



HAL
open science

Pattern de récurrence chez les patients avec un glioblastome non opérable refusés initialement de la radiothérapie ayant eu du Bevacizumab en néoadjuvant permettant la réalisation d'une radio chimiothérapie

Ismael Nejjar

► To cite this version:

Ismael Nejjar. Pattern de récurrence chez les patients avec un glioblastome non opérable refusés initialement de la radiothérapie ayant eu du Bevacizumab en néoadjuvant permettant la réalisation d'une radio chimiothérapie. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04215028

HAL Id: dumas-04215028

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04215028>

Submitted on 22 Sep 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Université Picardie Jules Verne

UFR de Médecine d'Amiens

Année universitaire 2022-2023



Thèse numéro 2023 - 70

Pattern de récurrence chez les patients avec un GLIOBLASTOME non opérable récusés initialement de la radiothérapie ayant eu du BEVACIZUMAB en néoadjuvant permettant la réalisation d'une radiochimiothérapie

Présenté et soutenu publiquement le 05 juillet 2023

Par **Ismael NEJJAR**

En vue de l'obtention du

Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Spécialité : Neurologie

Sous la direction de Monsieur le **Docteur Mathieu BOONE**.

Devant le Jury composé de :

Monsieur le **Professeur Olivier GODEFROY**

Président du Jury

Monsieur le **Professeur Jean-Marc CONSTANS**

Rapporteur

Monsieur le **Docteur Alexandre COUTTE**

Rapporteur

Monsieur le **Docteur Mathieu BOONE**

Directeur de thèse

A mon maître,

Monsieur le Docteur Matthieu BOONE,

Praticien Hospitalier

Service d'Oncologie-Radiothérapie

CHU Sud AMIENS

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail, de m'avoir accompagné avec disponibilité et bienveillance. Mais surtout de m'avoir pris sous votre aile, m'avoir fait découvrir et aimer cette belle discipline qu'est la neuro-oncologie. Avoir eu le courage d'accepter de diriger mon travail malgré mes talents très incertains de rédaction.

A mon maître,

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Neurologie)

Directeur du Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (UR UPJV 4559).

Chef du Service de Neurologie

Pôle "Autonomie"

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury, de m'avoir accompagnée durant ces trois dernières années. D'avoir toujours été disponible pour nous quand on en avait besoin. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse gratitude.

A mon maître,

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 Faces

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Je vous remercie de votre disponibilité, vous prenez toujours de votre temps pour nous aider avec des discussions enrichissantes à la fois concernant le domaine médical que non médical. Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A mon maître,

Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE

Praticien Hospitalier

Chef du Service d'Oncologie-Radiothérapie

CHU Sud AMIENS

Je vous remercie pour votre accueil en RCP, cette leçon accélérée du fonctionnement d'ARIA ainsi que pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises. Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Remerciements

A Zaïneb, tu as toujours été une évidence, avec toi j'ai beaucoup ris, beaucoup appris, beaucoup aimé, beaucoup voyagé, beaucoup cuisiné. Je n'en serai pas là sans toi. Je t'aime.

A ma famille,

A mes parents, Maman, toi qui as toujours tout fait pour moi, toi qui préférerais faire deux heures de routes pour aller me voir jouer 5 minutes, toi qui m'as déjà donné tant d'amour que j'en ai encore pour 2-3 vies supplémentaires. *Papa*, je crois que les chiens ne font pas des chats, sache que je suis fier de tout ce que tu m'a transmis, ton esprit de compétition, ton goût du sport, ta franchise, ton engagement au quotidien à 100% dans tout ce que tu fais, je crois même que j'ai hérité de ta mauvaise foi dans les jeux de société mais ça c'est maman qui le dit je n'y crois pas. Je vous aime.

A mes sœurs, *Lina*, malgré tes 18 mois de moins (Et oui ! Je te fais plaisir mais c'est presque 2 ans quand même) que moi, je te remercie d'avoir pris le rôle de l'aîné de la famille, d'avoir toujours été là quand il le fallait ou qu'il le faudra. *Inès*, le sergent-chef, la fêtarde, la kiné, la grosse dormeuse, la toujours de bonne humeur, la sportive, reste comme tu es. *Aya*, l'intrépide, toi qui fais toujours les choses à fond quoi que tu fasses je serai derrière toi. Et hâte que tu déménages aux Etats-Unis comme ça on pourra partir en vacances la bas.

A *Maëlan*, toi qui m'as mis à la retraite sportive au ping-pong, a nos combats de Taekwondo, matchs de baskets, footing, foot sur la plage au Maroc, nos discussions interminables sur les nouveaux rappeurs, la draft NBA, les concerts à l'INSA. Sache que c'est ce qui me manque le plus en Picardie.

A la famille Servant-Ayel-Jany : *Papi, Manou, Philippe, Marie-Pascale, Emmanuel, Nico, Alex, Mathis, Clara, Pauline, Julie* pour ces noëls, anniversaire, ramassage de bois et tous ces moments importants passés à vos côtés.

A ma famille marocaine, *jdatti, jdi, 3mi Taoufik, Tata Hind, Tata Samira, Tata Rachida, Sami, Sara, Maha Islam, wassim, Suleyman* et tous ceux que je n'ai pas cité, pour tous ces étés passés avec vous, je vous promets de revenir plus souvent ces prochaines années, vous me manquez !

A mes amis d'enfance (#teamMorton), vous qui avez su rendre ma vie si bien, **Yann** et **Cécé**, on en a vécu des aventures et je sais qu'on en vivra d'autres, du GR à la Raf jusqu'au banc de développé couché de mon appart' à Sainté, ces moments magiques ça ne s'oublie pas.

Dub, à ton humour incroyable, à ton ski tracker légèrement bugué, à ton déhanché incroyable et ta conduite en descente millimétré, si je pouvais te dire qu'une seule chose ca serait : "CLUB CLUB CLUB".

Manon, pour ces soirées, ce savoir faire de cocktails sans faille et ces descentes de skis et ces parties de tarots interminables.

Noémie, à ta joie de vivre, à tous les films que tu m'as fait découvert (ou qui sont sur le mémo de mon téléphone mais que je vais voir promis), ces discussions "philosophiques".

Faf, depuis 17 ans maintenant. On referra d'autre course ensemble c'est sûr. Maintenant que t'es à Lyon avec **Loïc**, c'est sûr qu'on se verra plus souvent

Pauline, cette défense des inégalités sans faille et pour ce grain de folie qui fait passer une bonne journée à toutes les personnes qui te côtoie.

Joceran, pour cet amour du blackjack, du T dansant, et du sport.

Après ces années dans la ville de la Praluline (ce n'est pas Lyon) et de la gastronomie, 6 années sont passés dans la ville de Johnny Rep et Dub Inc ou j'ai pu faire la connaissance d'amis incroyable :

Mesbah, la machine, pour tes une deux au soccer, les baptêmes ou on ne se rappelait que du chemin aller, ces voyages à Majorque et Barcelone.

Jacquin, aussi fort en connaissances animalières, sur l'histoire du Conté ou la biographie complète de François Ruffin, on a encore plein de choses à faire, notamment un marathon si je ne m'abuse.

Chalalalala Allez **Govi**, pour ces soirées au temple (GG), ces parties de LOL, et maintenant ces randos en montagne.

Arthur, même si l'on ne se voit plus, tu as grandement participé à ces belles années.

Arrivé à Amiens,

A la team Saint-Quentin avec qui tout à débuté et plus particulièrement à **Bryan**, le frerot avec qui on a visité les coins sombres de la Picardie, ensemble depuis le début, l'internat aurait été

différent sans toi. **Alex**, le coloc, l'ami, qui m'en aura fait baver avec ces burpees et ses tractions, mais qui est toujours là quand j'en ai besoin. **Damien** pour cet amour du sport et du dépassement de soi et cette touche niçoise si importante en Picardie. Basile, tu m'auras fait aimer la danse et la poésie et c'est quand même un exploit. **Toto**, pour ta technique de danse inimitable et ces traquenards dans le Pas de Calais. **Cha**, malgré tes origines mafieuses, un vrai rayon de soleil, **Mélanie, Amélie, Pierre, Benji, Lulu, Quentin, Clément, JB**.

A **Laulau**, heureux de ton arrivé à Amiens.

Au cardonette FC : **LV** et **Robin**

A la seconde team Saint Q que j'ai rejoint par procuration mais qui ont été un vrai coup de cœur : **Riadh, Corentin, Eugénie, Hermès, Céline, Grégoire, Anne-Laure, Vincent, leslie**.

La team Compiègne pour ce semestre riche en rencontre : **Alizée, Cristina, Claire, Clémence, Cyril, Galdéric, Lionel, Morgane, Shaan et Sophie**.

A tous mes co-internes :

A **VS**, la volcanique, comment ne pas s'attacher au petit démon que tu es.

A **Alexis, Elisa, Carole, Lydia, Marine et Cherifa**, pour ce semestre en Neuro G et vasculaire des plus sympas.

Julia, Cédric, Niels, PA, Grégoire, Gabish, Célia, Tristan, Jérémie, Billel, Carine et ceux que je connais moins, on se verra bientôt.

A **Marine, Alice, Charlotte, Mahieddine, Julie**, pour cette découverte de l'oncologie médicale, ces prévals, ces pizza Rosa au café et cette bonne ambiance.

Au PH/PU/CCA qui m'ont transmis leur savoir et plus particulièrement à :

- **Inès**, pour cette hyperactivité, ces contre-visites au sous-sol de SVP, et cette motivation à toute épreuve, merci d'être toi.
- **Audrey et Eva** (thrombolyse pas sans moi ne l'oublie pas) pour cette soirée karaoké
- **Mélanie** pour ces discussions et pour ce savoir que tu m'as transmis.
- **Mickaël**, pour cet amour de la neuro
- **Aurélië** pour ton rire contagieux
- **Yann**, toi qui a tout compris et qui vit dans la meilleure ville au monde.
- **Alexandre**, malgré mes 3 heures de retard le premier jour de travail ensemble,

A *Aline*, au *Dr Leclercq*, au *Dr Lamy*, au *Dr Canaple*, à *Daniela*, au *Dr Tir*, *Dr Pottecher*, Dr *Al Khedr* pour ces connaissances transmises.

A l'équipe de Saint Quentin, Compiègne, Abbeville pour leur accueil.

A mon super inter-CHU à Lyon où j'ai fait des rencontres incroyables :

Flo, pour ces 6 mois courts mais très intenses, content de toutes ces discussions ultra philosophiques qui ont changé ma vie, *Axel, Ziad, Carole, Rosalie, Aurélie, Antoine, Marie, Pr Ducray, Inès*.

