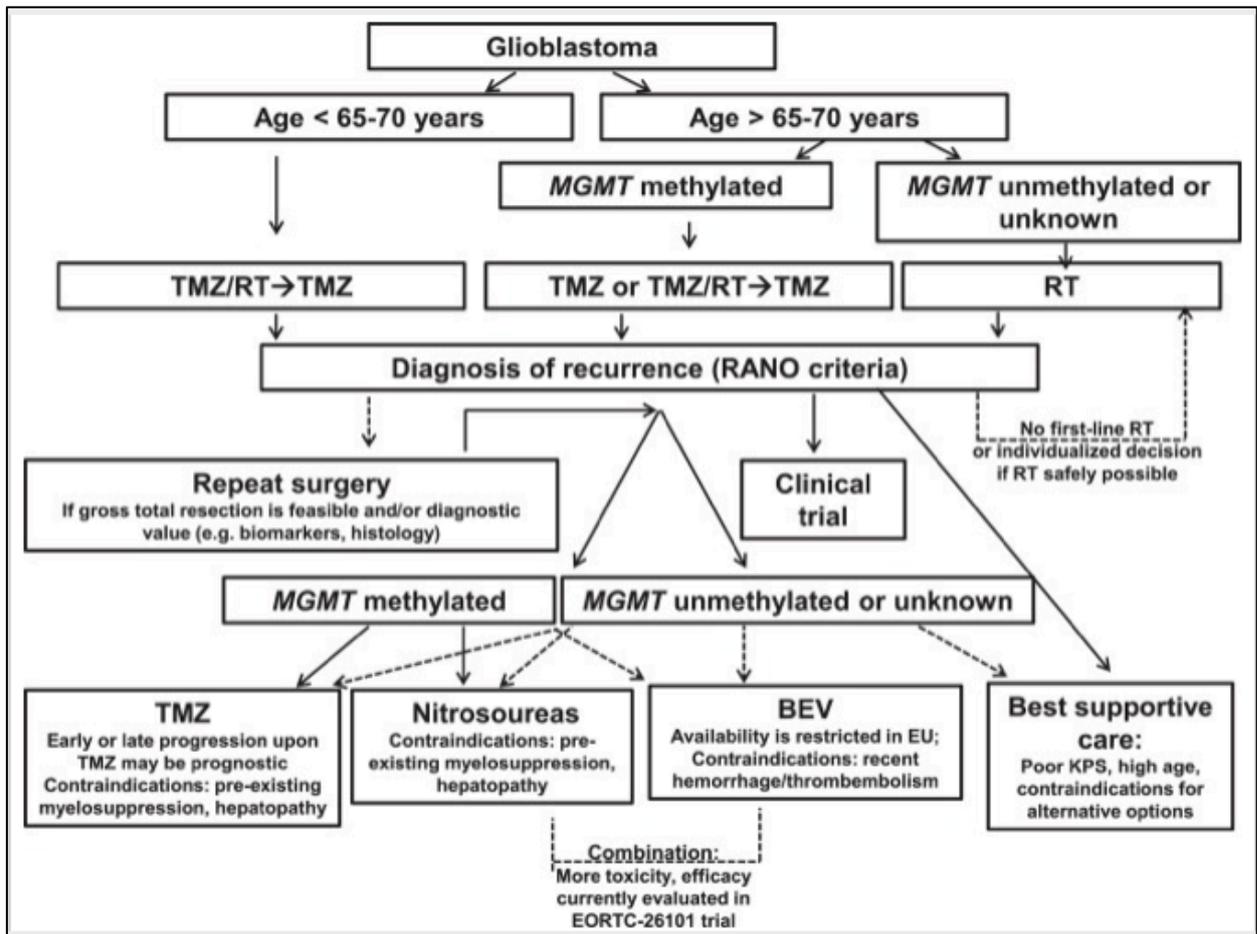


Figure 6 : Diagramme décisionnel pour la prise en charge des GBM (tiré de Therapeutic options in recurrent glioblastoma-An update, Seystahl K., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2016)

## 5. Angiogenèse dans le GBM

### 5.1 La rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et l'altération anatomico-fonctionnelle de la vascularisation

Une des caractéristiques du GBM est l'angiogenèse qui assure la survie et la prolifération tumorale [24, 25]. La vascularisation cérébrale est unique et spécialisée: formée de cellules endothéliale, péricytes et astrocytes, elle constitue une unité neuro-vasculaire fonctionnelle dénommée barrière hémato-encéphalique (BHE) [26]. La BHE assure des échanges contrôlés entre les systèmes circulatoires intra et extra-cérébraux : des jonction serrées entre les cellules endothéliales empêchent le passage de molécules hydrophiles de plus de 500kDa, et le transport des

molécules est actif par des protéines de transport telles que les glycoprotéines-P (P-gp), les Multidrug resistance proteins (MDR) [27]. Cette propriété de sélectivité de passage de la BHE est un enjeu majeur pour le traitement des GBM. Cependant, il est admis qu'au delà d'1 à 2mm de croissance tumorale, la fonctionnalité de la BHE est compromise [27].

L'angiogenèse dans les GBM revêt des caractéristiques morphologiques pathologiques (cf. Figure 7) : des vaisseaux tortueux, désorganisés, perméables de diamètre plus larges que les vaisseaux normaux, et dont la membrane basale est plus épaisse. Un aspect particulier est la présence de « touffes gloméruloïdes » composées de plusieurs couches de cellules endothéliales et péricytes [28].

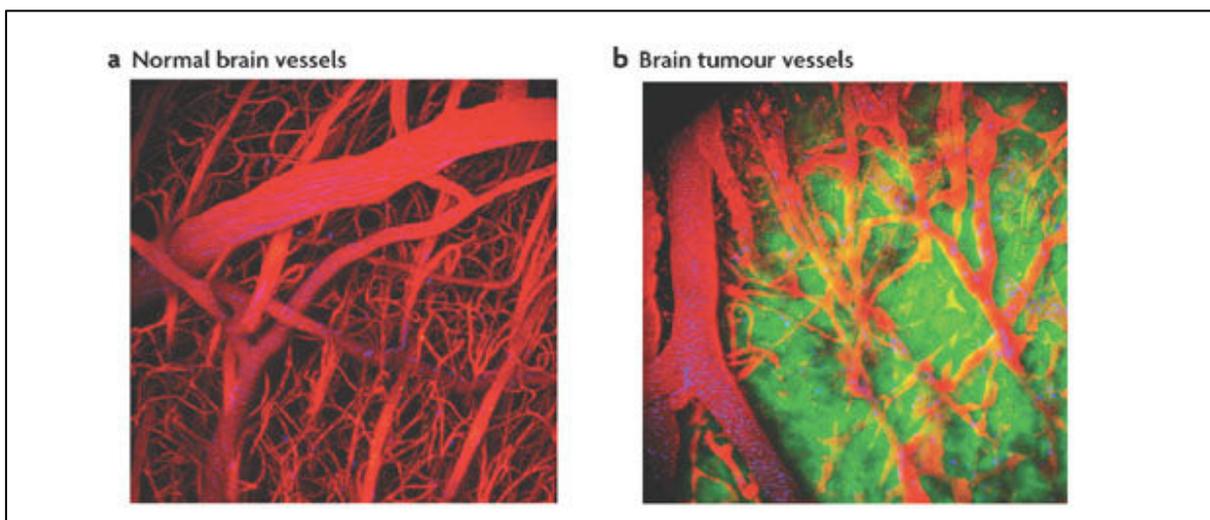


Figure 7: Vascularisation normale et vascularisation tumorale avec un réseau lâche créant des zones hypoxiques. Tiré de « Angiogenesis in brain tumours », Jain R., Nature Reviews Neuroscience, 2007

Cette désorganisation vasculaire favorise l'hypoxie de certaines régions tumorales, qui à son tour favorise la néoangiogenèse et la nécrose tumorale (cf. ci-dessous). Il est probable que la perte de la BHE et de la fonctionnalité de la vascularisation dans le GBM soit hétérogène spatialement et temporellement. En conséquence, il en résulte une hétérogénéité fluide contribuant à une disparité d'apports en oxygène, molécules thérapeutiques et nutriments qui pourrait se traduire par une prolifération tumorale hétérogène [29].

La perméabilité des néo-vaisseaux entraîne une augmentation de la pression interstitielle, qui se complique d'œdème vasogénique (cf. Figure 8) et constitue une barrière à la pénétration des molécules thérapeutiques [27].

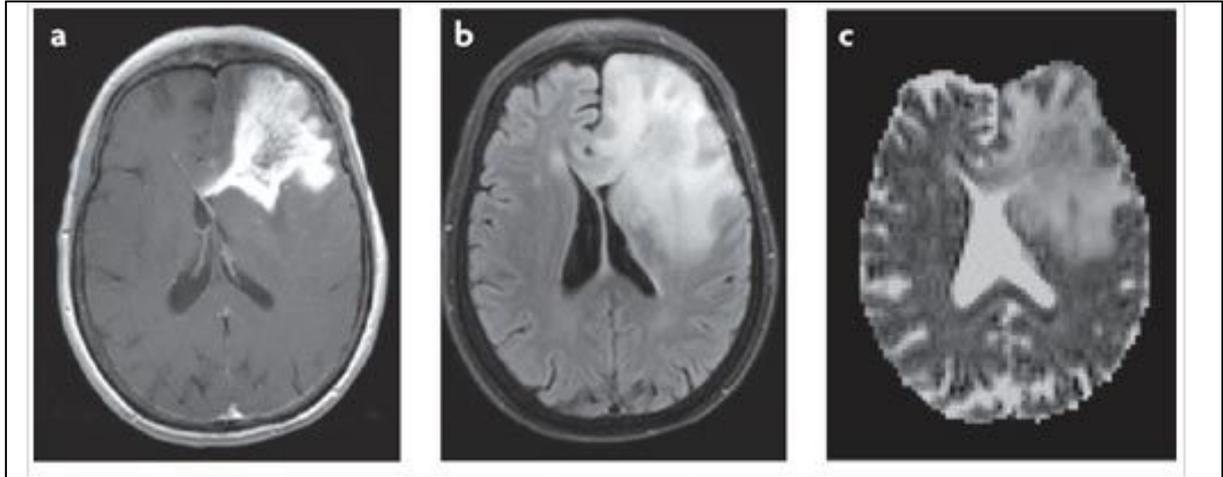


Figure 8: Séquences IRM d'un GBM, en T1+gadolinium (a) FLAIR (b) et en diffusion – cartographie ADC (Apparent Diffusion Coefficient) (c). Tiré de « Angiogenesis in brain tumours », Jain R., Nature Reviews Neuroscience, 2007

## **5.2 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), une des protéines régulatrices de l'angiogénèse**

La famille de protéines VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), est un important acteur de la régulation de l'angiogénèse, dont le VEGF-A est un des principaux facteurs de l'angiogénèse pathologique tumorale (cf. Figure 9). Sécrété principalement par les cellules tumorales, VEGF-A existe sous plusieurs isoformes : il est fréquemment relié à la surface cellulaire ou à la matrice-extracellulaire (MEC) et nécessite une activation par protéolyse qui est médiée par des métalloprotéinases dont MMP9 (matrix metalloproteinase 9) [30]. L'isoforme reliée à la MEC favorise le branchement vasculaire alors que l'isoforme soluble favorise l'élargissement des vaisseaux [31]. En parallèle de sa fonction pro-angiogénique, le VEGF favorise la perméabilité vasculaire comparativement à d'autres cytokines [30].

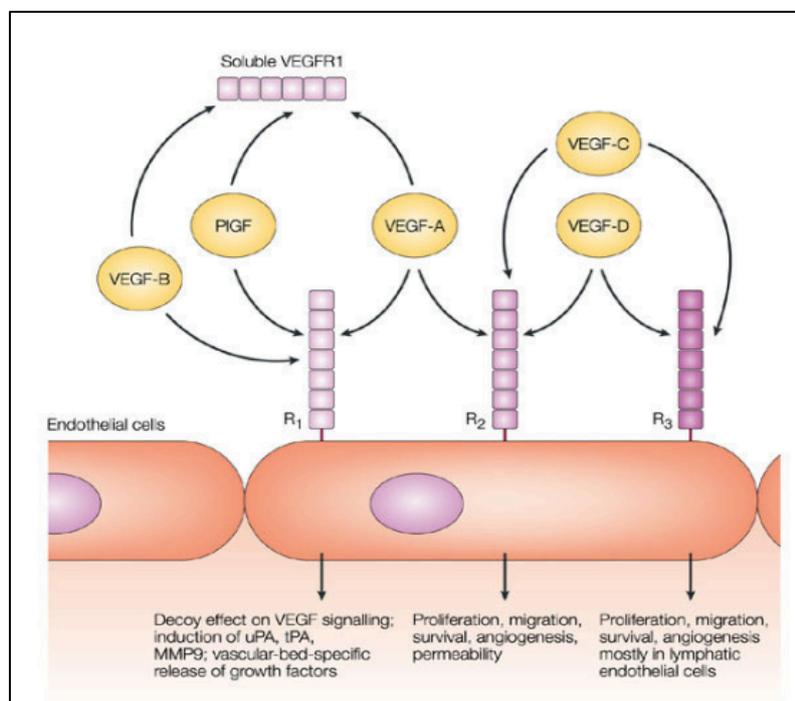


Figure 9: Schéma de la famille VEGF et VEGFR. VEGFR1 (R<sub>1</sub>) et VEGFR2 (R<sub>2</sub>) sont exprimés sur les cellules endothéliales et VEGFR3 (R<sub>3</sub>) sur les cellules endothéliales lymphatiques. VEGF-A se lie à VEGFR1 et VEGFR2. VEGFR2 est le récepteur majeur impliqué dans la mitogenèse, la perméabilité microvasculaire et la survie. VEGFR1 pourrait avoir un rôle de récepteur “decoy” (séquestrant le VEGF) et participant à la régulation de MMP9 et de certains facteurs de croissance. MMP: matrix metalloproteinase; PlGF: placenta growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; VEGFR: VEGF receptor. Tiré de “Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer”, Ferrara N., Nat Rev Drug Discov 2004.

VEGFR-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2) est le principal récepteur VEGF impliqué dans le signal mitogénique des cellules endothéliales, le signal pro-angiogénique et dans la perméabilité vasculaire.

L’expression de VEGF peut être induite par l’hypoxie ou l’acidose tumorale. Dans des conditions hypoxiques, une cascade de signalisation particulière intervient [27, 30, 31] :

- l’inactivation de protéines PHD (prolyl hydroxylase domain) oxygène-sensibles
- les protéines HIF (hypoxia inducible factor) qui ne sont pas dirigées vers la dégradation protéosomale car non hydroxylées

HIF-1 $\alpha$  est plutôt impliquée dans le bourgeonnement vasculaire alors que HIF-2 $\alpha$ , dans la maintenance vasculaire. Les protéines HIF peuvent être également activées par des oncogènes (RAS, WNT) et facteurs de croissance [30]. Dans le GBM, l’expression du VEGF est la plus élevée dans les régions hypoxiques adjacentes aux zones nécrotiques [30].

### 5.3 Mécanismes de formation des vaisseaux tumoraux

Il existe plusieurs mécanismes de vascularisation dans la tumeur : la co-option, l'angiogenèse, la vasculogenèse et l'intussusception (cf. Figure 10) [31, 32]. La croissance tumorale initiale le long des vaisseaux, s'appuie sur la co-option qui est le recrutement de vaisseaux normaux préexistants [27, 33]. Pendant cette croissance, la compression des vaisseaux entraîne une diminution de la perfusion, qui a pour conséquence l'hypoxie et la nécrose tumorale. Ces conditions ajoutées à une instabilité génique tumorale favorisent la production de facteurs pro-angiogéniques à l'origine de l'angiogenèse [30]. L'intussusception est la formation de vaisseaux par bifurcation de vaisseaux préexistants, mécanisme peu élucidé. D'autres types cellulaires peuvent intervenir, telles que les cellules myéloïdes recrutées par chémokines tumorales, qui peuvent directement participer à la formation des vaisseaux par un mécanisme de vasculogenèse [27, 34, 35]. Récemment, il a été découvert que les cellules souches de GBM pouvaient se différencier en cellules endothéliales ou en péricytes [36–39] par un phénomène de « mimétisme vasculaire » (« vascular mimicry »). Il a été observé que la différenciation en cellules endothéliales était prévalente dans la zone tumorale centrale tandis que celle en péricytes intervenait à la fois dans la tumeur et ainsi qu'en zone péri-tumorale.

Déterminer la prédominance d'un mécanisme de vascularisation durant l'évolution du GBM reste complexe. Néanmoins, il a été démontré que la co-option était le mécanisme privilégié dans un modèle murin de GBM infiltrant possédant des propriétés de cellules souches tumorales : ces tumeurs malgré l'absence d'angiogenèse sont aussi agressives [27, 40]. Sous anti-angiogéniques, les cellules tumorales seraient capables de migrer le long des vaisseaux [41, 42].

