



Administration précoce de témozolomide après chirurgie chez des patients ayant un glioblastome de mauvais pronostic : étude de faisabilité

Elly Chaskis¹, Sylvie Luce², Serge Goldman³, Niloufar Sadeghi⁴, Christian Melot⁵, Olivier De Witte¹, Daniel Devriendt⁶, Florence Lefranc¹

Disponible sur internet le :
22 juin 2018

1. Hôpital Erasme, service de neurochirurgie, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique
2. Hôpital Erasme, service d'oncologie médicale, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique
3. Hôpital Erasme, service de médecine nucléaire, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique
4. Hôpital Erasme, service de imagerie médicale, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique
5. Hôpital Erasme, service de médecine d'urgence, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique
6. Institut Jules-Bordet, service de radiothérapie, 121, boulevard de Waterloo, 1000 Bruxelles, Belgique

Correspondance :

Florence Lefranc, université Libre de Bruxelles, hôpital Erasme, service de neurochirurgie, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique.
florence.lefranc@erasme.ulb.ac.be

Mots clés

Témozolomide
Glioblastome
Traitement adjuvant
précoce
Toxicité

Résumé

Introduction > Malgré le traitement adjuvant combiné de radiochimiothérapie de type témozolomide, suivi de 6 cycles de témozolomide après la chirurgie, le pronostic des patients atteints d'un glioblastome reste sombre. Nous avons conduit une étude prospective monocentrique pour explorer la tolérance et l'efficacité potentielle d'un cycle précoce de témozolomide.

Méthode > Des patients atteints d'un glioblastome primaire (IDH1 non muté) de mauvais pronostics (âge > 50 ans, biopsie ou résection partielle ou promoteur MGMT non méthylé) ont été inclus prospectivement de juin 2014 à 2017. Ils ont tous reçu un cycle de 5 jours de témozolomide entre chirurgie et traitement combiné.

Résultats > Douze patients d'âge médian 64,5 ans (45-73) ont été inclus dans l'étude. Les doses médianes de témozolomide administrées ont été respectivement de 265 mg (225-300) pour le cycle précoce ; 130 mg (110-150) pour le traitement concomitant ; 310 mg (225-400) pour le traitement adjuvant. Les effets secondaires pendant le traitement ont été : lymphopénie grade III, neutropénie grade III, fatigue et nausées/vomissements respectivement chez 4, 1, 7 et 5 patients. Les survies sans progression et globale sont respectivement de 90 et 91,7 % à 6 mois ; 58,3 et 71,3 % à 12 mois ; 31,1 et 71,3 % à 18 mois.

Conclusion > L'administration précoce de témozolomide avant le traitement adjuvant standard pour des glioblastomes de mauvais pronostic dans notre petite série prospective présente une toxicité et une survie comparables à celles publiées dans la littérature pour la population générale des glioblastomes. Ces résultats encourageants mériteraient d'être confirmés par une étude multicentrique comparative avec le traitement standard.

Keywords

Temozolomide
Glioblastoma
Early adjuvant treatment
Toxicity

■ Summary

Early postsurgical temozolomide treatment in newly diagnosed bad prognosis glioblastoma patients: Feasibility study

Introduction > Despite the combined adjuvant treatment of radiotherapy plus chemotherapy with temozolomide (TMZ) followed by 6 cycles of temozolomide after surgery, the prognosis of patients with glioblastoma remains poor. We conducted a monocentric prospective study to explore the tolerance and potential efficacy of an early temozolomide cycle after surgery.

Method > Patients with newly diagnosed glioblastoma (unmutated IDH1) and of poor prognosis (age > 50 years, biopsy or partial resection or unmethylated MGMT promoter) were prospectively included from June 2014 to 2017. They all received a cycle of 5 days of temozolomide between surgery and the combined adjuvant treatment.

Results > Twelve patients of median age 64.5 years (45–73) were included in the study. The median doses of temozolomide administered were respectively 265 mg (225–300) for the early cycle; 130 mg (110–150) for the concomitant treatment and 310 mg (225–400) for the adjuvant one. Side effects during treatment were grade III lymphopenia, grade III neutropenia, fatigue and nausea/vomiting respectively in 4, 1, 7 and 5 patients. Progression-free survival and overall survival were respectively 90% and 91.7% at 6 months; 58.3 and 71.3% at 12 months; 31.1 and 71.3% at 18 months.