Aux infirmières, infirmiers, aides-soignant(e)s qui ont croisé ma route pendant ces années, merci pour tout ce que vous m'avez appris et tout ce que vous continuez de m'apprendre!

Abréviation

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

GBM Glioblastome

VEFGA : voie du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

IDH : enzyme de l'isocitrate déshydrogénase

5-ALA : acide 5-aminolévulinique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

BEV : Bevacizumab

TMZ : Temozolomide

FDA: Food and Drug Administration

ANOCEF : Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

IG: Immunoglobuline

GTV: Gross tumor volume

CTV: Clinical Tumor Volume

PTV: Planning Tumor Volume

EORTC: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

SVZ: zone subventriculaire

PFS: Survie sans progression

OS: Survie globale

Table des matières

REMERCIEMENTS	9
ABREVIATION	13
INTRODUCTION :	15
GLIOBLASTOME ET EPIDEMIOLOGIE.....	15
CLASSIFICATION.....	15
STANDART THERAPEUTIQUE	16
<i>Chirurgicale</i>	16
<i>Médicale</i>	17
MATERIELS ET METHODES :	20
POPULATION :.....	20
STRATEGIE THERAPEUTIQUE	21
<i>Traitement médical</i>	21
<i>Radiothérapie</i>	21
ANALYSE DE LA RECIDIVE :	22
SUIVI :	23
ANALYSE DE DONNEES :	24
RESULTATS :	26
CARACTERISTIQUE DES PATIENTS :	27
PATTERN DE PROGRESSION	28
TRAITEMENT :	32
<i>Avant la radiothérapie</i> :.....	32
<i>Durant la radiothérapie</i>	33
<i>Après la radiothérapie</i>	34
EVOLUTION RADIOLOGIQUE LIE AU BEV	34
SURVIE GLOBALE (OS) ET SURVIE SANS PROGRESSION (PFS) :	35
DISCUSSION :	36
ANALYSE DE L'ETUDE :	36
ANALYSE DES DONNEES DE LA LITTERATURE (TABLEAU 8) :	36
COMPARAISON AUX COHORTES HISTORIQUE.....	39
LES LIMITATIONS.....	40
CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE :	42
ANNEXES	48
RESUME :	50
ABSTRACT	51

Introduction :

Glioblastome et épidémiologie

Le glioblastome est la tumeur maligne la plus fréquente du système nerveux central, avec une incidence de 2000 cas par an en France (1). L'incidence augmente avec l'âge jusqu'à 75 ans, puis diminue par la suite. L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 64 ans (2). Le pronostic reste sombre, avec un taux de survie global à 5 ans de seulement 6,8%, variant en fonction du sexe et de l'âge au moment du diagnostic (3).

Les facteurs de risque sont rares, seuls deux ont été validés pour l'ensemble des tumeurs cérébrales : l'exposition à des radiations ionisantes au niveau de la tête et du cou, et les antécédents de maladies atopiques (allergies, eczéma, asthme). La transmission génétique est très rare et est évaluée à 5% (4). Elles peuvent être suspectées devant une présentation tumorale inhabituelle, une histoire familiale ou personnelle évocatrice. De plus, il existe des syndromes génétiques prédisposant aux gliomes (représentant 1% des gliomes). Les 4 plus fréquents sont : la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Li-Fraumeni, la neurofibromatose de type 1 et le syndrome de Turcot (5).

Classification

La classification a évolué en parallèle des avancées obtenues par les analyses en biologie moléculaire complémentaire de l'examen histologique, aboutissant à une classification plus précise des gliomes. Classification davantage en adéquation avec une tumorigénèse progressive et dans l'objectif d'ajuster le pronostic des populations de patients atteints de glioblastome et ainsi définir une meilleure prise en charge.

La classification des glioblastomes par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a évolué au fil des années au gré des progrès. En 2000 (6), l'OMS distinguait les glioblastomes en deux catégories primaire ou secondaire. Le diagnostic était basé principalement sur les critères histologiques et radiologiques.

En 2007 (7), la classification reposait principalement sur des critères histo-génétique en comparant directement les tissus malades avec le tissu sain environnant.

C'est à partir de 2016 que le concept de "diagnostique intégré" est apparu. Avec l'émergence de la biologie moléculaire ajouté aux critères morphologiques, une classification plus précise est mis en place. L'apport le plus significatif est celui du statut mutationnel des gènes *IDH1* et 2 codant pour deux isoformes de l'enzyme isocitrate déshydrogénase (*IDH*). (8)

La dernière classification (figure 1 (9)) est celle de l'OMS 2021, qui repose sur un diagnostic "intégré" histomoléculaire. On note un rôle beaucoup moins important de l'imagerie, et l'apport indispensable des données moléculaires.

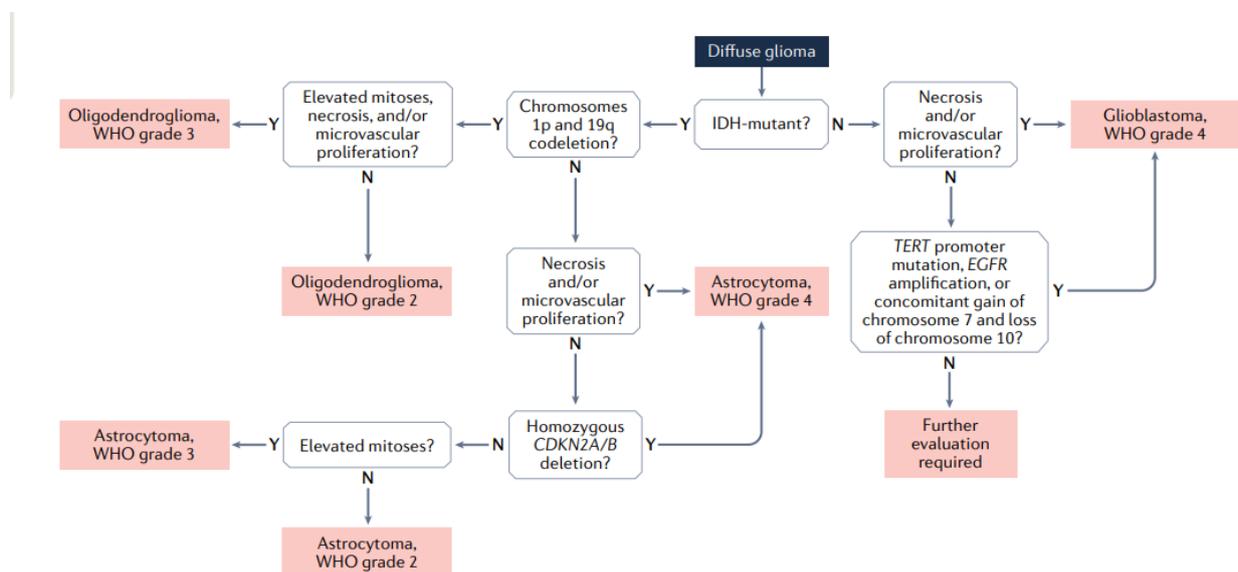


Figure 1 – Algorithme diagnostique devant un gliome diffus d'après Horbinski C (9)

Standart thérapeutique

Chirurgicale

Malgré le pronostic sombre de cette pathologie et son caractère incurable, de nombreuses avancées ont permis une meilleure compréhension de la physiopathologie et une meilleure prise en charge thérapeutique.

Tout d'abord, la procédure chirurgicale d'exérèse complète permet d'obtenir les meilleurs résultats en termes de survie globale et de survie sans progression avec une survie globale de l'ordre de 18 mois (10).

L'objectif principal de la chirurgie est d'enlever le volume tumoral maximal le plus précocement après le diagnostic. La difficulté opératoire majeure est liée au caractère infiltrant de la tumeur au sein du parenchyme cérébrale. La délimitation entre cellule saine et tumorale est difficile à différencier. C'est pour cela que les limites fonctionnelles individuelles sont prises en compte plus que la limite visible sur l'imagerie par résonance magnétique.

De plus, il existe une variabilité importante entre les patients de la structure cérébrale anatomique et fonctionnelle du fait d'une neuroplasticité induite par la croissance tumorale, ce qui complique le geste chirurgical.

C'est pour cela que de nombreuses techniques chirurgicales ont vu le jour et ont permis une diminution du risque de déficits neurologiques tout en majorant les indications chirurgicales.

Les différentes techniques utilisées sont : la chirurgie éveillée avec ou sans l'utilisation d'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle durant l'opération, l'utilisation d'une imagerie avec tenseur de diffusion et de tractographie, l'échographie, l'utilisation de la fluorescence par 5-ALA (acide 5-aminolévulinique) (11)

Néanmoins l'exérèse complète est rarement réalisable et une biopsie à but diagnostique est souvent réalisée.

Médicale

Depuis 2005, suite à l'étude de Stupp et al. (12), la radiochimiothérapie concomitante avec 6 cycles de cycles adjuvant de Temozolomide (TMZ) est devenue le traitement de référence pour les patients atteints de glioblastomes nouvellement diagnostiqués. Des facteurs pronostiques, comme l'âge ou l'indice de Karnofsky peuvent inciter à retenir des schémas de radiothérapie hypofractionnée toujours en association avec le Temozolomide (13).

Les recommandations européennes (14) ne précisent pas de traitement de référence en cas de récurrence. Tenant compte de l'état général, du handicap neurologique éventuel et des lignes thérapeutiques antérieures, il se discute les traitements médicaux (chimiothérapie incluant les agents alkylants et/ou le Bevacizumab (BEV) et de manière plus sélectionnée des traitements focaux (nouvelle exérèse chirurgicale ou (rè)irradiation).

Le bevacizumab

La gliogenèse est étroitement liée au mécanisme d'angiogenèse. Une masse tumorale de quelques millimètres doit développer ses propres vaisseaux sanguins pour s'alimenter en substances nutritives et en oxygène, ce qui permet sa croissance exponentielle. À partir d'une taille de 2 mm, la diffusion passive de l'oxygène et des nutriments devient insuffisante (15). Ce mécanisme est appelé commutation angiogénique. Plusieurs voies sont impliquées dans ce mécanisme, notamment la voie du facteur de croissance vasculo-endothélial (*VEGF*).

L'histologie du GBM est caractérisée par une prolifération microvasculaire ainsi qu'une perturbation de la barrière hémato-encéphalique, comme en témoigne les prises de contraste à l'IRM après l'injection de gadolinium. Cela est associé à une surexpression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*VEGFA*). Le BEV est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui neutralise l'effet du *VEGF-A* et a un effet anti-gliomateux. Il permet également une diminution de l'œdème vasogénique péri-tumoral (16).