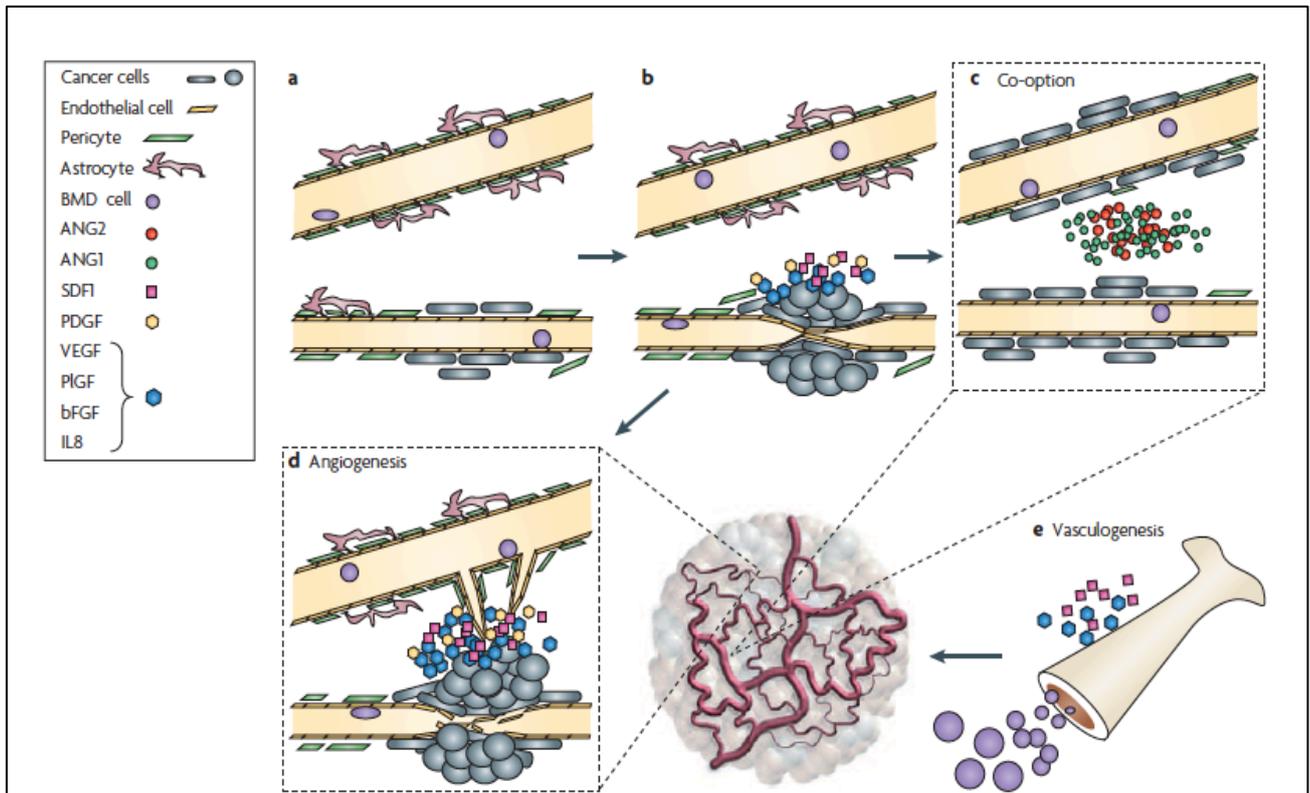


Figure 10: schéma représentant les mécanismes de formation des vaisseaux de formation. Les cellules endothéliales, péricytes et astrocytes forment la BHE (a). Les cellules tumorales infiltreront le parenchyme le long des vaisseaux (b). La co-option de capillaires normaux permet aux cellules tumorales de recevoir en O<sub>2</sub> et nutriments (c). La croissance tumorale entraîne une compression des vaisseaux qui, par la diminution de la perfusion, cause une hypoxie favorisant l'angiogenèse (d). Un autre mécanisme de vascularisation est la vasculogenèse, où des cellules non endothéliales peuvent participer à la formation des vaisseaux (e). Tiré de « Angiogenesis in brain tumours », Jain R., Nature Reviews Neuroscience, 2007

#### 5.4 Conséquences de l'angiogenèse : « reprogrammation » pro-tumoral du micro-environnement

L'hypoxie et l'acidose tumorale ont un effet pleiotropique pouvant affecter les cellules immunitaires : reprogrammation des macrophages vers un phénotype immunosuppresseur, pro-tumoral et pro-angiogénique, suppression de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et inhibition de la fonction de présentation d'antigène des cellules dendritiques [42–44]. L'hypoxie via HIF-1 $\alpha$  peut augmenter l'expression de PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) par les cellules myéloïdes immunosuppressives et les cellules tumorales, favorisant l'échappement tumoral au système immunitaire [45].

On peut différencier au sein d'un GBM plusieurs structures micro-anatomiques uniques qui participent à la prolifération, invasion tumorale : les niches tumorales [35]. Ces niches tumorales assurent la maintenance, la prolifération et la protection des cellules tumorales dont les cellules souches tumorales (CST) par une interaction dynamique de type contact cellulaire ou paracrine avec les cellules du micro-environnement. On peut distinguer 3 types de niches dans le GBM :

i) la niche périvasculaire qui comporte CST, cellules endothéliales, péricytes, macrophages, neutrophiles, cellules myéloïdes immunosuppressives, astrocytes réactifs, cellules progénitrices neurales. Les contingents non néoplasiques sont recrutés par les CST, qui est possible par la perte de fonction de la BHE. Ces cellules non néoplasiques et notamment les macrophages (monocytes et microglie, représentant 30-40% des cellules du GBM) sont reprogrammés vers un phénotype pro-tumoral, pro-angiogénique et immunosuppresseur, qui est favorable à la maintenance des CST. Les CST sont également capables de sécréter du VEGF [35, 46].

ii) la niche hypoxique caractérisée par la présence d'un cœur nécrotique entouré de cellules gliales pseudo-palissadiques. Les protéines HIF sont surexprimées par ces cellules gliales, favorisant une zone péri-nécrotique enrichie en CST [35, 46]. Le cœur nécrotique libère des cytokines capables de « polariser » les macrophages vers un phénotype pro-tumoral, pro-angiogénique et immunosuppresseur. Ces macrophages sont incapables de phagocyter la nécrose.

iii) la niche invasive qui est spécifique des tumeurs gliales pouvant utiliser la co-option pour envahir le parenchyme cérébral sain. Ces cellules tumorales peuvent passer par une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), qui pourrait être une propriété de CS. Les cellules tumorales peuvent déplacer les astrocytes de l'unité neuro-vasculaire (la surface cérébrale étant couverte à 99% de pieds astrocytaire) et créer une réaction d'astrogliose similaire à celle observée durant les dommages du SNC [35, 47]. En conséquence, les astrocytes réactifs peuvent produire un sécrétome (cytokines, métabolites) favorable à la maintenance des CS et à l'infiltration des cellules tumorales. Les macrophages sont également impliqués dans l'invasion des cellules tumorales par des boucles paracrines.

Ces unités fonctionnelles où l'angiogenèse est primordiale, peuvent partiellement expliquer l'hétérogénéité intra-tumorale des GBM avec une évolution dynamique créant des micro-environnements successifs pouvant rendre la stratégie de ciblage de l'angiogenèse complexe.

## 6. Rôle du bévacicumab dans le GBM

### 6.1 Rationnel de l'utilisation des anti-angiogéniques dans le GBM

La dépendance partielle du GBM à l'angiogenèse incite au blocage du processus par des molécules anti-angiogéniques. Néanmoins, la régression de la vascularisation peut empêcher le passage d'autres molécules cytotoxiques ainsi que favoriser l'hypoxie. Une des hypothèses de l'efficacité des anti-angiogéniques repose sur le principe de normalisation de la vascularisation (cf. Figure 11) [42, 48]. Une étude portant sur le cédiranib (pan-VEGF inhibiteur, tyrosine kinase inhibiteur) chez des patients atteints de GBM en récurrence a démontré l'effet de normalisation de la vascularisation par IRM.

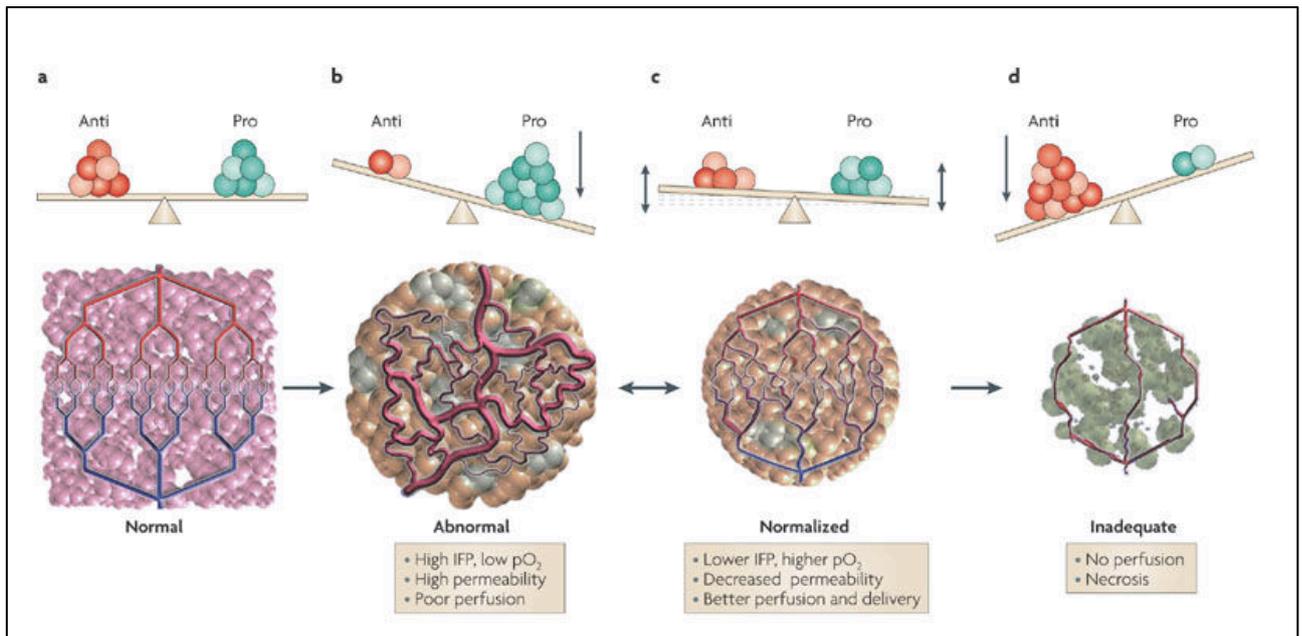


Figure 11. Angiogenèse en situation normale (a), tumorale (b), sous bévacicumab (c et d). anti: facteurs anti-angiogéniques ; pro : facteurs pro-angiogéniques ; IFP : pression interstitielle ;  $pO_2$  : pression en oxygène. Tiré de « Angiogenesis in brain tumours », Jain R., Nature Reviews Neuroscience, 2007

Une étude portant sur l'analyse en microscopie optique de la normalisation de la vascularisation sous bévacicumab 10 mg/kg a pu déterminer par un algorithme une fenêtre de normalisation s'effectuant entre 8 à 12 jours [49].

L'objectif de normalisation pourrait être dose dépendant: dans un modèle murin orthotopique de GBM, seules les doses intermédiaires et élevées de bévacizumab permettaient à la fois une régression de la vascularisation avec une morphologie compatible avec une normalisation et une régression tumorale. Cependant, les doses élevées pouvaient induire une régression tumorale sans affecter la vascularisation. Cet effet découplé et différentiel selon les doses de bévacizumab démontre la complexité de l'interaction tumeur-microenvironnement dans un contexte de ciblage thérapeutique [50].

La stratégie de diminuer la perfusion tumorale peut entraîner une adaptation des cellules tumorales : dans un modèle murin orthotopique de GBM dérivé d'une lignée sphéroïde issue d'un patient, le bévacizumab entraîne une diminution du flux sanguin intratumoral et un moindre volume de perfusion par une réduction des vaisseaux de diamètre moyen à large. En parallèle, il est observé une augmentation du métabolisme glycolytique (augmentation de l'alanine et du lactate), l'induction de HIF- $\alpha$  et de la voie PI3K, et une augmentation d'environ 70% des cellules tumorales infiltrantes [51].

Récemment, l'utilisation des anti-angiogéniques dans le GBM est à l'étude dans une optique de régulation du microenvironnement et en particulier, en ciblant l'interaction entre angiogenèse et recrutement de cellules macrophagiques immunosuppressives (cf. Figure 12) [35, 42].

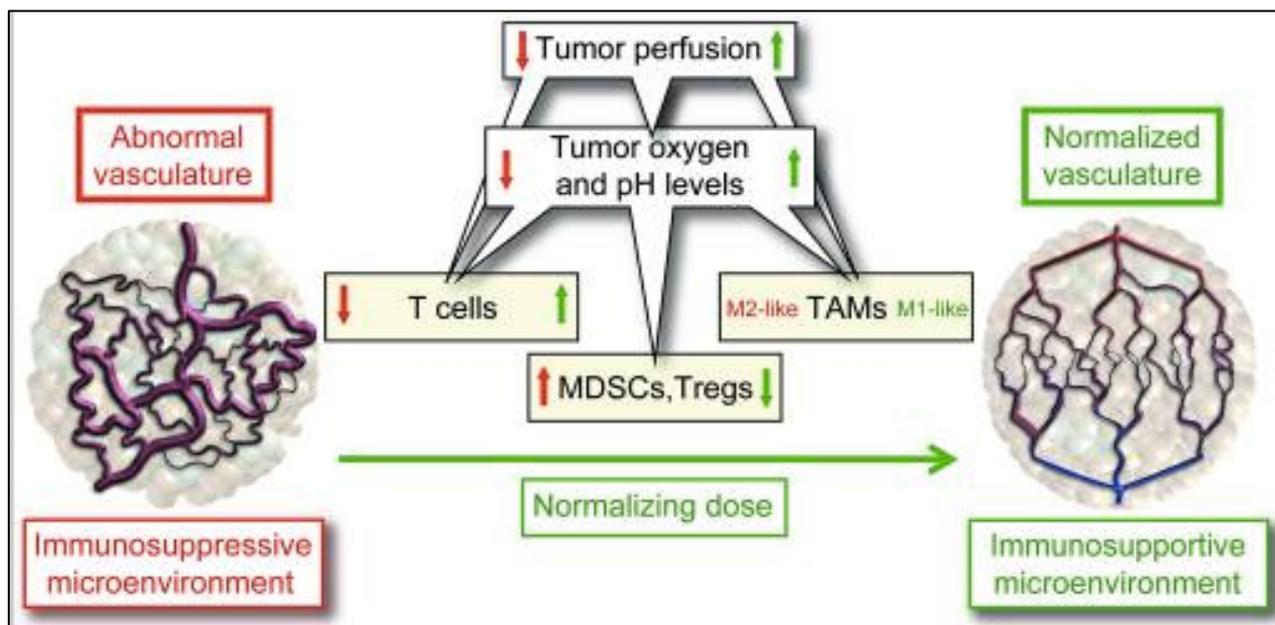


Figure 12: Schéma de l'implication de la normalisation de la vascularisation dans la reprogrammation du micro-environnement d'un phénotype immunosuppresseur vers un phénotype immunocompétent. La normalisation de la perfusion empêche l'hypoxie et l'acidose, qui peuvent contribuer à une reprogrammation des cellules immunitaires ( lymphocytes T, T régulateurs et macrophages), favorisant un changement d'un phénotype immunosuppresseur vers un phénotype

immunocompétent. T cells : lymphocyte T ; MDSCs : cellules myéloïdes immunosuppressives ; Tregs : lymphocyte T régulateurs ; TAMs : macrophages associés à la tumeur. Tiré de « Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia », Jain R., Cancer Cell 2014

## 6.2 Données d'études randomisées évaluant le bévaccizumab

Le bévaccizumab est un anticorps monoclonal humanisé en 1997, et possède une grande affinité pour tous les isoformes du VEGF-A et également des fragments protéolytiques actifs (cf. Figure 13). Il ne neutralise pas les autres membres de la famille du VEGF (VEGF-B et VEGF-C). La demi-vie du bévaccizumab est de 17-21j [30]. Le bévaccizumab a été approuvé en 2004 par la FDA (Food and Drug Administration) dans le cancer du colorectal métastatique [52].