Des progrès significatifs ont été réalisés après la découverte du BEV. Il s'agit de la première thérapie anti-angiogénique à être approuvée pour une utilisation chez les patients atteints de cancer, initialement pour le cancer du côlon (17). Actuellement, il est largement utilisé dans le traitement des GBM malgré l'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Selon les recherches de C. Escorial et al. en 2021, le BEV est largement utilisé en Europe. Seulement 17% des récurrences initialement traitées par le témozolomide (TMZ) reçoivent du TMZ en deuxième ligne, tandis que le BEV est utilisé dans 59% des cas en deuxième ligne, notamment à hauteur de 73% en Espagne et 90% en France (18).

D'autres études ont montré que le BEV permet la diminution à la fois du volume FLAIR et de la zone de contraste (19), ce qui permet à certains patients présentant un volume tumoral très important de bénéficier d'une radiothérapie après quelques séances de BEV (20).

Dans la stratégie thérapeutique face aux glioblastomes, le BEV a été étudié initialement pour des pathologies récurrentes avec notamment des travaux de Vredenburgh et al. (21) en 2007. Sa place en première ligne n'a pu aboutir en conséquence des analyses de la cohorte du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) n°0825 et de l'essai industriel AVAGLIO(22). La première étude portant sur 637 patients dirigée par Gilbert et al. (23) et celle coordonnée par Chinot et al rassemblant 920 patients concluent à :

- Une augmentation de la survie sans progression mais sans augmentation de la survie globale. Ces deux données sont les deux objectifs primaires de ces études.

Une récente méta-analyse a également montré une augmentation de la survie sans progression et du pourcentage de réponse, sans augmentation de la survie globale (24). Le BEV a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) dès 2009 pour les glioblastomes en rechute, mais pas par l'Agence européenne des médicaments, en raison du manque de preuves concernant la survie. Cependant, cette molécule présente probablement un intérêt autre que l'augmentation de la survie sans progression, comme l'a déjà relevé l' Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) dès 2009 (25).

L'étude AVAGLIO (22) a montré une augmentation de la survie sans progression sans augmentation de la survie en utilisant le BEV en concomitance avec la radiochimiothérapie.

Ces études pivots ont écartés l'idée de l'utilisation du BEV en première ligne pour les patients atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué. Cependant l'utilisation du BEV en association avec une chimiothérapie peut s'entrevoir pour une population restreinte souvent exclue des essais cliniques thérapeutiques industriels ou institutionnel d'ampleur. En effet, des patients ayant un volume tumoral important ou un handicap sévère sont considérée comme non éligible à la radiothérapie, pierre angulaire du standard thérapeutique. Observant notre pratique (20,26) des améliorations importantes sous BEV, en association avec une chimiothérapie, pour cette catégorie particulière de patients, la question de caractéristiques de la récurrence reste insuffisamment étayée. Dans cette étude, nous étudierons les caractéristiques et la topographie des récurrences chez les patients dont la prise en charge initiale par BEV en association avec une chimiothérapie a permis de réaliser dans un second temps une radiochimiothérapie concomitante en réduisant le volume tumorale.

Les rechutes chez les patients traités uniquement par BEV ont montré des résultats variés, mais une tendance à une dissémination plus diffuse, plus éloignée et multifocale a été observée. De plus, des récurrences plus malignes et plus invasives sont constatées lors de l'administration de BEV, en accord avec une adaptation tumorale dont l'origine n'a pas encore été identifiée (27–31). Une autre étude s'est montrée plus réservée en raison de cette récurrence (32).

Il est important de noter que l'utilisation du BEV permet une amélioration de la qualité de vie (33), une réduction de l'utilisation des corticoïdes (34), une diminution de la taille de la tumeur ainsi que de son œdème.

Matériels et méthodes :

Population :

Il s'agit d'une étude rétrospective préliminaire monocentrique incluant les patients adultes suivis sur le CHU d'Amiens et atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqués entre mars 2011 et juillet 2021 avec une prise en charge initiale par BEV, avec une thérapie ciblée en amont d'une phase de radiochimiothérapie. La prise en charge des patients s'effectuant selon les recommandations de bonnes pratiques cliniques.

La cohorte étudiée concerne des patients majeurs présentant une tumeur multifocale, volumineuse ou un déficit neurologique important ne permettant pas la réalisation initiale d'une radio-chimiothérapie concomitante selon les recommandations de l'ANOCEF(35) .

Le diagnostic de glioblastome correspond aux critères de la classification de 2016. En l'absence d'accès à une preuve histologique (contre-indication à des biopsies), le diagnostic est établi sur la base d'une IRM multimodale et après avis collégial de spécialistes, un expert en neuroradiologie.

Tous les patients inclus présentaient également une récurrence de leur glioblastome selon les critères RANO. Pour distinguer progression et pseudo-progression nous considérons toute lésion apparemment asymptomatique qui s'aggrave lors des IRM de suivi comme une progression. L'IRM initiale étant retenue comme l'examen de référence de la récurrence.(36,37).

Cette étude a fait l'objet d'une demande hors loi Jardé. Les patients en vie, ont donné leur consentement au recueil de données. Accord de la DRCI avec numéro d'enregistrement du projet : PI2023_843_0098.

Stratégie thérapeutique

Traitement médical

Pour cette catégorie de patient, le schéma thérapeutique se résuma par du BEV (10 mg/kg/15 jours) et usuellement du TMZ, 5 jours consécutifs tous les 28 jours 150 mg/m²/jour pour le premier cycle, puis 200 mg/m²/jour lors des prochains cycles selon la tolérance. En cas de trouble de la déglutition, le TMZ peut être remplacé par un autre agent cytotoxique par voie parentérale (FOTEMUSTINE ; 80mg/m²/21 jours). Une première IRM de réévaluation est entreprise entre 6 et 8 semaines.

Durant la phase de radiothérapie, le TMZ est prescrit à la dose de 75 mg/m²/jour du premier jour au dernier jour de la radiothérapie (incluant les week-end) avec poursuite du BEV (10 mg/kg/15 jours).

En phase adjuvante, la dose de TMZ est reprise (150 à 200 mg/m² pendant 5 jours consécutifs tous les 28 jours), accompagnée du BEV (10 mg/kg/15 jours), en fonction de la tolérance du patient. Les traitements étaient poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Ces indications et posologies sont en accord avec la fiche de résumé caractéristique du produit publiée par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) (annexe 2).

Radiothérapie

En cas d'amélioration significative et de respect des contraintes de doses, une irradiation est débutée selon les schémas usuels normo (60 Gy en 30 fractions de 2 Gy) ou hypofractionné (40,05 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy) en cas de patients âgés ou de fragilité importante..

Le protocole utilisé dans le service de radiothérapie du CHU d'Amiens reprend celui du protocole de l' European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (EORTC) (38), réalisé pour la radiothérapie initiale avec un Gross tumor volume (GTV) , Le Clinical tumor volume (CTV) et le Planning Tumor Volume(PTV) réalisé comme expliqué dans le tableau 1.

Dose et fractions	60 Gy en 30 fractions
GTV	Cavité d'exérèse + prises de contrastes résiduelles
CTV	GTV + une marge de 2 cm
PTV	CTV + une marge de 3-5 mm

Tableau 1 : volume de traitement d'après l'EORTC

Analyse de la récurrence :

Les patients ont été suivis par des IRM régulières et trimestrielles jusqu'à la rechute. Afin de s'assurer qu'aucune imagerie de pseudo-progression n'était incluse dans les données, l'imagerie de suivi réalisée après la déclaration de récurrence selon les critères RANO a également été revue pour chaque patient.

Les images de séquence T1 avec gadolinium des IRM « de rechute » ont été introduites dans le logiciel Varian Eclipse. Le contourage de la zone cible de la rechute a été créé manuellement en prenant la prise de contraste de Gadolinium. Nous appellerons ce volume GTVr. Le logiciel utilisé est Varian Eclipse version 17.00.00.

Après fusion avec le scanner pré-radiothérapie initiale incluant les volumes issues de l'étude de dosimétrie, la relation spatiale entre le GTVr et le CTV du scanner de fusion a été décrite. Ceci est possible en fusionnant sur une même imagerie le CTV avec le GTVr.

Ensuite, la surface du GTVr présente dans le CTV a été déterminé en cm³ grâce à l'opérateur booléens (image1)

En comparant cette surface avec celle du GTVr total nous obtenons la proportion (%) du volume de la récurrence comprise dans le champ d'irradiation initial.

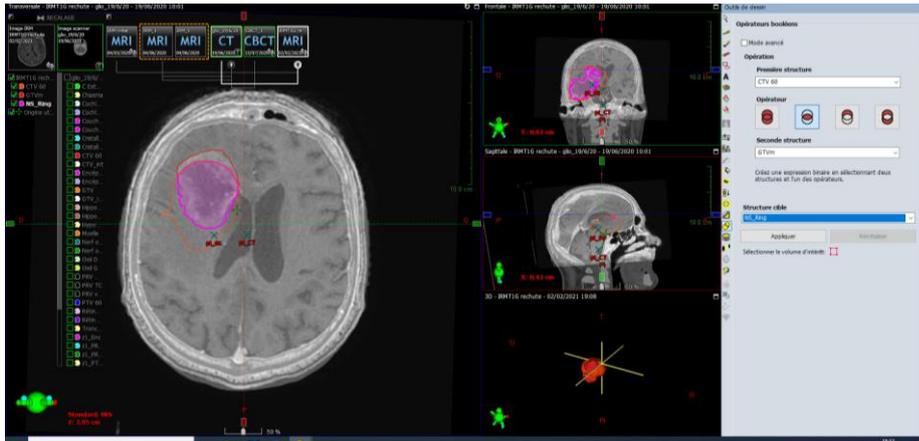


Image 1 – Exemple d’utilisation de l’opérateur booléen afin de déterminer le volume présent dans le champ d’irradiation initial

Dans notre étude, les schémas de récurrence ont été classés en quatre catégories : récurrence centrale, récurrence dans le champ, récurrence marginale et récurrence à distance. Les critères, selon l'étude de Zhu et al. (30) pour chaque catégorie sont :

- Récidive centrale : plus de 95 % du volume de la récurrence est inclus dans le CTV initial.
- Récidive dans le champ : entre 80 % et 95 % du volume de la récurrence est inclus dans le CTV initial.
- Récidive marginale : entre 20 % et 80 % du volume de la récurrence est inclus dans le CTV initial.
- Récidive à distance : moins de 20 % du volume de la récurrence est inclus dans le CTV initial.

Suivi :

Dans notre étude, la survie globale et la survie sans progression ont été calculées à partir de la date du diagnostic initial, qui correspond à la date de la biopsie ou de la première IRM si la biopsie n'a pas été réalisée jusqu'à la date de décès ou date des dernières nouvelles pour la survie globale et date de l'IRM objectivant la rechute pour la survie sans progression.

La toxicité liée au traitement a été évaluée en utilisant le *CTCAE* (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 6.0. Le *CTCAE* est un système de classification et de notation des effets indésirables associés aux traitements médicaux.

Le statut OMS (Organisation Mondiale de la Santé) des patients a été obtenu à partir des dossiers médicaux. Le statut OMS est une mesure qualitative de l'état de santé globale d'un patient, qui prend en compte des paramètres tels que les symptômes, le fonctionnement physique et la capacité d'activité.

Nous avons pris en compte lors de notre étude l'état de méthylation du gène *MGMT*, le *ki67* ainsi que la mutation *IDH R132H* qui sont des mesures et analyses permettant d'évaluer la réponse au traitement, la toxicité associée et d'identifier des facteurs pronostiques potentiels chez les patients atteints de glioblastome.

La mesure semi-quantitative de l'état de méthylation de l'exon 1 du gène *MGMT* a été réalisée par pyroséquençage. La méthylation de la zone promotrice de ce gène est un marqueur pronostique prépondérant.(39)

Les données concernant l'*IDH R132H* et le *ki67* ont été obtenues par immunohistochimie. L'*IDH R132H* est une mutation génétique fréquemment observée dans les glioblastomes, et le *ki67* est un marqueur de la prolifération cellulaire.

Analyse de données :

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les topographies de récurrence chez les patients atteints de glioblastome, en les classant en récurrence centrale, dans le champ, marginale et à distance.

Les objectifs secondaires de l'étude sont les suivants :

1. Évaluation de la tolérance des différentes thérapies : L'étude vise à évaluer la tolérance des thérapies utilisées, à savoir le BEV et le TMZ. Cela comprendra l'évaluation des effets indésirables et des complications liés à ces traitements selon les grades CTCAE.
2. Evaluation de l'impact sur le volume tumoral représenté par le volume de la prise de contraste radiologique liée au BEV. L'étude évaluera cette diminution de taille de la prise de contraste radiologique après l'administration de BEV en comparaison de l'IRM diagnostique.
3. Évaluation de la survie globale : La survie globale des patients sera évaluée à partir de la date du diagnostic initial jusqu'au décès ou la fin de l'étude. Cela permettra d'estimer la durée de survie moyenne de la cohorte de patients.

4. Évaluation de la survie sans progression : La survie sans progression, également appelée survie sans progression de la maladie, sera évaluée pour déterminer la durée pendant laquelle les patients restent sans progression de la maladie. Cela permettra d'évaluer l'efficacité des traitements utilisés dans la cohorte.

Résultats :

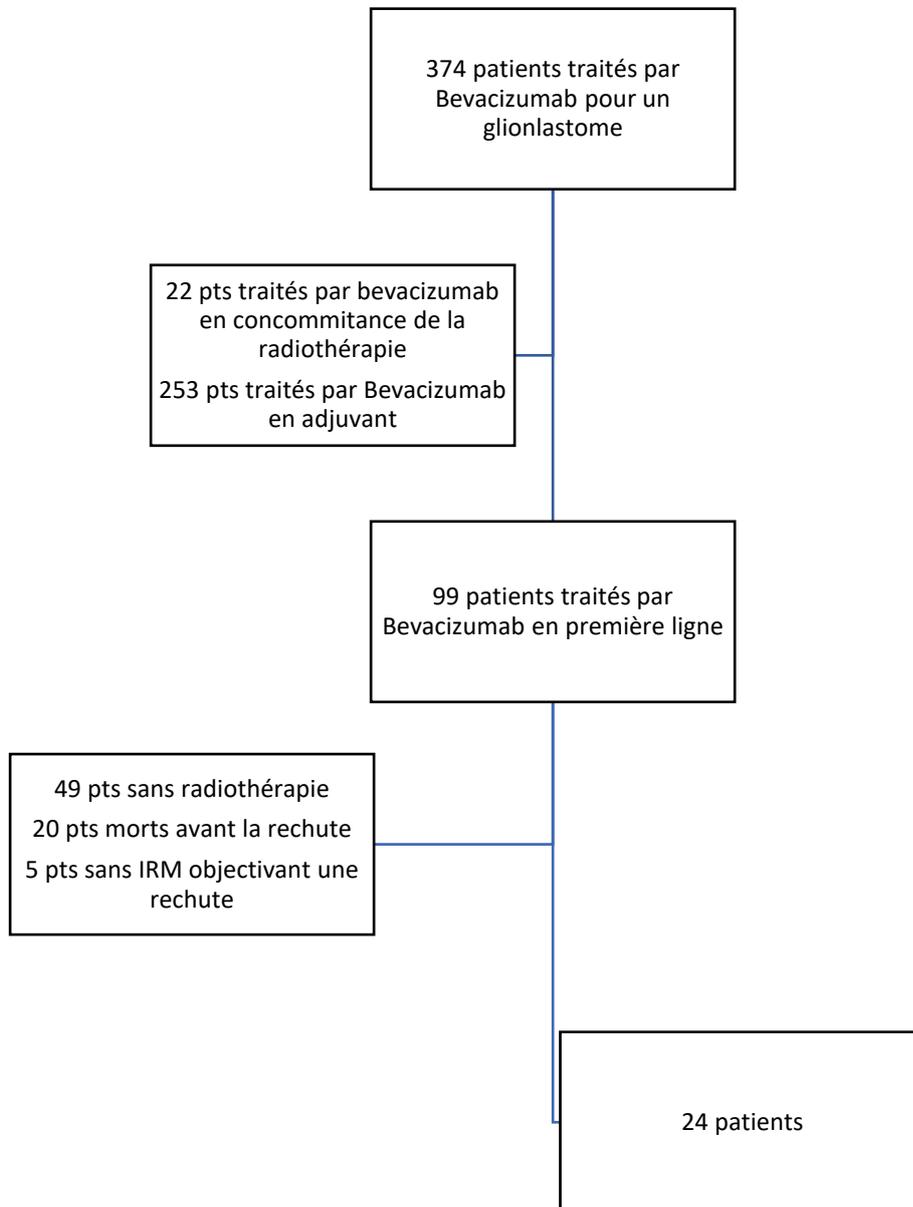


Figure 2 : Flow chart

IRM : imagerie par résonance magnétique

Pts : patients

Caractéristique des patients :

La population initiale de patients traitées par BEV pour un GBM nouvellement diagnostiqué durant la période de l'étude comprend 374 sujets. Pour seulement 99, il est observé une utilisation de BEV en première ligne. Les critères de notre étude pour permettent une analyse spatiale de la récurrence permet de retenir une cohorte de 24 patients.

Les caractéristiques de cette population sont résumées dans le tableau 2. L'âge médian des patients inclus dans notre étude est compatible avec ce qui a été rapporté dans la littérature, et la majorité des patients sont des hommes. Avant le traitement par radiothérapie, le statut de performance (PS) des patients était généralement bas, et il a été observé une diminution du PS par rapport à celui avant le traitement ciblé par BEV.

Toutes les lésions tumorales étaient supratentorielles. En raison probablement de l'importance des lésions, une ventriculite était présente chez la majorité des patients initialement. De plus, une proportion importante de patients présentait des lésions multifocales et bilatérales.

La plupart des patients ont subi une biopsie pour établir le diagnostic de GBM. Dans les cas où la biopsie n'était pas réalisable, le diagnostic a été posé sur la base des données radiologiques. Aucun des patients inclus n'a bénéficié d'une exérèse chirurgicale de la tumeur. L'indication de l'instauration du BEV en première ligne était principalement liée à la présence d'une lésion tumorale de grande taille ou à un état clinique qui ne permettait pas initialement la radiothérapie (tableau 2).

Les données moléculaires, telles que les mutations *IDH*, ont été recueillies pour certains patients, en se basant principalement sur les critères diagnostiques de la classification de l'OMS 2016. Cependant, ces données ne sont pas disponibles pour tous les patients. Les principales données exploitées à partir des dossiers médicaux comprennent, en plus de l'*IDH*, le *ki67* et la méthylation de *MGMT*.

Table 2. Démographie des patients et caractéristiques initiales	
Sexe n (%)	
Homme	16 (67%)
Femme	8 (33%)
Age median (min-max)	
< 60 Ans	13 (54%)
>60 Ans	11 (46 %)
Statut de performance OMS	
0	4 (17%)
1	12 (50%)
2	6 (25%)
3	2 (8%)
Localisation n(%)	
Bi hémisphérique	6 (25)
Ventriculite	19 (79.2)
Multifocale	4 (16.7)
Biopsie n(%)	
Oui	18 (75)
Non	6 (25)
Indication du BEV n(%)	
Taille *	8 (33)
Clinique **	16 (67)
IDH muté n(%)	
Oui	2 (8)
Non	14 (59)
Inconnue	8 (33)
MGMT n(%)	
Méthylé	6 (25)
Non méthylé	9 (37,5)
Inconnue	7 (29,1)
Ki67 n(%)	30 (15-50)

**tumeur volumineuse ou multifocale*

***handicap sévère*

Pattern de progression

Après évaluation des volumes de récurrences par rapport au champ d'irradiation CTV, on retrouve chez 14 patients un volume de récurrence entièrement compris dans le champ d'irradiation à 60 Gy (CTV). Pour les autres patients, les récurrences sont comprises entre 0% et 96% dans le CTV. Parmi les récurrences dans le champ d'irradiation, on observe 5 patients sur 6 avec un volume supérieur à 90% du champ d'irradiation.

Patient	% de récurrence dans le CTV
1	69,5
2	96,4
3	94,2
4	0
5	77,1
6	94,1
7	89,7
8	92,13
9	92
10	77,45

Table 7 – Pourcentage de récurrence dans le champ d'irradiation chez les 10 patients présentant une récurrence dépassant le CTV initial.

Si l'on classe les récurrences en tant que récurrences locales, comprenant les récurrences centrales et in Field, et récurrences non locales (marginale et à distance), on constate que 83% des récurrences sont locales et 17% sont non locales.