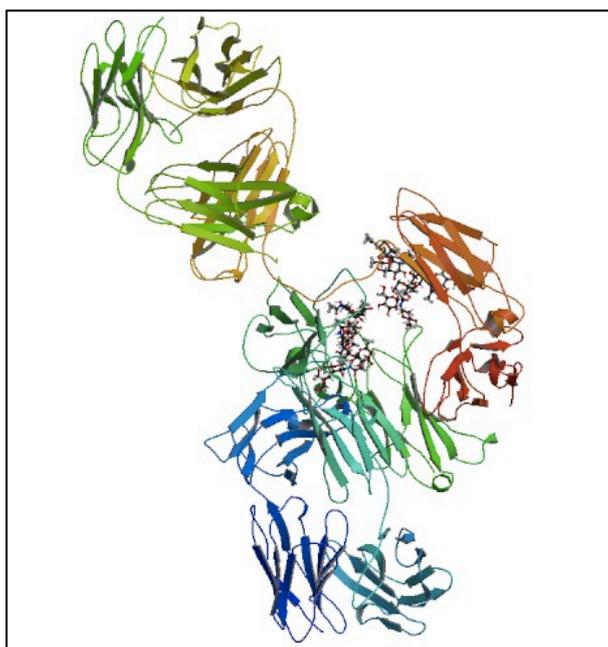


Figure 13 : bévaccizumab, structure biochimique 3D

2 essais majeurs ont étudiés le bévaccizumab en 1<sup>ère</sup> ligne durant la phase de radiochimiothérapie adjuvante et en maintenance : RTOG-0825 et AVAGLIO. Les 2 études ont démontré un effet significatif sur la survie sans progression (SSP) avec respectivement une SSP médiane à 10,7 et 10,6 mois (versus 7, 3 et 6,2 mois dans le bras contrôle placebo) [53, 54]. Néanmoins, il n'a été démontré d'effet sur la SG avec respectivement une SG médiane de 15,7 et 16,9 mois (versus 16,1 et 16,8 mois dans le bras contrôle placebo). A noter que dans RTOG-0825 et AVAGLIO, 48% et 31% des patients du bras placebo respectivement ont reçu du bévaccizumab après la progression, pouvant expliquer les résultats décevants concernant la SG.

En regroupant les essais évaluant le bévacizumab en monothérapie ou en association en situation de récurrence, la SG médiane était de 9,3 mois (IC 95%, 7,9-10,6 mois), le taux de SSP à 6 mois de 45% (IC95% 34-57%) et le taux de SG à 6 mois de 76% (IC95%, 69-84%). Le taux de réponse complète était de 6%, le taux de réponse partielle de 49% et le taux de stabilité de 29%. [55]. Il n'y avait pas de différence en terme de dose réponse entre bévacizumab 5 mg/kg, 10 mg/kg et 15mg/kg [23, 55].

Récemment, une étude randomisée de phase III évaluant l'association bévacizumab + lomustine versus lomustine seul a démontré une amélioration de la survie sans progression mais pas d'effet significatif sur la survie globale [56]. Cependant, 30% des patients dans le bras lomustine seul ont pu avoir le bévacizumab en cross-over. Cette tendance est également confirmée par des méta-analyses portant sur les anti-angiogéniques : parmi les anti-angiogéniques retenus, seul le bévacizumab a un effet sur la survie sans progression, qu'il soit en monothérapie ou association et également en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne de traitement [57, 58].

Au final, le bévacizumab a obtenu l'autorisation FDA en 2009 à partir des données de 2 études de phase II [59, 60]. En France, la prescription de bévacizumab a lieu dans le cadre de la liste en sus (16,4% de prescription hors AMM sur la totalité des prescriptions de bévacizumab en 2013).

### **6.3 Biomarqueurs potentiels prédictifs de l'efficacité du bévacizumab**

Un des obstacles majeur de la démonstration de l'efficacité du bévacizumab est l'absence de biomarqueurs ayant prouvé une utilité clinique [32]. Sur le plan moléculaire, une signature de 10 gènes corrélant avec un phénotype mésenchymateux était associée à une moins bonne SSP et SG dans l'essai RTOG-0825 [61]; la méthylation de MGMT, la mutation d'IDH, EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), PDGFR (Platelet-derived Growth Factor Receptor) ou KIT ne sont pas prédictifs de l'efficacité du bévacizumab. Autre exemple, une analyse des sous-types moléculaires dans AVAGLIO a mis en évidence un bénéfice en SSP et SG dans le sous-type « pro-neural » IDH non muté [62]. En récurrence, le sous-type « classical » est associé à un bénéfice en SSP et une tendance à un bénéfice en SG [63]. Une autre étude comparant répondeurs en critère RANO à 6 mois versus non répondeurs, retrouvait une SSP et une SG moindre dans le sous-type « classical », et les répondeurs n'étaient concentré dans un sous-type en particulier [64]. Sur le plan cytologique, la présence au niveau tissulaire de macrophages est associée à une faible survie. Concernant les

biomarqueurs circulants, VEGF et VEGFR-2 ne corrélaient pas avec la survie dans l'essai AVAGLIO. Un niveau élevé de MMP-2 corrélait avec une meilleur survie dans les gliomes de haut grade récurrents sous bévacizumab [65]. En IRM, plusieurs techniques ont démontrés une corrélation avec le taux de réponse [32].

## **7. Rationnel de l'étude**

Dans les études précédemment mentionnées, il n'a pas été établi de données concernant les longs répondeurs au bévacizumab. Une étude rétrospective a démontré que les patients ayant un KPS > 80 avaient une SG pouvant atteindre 16,9 mois à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab [66].

Notre étude rétrospective multicentrique vise à i) recenser les longs répondeurs sous bévacizumab pour une 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> récurrence en situation de pratique courante ii) les caractériser iii) identifier des facteurs cliniques prédictifs de cette réponse au bévacizumab. Nous nous sommes intéressés à la population de répondeurs/patients stables à 12 mois de la première injection de bévacizumab.

# MATERIELS ET METHODES

## 1. population de l'étude

814 patients atteints de GBM sous bévacizumab seul ou en association, débuté entre 2010 et 2015 pour une 1<sup>ère</sup> ou une 2<sup>ème</sup> récurrence ont été recensés dans 6 centres : CHU d'Amiens (oncologie médicale), CLCC de Dijon (oncologie médicale), CHU de Nancy (neuro-oncologie), CLCC Strasbourg (radiothérapie), CH Colmar (neuro-oncologie) et CHU Pitié-Salpêtrière neuro-oncologie. Les patients stables ou en réponse partielle selon les critères RANO à 12 mois de la première injection de bévacizumab étaient inclus.

Les critères d'inclusion étaient :

- GBM prouvé histologiquement
- GBM traité par protocole de STUPP suivi de témozolomide initialement
- traitement par bévacizumab seul ou en association initié entre septembre 2010 et septembre 2015 pour une 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> récurrence de glioblastome, et au moins stable à 12 mois de la 1<sup>ère</sup> injection

Les critères d'exclusion étaient :

- GBM non prouvé histologiquement
- GBM secondaires évolutifs (initialement des tumeurs de grade II ou III avec preuve histologique) et les GBM à composante oligodendriale
- Radionécrose histologiquement documentée
- bévacizumab en indication adjuvante ou néoadjuvante
- autre molécule que le témozolomide administré durant le STUPP et en adjuvant
- patients ayant reçu du bévacizumab en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> récurrence dans le cadre d'études randomisées en aveugle

Le recueil s'est fait selon plusieurs modalités (logiciel CHIMIO, dossiers papiers, dossiers informatisés et base de données protégée ONCONEUROTHEQUE au CHU Pitié-Salpêtrière).

## **2. critères de jugement**

Les critères de jugement principaux sont :

- la survie globale (SG) à compter de la première injection de bévacizumab
- la survie sans progression (SSP) à compter de la première injection de bévacizumab

Les critères de jugement secondaires sont :

- la SG à compter du diagnostic  
l'indice de Karnofsky (KPS ; Karnofsky Performance Score), le statut neurologique (MRC ; Medical Research Council) et la dose de corticoïdes à 12 mois de la première injection de bevacizumab

## **3. analyses statistiques**

L'ensemble des analyses a été réalisé sur le logiciel R. Les courbes de survies ont été déterminées selon la méthode de Kaplan Meier. La date de point d'étude était au 31/03/2017. Les comparaisons des indices de Karnofsky et statut neurologique ont été réalisées avec le test de Wilcoxon apparié (variables quantitatives ordinales). La comparaison de la dose de corticoïdes a été réalisée avec le test de Wilcoxon apparié (variable quantitative). Les variables influençant la SG et la SSP ont été déterminées par une analyse univariée et une analyse multivariée selon le modèle de régression de Cox ; l'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée. Le test du Log Rank a été utilisé pour comparer les survies dans les sous groupes.

## **4. aspects réglementaires**

Cette étude rétrospective multicentrique observationnelle est une étude portant sur la réutilisation de données déjà existantes n'impliquant pas la personne humaine. Les patients ont été informés durant leur prise en charge de l'exploitation des données médicales dans le cadre de collectes de données. Elle a fait l'objet d'un enregistrement auprès de l'INDS (Institut National des données de Santé) pour avis CEREES (Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la Santé) et autorisation du CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

# RESULTATS

## 1. caractéristiques des patients

65 patients atteints de GBM en récurrence stables ou répondeurs à 12 mois, ont reçu la première injection de bévacizumab entre septembre 2010 et septembre 2015 (cf. Figure 14). Les caractéristiques des patients au diagnostic et à la récurrence sont résumées dans les tableaux 1 et 2. Il y avait 62% d'hommes, l'âge médian était de 58 ans au diagnostic. Une chirurgie avait pu être réalisée initialement chez 64,5% des patients. La classe RPA IV était majoritairement représentée (49% patients). Il y avait peu de données moléculaires disponibles. Les patients avaient reçu un protocole de STUPP avec une médiane à 6 cycles de témozolomide.

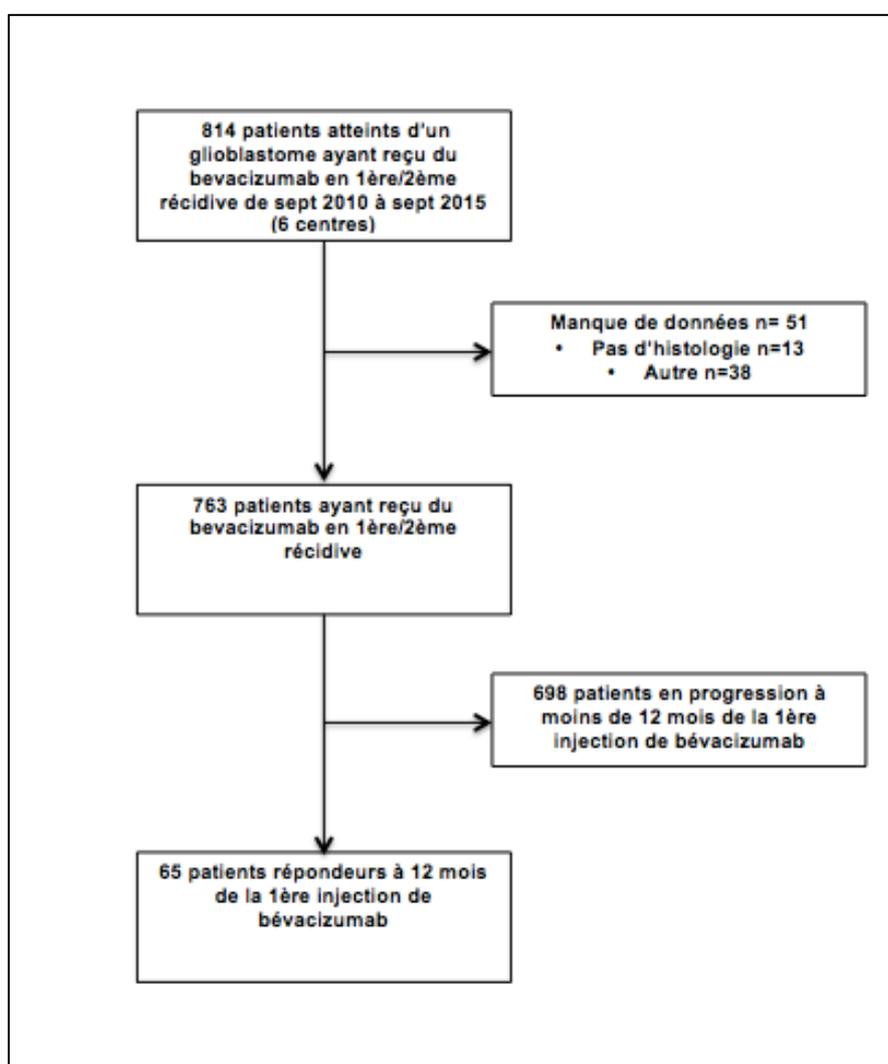


Figure 14. Flowchart de l'étude.

<b>Tableau 1. caractéristiques des patients n=65</b>	
<b>sexe H/F (n,%)</b>	<b>40 (62%)/25(38%)</b>
<b>âge (médiane, extrêmes)</b>	<b>58 (22-80)</b>
<=50 ans	15 (23%)
>50 ans	50 (77%)
<b>tumeur (n,%)</b>	
unifocale	<b>64 (98,5%)</b>
multifocale	<b>1 (1,5%)</b>
<b>localisation (n,%)</b>	
temporale	17 (26%)
pariétale	18 (28%)
frontale	12 (18,5%)
occipitale	1 (1,5%)
corps calleux	1 (1,5%)
sous-tentorielle	2 (3%)
plusieurs lobes	14 (21,5%)
<b>chirurgie (n, %)</b>	<b>42 (64,5%)</b>
totale	16 (38%)
partielle	24 (57%)
Non connue	2 (5%)
<b>biopsie (n, %)</b>	<b>23 (35,5%)</b>
Gliadel	1 (1,5%)
<b>classe RPA</b>	
III	7 (11%)
IV	32 (49%)
V	15 (23%)
VI	1 (1,5%)
non connu	10 (15,5%)
<b>statut moléculaire (n, %)</b>	
IDH1 muté	4 (6%)
IDH1 wt	13 (20%)
IDH1 non connu	48 (74%)
MGMT méthylé	8 (12,5%)
MGMT non méthylé	3 (4,5%)
MGMT non connu	54 (83%)
<b>STUPP (n, %)</b>	
radiothérapie complète (n, %)	65
radiothérapie, dose moyenne (Gy)	60
nombre de cycles de TEMODAL, médiane (min-max)	6 (0-35)
durée en jours entre la chirurgie et Stupp, médiane (min-max)	40 (20-141)

Tableau 1. Caractéristiques des patients.

A la récurrence, les patients étaient en bon état général avec un KPS médian à 80, un statut neurologique MRC médian à 1 ; la majorité (75%) présentaient au moins un symptôme neurologique (cf. Tableau 2). 44,5% des patients étaient sous corticoïdes avec une dose moyenne de 45 mg en équivalent prednisone. Le nombre médian de lignes de chimiothérapie reçue (y compris Stupp) est de 3. A la 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> récurrence, le bévacizumab seul était le plus souvent

prescrit (35,5%), suivi de l'association fotémustine+ bévacizumab (18,5%). Le nombre médian de cycles de bévacizumab était de 26 cycles, et la durée d'exposition médian était de 15 mois.

<b>KPS à la récurrence, médiane (min-max)</b>	<b>80 (40-100)</b>
KPS > ou = à 70, nombre de patients	40 (61%)
KPS < 70, nombre de patients	7 (11%)
NC, nombre de patients	18 (28%)
<b>statut neurologique MRC à la récurrence, médiane (min-max)</b>	<b>1 (0-3)</b>
MRC < ou = 2, nombre de patients	48 (74%)
MRC > 2, nombre de patients	10 (15%)
NC, nombre de patients	7 (11%)
<b>corticothérapie à la récurrence (n, %)</b>	
oui	29 (44,5%)
non	24 (37%)
non connu	12 (18,5%)
dose moyenne en mg, médiane (min-max)	45 (20-100)
<b>nombre de lignes de chimiothérapie, médiane (min-max)</b>	<b>3 (2-6)</b>
bevacizumab seul, nombre de patients	23 (35,5%)
fotémustine + bévacizumab	12 (18,5%)
lomustine + bévacizumab	9 (14%)
témozolomide + bévacizumab	3 (4,5%)
Irinotécan + bévacizumab	15 (23%)
Autre + bévacizumab	3 (4,5%)
<b>nombre de cycles de bévacizumab, médiane (min-max)</b>	<b>26 (2-68)</b>
<b>délai en mois entre le Stupp et la 1<sup>ère</sup> récurrence, médiane (min-max)</b>	<b>5,4 (0-67,6)</b>
< ou = à 3 mois, nombre de patients	11 (17%)
> 3 mois	54 (83%)
<b>Durée en mois du bévacizumab, médiane (min-max)</b>	<b>15 (4,4-34)</b>
< 12 mois	13 (20%)
> ou = 12 mois	51 (78,5%)
NC	1 (1,5%)
<b>Progression clinique</b>	<b>49 (75%)</b>
1 catégories de symptômes (déficit neurologique /céphalée/épilepsie/troubles cognitifs)	42 (86%)
2 catégories de symptômes et plus	3 (6%)
NC	4 (8%)

Tableau 2. Caractéristiques des patients à la 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> récurrence. NC : non connu

## 2. données de survie et facteurs pronostiques

La SSP médiane à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévaccizumab était de 21,7 mois [IC95%19,3-27,2]. La SG médiane à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévaccizumab était de 31,1 mois [IC95%24,3-37,5] et la SG médiane à compter du diagnostic était de 51,1 mois [IC95%42,1-58,7] (cf. Figure 15).

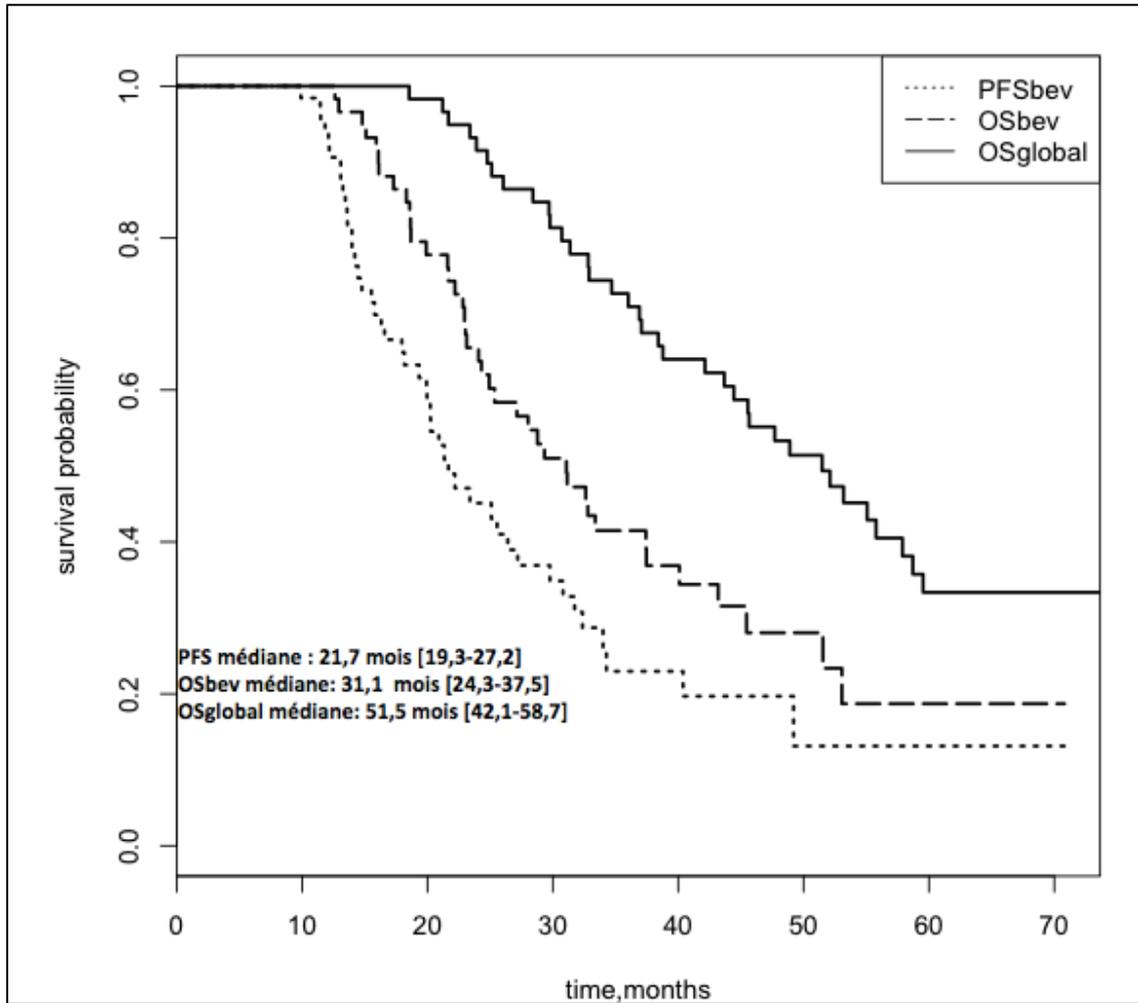


Figure 15. Survie sans progression (« PFS ») à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévaccizumab, survie globale médiane à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévaccizumab (« OSbev ») et survie globale médiane à compter du diagnostic (« OSglobal »). [IC95%]

En analyse univariée, seul la durée entre la fin du STUPP et la 1<sup>ère</sup> récurrence était significativement associée à la SSP : la réduction relative du risque de récurrence était de 59% lorsque cette durée était  $> 3$  mois versus  $\leq 3$  mois ( $p=0,01$  ; cf. Tableau 3). Il existait une différence significative en SSP entre durée  $> 3$  mois et durée  $\leq 3$  mois, avec une SSP médiane de 25,6 mois [IC95%20,3-34,3] versus 19,3 mois [IC95%16,3-NA] ( $p=0,01$ , log-Rank test ; cf. Figure 16).

**Tableau 3. Analyse univariée pour chaque variable expliquant la SSP**

	Hazard ratios (IC95%) et valeur de p en analyse univariée (test de Wald)
Sexe (femme vs homme)	1,02 [0,56-1,88], p=0 ,93
Age (<50 ans vs >=50 ans)	1,31 [0,64-2,67], p=0 ,45
Chirurgie totale (non vs oui)	0,88 [0,44-1,77], p=0,72
RPA (classe >4 vs <=4)	0,75 [0,37-1,53], p=0 ,44
Durée entre la fin du STUPP et la 1ère récurrence (<=3mois vs >3mois)	0,41 [0,2-0,82], p=0 ,01
Nombre de lignes de chimiothérapie (Stupp compris) (=2 ou >2)	1,5 [0,76-2,97], p=0,24
Durée de traitement par BEV (<12mois vs >=12mois)	1,23 [0,57-2,67], p=0,59
KPS à la récurrence (<70 vs >=70)	1,12 [0,46-2,72], p=0,8
MRC à la récurrence (>2 vs <=2)	0,83 [0,39-1,76], p=0 ,62
Corticoïdes à la récurrence (non vs oui)	1,84 [0,89-3,78], p=0 ,098
Type de traitement (BEV combinaison vs monothérapie)	1,09 [0,6-1,97], p=0,78
Radiothérapie à la récurrence (non vs oui)	0,57 [0,27-1,19], p=0,13

Tableau 3. Analyse univariée pour la SSP à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévaccizumab.

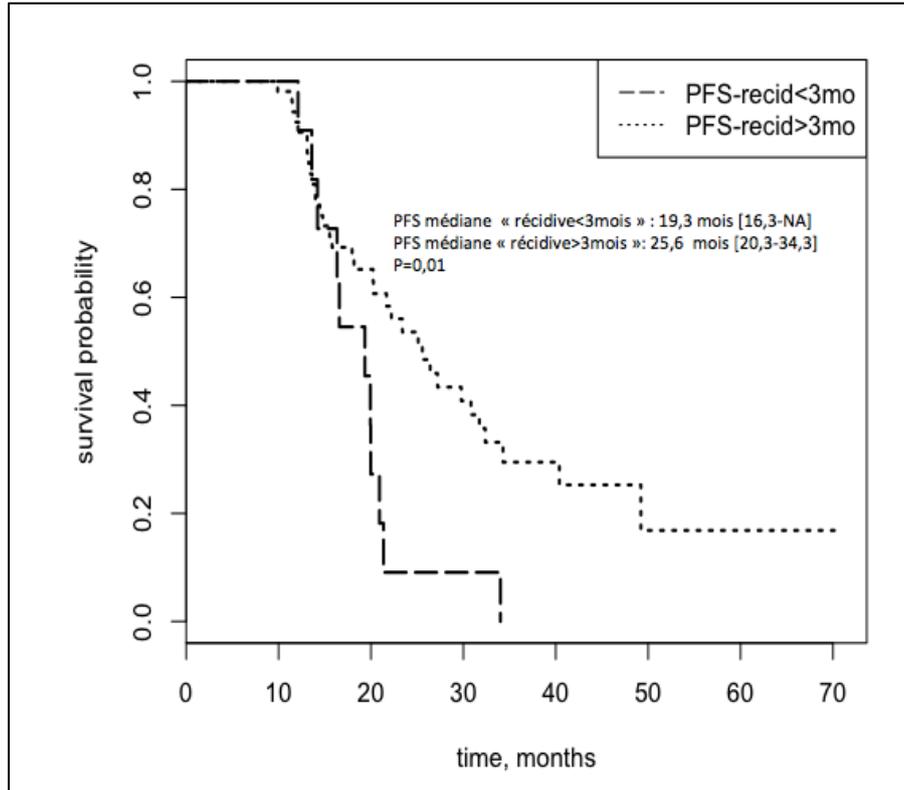


Figure 16. Survie sans progression (« PFS ») à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab pour le groupe « récidive  $\leq$  3mois » et pour le groupe « récidive  $>$  3mois »

Concernant la SG à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab, 3 facteurs étaient associés significativement en analyse univariée : la durée entre la fin du STUPP et la 1<sup>ère</sup> récidive, les corticoïdes à la récidive et la radiothérapie à la récidive, avec des hazard ratios respectifs de 0,28, 2,49 et 0,41 ( $p=0,0006$ ,  $p=0,02$ ,  $p=0,03$  respectivement ; cf. Tableau 4). Il existait une différence significative en SG entre durée  $>$  3mois et durée  $\leq$  3, avec respectivement une SG médiane de 33,4 mois versus 21,6 mois ( $p=0,0002$  ; cf. Figure 17). Concernant la corticothérapie, le sous-groupe ayant reçu de la corticothérapie avait une SG médiane de 31,5 mois versus 51,1 mois pour le sous-groupe sans corticoïdes ( $p=0,01$  ; cf. Figure 18). On retrouve une amplitude de SG similaire concernant la radiothérapie à la récidive, avec une SG médiane à 28 mois pour le sous-groupe sans radiothérapie versus 51,5 mois pour le sous-groupe avec radiothérapie (cf. Figure19).

En analyse multivariée, aucun des facteurs cités ci-dessus n'étaient associé de façon significative à la SG à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab. □

<b>Tableau 4. Analyses univariée et multivariée pour chaque variable expliquant la SG à la 1<sup>ère</sup> injection de BEV</b>		
	<b>Hazard ratios (IC) et valeur de p (test de Wald) en analyse univariée</b>	<b>Hazard ratios (IC) et valeur de p (test de Wald) en analyse multivariée</b>
Sexe (femme vs homme)	1,3 [0,68-2,51], p=0 ,43	-
Age (<50 ans vs >=50 ans)	1,72 [0,78-3,77], p=0 ,18	-
Chirurgie totale (non vs oui)	0,86 [0,42-1,77], p=0,69	-
RPA (classe >4 vs <=4)	0,6 [0,29-1,24], p=0 ,16	-
Durée entre la fin du STUPP et la 1 <sup>ère</sup> récurrence (<=3mois vs >3mois)	0,28 [0,13-0,57], p=0 ,0006	0,49 [0,18-1,3], p=0,15
Nombre de lignes de chimiothérapie (Stupp compris) (=2 ou >2)	0,75 [0,38 -1,49], p=0,42	-
Durée de traitement par BEV (<12mois vs >=12mois)	1,28 [0,56-2,92], p=0,56	-
KPS à la récurrence (<70 vs >=70)	1,05 [0,39-2,77], p=0,93	-
MRC à la récurrence (>2 vs <=2)	0,82 [0,37-1,81], p=0 ,62	-
Corticoïdes à la récurrence (non vs oui)	2,49 [1,16-5,34], p=0 ,02	1,95 [0,86 -4,4], p=0,11
Type de traitement (BEV combinaison vs monothérapie)	0,76 [0,4-1,44], p=0,4	-
Radiothérapie à la récurrence (non vs oui)	0,41 [0,17-0,93], p=0,03	0,54 [0,21-1,38], p=0,2

Tableau 4. Analyse univariée et multivariée pour la SG à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab.

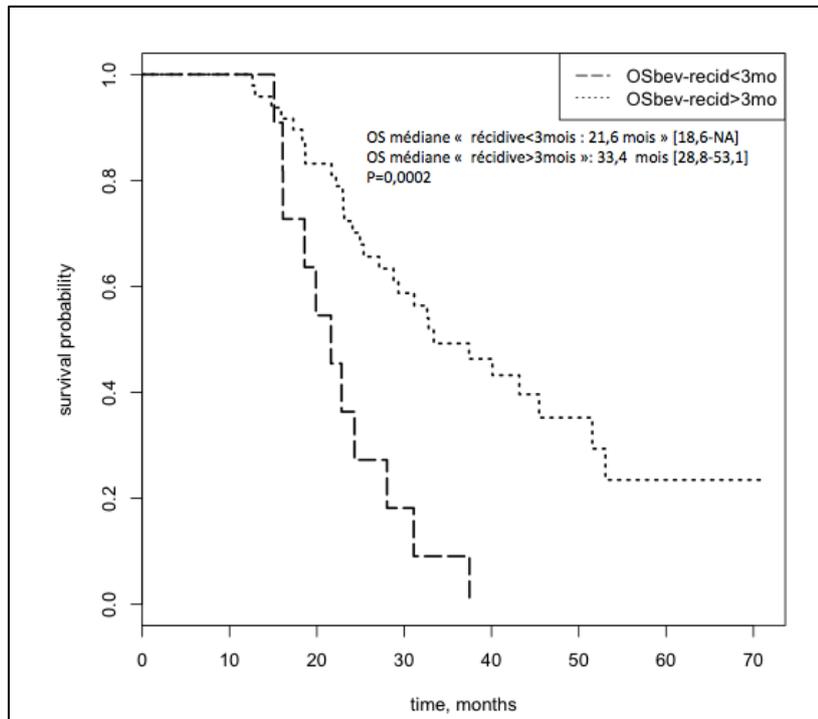


Figure 17. Survie globale (« OS ») à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab pour le groupe « récidive  $\leq$  3mois » (OSbev-recid <3mo) et pour le groupe « récidive >3mois (OSbev-recid >3mo) »

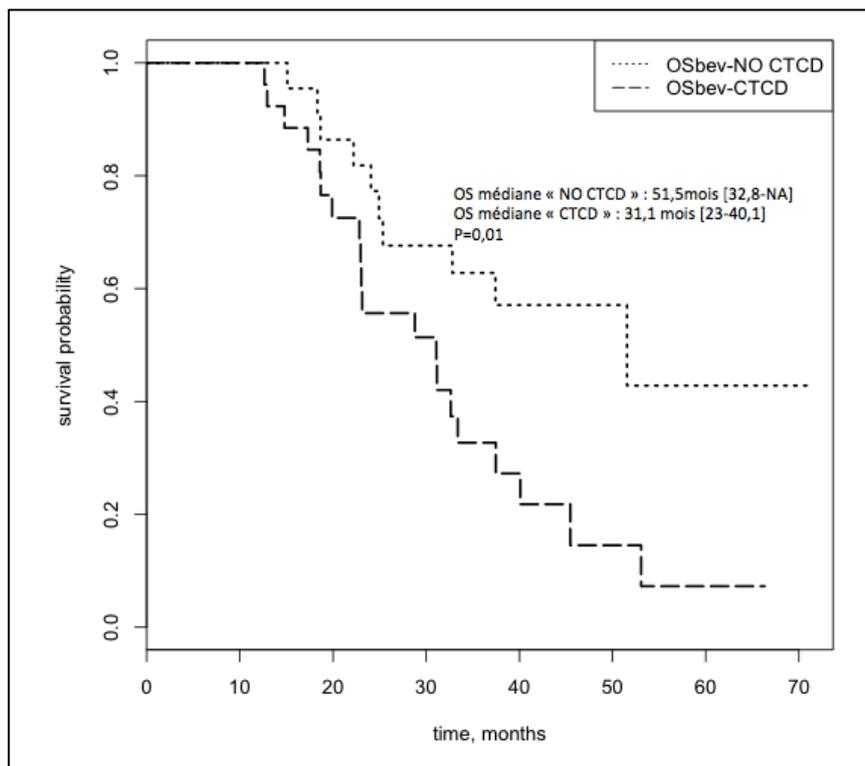


Figure 18. Survie globale (« OS ») à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab pour le groupe « sans corticothérapie » (OSbev-NO CTCD) et pour le groupe « corticothérapie » (OSbev-CTCD)