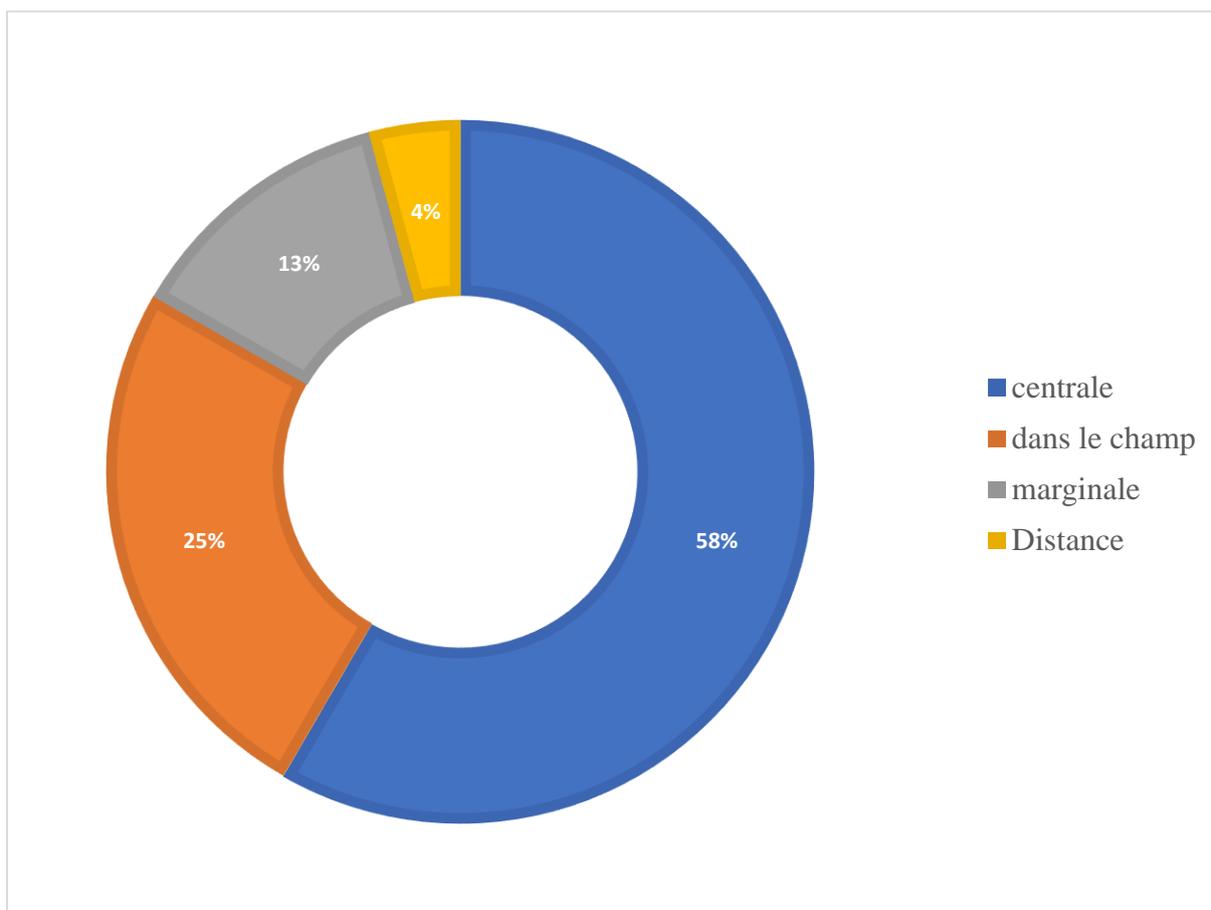


Figure 3 : Pattern de récurrence.

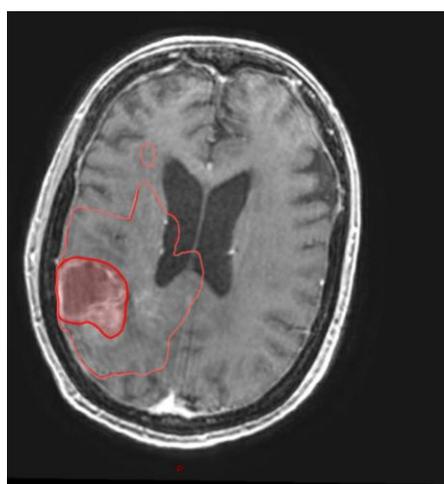


Image 2-A Exemple d'une récurrence centrale

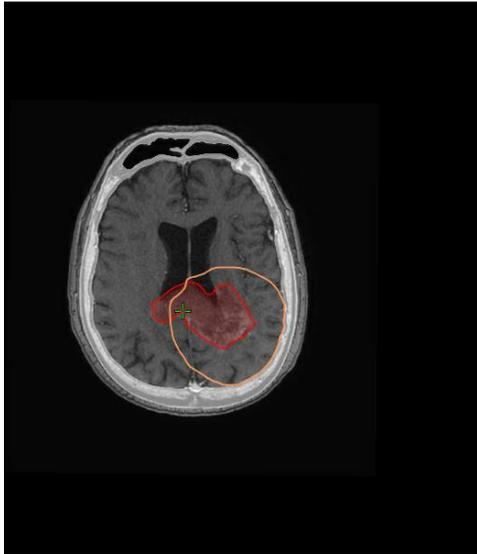


Image 2-B : Exemple d'une récurrence dans le champ

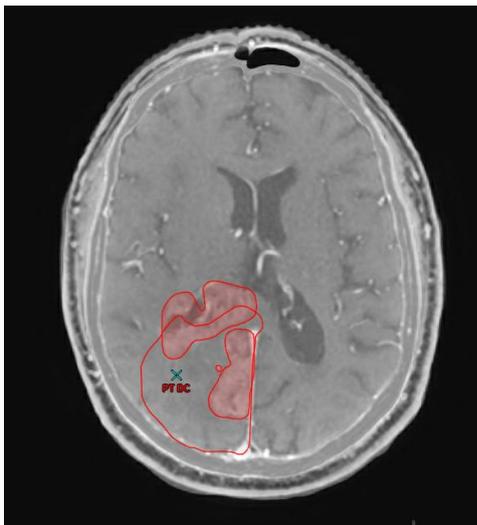


Image 2-C : Exemple d'une récurrence marginale



Image 2D - Exemple d'une récurrence à distance

Image 2 : Volume rouge plein : GTVr

Volume liseré rouge, on retrouve le champ d'irradiation à 60 Gy (CTV). On retrouve de gauche à droite l'exemple d'une récurrence centrale, dans le champ, marginal et à distance.

Traitement :

Avant la radiothérapie :

Les patients inclus dans l'étude ont reçu une médiane de 7 cycles de BEV , ainsi que 2 cycles de TMZ (table 3). Avant le début de la radiothérapie, le score OMS médian était de 1. Les données concernant l'OMS lors de l'IRM diagnostique avant l'introduction du BEV n'ont pas pu être obtenues pour un nombre significatif de patients, mais on observe une amélioration d'au moins un point pour chacun d'entre eux.

Table 3 – Traitement néoadjuvant	
Nombre BEV médiane (range)	7 (3-11)
Nombre TMZ mediane (range)	2 (1-4)
Temps entre dgc et RT (range)	132,5 (63 – 255)
Radiothérapie	
Normo fractionné	20
Hypofractionné	4
RT-TMZ concomitante	21

Parmi les patients, 7 ont présenté une toxicité liée au BEV nécessitant l'arrêt définitif de la molécule pour 3 d'entre eux. Les types de toxicités observées étaient les suivants :

- Épistaxis (2 patients)
- Hypertension artérielle de grade 2 (1 patient)
- Hypertension artérielle de grade 3 (1 patient)
- Ulcère perforé (2 patients)
- Retard de cicatrisation (1 patient)

En ce qui concerne le TMZ, 9 patients ont présenté une toxicité nécessitant l'arrêt du traitement pour 5 d'entre eux. Les principales toxicités étaient d'ordre hématologique :

- Thrombopénie de grade 4 (3 patients)
- Neutropénie de grade 4 (1 patient)
- Thrombopénie de grade 2 (5 patients)
- Cytolyse de grade 2 (1 patient)
- Neutropénie de grade 2 (1 patient)

Chaque toxicité évoquée dans les dossiers médicaux ont pu être quantifiés selon l'échelle de CTCAE (table 4)

Table 4 – Toxicité des traitements néoadjuvants	
TMZ : patient (n)	9
Grade 2	7
Grade 3	0
Grade 4	3
TMZ arrêté pour toxicité	5
BEV patient (n)	7
Grade 1	2
Grade 2	2
Grade 3	1
Grade 4	2
BEV arrêté par toxicité	3

Durant la radiothérapie

La grande majorité des patients ont suivi un schéma de traitement classique. Les 4 patients ayant reçu un schéma hypofractionné étaient âgés de plus de 70 ans, avec des états cliniques différents (OMS 0 pour 1 patient, OMS 1 pour 2 patients et OMS 2 pour le dernier).

Le délai médian entre le diagnostic et le début de la radiothérapie était supérieur à 4 mois. Parmi les 24 patients, 23 ont pu bénéficier d'une radiochimiothérapie concomitante. Seul 2 patients n'ont pas bénéficié de BEV durant la radiochimiothérapie concomitante.

Après la radiothérapie

Dans la phase adjuvante, la plupart des patients ont reçu une combinaison de TMZ et BEV. Cependant, pour certains patients, il n'a pas été possible de poursuivre le traitement en raison d'une mauvaise tolérance lors de la phase néoadjuvante. Un patient a reçu un traitement à base de MUPHORAN® en association avec le BEV en raison d'une neutropénie de grade 4 pendant la phase néoadjuvante.

En ce qui concerne le TMZ, les principales toxicités observées étaient les suivantes : thrombopénie chez 2 patients, neutropénie chez 1 patient, toxidermie chez 1 patient et asthénie chez 2 patients.

En ce qui concerne le BEV adjuvant, on observe moins de toxicités. Cependant, les 3 effets indésirables signalés avaient un grade égal ou supérieur à 3 : microangiopathie thrombotique, tubulopathie rénale et hémorragie digestive.

Table 5 – Traitement adjuvant et toxicité	
Bevacizumab adjuvant n(%)	19 (79%)
Toxicité n(%)	3 (16%)
Nombre de Bevacizumab médiane (range)	7,5 (2-19)
Temozolomide adjuvant n(%)	16 (67)
Toxicité n(%)	6 (37%)
Nombre de TMZ médiane (range)	4 (2-9)

Evolution radiologique lié au BEV

Lors de la comparaison de la prise de contraste, il a été observé une efficacité volumétrique du BEV. Chez 21 patients, une diminution de la prise de contraste a été constatée, avec une diminution médiane d'environ 50%.

Tableau 6 – Comparaison GTV avant et après le traitement néoadjuvant	
GTV initial (cm3)	77,7
GTV post chimio (cm3)	44,01
CTV post chimio (cm3)	228,45
DeltaGTVpostchimio/GTVinitial (mediane, range)	-48,07 %(-73 – 11)

GTV : Gross tumor volume

CTV : Clinical tumor volume

On observe chez 3 patients une absence de diminution de la prise de contraste, la réalisation de l'irradiation cérébrale est rendue possible grâce à l'amélioration clinique du patient.

Survie globale (OS) et survie sans progression (PFS) :

La PFS médiane ainsi que l'OS médian chez les patients traités dans cette étude est respectivement de 319 jours et de 471 jours.

Discussion :

Analyse de l'étude :

Cette étude précise que la topographies de récidives à distances est en majorité locale (n=20, 83%) avec dans le détail 58% (n= 14) au niveau central et 25% (n= 6) dans les champs d'irradiation correspondant en totalité ou en majorité à une zone cérébrale irradié avec une dose optimale (80 à 100% du CTV initial). En corrélation avec la littérature, il est observé peu de récidive à distance (4% ; n=1). Finalement, cette étude confirme l'absence de répercussion significative par la réduction des volumes d'irradiation obtenue par l'introduction précoce du BEV avec peu de patient (n=3 ; 13%) présentant une récidive en zone marginale du champ d'irradiation

Analyse des données de la littérature (tableau 8) :

En comparant nos résultats avec ceux de la littérature (tableau 5), nous observons des proportions similaires que des patients traités selon le schéma de références Stupp (40), ou issues de l'étude pivot associant les TT-Field à la radiochimiothérapie. (41). De la même manière, dans une étude incluant de la radiothérapie pour des glioblastomes multifocaux (42), les répartition sur le zones de rechutes sont semblables. Ces données suggèrent que la réalisation de BEV en amont de la radiothérapie ne modifie pas les patterns de rechute.

Il est constaté que chez les patients non *MGMT* méthylés, 91% des récidives sont centrales, tandis que chez les patients *MGMT* méthylés, ce chiffre est de seulement 64% (43–45). Une distinction sur le profil évolutif et la topographie du site de la récurrence ont aussi été reporté par Brandes et al.(39) avec des récidives plus à distance chez les patients porteurs d'un glioblastome présentant une hyperméthylation *MGMT* avec cependant des mécanismes encore imprécis. L'influence du temps à la récidive plus conséquent dans cette population est une hypothèse de ces récidives plus distante.

Notre étude n'inclut pas certains éléments dont la littérature suggère une influence sur le pattern de la récidive. On sait depuis quelques années l'existence de cellule souche tumorale du glioblastome qui ont une capacité d'auto-renouvellement et sont responsable de l'agressivité et de la radiorésistance de la tumeur (46,47). Ces cellules se situent au niveau de la zone

subventriculaire (SVZ) qui est proche de la paroi latérale du ventricule latéral et la couche sous granulaire du gyrus dentelé. Ainsi, une étude menée par Adeberg et al. (48) a montré que les glioblastomes situés près de la SVZ sont associés à un risque plus élevé de progression à distance ou de progression multifocale. Cette corrélation n'a pas été retrouvée dans notre étude.

D'après une étude menée par De Bonis et al. (49), une résection chirurgicale extensive de la lésion est également associée à une plus grande probabilité de récurrence à distance. En raison des caractéristiques de notre population de patients, cette distinction ne peut être établie. Tejada et al. (50) ont également observé une probabilité plus élevée de récurrence à distance chez les patients opérés avec l'administration préalable de 5-ALA. Ces résultats issus de cette étude rétrospective s'observent dans une unique cohorte.

Etude	Ali, 2022	Dobelbower, 2011	Jiang 2020	Tejada , 2014	Adeberg , 2014	Brandes , 2009	Notre étude
Nombre	20	20	247	77	607	32	24
Inclusion	TT-Field	GBM multifocal	Stupp	5-ALA	Stupp	MGMT méthylat ion +	Avastin avant RT
Radiothérapie	60 Gy	60 Gy, NABTT guidelines	60 Gy	60 Gy	60 Gy	60 Gy	60 Gy ou 40,05 Gy
Chimiothérapie	Concomitant TMZ et TT Field	Concomitant TMZ	Concomitant TMZ	Concomitant TMZ	Concomitant TMZ	Concomitant TMZ	Concomitant TMZ et BEV
Locale (%)	78	75	75,3	65,5	SV Z + 56,2	SV Z - 70,4	84
Non Locale (%)	22	25	24,7	34,5	44,8	30,6	42

Tableau 8 – Comparaison de cette étude avec les principales études de la littérature

Gy : gray, TMZ : Temozolomide, SVZ : zone subventriculaire, GBM : glioblastome, BEV : Bevacizumab

Dans les suites de l'élaboration du standard thérapeutique (schéma de Stupp), une première cohorte prospective précisent que la majorité (95%) de récurrences locales dans les marges de 1 cm de la prise de contraste initiale (37). Depuis, de nombreuses publications (51–53) ont conforté une récurrence plutôt proximale vis-à-vis de la topographie tumorale au diagnostic. Ainsi, la

dernière mise à jour des recommandations de l'ESTRO-EANO (54) propose une diminution du champs d'irradiation avec un CTV abaissé à 15 mm.

Dans cette étude notre cohorte se distingue du standard thérapeutique par l'influence du BEV sur les champs d'irradiation réduits en comparaison des volumes évalués à la prise en charge diagnostique. Nous n'observons pas de tendance à des récurrences plus à distance ou en zone marginale.

Comparaison aux cohortes historique

Concernant l'impact sur la survie, la cohorte initiale de Stupp et al.(12) rapporte une médiane de 14,6 mois tandis que les principales études pivots évaluant l'apport du BEV en première ligne en association avec la radiochimiothérapie (22,38) oscille entre 14,6 et 15,7 mois. La médiane de survie dans cette population est de 471 jours (15,5 mois). Sans comparaison statistiquement valable, ces données suggèrent qu'au-delà du bénéfice clinique, que la stratégie thérapeutique rapportée dans notre étude, permet un 'rattrapage' sur l'espérance de vie pour ces patients initialement exclus de toute possibilité d'une radiothérapie.

La médiane de survie sans progression (PFS) est de 319 jours (10,6 mois), en accord avec l'allongement de la PFS attribué à l'AVASTIN, tel qu'observé dans l'étude AVAGLIO qui était de 10,6 mois et de 10,7 mois pour l'étude du RTOG (23).

On peut supposer que les patients de cette étude présentent des facteurs de mauvais pronostic, avec des glioblastomes qui en raison de leur taille importante ou de l'état clinique du patient excluaient la possibilité d'une radiothérapie initialement. Le fait que la survie soit similaire à celle des études principales est plutôt encourageant. Il convient de noter que les patients décédés avant même la récurrence ont été exclus de l'étude.

Dans cette population, la qualité de vie est une préoccupation majeure compte tenu de la durée de vie limitée et des symptômes fréquemment invalidants. Le BEV et le TMZ sont généralement bien tolérés, considérant l'ensemble des traitements médicaux en oncologie. Une amélioration clinique est observée chez la quasi-totalité des patients de cette étude, permettant la réalisation de la radiothérapie. Ainsi 67% des patients présentent même un score OMS inférieur ou égal à 1 avant la radiothérapie.

Cette étude confirme la tendance à une forte diminution de la prise de contraste tumorale, en accord avec l'étude précédente de Darmon et al. (20), et que cela permet la réalisation de la radiothérapie avec un respect des contraintes selon les recommandations de l'EORTC.

La prise en charge des glioblastomes volumineux, inopérables et non éligibles à une radiochimiothérapie est peu étudiée mais fréquente lors des consultations de neuro-oncologie. Cette étude vient enrichir les précédentes (26,55–57) qui ont mis en évidence l'intérêt de l'administration précoce d'un agent anti-angiogénique dans des populations sélectionnées.

À notre connaissance, cette étude est la première à évaluer le pattern de récurrence chez les patients ayant bénéficié d'une radiochimiothérapie précédée d'une chimiothérapie avec BEV et TMZ.

De nombreuses études ont étudié l'intérêt du BEV dans la prise en charge thérapeutique du glioblastome. Une étude japonaise l'a étudié dans une population âgée ou avec des tumeurs non résécables (58), en l'utilisant en première ligne. Certaines études ont également montré que l'utilisation du BEV dans certaines populations permettait une réduction de l'utilisation de corticoïdes et une épargne cortisonique (22). En pratique, le BEV est souvent utilisé en dehors de la phase de rechute dans de nombreux centres.

Les limitations

La limitation majeure de cette étude est son caractère rétrospectif. Étant une étude monocentrique avec un faible nombre de patients, il est difficile de généraliser les résultats. De plus, les critères diagnostiques du glioblastome utilisés dans cette étude ne correspondent pas aux critères de l'OMS 2021 et sont principalement basés sur les critères de l'OMS 2016, qui incluent encore certains gliomes diffus IDH mutés.

Il est également important de noter que tous les patients inclus dans cette étude ont montré une bonne réponse au BEV, ce qui n'est pas le cas chez tous les patients dans la littérature (31) (59). Sur la période étudiée, la moitié des patients ayant débuté la prise en charge thérapeutique par du BEV n'ont pu poursuivre par une radiothérapie.

Une autre question concerne les références pour les délimitations des volumes tumoraux avec des différences entre celles de l'EORTC (38) et du RTOG (60). Une étude chinoise menée par Zheng et al. (44) a comparé ces deux protocoles ainsi qu'un protocole avec un CTV1 réduit à 1

centimètre. Cette étude n'a pas montré de différence significative en termes de récurrences à distance entre les trois protocoles. Les récurrences à distance restent rares et la réduction du champ d'irradiation n'est pas significative. Cela nous rassure quant à la réalisation d'une irradiation théorique moins importante que celle qui aurait été réalisée sur l'IRM initiale.

Depuis plus de vingt ans, le protocole Stupp est la seule proposition thérapeutique pour les patients atteints de glioblastome. Bien que récemment un nouveau dispositif des champs électriques alternatifs (TT Fields) s'ajoutant à la phase adjuvante ait montré son efficacité, cela n'augmente pas le nombre de patients éligibles à une radio-chimiothérapie. Cependant, de nombreux patients sont exclus d'emblée en raison d'un état clinique fragile ou d'une taille tumorale très importante. Ces patients ne peuvent donc pas bénéficier de la radiothérapie qui a démontré ses bénéfices en termes de survie globale et de survie sans progression.

Conclusion

Le schéma de récurrence observé dans cette petite cohorte de patients ne semble pas différent de celui rapporté dans la littérature pour les patients traités selon le protocole Stupp habituel. Cependant, il est important de noter que cette étude nécessite d'être complétée par des recherches incluant un plus grand nombre de patients provenant de différents centres.