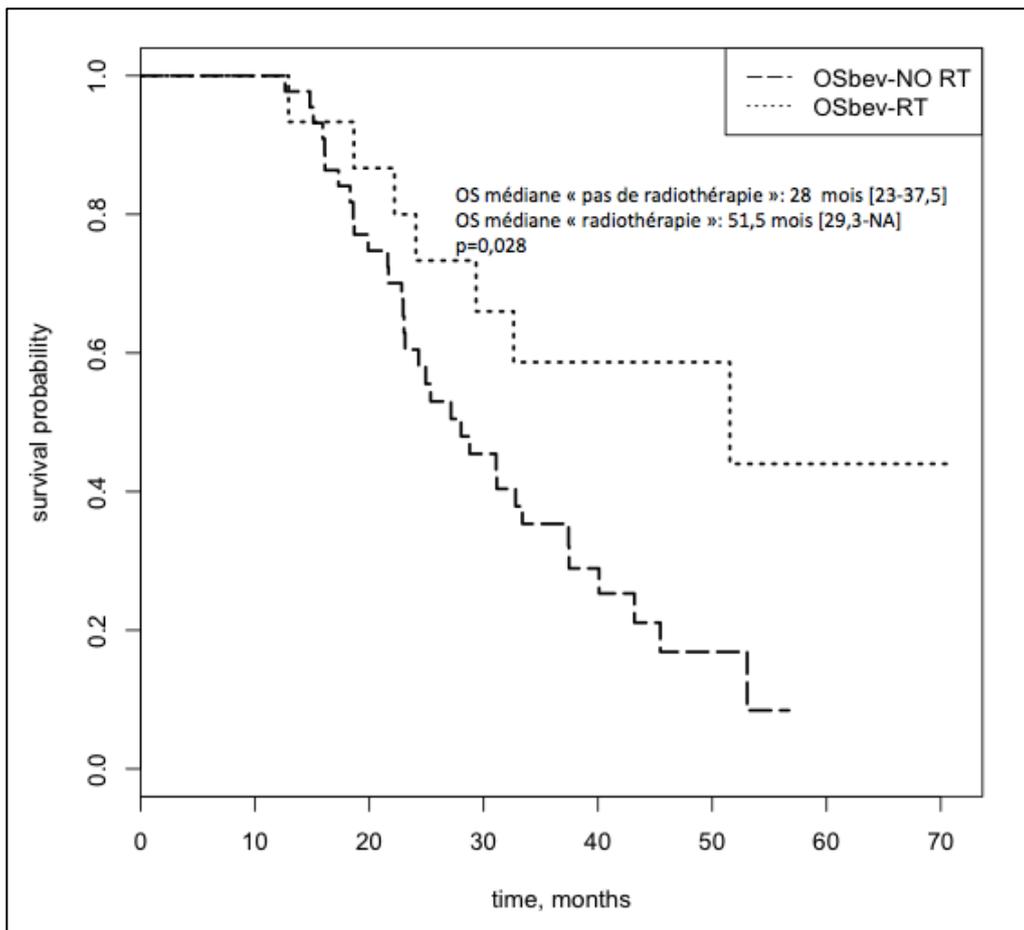


Figure 19. Survie globale (« OS ») à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab pour le groupe «pas de radiothérapie » et pour le groupe «radiothérapie »

Pour la survie globale à compter du diagnostic, de façon similaire à la SG à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab, on retrouve 3 facteurs significativement associée en analyse univariée : la durée entre la fin du STUPP et la 1<sup>ère</sup> récurrence, les corticoïdes à la récurrence et la radiothérapie à la récurrence, avec des hazard ratios respectifs.

Les différences de survie pour chacun de ces facteurs sont montrées en annexe (cf Figure S1,S2, S3).

En analyse multivariée, le délai de la 1<sup>ère</sup> récurrence et la radiothérapie à la récurrence étaient associées significativement et indépendamment à la SG avec respectivement des HR à 0,19 et 0,34 (p=0,002 et p=0,04) (cf. Tableau 5)

<b>Tableau 5. Analyses univariée et multivariée pour chaque variable expliquant la SG (au diagnostic)</b>		
	<b>Hazard ratios (IC) et valeur de p (test de Wald) en analyse univariée</b>	<b>Hazard ratios (IC) et valeur de p (test de Wald) en analyse multivariée</b>
Sexe (femme vs homme)	1,14 [0,59-2,2], p=0,69	-
Age (<50 ans vs >=50 ans)	1,74 [0,79-3,8] p=0,17	-
Chirurgie totale (non vs oui)	0,53 [0,24-1,16] p=0,11	-
RPA (classe >4vs <=4)	0,58 [0,28-1,2], p=0,14	-
Durée entre la fin du STUPP et la 1ère récurrence (<=3mois vs >3mois)	0,11 [0,05-0,26], p=6,10 <sup>-7</sup>	0,19 [0,06-0,55], p=0,002
Nombre de lignes de chimiothérapie (Stupp compris) (=2 ou >2)	0,65 [0,32-1,3], p=0,22	-
Durée de traitement par BEV (<12mois vs >=12mois)	1,81 [0,79-4,13], p=0,16	-
KPS à la récurrence (<70 vs >=70)	0,63 [0,24-1,7], p=0,36	-
MRC à la récurrence (>2 vs <=2)	0,49 [0,22-1,11], p=0,09	-
Corticoïdes à la récurrence (non vs oui)	2,66 [1,2-5,9], p=0,01	1,67 [0,71-3,91], p=0,24
Type de traitement (BEV combinaison vs monothérapie)	0,86 [0,44-1,65], p=0,64	-
Radiothérapie à la récurrence (non vs oui)	0,26 [0,11-0,64], p=0,003	0,34 [0,12-0,97], p=0,04

Tableau 5. Analyse univariée et multivariée pour la SG à compter du diagnostic.

### 3. Tolérance du bévacizumab

Le KPS médian à 12 mois était de 80 [50-100], avec aucune différence entre KPS à la récurrence et à 12 mois ( $p=0,1091$ ). Aucune différence n'était constatée en prenant le Performance Status ( $p=0,53$ , données non montrées). L'état neurologique à 12 mois avec un MRC médian à 1,5 [0-3] était stable comparativement à la récurrence ( $p=0,22$ ). La dose de corticoïdes médiane à la récurrence était de 45mg [20-100 mg] équivalent prednisone et de 35mg à 12 mois [2,5-80 mg], à la limite de la différence significative ( $p=0,067$ ).

Concernant les toxicités sous bévacizumab, elles correspondent au profil de tolérance clinique connu (cf. Tableau 6). 24 patients avaient une toxicité de grade 3 ou 4 (37%), avec 14 arrêts pour toxicité (21,5%). Les toxicités les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle (HTA, 26 patients, 40%) et la protéinurie (20 patients, 31%). 1 patient présentait une protéinurie > grade3, HTA>grade3 et un épisode d'infarctus du myocarde. Il y avait 3 cas d'hémorragies cérébrales dont 2 (3%) ayant nécessité l'arrêt du bévacizumab (1 cas de hémorragie intra tumorale mineure).

Tableau 6. effets secondaires sous bévacizumab			
	grade <3	grade 3 ou 4	arrêt du bévacizumab
HTA	20	6	3
protéinurie	10	10	6
hémorragies cérébrales	1	2	2
autres hémorragies	2	2	1
asthénie	0	2	2
autres (syncope)	0	1	1
retard cicatrisation	1	1	1
complications thrombo-emboliques veineuses	3	2	1
complications thrombo-emboliques artérielles	1	2	2

Tableau 6. Effets secondaires sous bévacizumab. HTA : hypertension artérielle.

# DISCUSSION

## 1. Efficacité et tolérance du bévacizumab

Notre étude a démontré qu'un patient sur douze était répondeur ou stable à 12 mois de l'introduction du bévacizumab, et que dans cette population, la SSP à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab est de 21,7 mois et la SG à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab est de 31,1 mois. Dans la littérature, la définition des long survivants varie : la limite est un SG supérieure à 2 ou 3 ans [7, 67, 68]. Par conséquent, notre population rentre dans cette catégorie avec une SG médiane à compter du diagnostic de 51,1mois. Une étude rétrospective a caractérisé les patients avec une SG >2ans versus ceux ayant une SG<2ans : ces patients étaient plus jeunes (âge médian de 56 ans), en meilleur état général (Performance Status 0 à 2 dans 97% des cas), avait eu une chirurgie (91% des cas), un traitement multimodal à la récurrence (chirurgie dans 46% des cas et radiothérapie dans 12% des cas) et la SSP médiane était de 20, 1 mois à compter du diagnostic [69]. On retrouve dans notre population certaines de ces caractéristiques, qui ne sont pas corrélées à la SSP ni à la SG dans notre étude par un biais de sélection probable. Dans notre étude, la SSP médiane au diagnostic était de 10,6 mois [IC95% 8,3-16,9] (données non montrées), la progression survenant de façon plus précoce ; en comparaison indirecte, la SSP médiane sous bévacizumab de 21, 7 mois est plus importante.

L'utilisation du bévacizumab pourrait être corrélée à un effet bénéfique sur la SG : plusieurs études rétrospectives ont démontré une différence de SG coïncidant avec l'arrivée du bévacizumab dans la pratique clinique : dans une étude utilisant le registre SEER avec 2 cohortes pré-bévacizumab (6120 patients) et une post- bévacizumab (6753 patients), la SG médiane en 2006-2008 était de 9 mois versus 11 mois en 2010 et 12 mois en 2012 [70–72]. Une étude rétrospective menée aux USA a démontré une réduction du risque de décès chez les patients sous bévacizumab en monothérapie (HR à 0,56 [IC95% 0,31-1,03]) et en combinaison avec irinotécan (HR à 0,34 [IC95% 0,21-0,68]) [73]. Cependant, une étude rétrospective suisse a démontré que l'utilisation du bévacizumab est passée de 19% en 2005-2009 à 49% en 2010-2014, sans différence en SG chez les patients atteints de GBM IDH non muté [74].

La durée médiane d'exposition au bévacizumab était de 15 mois, avec 51 patients (78,5%) ayant reçu au moins 12mois de bévacizumab. Dans notre population, 13 patients (20%) ont reçu moins de 12 mois de bévacizumab. Cette durée d'exposition ne semble pas avoir d'impact pronostique sur la SSP ni la SG dans notre étude, ce qui est concordant avec d'autres études. En effet, dans un étude rétrospective de 82 patients, il n'y avait pas plus de risque de progression

lorsque le bévacizumab était arrêté, avec une meilleure SSP et un meilleur taux de réponse lors d'une nouvelle progression chez les patients qui avaient reçu le bévacizumab en discontinu par rapport à ceux l'ayant reçu de façon continue (SSP médiane de 23 semaines pour le schéma bévacizumab stoppé versus 9 semaines pour le schéma continu) [75].

Dans notre étude, 24 (37%) patients avaient arrêté le bévacizumab pour une raison autre que la toxicité ou la progression. Cet arrêt n'induit pas d'effet rebond, et chez ces patients, la réintroduction du bévacizumab semblerait être associée à un bon taux de réponse objective [76]. Une étude rétrospective comparant schéma continu (33 patients) versus schéma dégressif (19 patients dont 10 ayant arrêté le bévacizumab pour raison autre que progression ou toxicité) a démontré une SSP médiane de 11, 2 mois versus 22,7 mois et une SG de 15,5 mois versus 29,9 mois, respectivement et à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab [77]. Une autre étude où le bévacizumab est administré au moins 6 mois a rapporté un SSP médiane de 21,4 mois et une SG médiane de 37,3 mois à compter de l'introduction du bévacizumab chez les patients ayant eu un schéma discontinu bévacizumab, versus 9,7 mois et 14,3 mois respectivement chez les patients ayant reçu le schéma continu. Dans cette étude, la durée médiane d'exposition au bévacizumab était de 12 mois pour le bras « schéma discontinu » versus 9,7 mois pour le schéma « continu » [75]. Ces chiffres se rapprochent de ceux de notre série et peuvent expliquer indirectement et partiellement le bénéfice attribuable au bévacizumab en terme de survie.

Une notion également importante est la poursuite du bévacizumab au-delà de la progression : dans notre étude, seuls 12 patients (18,5%) n'ont pas reçu de bévacizumab après une ligne de traitement comportant bévacizumab. Des études ont montré que la poursuite du bévacizumab en 3<sup>ème</sup> ligne avait un impact pronostique sur la SSP (4,7 mois avec bévacizumab seul versus 2,6 mois sans bévacizumab) et la SG ( 8 mois versus 6 mois respectivement) [78, 79]. La poursuite du bévacizumab au-delà de la progression a un impact pronostique indépendant sur la SG, avec une SG médiane de 5,9 mois en cas de poursuite du bévacizumab versus 4 mois pour d'autres thérapeutiques [80]. Dans notre étude, nous avons également choisi d'inclure les patients en 2<sup>ème</sup> récurrence (10 patients, 15,4% de l'effectif total), puisque plusieurs études ont rapporté l'absence d'effet délétère à une introduction tardive du bévacizumab au cours de la prise en charge en terme de survie [81–83].

Les facteurs pronostiques associés à la SSP et à la SG à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab étaient la durée entre le STUPP et la récurrence pour la SSP et la SG, la prise de corticoïdes à la récurrence et la réirradiation pour la SG. Aucun des ces facteurs n'est ressorti en analyse multivariée. La durée entre le STUPP et la 1<sup>ère</sup> récurrence avait un impact pronostique sur la SSP et la SG : chez les patients ayant une récurrence >3 mois , les risques de progression et de décès

étaient inférieurs (HR à 0,41 et 0,28 respectivement). Paradoxalement, les patients ayant eu une récurrence  $\leq$  3mois ont un moins bon pronostic que les patients ayant une récurrence  $>$  3 mois ; il pourrait s'agir d'une sélection adéquate des patients avec des progresseurs rapides à 3 mois, qui ont un moins bon pronostic [84]. De façon similaire, une étude rétrospective a démontré l'impact d'une progression précoce (comme étant définie à 6 mois), plus corrélée à une survie moyenne (SG entre 9 et 24 mois) qu'à une longue survie ( $>$  24mois). Néanmoins, on ne peut écarter la présence de pseudo-progressions concernant 20 à 30% des cas dans les 3 premiers mois post-STUPP, de pronostic équivalent aux tumeurs stables en post-STUPP [21, 85, 86]. Dans Avaglio, il existait un petit nombre non négligeable de pseudo-progressions (2,2% dans le bras bévacizumab et 9,9% dans le bras placebo), sans réel impact sur la SSP [87]. Autre biais possible, la possibilité de cas de radionécrose chez les patients ayant une récurrence $>$ 3mois, bien que celle-ci ne soit pas associée à un meilleur pronostic [88] et qui est traitée par bévacizumab [89, 90]. La prise de corticoïdes était associée à une moins bonne SSP et SG, cette tendance est également retrouvée dans plusieurs études en situation en récurrence [91, 92]. Le rationnel de l'effet délétère des corticoïdes serait la protection contre le stress génotoxique induit par la radiothérapie et la chimiothérapie [93]. Concernant la réirradiation, un effet positif en terme de SSP et SG est concordant avec les données de la littérature : dans 2 études rétrospectives, la réirradiation associée au bévacizumab s'est traduite par une meilleure SSP et une meilleure SG [23, 94, 95].

En se focalisant sur la tolérance du bévacizumab, les données recueillies sont compatibles avec le profil de toxicité connue du bévacizumab [96, 97]. L'utilisation du bévacizumab est acceptable dans notre population avec un taux d'hémorragie cérébrale de 4,6% ( 3 patients). L'arrêt du bévacizumab était plutôt lié à des toxicités extra-neurologiques. Concernant les données cliniques à 12 mois, une stabilité du KPS, du statut neurologique et de la dose de corticoïdes dans notre série, indique une stabilité clinique à 12 mois sous bévacizumab. Il n'a pas été retrouvé d'effet épargnant en corticoïdes [98], avec un résultat à la limite de la significativité, possiblement lié à un manque de données.

## **2. Limites de notre études et perspectives**

La nature rétrospective de notre étude comporte des limitations à l'interprétation des résultats, notamment par le manque de certaines données. En premier lieu, le manque de données moléculaires ne permet pas de mesurer la part pronostique imputable aux statuts IDH muté et

MGMT méthylé. Plusieurs études ont rapportées le caractère non prédictif de réponse au bévacizumab selon les statuts moléculaires, en situation adjuvante comme en situation de récurrence [61, 99, 100]. En revanche, dans l'étude BELOB comparant lomustine+bévacizumab versus lomustine+placebo versus bévacizumab, le statut MGMT méthylé ainsi que le statut IDH1 était associé à la SG en analyse univariée [63]. IDH1 est un faible prédicteur d'une survie longue [67, 101], même s'il existe un sous-groupe de long survivants IDH muté qui pourrait se rapprocher moléculairement à des gliomes de grade II/III [102]. Le statut MGMT méthylé est corrélé à une survie longue, et a un impact pronostic au-delà de 4 ans, contrairement au statut IDH muté [67]. Il aurait été pertinent de voir si un effet différentiel s'observe en faveur des patients IDH muté et MGMT non méthylé, ce qui aurait pu pondéré l'impact du bévacizumab.