L'utilisation précoce d'un agent anti-angiogénique tel que le BEV en amont du protocole Stupp pourrait offrir la possibilité de réaliser l'intégralité du traitement de radiochimiothérapie concomitante chez les patients fragiles sur le plan clinique ou présentant une tumeur de grande

taille. Le BEV, connu depuis de nombreuses années, est principalement utilisé en deuxième ligne, mais il peut également être utilisé en première ligne dans certaines situations, principalement pour atténuer les symptômes.

Cette approche précoce en combinaison avec le protocole Stupp pourrait potentiellement améliorer les résultats en permettant à davantage de patients de bénéficier du traitement complet. Cependant, des études supplémentaires impliquant un plus grand nombre de patients provenant de différents centres sont nécessaires pour confirmer ces observations et évaluer l'efficacité et la sécurité de cette approche. Limite expliquant l'absence de cette option thérapeutique dans les référentiels (14) malgré un usage connu dans la pratique clinique au sein de la communauté neuro-oncologique.

En conclusion, l'utilisation précoce du BEV représente une approche prometteuse pour permettre à un plus grand nombre de patients atteints de glioblastome initialement non éligible à la radiothérapie, de bénéficier de cette arme thérapeutique. De plus, elle ne s'associe pas avec une modification des caractéristiques de la récurrence notamment par l'impact des réductions de volume des champs d'irradiation. Champs d'irradiation voués à se réduire de plus en plus.

Bibliographie :

1. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Maran A, Trétarre B, et al. French Brain Tumor DataBase: 5-Year Histological Results on 25 756 Cases: FBTDB of Histological Results 2004-2008. *Brain Pathol.* nov 2011;21(6):633-44.
2. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 oct 2014;23(10):1985-96.
3. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol.* 10 avr 2010;28(11):1963-72.
4. Ranger AM, Patel YK, Chaudhary N, Anantha RV. Familial syndromes associated with intracranial tumours: a review. *Childs Nerv Syst.* janv 2014;30(1):47-64.
5. Almairac F, Frenay M, Paquis P. Maladies génétiques et glioblastomes. *Neurochirurgie.* déc 2010;56(6):455-8.
6. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO Classification of Tumors of the Nervous System. *J Neuropathol Exp Neurol.* mars 2002;61(3):215-25.
7. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl).* août 2007;114(2):97-109.

8. Brouland JP, Hottinger AF. Nouvelle classification OMS 2016 des gliomes : quels changements ? *Rev Médicale Suisse*. 2017;13(579):1805-9.
9. Horbinski C, Berger T, Packer RJ, Wen PY. Clinical implications of the 2021 edition of the WHO classification of central nervous system tumours. *Nat Rev Neurol*. sept 2022;18(9):515-29.
10. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg*. avr 2016;124(4):977-88.
11. Dupont C, Vermandel M, Reyns N, Mordon S. La thérapie photodynamique: Application au traitement chirurgical des glioblastomes. *médecine/sciences*. nov 2018;34(11):901-3.
12. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med*. 10 mars 2005;352(10):987-96.
13. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 16 mars 2017;376(11):1027-37.
14. Weller M, Van Den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. mars 2021;18(3):170-86.
15. Faivre S, Demetri G, Sargent W, Raymond E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov*. sept 2007;6(9):734-45.
16. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II Trial of Single-Agent Bevacizumab Followed by Bevacizumab Plus Irinotecan at Tumor Progression in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 10 févr 2009;27(5):740-5.
17. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 3 juin 2004;350(23):2335-42.
18. Escorial C, Hoyer L, Tetzlaff F. 377P Comparison of current guidelines and real-world evidence data for the treatment of glioblastoma across Europe. *Ann Oncol*. sept 2021;32:S527-8.
19. Ellingson BM, Cloughesy TF, Lai A, Nghiemphu PL, Mischel PS, Pope WB. Quantitative volumetric analysis of conventional MRI response in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *Neuro-Oncol*. 1 avr 2011;13(4):401-9.
20. Darmon I, Morisse MC, Coutte A, Blonski M, Le Rhun E, Taillandier L, et al. Temozolomide and Bevacizumab Induction before Chemoradiotherapy in Patients with Bulky Glioblastoma and/or with Severe Neurological Impairment. *J Cancer*. 2017;8(8):1417-24.
21. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 1 oct 2009;27(28):4733-40.
22. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med*. 20 févr 2014;370(8):709-22.

23. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med*. 20 févr 2014;370(8):699-708.
24. Zhang T, Xin Q, Kang JM. Bevacizumab for recurrent glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. nov 2021;25(21):6480-91.
25. Guiu S, Taillibert S, Chinot O, Taillandier L, Honnorat J, Dietrich PY, et al. Intérêt de l'association bévacizumab/irinotécan dans le traitement des glioblastomes. Une étude multicentrique de l'ANOCEF. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2009;165:S16-8.
26. Bihan C, Foscolo S, Boone M, Blonski M, Coutte A, Darlix A, et al. Upfront Bevacizumab and Temozolomide or Fotemustine before Radiotherapy for Patients with Glioblastoma and Severe Neurological Impairment at Diagnosis. *Case Rep Oncol*. sept 2012;5(3):530-6.
27. Iwamoto FM, Abrey LE, Beal K, Gutin PH, Rosenblum MK, Reuter VE, et al. Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma. *Neurology*. 13 oct 2009;73(15):1200-6.
28. Norden AD, Young GS, Setayesh K, Muzikansky A, Klufas R, Ross GL, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: Efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology*. 4 mars 2008;70(10):779-87.
29. Narayana A, Kelly P, Golfinos J, Parker E, Johnson G, Knopp E, et al. Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: impact on local control and patient survival: Clinical article. *J Neurosurg*. janv 2009;110(1):173-80.
30. Pope WB, Xia Q, Paton VE, Das A, Hambleton J, Kim HJ, et al. Patterns of progression in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *Neurology*. 1 févr 2011;76(5):432-7.
31. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Ellika S, et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol*. févr 2009;91(3):329-36.
32. Wick A, Dörner N, Schäfer N, Hofer S, Heiland S, Schemmer D, et al. Bevacizumab does not increase the risk of remote relapse in malignant glioma. *Ann Neurol*. mars 2011;69(3):586-92.
33. Poulsen HS, Urup T, Michaelsen S, Staberg M, Lassen U, Villingshoej M. The impact of bevacizumab treatment on survival and quality of life in newly diagnosed glioblastoma patients. *Cancer Manag Res*. sept 2014;373.
34. Gramatzki D, Roth P, Rushing EJ, Weller J, Andratschke N, Hofer S, et al. Bevacizumab may improve quality of life, but not overall survival in glioblastoma: an epidemiological study. *Ann Oncol*. juin 2018;29(6):1431-6.
35. anocef_referentiel_glioblastome2018.pdf [Internet]. [cité 8 juin 2023]. Disponible sur: https://www.onco-grandest.fr/wp-content/uploads/2020/07/anocef_referentiel_glioblastome2018.pdf
36. Chaskis C, Neyns B, Michotte A, De Ridder M, Everaert H. Pseudoprogression after radiotherapy with concurrent temozolomide for high-grade glioma: clinical observations and working recommendations. *Surg Neurol*. oct 2009;72(4):423-8.

37. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression - PubMed [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15304589/>
38. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, et al. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas”. *Radiother Oncol.* janv 2016;118(1):35-42.
39. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Sotti G, Frezza G, Amistà P, et al. Recurrence Pattern After Temozolomide Concomitant With and Adjuvant to Radiotherapy in Newly Diagnosed Patients With Glioblastoma: Correlation With *MGMT* Promoter Methylation Status. *J Clin Oncol.* 10 mars 2009;27(8):1275-9.
40. Jiang H, Yu K, Li M, Cui Y, Ren X, Yang C, et al. Classification of Progression Patterns in Glioblastoma: Analysis of Predictive Factors and Clinical Implications. *Front Oncol.* 2020;10:590648.
41. Ali AS, Lombardo J, Niazi MZ, Miller RC, Alnahhas I, Martinez NL, et al. Concurrent chemoradiation and Tumor Treating Fields (TTFields, 200 kHz) for patients with newly diagnosed glioblastoma: patterns of progression in a single institution pilot study. *J Neurooncol.* nov 2022;160(2):345-50.
42. Dobelbower MC, Burnett lii OL, Nordal RA, Nabors LB, Markert JM, Hyatt MD, et al. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following concurrent radiation and temozolomide. *J Med Imaging Radiat Oncol.* févr 2011;55(1):77-81.
43. Minniti G, Amelio D, Amichetti M, Salvati M, Muni R, Bozzao A, et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiother Oncol.* déc 2010;97(3):377-81.
44. Zheng L, Zhou ZR, Yu Q, Shi M, Yang Y, Zhou X, et al. The Definition and Delineation of the Target Area of Radiotherapy Based on the Recurrence Pattern of Glioblastoma After Temozolomide Chemoradiotherapy. *Front Oncol.* 22 févr 2021;10:615368.
45. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, et al. Survival and Failure Patterns of High-Grade Gliomas After Three-Dimensional Conformal Radiotherapy. *J Clin Oncol.* 15 mars 2002;20(6):1635-42.
46. Lim DA, Cha S, Mayo MC, Chen MH, Keles E, VandenBerg S, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype. *Neuro-Oncol.* 1 oct 2007;9(4):424-9.
47. Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature.* déc 2006;444(7120):756-60.
48. Adeberg S, König L, Bostel T, Harrabi S, Welzel T, Debus J, et al. Glioblastoma recurrence patterns after radiation therapy with regard to the subventricular zone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2014;90(4):886-93.
49. De Bonis P, Anile C, Pompucci A, Fiorentino A, Balducci M, Chiesa S, et al. The influence of surgery on recurrence pattern of glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg.* janv 2013;115(1):37-43.