Nous avons déterminés une limite à 12 mois pour se positionner au-dessus des médianes de SG autour de 9,3 mois, rapportées dans les essais ayant dans lesquels bévacizumab était administré en situation de récurrence [55]. Cela induit inévitablement un biais de sélection avec des patients en bon état général et bon état neurologique, ce qui peut expliquer l'absence de d'influence sur la SSP et la SG dans le modèle de Cox. Concernant le caractère prédictif de l'utilisation du bévacizumab en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> récurrence sur la survie n'aurait été possible qu'en prenant une population contrôle idéalement de longs survivants avant l'introduction du bévacizumab. Dans le GBM, la SSP est un bon critère de substitution (« surrogate marker ») de la SG [103]; déterminer si en situation de récurrence la SSP à compter de la récurrence peut être un critère de substitution, reste à être démontré. Les données de qualité de vie restent à être définies dans le contexte de notre étude, objectif rendu complexe par la nature rétrospective de l'étude. Cependant, plusieurs études ont démontré une stabilité des critères de qualité de vie sous bévacizumab [104, 105].

Il aurait été intéressant de voir l'impact des doses de bévacizumab sur la SSP et SG médiane à compter de la 1<sup>ère</sup> injection, mais la variabilité des schéma utilisés (doses d'entretien au delà d'un an de traitement) aurait rendu l'analyse difficile. Plusieurs études conforteraient l'utilisation d'une dose moindre de bévacizumab (<5mg/kg), et qui serait associée à un meilleur pronostic [106–108]. Cette question de dose optimale paraît importante lorsque l'on envisage la possibilité d'une réponse différentielle aux anti-angiogéniques de façon individuelle pour les mêmes doses. Des biomarqueurs de réponse pourraient aider à définir une dose personnalisable, et notamment l'amélioration de la perfusion et de l'oxygénation tumorale qui semblent être 2 facteurs de réponse majeurs dans les modèles in vivo [50, 109] comme dans les études cliniques [110–113].

Les données d'IRM peuvent aider à prédire la réponse au bévacizumab, mais les paramètres prédictifs d'une longue réponse restent à déterminer. La complexité réside sur quelles images se baser pour identifier ces patients, sur un intervalle d'un an de traitement [88].

La reprogrammation du micro-environnement par l'utilisation des anti-angiogéniques est une voie prometteuse : la normalisation de la vascularisation peut permettre une distribution plus homogène de la perfusion, facilitant l'infiltration des cellules T effectrices, et réduire l'accumulation des cellules myéloïdes immunosuppressives. La diminution de l'hypoxie et de l'acidose par la normalisation pourrait aider à un changement de polarité des macrophages vers un phénotype de type M1, anti-tumoral et pro-stimulant de l'immunité. [35, 43, 43, 114, 115]. Il serait intéressant de voir si nos long-répondeurs ont i) un micro-environnement favorable par l'étude des cellules macrophagiques infiltrantes, par rapport aux non-répondeurs ii) si lors de l'échappement au traitement sous bévacizumab, on assiste de nouveau à la formation d'un micro-environnement immunosuppresseur pro-tumoral.

# CONCLUSION

Cette étude rétrospective sur l'utilisation en pratique courante du bévacizumab dans plusieurs centres en France démontre qu'il existe une sous-population non négligeable de patients atteints de GBM qui pourrait tirer un bénéfice de l'utilisation du bévacizumab en récurrence. Néanmoins, le rapport entre patients répondeurs/non-répondeurs selon nos critères, est en défaveur d'une utilisation large du bévacizumab sans identification de facteurs prédictifs de réponse. Il existe donc une nécessité urgente d'en identifier afin de ne pas priver ces patients d'une thérapeutique cliniquement bénéfique, à l'heure où peu d'options thérapeutiques se profilent à la récurrence. Beaucoup de questions restent ouvertes, à savoir la séquence optimale de traitement, le dosage optimal de bévacizumab. La caractérisation du micro-environnement de la tumeur, et notamment du rôle de l'angiogenèse dans l'immunosuppression des GBM, constitue une voie d'avenir.

# RESUME

**Mots clés :** glioblastome, GBM, VEGF, angiogenèse, bévacizumab, anti-angiogéniques, thérapies ciblées.

## Introduction

Le glioblastome (GBM) récidive presque toujours après un traitement standard par radiochimiothérapie concomitante avec témozolomide (STUPP). En situation de récidive, la survie globale médiane est de 9,3 mois sous bévacizumab (BV) et peut atteindre 16,9 mois chez les patients si le KPS est encore  $\geq 80\%$ . BEVALONG est une étude rétrospective multicentrique sur les patients longs répondeurs, traités par BV en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> récidive d'un GBM.

## Méthodes

Nous avons recensé les patients des centres d'Amiens, Nancy, Dijon, Strasbourg, Colmar et Paris-Pitié Salpêtrière, qui ont reçu du BV entre septembre 2010 à septembre 2015 pour une première ou une seconde récidive d'un GBM traité initialement par le schéma de Stupp. Les patients stables ou en réponse partielle selon les critères RANO à 12 mois ont été inclus. Les patients ayant un glioblastome secondaire évolutif, ayant reçu du BV en néoadjuvant ou en adjuvant ont été exclus. La SSP et la SG à compter de la 1<sup>ère</sup> injection de bévacizumab ont été déterminées par la méthode de Kaplan Meier. Les variables influençant la SG et la SSP ont été déterminées par une analyse univariée et une analyse multivariée selon le modèle de régression de Cox. Le test du Log Rank a été utilisé pour comparer les survies dans les sous groupes.

## Résultats

Sur 814 dossiers, 763 étaient exploitables ; 65 patients étaient longs répondeurs (8,5%; LR). Dans cette cohorte LR, le temps médian d'exposition au BV a été de 15 mois [4,4; 34]). La SSP médiane a été de 21,7 mois (IC95% [19,3; 27,2]) et la SG médiane a été de 31,1 mois (IC95% [24,3; 37,5]). En analyse univariée, le temps entre le traitement initial et la survenue de la récidive post-STUPP avait un impact significatif sur la SSP et la SG; la prise de corticoïdes et la réirradiation étaient significativement associées à la SG. Les statuts KPS, MRC et la dose de corticoïdes étaient stables durant le traitement par BV avec un profil de toxicité tolérable.

## Conclusion

Notre étude démontre que parmi les patients recevant du BV après une première ou deuxième récurrence de GBM, un patient sur douze peut être considéré comme long répondeur. Ces résultats montrent le bénéfice du BV en situation de récurrence chez une minorité non négligeable de patients.

**Keywords:** glioblastoma, GBM, VEGF, angiogenesis, bevacizumab, anti-angiogenic therapy, targeted therapies

## **Introduction**

Recurrence of glioblastoma (GBM) often occurs after a standard of care based on concomitant radiochemotherapy. The severe prognosis usually observed, urges the need to define innovative treatment strategies that will be applied in the situation of recurrence. Bevacizumab (BV), an anti-VEGF antibody that has been studied in randomized studies (AVAGLIO, RTOG, and EORTC) has significant effect on progression-free survival (PFS) and no highlighted effect on overall survival (OS). In the case of recurrent glioblastomas under bevacizumab, recent data have estimated a median OS at 9.3 months. However, it still remains unclear whether a sub-population could take benefit from bevacizumab or not. Our retrospective study aims to characterize long responders (LR) patients treated with bevacizumab for first or second GBM recurrence.

## **Methods**

Patients from 6 centers (Amiens, Nancy, Dijon, Strasbourg, Colmar, Paris-Pitié-Salpêtrière) who received bevacizumab for a first or second recurrence of glioblastoma, between September 2010 and September 2015, and initially treated by concomitant radiochemotherapy were analyzed. Patients who had at least stable disease according to RANO criteria at 12 months were included. Patients who had secondary GBM, had received bevacizumab in neoadjuvant or adjuvant setting were excluded. PFS and OS from start of BV were determined with Kaplan Meier method. Univariate and multivariate Cox analyses were used to determine factors correlating with PFS and OS. Log Rank test was performed to compare subgroups.

## **Results**

Among the 814 files, 763 were exploitable. We focused on 65 LR patients without progression 12 months after the first injection of BV (8,5%). In the present study, median time of bevacizumab exposure was 15 months CI95% ([4.4; 34]). Median PFS was 21.7 months [19.3; 27.2] and median OS was 31.1 months CI95% ([24.3; 37.5]). In univariate analysis, delay between the end of initial treatment to first recurrence correlated with PFS and OS; corticosteroid use and reirradiation were correlated with OS. KPS, MRC status and corticosteroid dose were stable during BV treatment with a tolerable toxicity profile.

## **Conclusion**

Our results highlight that among patients receiving bevacizumab in first or second recurrence, one patient over twelve could be classified as long responder. A median OS of 31.1 months can be expected in this subpopulation. These findings reinforce the potential benefit of the use of bevacizumab in the situation of recurrence. More in-depth analyses will have to be run in order to clearly identify precise predictive factors in an enlarged cohort.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, et al (2016) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro-Oncol* 18:v1–v75 . doi: 10.1093/neuonc/nov207
2. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al (2014) Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 23:1985–1996 . doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0275
3. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daudé H, et al (2012) [French brain tumor database: general results on 40,000 cases, main current applications and future prospects]. *Neurochirurgie* 58:4–13 . doi: 10.1016/j.neuchi.2012.01.004
4. Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H (2010) [Epidemiology of glioblastoma]. *Neurochirurgie* 56:433–440 . doi: 10.1016/j.neuchi.2010.07.011
5. Bauchet L, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, et al (2010) Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro-Oncol* 12:725–735 . doi: 10.1093/neuonc/noq030
6. Smoll NR, Schaller K, Gautschi OP (2013) Long-term survival of patients with glioblastoma multiforme (GBM). *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 20:670–675 . doi: 10.1016/j.jocn.2012.05.040
7. Johnson DR, Ma DJ, Buckner JC, Hammack JE (2012) Conditional probability of long-term survival in glioblastoma: a population-based analysis. *Cancer* 118:5608–5613 . doi: 10.1002/cncr.27590
8. Li J, Wang M, Won M, et al (2011) Validation and Simplification of the Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis Classification for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol* 81:623–630 . doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.012
9. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al (2009) IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360:765–773 . doi: 10.1056/NEJMoa0808710
10. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al (2008) An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 321:1807–1812 . doi: 10.1126/science.1164382
11. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, et al (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997–1003 . doi: 10.1056/NEJMoa043331
12. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, et al (2008) Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol* 9:29–38 . doi: 10.1016/S1470-2045(07)70384-4
13. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, et al (2010) An integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR and NF1. *Cancer Cell* 17:98 . doi: 10.1016/j.ccr.2009.12.020
14. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, et al (2006) Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell* 9:157–173 . doi: 10.1016/j.ccr.2006.02.019
15. (2008) Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 455:1061–1068 . doi: 10.1038/nature07385
16. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, et al (2013) The Somatic Genomic Landscape of Glioblastoma. *Cell* 155:462–477 . doi: 10.1016/j.cell.2013.09.034
17. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al (2005) Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–996 . doi: 10.1056/NEJMoa043330
18. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10:459–

466 . doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7

19. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, et al (2014) EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 15:e395–e403 . doi: 10.1016/S1470-2045(14)70011-7
20. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al (2017) Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318:2306–2316 . doi: 10.1001/jama.2017.18718
21. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al (2010) Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 28:1963–1972 . doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541
22. Gorlia T, Stupp R, Brandes AA, et al (2012) New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 48:1176–1184 . doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.004
23. Seystahl K, Wick W, Weller M (2016) Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. *Crit Rev Oncol Hematol* 99:389–408 . doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.018
24. Folkman J (1971) Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 285:1182–1186 . doi: 10.1056/NEJM197111182852108
25. Folkman J (2007) Opinion: Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov* 6:273–286 . doi: 10.1038/nrd2115
26. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E (2006) Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 7:41–53 . doi: 10.1038/nrn1824
27. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, et al (2007) Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci* 8:610–622 . doi: 10.1038/nrn2175
28. Kleihues P, Ohgaki H (2000) Phenotype vs genotype in the evolution of astrocytic brain tumors. *Toxicol Pathol* 28:164–170 . doi: 10.1177/019262330002800121
29. Padera TP, Stoll BR, Tooredman JB, et al (2004) Pathology: cancer cells compress intratumour vessels. *Nature* 427:695 . doi: 10.1038/427695a
30. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber H-P, Novotny W (2004) Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 3:391–400 . doi: 10.1038/nrd1381
31. Carmeliet P, Jain RK (2011) Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 473:298–307 . doi: 10.1038/nature10144
32. Lu-Emerson C, Duda DG, Emblem KE, et al (2015) Lessons from anti-vascular endothelial growth factor and anti-vascular endothelial growth factor receptor trials in patients with glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 33:1197–1213 . doi: 10.1200/JCO.2014.55.9575
33. Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, et al (1999) Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 284:1994–1998
34. Du R, Lu KV, Petritsch C, et al (2008) HIF1 $\alpha$  Induces the Recruitment of Bone Marrow-Derived Vascular Modulatory Cells to Regulate Tumor Angiogenesis and Invasion. *Cancer Cell* 13:206–220 . doi: 10.1016/j.ccr.2008.01.034
35. Hambardzumyan D, Bergers G (2015) Glioblastoma: Defining Tumor Niches. *Trends Cancer* 1:252–265 . doi: 10.1016/j.trecan.2015.10.009
36. Das A, Cheng RR, Hilbert MLT, et al (2015) Synergistic Effects of Crizotinib and Temozolomide in Experimental FIG-ROS1 Fusion-Positive Glioblastoma. *Cancer Growth Metastasis* 8:51–60 . doi: 10.4137/CGM.S32801
37. Chen J, Li Y, Yu T-S, et al (2012) A restricted cell population propagates glioblastoma growth following chemotherapy. *Nature* 488:522–526 . doi: 10.1038/nature11287
38. Cheng L, Huang Z, Zhou W, et al (2013) Glioblastoma Stem Cells Generate Vascular Pericytes to Support Vessel Function and Tumor Growth. *Cell* 153:139–152 . doi: 10.1016/j.cell.2013.02.021

39. Wang R, Chadalavada K, Wilshire J, et al (2010) Glioblastoma stem-like cells give rise to tumour endothelium. *Nature* 468:829–833 . doi: 10.1038/nature09624
40. Sakariassen PØ, Prestegarden L, Wang J, et al (2006) Angiogenesis-independent tumor growth mediated by stem-like cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:16466–16471 . doi: 10.1073/pnas.0607668103
41. Leenders WPJ, Küsters B, de Waal RMW (2002) Vessel co-option: how tumors obtain blood supply in the absence of sprouting angiogenesis. *Endothel J Endothel Cell Res* 9:83–87
42. Jain RK (2014) ANTIANGIOGENESIS STRATEGIES REVISITED: FROM STARVING TUMORS TO ALLEVIATING HYPOXIA. *Cancer Cell* 26:605–622 . doi: 10.1016/j.ccell.2014.10.006
43. Qian B-Z, Pollard JW (2010) Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 141:39–51 . doi: 10.1016/j.cell.2010.03.014
44. Noy R, Pollard JW (2014) Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity* 41:49–61 . doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.010
45. Noman MZ, Desantis G, Janji B, et al (2014) PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 $\alpha$ , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med* 211:781–790 . doi: 10.1084/jem.20131916
46. Li Z, Bao S, Wu Q, et al (2009) Hypoxia-Inducible Factors Regulate Tumorigenic Capacity of Glioma Stem Cells. *Cancer Cell* 15:501–513 . doi: 10.1016/j.ccr.2009.03.018
47. Watkins S, Robel S, Kimbrough IF, et al (2014) Disruption of astrocyte-vascular coupling and the blood-brain barrier by invading glioma cells. *Nat Commun* 5:4196 . doi: 10.1038/ncomms5196
48. Yuan F, Chen Y, Dellian M, et al (1996) Time-dependent vascular regression and permeability changes in established human tumor xenografts induced by an anti-vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:14765–14770
49. El Alaoui-Lasmali K, Djerroune E-H, Tylcz J-B, et al (2017) A new algorithm for a better characterization and timing of the anti-VEGF vascular effect named “normalization.” *Angiogenesis* 20:149–162 . doi: 10.1007/s10456-016-9536-3
50. von Baumgarten L, Brucker D, Tirniceru A, et al (2011) Bevacizumab has differential and dose-dependent effects on glioma blood vessels and tumor cells. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 17:6192–6205 . doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1868
51. Keunen O, Johansson M, Oudin A, et al (2011) Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:3749–3754 . doi: 10.1073/pnas.1014480108
52. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335–2342 . doi: 10.1056/NEJMoa032691
53. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al (2014) Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med* 370:709–722 . doi: 10.1056/NEJMoa1308345
54. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al (2014) A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med* 370:699–708 . doi: 10.1056/NEJMoa1308573
55. Wong ET, Gautam S, Malchow C, et al (2011) Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 9:403–407
56. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al (2017) Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 377:1954–1963 . doi: 10.1056/NEJMoa1707358
57. Lombardi G, Pambuku A, Bellu L, et al (2017) Effectiveness of antiangiogenic drugs in glioblastoma patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 111:94–102 . doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.018
58. Khasraw M, Ameratunga MS, Grant R, et al (2014) Antiangiogenic therapy for high-grade glioma. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd

59. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al (2009) Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol* 27:4733–4740 . doi: 10.1200/JCO.2008.19.8721
60. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al (2009) Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 27:740–745 . doi: 10.1200/JCO.2008.16.3055
61. Sulman EP, Won M, Blumenthal DT, et al (2013) Molecular predictors of outcome and response to bevacizumab (BEV) based on analysis of RTOG 0825, a phase III trial comparing chemoradiation (CRT) with and without BEV in patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol* 31:LBA2010–LBA2010 . doi: 10.1200/jco.2013.31.18\_suppl.lba2010
62. Sandmann T, Bourgon R, Garcia J, et al (2015) Patients With Proneural Glioblastoma May Derive Overall Survival Benefit From the Addition of Bevacizumab to First-Line Radiotherapy and Temozolomide: Retrospective Analysis of the AVAglio Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 33:2735–2744 . doi: 10.1200/JCO.2015.61.5005
63. Erdem-Eraslan L, Bent MJ van den, Hoogstrate Y, et al (2016) Identification of Patients with Recurrent Glioblastoma Who May Benefit from Combined Bevacizumab and CCNU Therapy: A Report from the BELOB Trial. *Cancer Res* 76:525–534 . doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0776
64. Laffaire J, Stefano ALD, Chinot O, et al (2014) An ANOCEF Genomic and Transcriptomic Microarray Study of the Response to Irinotecan and Bevacizumab in Recurrent Glioblastomas. *BioMed Res Int* 2014: . doi: 10.1155/2014/282815
65. Tabouret E, Boudouresque F, Barrie M, et al (2014) Association of matrix metalloproteinase 2 plasma level with response and survival in patients treated with bevacizumab for recurrent high-grade glioma. *Neuro-Oncol* 16:392–399 . doi: 10.1093/neuonc/not226
66. Schaub C, Tichy J, Schäfer N, et al (2016) Prognostic factors in recurrent glioblastoma patients treated with bevacizumab. *J Neurooncol* 129:93–100 . doi: 10.1007/s11060-016-2144-7
67. Gerber NK, Goenka A, Turcan S, et al (2014) Transcriptional diversity of long-term glioblastoma survivors. *Neuro-Oncol* 16:1186–1195 . doi: 10.1093/neuonc/nou043
68. Bi WL, Beroukhim R (2014) Beating the odds: extreme long-term survival with glioblastoma. *Neuro-Oncol* 16:1159–1160 . doi: 10.1093/neuonc/nou166
69. Gately L, McLachlan S-A, Philip J, et al (2018) Long-term survivors of glioblastoma: a closer look. *J Neurooncol* 136:155–162 . doi: 10.1007/s11060-017-2635-1
70. Johnson DR, Omuro AMP, Ravelo A, et al (2018) Overall survival in patients with glioblastoma before and after bevacizumab approval. *Curr Med Res Opin* 34:813–820 . doi: 10.1080/03007995.2017.1392294
71. Johnson DR, Leeper HE, Uhm JH (2013) Glioblastoma survival in the United States improved after Food and Drug Administration approval of bevacizumab: a population-based analysis. *Cancer* 119:3489–3495 . doi: 10.1002/cncr.28259
72. Henaine AM, Paubel N, Ducray F, et al (2016) Current trends in the management of glioblastoma in a French University Hospital and associated direct costs. *J Clin Pharm Ther* 41:47–53 . doi: 10.1111/jcpt.12346
73. Chen C, Ravelo A, Yu E, et al (2015) Clinical outcomes with bevacizumab-containing and non-bevacizumab-containing regimens in patients with recurrent glioblastoma from US community practices. *J Neurooncol* 122:595–605 . doi: 10.1007/s11060-015-1752-y
74. Gramatzki D, Roth P, Rushing EJ, et al (2018) Bevacizumab may improve quality of life, but not overall survival in glioblastoma: an epidemiological study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. doi: 10.1093/annonc/mdy106
75. Anderson MD, Hamza MA, Hess KR, Puduvalli VK (2014) Implications of bevacizumab discontinuation in adults with recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncol* 16:823–828 . doi: 10.1093/neuonc/nou021
76. Bronnimann C, Izquierdo C, Cartalat S, et al (2018) Rechallenge with bevacizumab in

- patients with glioblastoma progressing off therapy. *J Neurooncol*. doi: 10.1007/s11060-018-2780-1
77. Hertenstein A, Hielscher T, Menn O, et al (2016) Impact of tapering and discontinuation of bevacizumab in patients with progressive glioblastoma. *J Neurooncol* 129:533–539 . doi: 10.1007/s11060-016-2206-x
  78. Franceschi E, Lamberti G, Paccapelo A, et al (2018) Third-line therapy in recurrent glioblastoma: is it another chance for bevacizumab? *J Neurooncol*. doi: 10.1007/s11060-018-2873-x
  79. Brandes AA, Mason W, Pichler J, et al (2014) Can bevacizumab prolong survival for glioblastoma patients through multiple lines of therapy? *Future Oncol Lond Engl* 10:1137–1145 . doi: 10.2217/fon.14.75
  80. Reardon DA, Herndon JE, Peters KB, et al (2012) Bevacizumab continuation beyond initial bevacizumab progression among recurrent glioblastoma patients. *Br J Cancer* 107:1481–1487 . doi: 10.1038/bjc.2012.415
  81. Hamza MA, Mandel JJ, Conrad CA, et al (2014) Survival outcome of early versus delayed bevacizumab treatment in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 119:135–140 . doi: 10.1007/s11060-014-1460-z
  82. Piccioni DE, Selfridge J, Mody RR, et al (2014) Deferred use of bevacizumab for recurrent glioblastoma is not associated with diminished efficacy. *Neuro-Oncol* 16:815–822 . doi: 10.1093/neuonc/nou028
  83. Wiestler B, Radbruch A, Osswald M, et al (2014) Towards optimizing the sequence of bevacizumab and nitrosoureas in recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 117:85–92 . doi: 10.1007/s11060-013-1356-3
  84. Polley M-YC, Lamborn KR, Chang SM, et al (2010) Six-month progression-free survival as an alternative primary efficacy endpoint to overall survival in newly diagnosed glioblastoma patients receiving temozolomide. *Neuro-Oncol* 12:274–282 . doi: 10.1093/neuonc/nop034
  85. Rowe LS, Butman JA, Mackey M, et al (2018) Differentiating pseudoprogression from true progression: analysis of radiographic, biologic, and clinical clues in GBM. *J Neurooncol*. doi: 10.1007/s11060-018-2855-z
  86. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al (2008) Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide. *Cancer* 113:405–410 . doi: 10.1002/cncr.23562
  87. Wick W, Chinot OL, Bendszus M, et al (2016) Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncol* 18:1434–1441 . doi: 10.1093/neuonc/now091
  88. Ellingson BM, Chung C, Pope WB, et al (2017) Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *J Neurooncol* 134:495–504 . doi: 10.1007/s11060-017-2375-2
  89. Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al (2011) Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:1487–1495 . doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.061
  90. Delgado-López PD, Riñones-Mena E, Corrales-García EM (2017) Treatment-related changes in glioblastoma: a review on the controversies in response assessment criteria and the concepts of true progression, pseudoprogression, pseudoresponse and radionecrosis. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. doi: 10.1007/s12094-017-1816-x
  91. Duerinck J, Clement PM, Bouttens F, et al (2015) Patient outcome in the Belgian medical need program on bevacizumab for recurrent glioblastoma. *J Neurol* 262:742–751 . doi: 10.1007/s00415-014-7633-z
  92. Wong ET, Lok E, Gautam S, Swanson KD (2015) Dexamethasone exerts profound

- immunologic interference on treatment efficacy for recurrent glioblastoma. *Br J Cancer* 113:1642 . doi: 10.1038/bjc.2015.404
93. Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, et al (2016) Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain J Neurol* 139:1458–1471 . doi: 10.1093/brain/aww046
94. Minniti G, Agolli L, Falco T, et al (2015) Hypofractionated stereotactic radiotherapy in combination with bevacizumab or fotemustine for patients with progressive malignant gliomas. *J Neurooncol* 122:559–566 . doi: 10.1007/s11060-015-1745-x
95. Flieger M, Ganswindt U, Schwarz SB, et al (2014) Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option. *J Neurooncol* 117:337–345 . doi: 10.1007/s11060-014-1394-5
96. Brandes AA, Bartolotti M, Tosoni A, et al (2015) Practical management of bevacizumab-related toxicities in glioblastoma. *The Oncologist* 20:166–175 . doi: 10.1634/theoncologist.2014-0330
97. Li X, Huang R, Xu Z (2015) Risk of Adverse Vascular Events in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Patients Treated with Bevacizumab: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 5:14698 . doi: 10.1038/srep14698
98. Vredenburgh JJ, Cloughesy T, Samant M, et al (2010) Corticosteroid use in patients with glioblastoma at first or second relapse treated with bevacizumab in the BRAIN study. *The Oncologist* 15:1329–1334 . doi: 10.1634/theoncologist.2010-0105
99. Chen C, Huang R, MacLean A, et al (2013) Recurrent high-grade glioma treated with bevacizumab: prognostic value of MGMT methylation, EGFR status and pretreatment MRI in determining response and survival. *J Neurooncol* 115:267–276 . doi: 10.1007/s11060-013-1225-0
100. Lv S, Teugels E, Sadones J, et al (2011) Correlation between IDH1 gene mutation status and survival of patients treated for recurrent glioma. *Anticancer Res* 31:4457–4463
101. Amelot A, De Cremoux P, Quillien V, et al (2015) IDH-Mutation Is a Weak Predictor of Long-Term Survival in Glioblastoma Patients. *PloS One* 10:e0130596 . doi: 10.1371/journal.pone.0130596
102. Hartmann C, Hentschel B, Simon M, et al (2013) Long-Term Survival in Primary Glioblastoma With Versus Without Isocitrate Dehydrogenase Mutations. *Clin Cancer Res* 19:5146–5157 . doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0017
103. Han K, Ren M, Wick W, et al (2014) Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: a literature-based meta-analysis from 91 trials. *Neuro-Oncol* 16:696–706 . doi: 10.1093/neuonc/not236
104. Taphoorn MJB, Henriksson R, Bottomley A, et al (2015) Health-Related Quality of Life in a Randomized Phase III Study of Bevacizumab, Temozolomide, and Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol* 33:2166–2175 . doi: 10.1200/JCO.2014.60.3217
105. Dirven L, van den Bent MJ, Bottomley A, et al (2015) The impact of bevacizumab on health-related quality of life in patients treated for recurrent glioblastoma: results of the randomised controlled phase 2 BELOB trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 51:1321–1330 . doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.025
106. Levin VA, Chan J, Datta M, et al (2017) Effect of angiotensin system inhibitors on survival in newly diagnosed glioma patients and recurrent glioblastoma patients receiving chemotherapy and/or bevacizumab. *J Neurooncol* 134:325–330 . doi: 10.1007/s11060-017-2528-3
107. Lorgis V, Maura G, Coppa G, et al (2012) Relation between bevacizumab dose intensity and high-grade glioma survival: a retrospective study in two large cohorts. *J Neurooncol* 107:351–358 . doi: 10.1007/s11060-011-0748-5
108. Ajlan A, Thomas P, Albakr A, et al (2017) Optimizing bevacizumab dosing in glioblastoma: less is more. *J Neurooncol* 135:99–105 . doi: 10.1007/s11060-017-2553-2
109. de Groot JF (2011) High-dose antiangiogenic therapy for glioblastoma: less may be more? *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 17:6109–6111 . doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1853

110. Batchelor TT, Gerstner ER, Emblem KE, et al (2013) Improved tumor oxygenation and survival in glioblastoma patients who show increased blood perfusion after cediranib and chemoradiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:19059–19064 . doi: 10.1073/pnas.1318022110
111. Sorensen AG, Batchelor TT, Zhang W-T, et al (2009) A “Vascular Normalization Index” as Potential Mechanistic Biomarker to Predict Survival after a Single Dose of Cediranib in Recurrent Glioblastoma Patients. *Cancer Res* 69:5296–5300 . doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0814
112. Sorensen AG, Emblem KE, Polaskova P, et al (2012) Increased Survival of Glioblastoma Patients who Respond to Anti-angiogenic Therapy with Elevated Blood Perfusion. *Cancer Res* 72:402–407 . doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2464
113. Emblem KE, Mouridsen K, Bjornerud A, et al (2013) Vessel Architectural Imaging Identifies Cancer Patient Responders to Anti-angiogenic Therapy. *Nat Med* 19:1178–1183 . doi: 10.1038/nm.3289
114. Hambardzumyan D, Gutmann DH, Kettenmann H (2016) The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression. *Nat Neurosci* 19:20–27 . doi: 10.1038/nn.4185
115. Quail DF, Joyce JA (2017) The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors. *Cancer Cell* 31:326–341 . doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.009

# ANNEXES

Table S1. Récapitulatif des essais cliniques utilisant bévacizumab en situation de récurrence.  
Tiré de Therapeutic options in recurrent glioblastoma-An update, Seystahl K., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2016

Table 3 Bévacizumab monotherapy and combination regimens <sup>1-5</sup>								
Design	No. of relapse, no. of patients	Pre-treatment	Regimen	ORR (%)	PFS-6 (%)	mPFS (months)	mOS (months)	Ref.
Single-arm monotherapy trials								
Phase II	1st, n=48	RT/TMZ+TMZ	BEV 10 mg/kg q2wk, addition of CRT-11 at progression	35%	29%	3.7	7.2	(Kreisl et al., 2009a)
Phase II	1st and other, n=50	RT/TMZ+TMZ+other	BEV 15 mg/kg q3wk	NA	25%	2.8	6.5	(Ratner et al., 2010)
Phase II	1st, n=29	RT/TMZ+TMZ	BEV 10 mg/kg q2wk	27.5%	33.9%	3.3	10.5	(Nugent et al., 2012)
Randomized trials								
Phase II, randomized	1st, n=50 (BEV), n=46 (CCNU), n=44 (BEV+CCNU)	RT/TMZ+TMZ	BEV 10 mg/kg q2wk or CCNU 110 mg/m <sup>2</sup> q6wk or BEV q2wk+CCNU 90 (-110) mg/m <sup>2</sup> q6wk	38 (BEV), 5 (CCNU), 34 (BEV+CCNU)	18 (BEV), 11 (CCNU), 41 (BEV+CCNU)	3 (BEV), 2 (CCNU), 11 (BEV+CCNU)	8 (BEV), 8 (CCNU), 11 (BEV+CCNU)	(Taal et al., 2014)
	1st, 2nd, 3rd, n=68	RT/TMZ+TMZ+other	BEV 10 mg/kg q2wk or BEV 5 mg/kg q3wk+CCNU 110 mg/m <sup>2</sup> q6wk	NA	NA	4.1 (BEV), 4.3 (BEV+CCNU)	NA (ITT), PFS with 1st relapse: 8.8 (BEV), 13.1 (BEV+CCNU)	(Weathers et al., 2015)
Phase III, randomized 2:1	1st, n=288 (CCNU+BEV), n=148 (CCNU)	RT/TMZ+TMZ	CCNU 90 mg/m <sup>2</sup> q6wk+BEV 10 mg/kg q2wk or CCNU 110 mg/m <sup>2</sup> q6wk	NA	NA	4.2 (CCNU+BEV), 1.5 (CCNU)	9.1 (CCNU+BEV), 8.6 (CCNU)	(Wick et al., 2015)
Phase II, randomized	1st, n=69 (BEV), 2nd, n=16 (BEV)	RT/TMZ+TMZ	BEV 10 mg/kg q2wk w/o CRT-11 340 mg/m <sup>2</sup> or 125 mg/m <sup>2</sup> q2wk	28 (BEV), 38 (BEV+CRT-11)	42.6 (BEV), 50.3 (BEV+CRT-11)	4.2 (BEV), 5.6 (BEV+CRT-11)	9.2 (BEV), 8.7 (BEV+CRT-11)	(Friedman et al., 2009)
	1st, n=66 (BEV+CRT), 2nd, n=16 (BEV+CRT)	RT/TMZ+TMZ	BEV 10 mg/kg q2wk w/o Cardio (AUC 5) q4wk	6% (BEV), 14% (BEV+Cardio)	18% (BEV), 15% (BEV+Cardio)	3.5 (BEV), 3.5 (BEV+Cardio)	7.5 (BEV), 6.9 (BEV+Cardio)	(Fridt et al., 2015)
Phase II, randomized	1st, n=55 (BEV+Carbo)	RT/TMZ+TMZ	BEV 10 mg/kg q2wk w/o	NA	NA	3.6 (BEV), 4.2 (BEV+VOR)	7.0 (BEV), 8.3 (BEV+VOR)	(Friedman et al., 2015)
Phase II, randomized	1st, n=41 (BEV), n=49 (BEV+VOR)	RT/TMZ+TMZ	VOR 400 mg/d for 7 days q2wk	NA	NA	NA	NA	(Friedman et al., 2015)
Phase II, randomized 1:2	NA, n=38 (BEV+P), n=83 (BEV+Dasu)	NA	BEV 10 mg/kg q2wk+P w/o Dasu 100 mg twice/d	26.5% (BEV+P), 18.3% (BEV+Dasu)	18.4% (BEV+P), 27.2% (BEV+Dasu)	NA	7.9 (BEV+P), 7.2 (BEV+Dasu)	(Galanis et al., 2015)
	Single-arm combination therapy trials The combination of BEV+nitrosoureas is reported in Table 1 The combination of BEV+TMZ is reported in Table 2							
Phase II	n=10 other glioma, NA, n=23	RT and/or chemo	BEV 5 mg/kg every other wk for 2 doses+CRT-11 125 mg/m <sup>2</sup> qwk for 4 doses, followed by 2-wk rest period BEV 10 mg/kg q2wk+ CRT-11 340 mg/m <sup>2</sup> (with EIAED) or 125 mg/m <sup>2</sup> (without EIAED) q2wk	43%	NA	NA	NA	(Stark-Vance, 2005)
				61%	30%	4.6	9.2	(Wredenburgh et al., 2007b)