50. Tejada S, Díez-Valle R, Aldave G, Marigil M, de Gallego J, Domínguez PD. Factors associated with a higher rate of distant failure after primary treatment for glioblastoma. *J Neurooncol.* janv 2014;116(1):169-75.
51. Hess CF, Schaaf JC, Kortmann RD, Schabet M, Bamberg M. Malignant glioma: patterns of failure following individually tailored limited volume irradiation. *Radiother Oncol.* févr 1994;30(2):146-9.
52. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol.* juin 1989;16(6):1405-9.
53. Chang EL, Akyurek S, Avalos T, Rebuena N, Spicer C, Garcia J, et al. Evaluation of Peritumoral Edema in the Delineation of Radiotherapy Clinical Target Volumes for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol.* mai 2007;68(1):144-50.
54. Niyazi M, Andratschke N, Bendszus M, Chalmers AJ, Erridge SC, Galldiks N, et al. ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma. *Radiother Oncol.* juill 2023;184:109663.
55. Darmon, Boone M, Chauffert B, Gubler B, Desenclos C, Evestre H, et al. EP-1055: Neoadjuvant Temozolomide and Bevacizumab for bulky glioblastoma before radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2014;111:S4.
56. Lou E, Peters KB, Sumrall AL, Desjardins A, Reardon DA, Lipp ES, et al. Phase II trial of upfront bevacizumab and temozolomide for unresectable or multifocal glioblastoma. *Cancer Med.* avr 2013;2(2):185-95.
57. Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, Pope WB, Solis OE, Selch M, et al. Phase II Study of Bevacizumab Plus Temozolomide During and After Radiation Therapy for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol.* 10 janv 2011;29(2):142-8.
58. Funakoshi Y, Hata N, Kuga D, Hatae R, Sangatsuda Y, Fujioka Y, et al. Update on Chemotherapeutic Approaches and Management of Bevacizumab Usage for Glioblastoma. *Pharmaceuticals.* 16 déc 2020;13(12):470.
59. Kim MM, Umemura Y, Leung D. Bevacizumab and Glioblastoma: Past, Present, and Future Directions. *Cancer J.* août 2018;24(4):180-6.
60. Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, Shih HA, Koay EJ, Lutz S, et al. Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* juill 2016;6(4):217-25.

Annexes

Blood and lymphatic system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.					
Navigational Note: -					
Bone marrow hypocellular	Mildly hypocellular or <=25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular or >25 - <50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular or >50 - <=75% reduction cellularity from normal for age	Aplastic persistent for longer than 2 weeks	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the bone marrow to produce hematopoietic elements.					
Navigational Note: -					
Disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by systemic pathological activation of blood clotting mechanisms which results in clot formation throughout the body. There is an increase in the risk of hemorrhage as the body is depleted of platelets and coagulation factors.					
Navigational Note: -					
Eosinophilia	>ULN and >Baseline	-	Steroids initiated	-	-
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate an increased number of eosinophils in the blood.					
Navigational Note: -					
Febrile neutropenia	-	-	ANC <1000/mm ³ with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an ANC <1000/mm ³ and a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.					
Navigational Note: -					
Hemolysis	Laboratory evidence of hemolysis only (e.g., direct antiglobulin test; DAT; Coombs'; schistocytes; decreased haptoglobin)	Evidence of hemolysis and >=2 g decrease in hemoglobin	Transfusion or medical intervention indicated (e.g., steroids)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate widespread erythrocyte cell membrane destruction.					
Navigational Note: -					

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des toxicités et hématologique d'après le CTCAE v6.0

Posologie

Patients adultes avec un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Temodal est administré en association avec la radiothérapie focale (phase concomitante), suivi de témozolomide (TMZ) en monothérapie jusqu'à 6 cycles (phase de monothérapie).

Phase concomitante

TMZ est administré par voie orale à une dose de 75 mg/m² quotidiennement pendant 42 jours, en association à la radiothérapie focale (60 Gy administrés en 30 fractions). Aucune réduction de dose n'est recommandée, mais le report ou l'interruption de l'administration de TMZ doit être décidé de manière hebdomadaire selon des critères de toxicité hématologique et non hématologique.

L'administration de TMZ peut être prolongée au-delà de la période concomitante de 42 jours (jusqu'à 49 jours) si toutes les conditions suivantes sont satisfaites :

- taux de neutrophiles (PNN) en valeur absolue $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicité non hématologique selon la classification « Common Toxicity Criteria » (CTC) \leq Grade 1 (excepté pour l'alopecie, les nausées et les vomissements).

Pendant le traitement, une numération formule sanguine complète doit être effectuée chaque semaine. L'administration de TMZ doit être interrompue temporairement ou arrêtée définitivement pendant la phase concomitante selon les critères de toxicité hématologique et non hématologique tels que décrits dans le Tableau 1.

Toxicité	Interruption temporaire du TMZ ^a	Arrêt définitif du TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	$\geq 0,5$ et $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Taux de plaquettes	≥ 10 et $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'alopecie, les nausées, les vomissements)	Grade 2 CTC	Grade 3 ou 4 CTC

a : Le traitement concomitant avec TMZ peut être repris lorsque toutes les conditions suivantes sont rencontrées : taux de neutrophiles en valeur absolue $\geq 1,5 \times 10^9/l$; taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicité non hématologique CTC \leq Grade 1 (excepté pour l'alopecie, les nausées, les vomissements).

Phase de monothérapie

Quatre semaines après avoir terminé la phase concomitante de traitement par TMZ + RT, TMZ est administré jusqu'à 6 cycles de traitement en monothérapie. La dose pendant le cycle 1 (monothérapie) est de 150 mg/m² une fois par jour pendant 5 jours suivis de 23 jours sans traitement. Au début du cycle 2, la dose est augmentée à 200 mg/m² si la toxicité non hématologique CTC pour le cycle 1 est de Grade ≤ 2 (excepté pour l'alopecie, les nausées et les vomissements), le taux de neutrophiles (PNN) en valeur absolue est $\geq 1,5 \times 10^9/l$, et le taux de plaquettes est $\geq 100 \times 10^9/l$. Si la dose n'est pas augmentée au cycle 2, l'augmentation ne doit pas être effectuée aux cycles suivants. Une fois augmentée, la dose demeure à 200 mg/m² par jour pour les 5 premiers jours de chaque cycle suivant à moins qu'une toxicité apparaisse. Les diminutions de dose et les arrêts pendant la phase de monothérapie doivent être effectués selon les tableaux 2 et 3.

Pendant le traitement, une numération formule sanguine complète doit être effectuée au Jour 22 (21 jours après la première dose de TMZ). La dose doit être réduite ou l'administration interrompue selon le Tableau 3.

Annexe 2 : Partie posologie de la fiche résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Temozolomide

Résumé :

Introduction : Le protocole Stupp est la principale approche thérapeutique en cas de glioblastome nouvellement diagnostiqués. Cependant, de nombreux patients ne peuvent pas bénéficier de ce traitement en raison d'un volume tumoral important ou d'un état clinique défavorable. Par l'utilisation précoce du Bevacizumab (BEV) dans cette population sélectionnée et permettant d'accéder à une radiochimiothérapie concomitante, nous avons évalué son influence sur le pattern de la 1^{ère} récurrence.

Matériel et méthode : étude rétrospective préliminaire monocentrique incluant les patients adultes suivis sur le CHU d'Amiens et atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqués entre mars 2011 et juillet 2021 non éligible initialement la radio-chimiothérapie concomitante. en raison d'une tumeur multifocale ou volumineuse et/ou un déficit neurologique important . Les patients ont suivi un protocole de traitement comprenant du témozolomide (TMZ) et du BEV, suivi d'une radiochimiothérapie concomitante. Les récurrences ont été analysées en classant les schémas de récurrence en quatre catégories selon la proportion du volume de la récurrence inclus dans le volume initial de traitement : centrale, dans le champ, marginale et à distance soit respectivement plus de 95%, entre 80 et 95%, entre 20 et 80% et moins de 20% du volume de récurrence compris dans le CTV initial.

Résultat: Cette étude a inclus 24 patients. Le traitement préalable à la radiochimiothérapie comprenait entre 3 et 11 cycles de BEV (médiane 7) et entre 1 et 4 cycles de TMZ (médiane 2). On observe 14 récurrence centrale (58%), 6 récurrences dans le champ (25%), 3 récurrences marginales (13%) et 1 récurrence à distance (4%).

Discussion: Dans cette étude, la majorité des récurrences chez les patients atteints de glioblastome étaient centrales. En comparant nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons constaté des proportions similaires de récurrences locales (récurrences centrales et marginales) chez les patients traités selon le protocole Stupp. Malgré l'utilisation du BEV dans notre étude, qui pourrait rendre la tumeur plus agressive, nous n'avons pas observé de tendance à des récurrences à distance plus fréquentes que ce qui est rapporté dans la littérature.

Conclusion: Le pattern de récurrence observé dans cette petite cohorte de patients ne semble pas différent de celui rapporté dans la littérature pour les patients traités selon le protocole Stupp.

Abstract

Title: Preceding Bevacizumab Use in Newly Diagnosed Glioblastoma Patients prior to Concurrent Radiochemotherapy: A Retrospective Study.

Introduction: Glioblastoma is a malignant brain tumor for which the Stupp protocol is the main therapeutic approach. However, many patients cannot benefit from this treatment due to a significant tumor volume or a high OMS score. Early use of Bevacizumab (BEV) allows for both a decrease in tumor volume and clinical improvement. In this study, we evaluate the early use of the anti-angiogenic agent Bev prior to concurrent radiochemotherapy.

Materials and methods: This is a preliminary retrospective monocentric study including adult patients followed at the University Hospital of Amiens and diagnosed with newly diagnosed glioblastoma between March 2011 and July 2021. Inclusion criteria included multifocal or large tumors, as well as significant neurological deficit initially preventing concurrent radiochemotherapy. Patients underwent a treatment protocol consisting of temozolomide (TMZ) and BEV, followed by concurrent radiochemotherapy. Recurrences were analyzed by categorizing recurrence patterns into four categories based on the proportion of recurrent volume included in the initial treatment volume: central, in-field, marginal, and distant, representing more than 95%, between 80% and 95%, between 20% and 80%, and less than 20% of recurrent volume within the initial CTV, respectively.

Results: This study included 24 patients. The patients were predominantly males with supratentorial localized tumors, with a significant proportion of multifocal and bilateral lesions. None of the patients underwent surgical tumor resection. Pre-radiochemotherapy treatment included between 3 and 11 cycles of BEV (median 7) and between 1 and 4 cycles of TMZ (median 2). There were 14 central recurrences (58%), 6 in-field recurrences (25%), 3 marginal recurrences (13%), and 1 distant recurrence (4%).

Discussion: In this study, the majority of recurrences in glioblastoma patients were central. When comparing our results with those from the literature, we found similar proportions of local recurrences (central and marginal recurrences) in patients treated according to the Stupp protocol. Despite the use of BEV in our study, which could make the tumor more aggressive, we did not observe a tendency for more frequent distant recurrences than what is reported in the literature.

Conclusion: The recurrence pattern observed in this small cohort of patients does not appear to differ from that reported in the literature for patients treated according to the standard STUPP protocol.