Phase II	NA, n= 35	RT/TMZ + TMZ + other	NA	45%	5.5-	9.7-	(Vredenburgh et al., 2007 a)
Phase II	NA, n= 57	RT/TMZ + TMZ	NA	37%	NA	NA	(Gilbert et al., 2009)
Phase II	NA, n= 32	NA	25%	28%	5.2	7.9	(Moller et al., 2012)
Phase II	1st. Within last 6 months of first-line treatment, n=43 (n= 32 evaluable)	RT/TMZ + TMZ	34%	30%	3.7	6.7	(Hasselbalch et al., 2010)
Phase II	1st. n= 27, 2nd, n= 11, 3rd, n= 2	RT/TMZ + TMZ + other (no BEV)	33%	46.5%	5.9	8.3	(Reardon et al., 2012)
Phase II	1st. n= 14, 2nd, n= 8, 3rd, n= 5	RT + chemo	22%	44.4%	4.1	10.2	(Reardon et al., 2009)
Phase II	1st. 52%; 2nd: 36%; 3rd: 12%	RT/TMZ + TMZ	50%	29.2%	4.1	10.3	(Sathornsumetee et al., 2010)
Phase II	NA, n= 13	RT/TMZ + TMZ + BEV	0%	NA	1.8	3.5	(Lassen et al., 2013)
Phase II	NA, n= 54	RT/TMZ + TMZ ± other	18.5%	20.4%	2.9	5.6	(Galanis et al., 2013)
Phase II	≤2 relapses, n= 24 (interim analysis)	NA (No anti-VEGF, no HDAC-i)	29.2%	30.4%	5	9	(Lee et al., 2015)
Phase II	NA, n= 40	NA	22.5%	30%	NA	10.4	(Chiseoldin et al., 2015)

Abbreviations: AUC, area under the curve; BEV, bevacizumab; CRT, cetuximab; Carbo, carboplatin; CRT-11, irinotecan; d, day; Dasa, Dasatinib; EAED, enzyme-inducing antiepileptic drugs; ERL, erlotinib; ETO, etoposide; GB, glioblastoma; HDAC-i, histone deacetylase-inhibitors; ITT, intention-to-treat-population; mOS, median overall survival; mPFS, median progression-free survival; NA, not available; P-, placebo; PFS, progression-free survival; pts, patients; q, every; Ref, reference; RT, radiotherapy; TMZ, temozolomide; VEGF, vascular endothelial growth factor; VOR, vorinostat; w/o, with or without; wk, week.

\* Data presented for glioblastoma patients only. In case, the study was designed for different patient populations, only the respective data for glioblastoma patients were included in the table.

<sup>b</sup> Reporting of data for glioblastoma patients only was not possible due to lack of reporting data for separately for one study (Stank-Vance, 2005) where combined data of patients were presented (11 patients with glioblastoma and 10 patients with anaplastic glioma).

<sup>c</sup> Data presented for both cohorts combined.

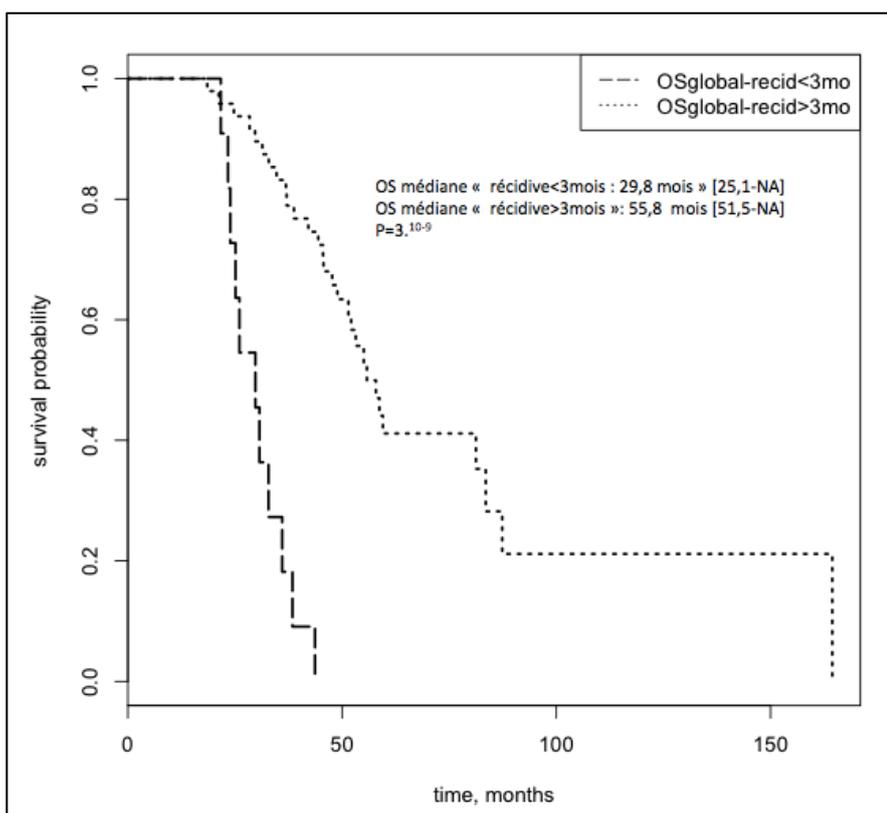


Figure S1. Survie globale (« OS ») à compter du diagnostic pour le groupe « récidive $\leq$  3 mois » (OSglobal-ricid < 3mo) et pour le groupe « récidive>3mois » (OSglobal-ricid>3mo)

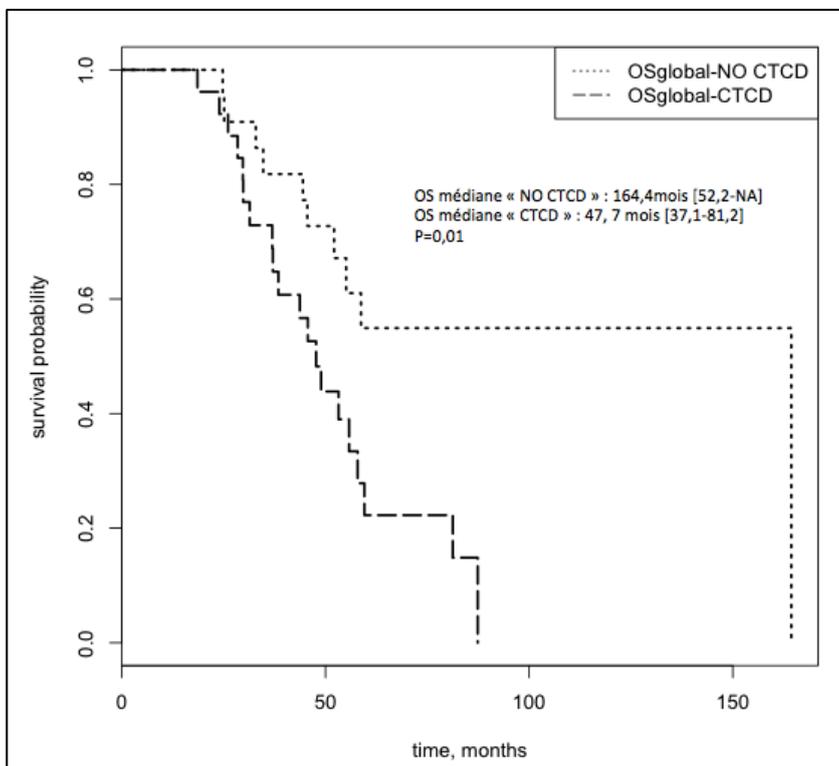


Figure S2. Survie globale (« OS ») à compter du diagnostic pour le groupe « pas de corticothérapie » (OSglobal-NO CTCD) et pour le groupe « corticothérapie » (OSglobal-CTCD)

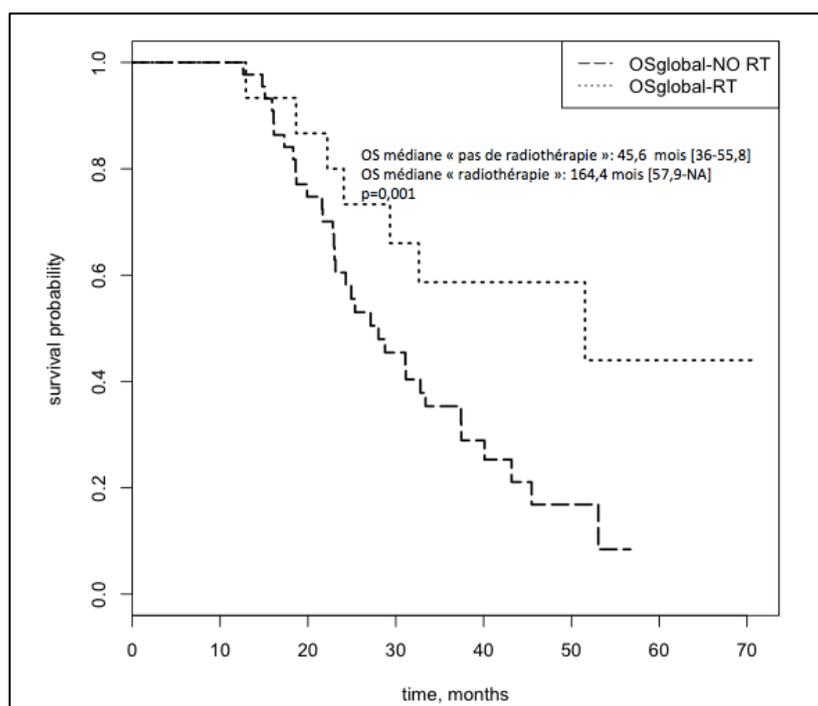


Figure S3. Survie globale (« OS ») à compter du diagnostic pour le groupe «pas de radiothérapie » (OSglobal-NO RT) et pour le groupe «radiothérapie » (OSglobal-RT-)



## **BÉVALONG: ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE GLIOBLASTOME EN RÉCIDIVE, LONGS RÉPONDEURS SOUS BEVACIZUMAB**

**Mots clés :** glioblastome, GBM, VEGF, angiogenèse, bévacizumab, anti-angiogéniques, thérapies ciblées.

**Introduction :** Le glioblastome (GBM) récidive presque toujours après un traitement standard par radiochimiothérapie concomitante avec témozolomide (STUPP). En situation de récurrence, la survie globale médiane est de 9,3 mois sous bévacizumab (BV) et peut atteindre 16,9 mois chez les patients si le KPS est encore  $\geq 80\%$ . BEVALONG est une étude rétrospective multicentrique sur les patients longs répondeurs, traités par BV en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> récurrence d'un GBM.

**Méthodes :** Nous avons recensé les patients des centres d'Amiens, Nancy, Dijon, Strasbourg, Colmar et Paris-Pitié Salpêtrière, qui ont reçu du BV entre septembre 2010 à septembre 2015 pour une première ou une seconde récurrence d'un GBM traité initialement par le schéma de Stupp. Les patients stables ou en réponse partielle selon les critères RANO à 12 mois ont été inclus. Les patients ayant un glioblastome secondaire évolutif, ayant reçu du BV en néoadjuvant ou en adjuvant ont été exclus. La SSP et la SG ont été déterminées par la méthode de Kaplan Meier. Les variables influençant la SG et la SSP ont été déterminées par une analyse univariée et une analyse multivariée selon le modèle de régression de Cox. Le test du Log Rank a été utilisé pour comparer les survies dans les sous groupes.

**Résultats :** Sur 814 dossiers, 763 étaient exploitables ; 65 patients étaient longs répondeurs (8,5%; LR). Dans cette cohorte LR, le temps médian d'exposition au BV a été de 15 mois [4,4; 34]). La SSP médiane a été de 21,7 mois (IC95% [19,3; 27,2]) et la SG médiane a été de 31,1 mois (IC95% [24,3; 37,5]). En analyse univariée, le temps entre le traitement initial et la survenue de la récurrence post-STUPP avait un impact significatif sur la SSP et la SG; la prise de corticoïdes et la réirradiation étaient significativement associées à la SG. Les statuts KPS, MRC et la dose de corticoïdes étaient stables durant le traitement par BV avec un profil de toxicité tolérable.

**Conclusion :** Notre étude démontre que parmi les patients recevant du BV après une première ou deuxième récurrence de GBM, un patient sur douze peut être considéré comme long répondeur. Ces résultats montrent le bénéfice du BV en situation de récurrence chez une minorité non négligeable de patients.

## **BEVALONG: A MULTICENTRIC RETROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS WITH RECURRENT GLIOBLASTOMAS, LONG RESPONDERS UNDER BEVACIZUMAB**

**Keywords:** glioblastoma, GBM, VEGF, angiogenesis, bevacizumab, anti-angiogenic therapy, targeted therapies

**Introduction :** Recurrence of glioblastoma (GBM) often occurs after a standard of care based on concomitant radiochemotherapy. The severe prognosis usually observed, urges the need to define innovative treatment strategies that will be applied in the situation of recurrence. Bevacizumab (BV), an anti-VEGF antibody that has been studied in randomized studies (AVAGLIO, RTOG, and EORTC) has significant effect on progression-free survival (PFS) and no highlighted effect on overall survival (OS). In the case of recurrent glioblastomas under bevacizumab, recent data have estimated a median OS at 9.3 months. However, it still remains unclear whether a sub-population could take benefit from bevacizumab or not. Our retrospective study aims to characterize long responders (LR) patients treated with bevacizumab for first or second GBM recurrence.

**Methods :** Patients from 6 centers (Amiens, Nancy, Dijon, Strasbourg, Colmar, Paris-Pitié-Salpêtrière) who received bevacizumab for a first or second recurrence of glioblastoma, between September 2010 and September 2015, and initially treated by concomitant radiochemotherapy were analyzed. Patients who had at least stable disease according to RANO criteria at 12 months were included. Patients who had secondary GBM, had received bevacizumab in neoadjuvant or adjuvant setting were excluded. PFS and OS from start of BV were determined with Kaplan Meier method. Univariate and multivariate Cox analyses were used to determine factors correlating with PFS and OS. Log Rank test was performed to compare subgroups.

**Results :** Among the 814 files, 763 were exploitable. We focused on 65 LR patients without progression 12 months after the first injection of BV (8,5%). In the present study, median time of bevacizumab exposure was 15 months CI95% ([4.4; 34]). Median PFS was 21.7 months [19.3; 27.2] and median OS was 31.1 months CI95% ([24.3; 37.5]). In univariate analysis, delay between the end of initial treatment to first recurrence correlated with PFS and OS; corticosteroid use and reirradiation were correlated with OS. KPS, MRC status and corticosteroid dose were stable during BV treatment with a tolerable toxicity profile.

**Conclusion :** Our results highlight that among patients receiving bevacizumab in first or second recurrence, one patient over twelve could be classified as long responder. A median OS of 31.1 months can be expected in this subpopulation. These findings reinforce the potential benefit of the use of bevacizumab in the situation of recurrence. More in-depth analyses will have to be run in order to clearly identify precise predictive factors in an enlarged cohort.