Conclusion > Early postsurgical temozolomide treatment prior to standard adjuvant therapy for poor prognosis glioblastoma patients in our small prospective series presents toxicity and survival similar to those published in the literature for the general population of glioblastoma. These encouraging results should be confirmed by a multicentric study comparing this regimen with the standard treatment.

Introduction

Les glioblastomes constituent les tumeurs primitives malignes du système nerveux central les plus fréquentes [1]. Ces tumeurs infiltrantes sont associées à un pronostic extrêmement sombre [2] avec une survie médiane des patients de 14,6 mois malgré un traitement combiné de radiochimiothérapie de type témozolomide (TMZ) suivi d'une chimiothérapie adjuvante après une résection chirurgicale la plus large possible [3,4].

L'étendue de l'exérèse chirurgicale représente le facteur pronostique le plus important et est positivement corrélée à la survie des patients [5,6]. La radiothérapie serait, selon les études récentes publiées dans la littérature, la plus efficace lorsqu'elle est administrée de 4 à 6 semaines après la chirurgie [7–11].

L'agent de chimiothérapie de choix reste actuellement le témozolomide [3,4].

La seule amélioration significative récente de la survie des patients a été obtenue dans l'essai randomisé et contrôlé *NovoTTF* lors de l'application, en plus du protocole standard, d'un champ électrique alternatif via un casque positionné sur la tête du patient [12]. Cette technique reste cependant très coûteuse et difficilement applicable en pratique clinique de routine.

Tous les patients atteints d'un glioblastome récidivent et la tumeur de certains patients évolue même rapidement après la chirurgie et ce, avant le début du traitement adjuvant combiné de radiochimiothérapie [13,14] (figure 1A).

Nous avons conduit une étude prospective monocentrique afin d'explorer la tolérance et l'efficacité potentielle d'un cycle précoce de chimiothérapie par le témozolomide après la chirurgie et avant le traitement combiné de patients atteints d'un glioblastome primaire IDH1 non muté présentant au moins 2 critères

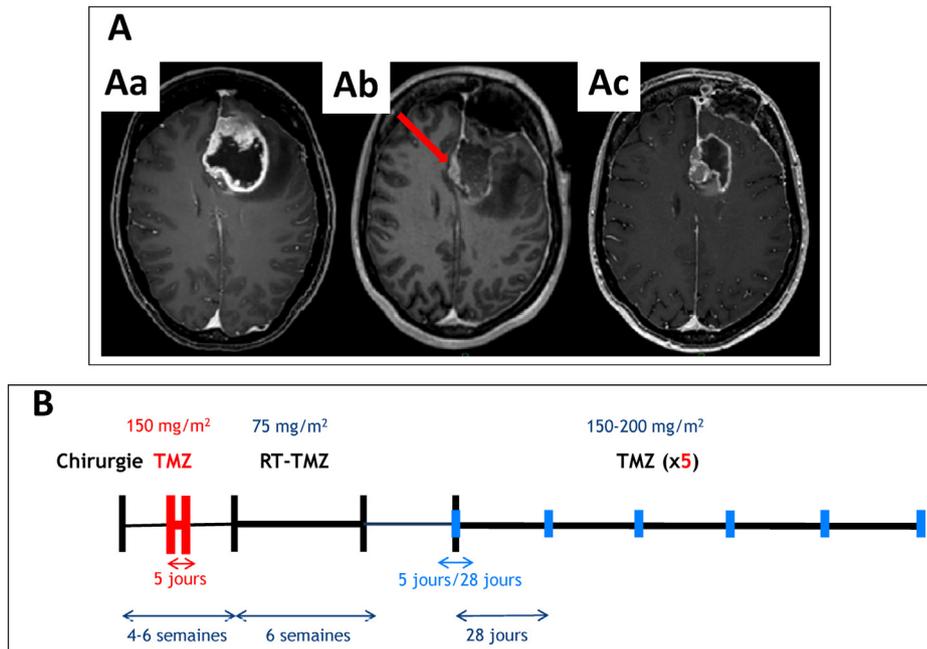


FIGURE 1

A. Suivi par imagerie par résonance magnétique avec gadolinium d'une patiente présentant un glioblastome frontal gauche

Aa. Coupe axiale pondérée T1 avec contraste préopératoire montrant la lésion hétérogène nécrotico-kystique.

Ab. Coupe axiale pondérée T1 avec contraste en postopératoire montrant une exérèse large de la lésion. Un résidu est fortement suspecté en interhémisphérique (flèche rouge).

Ac. Sur un examen réalisé un mois après la chirurgie et avant le traitement adjuvant, la coupe axiale T1 avec contraste au même niveau que l'image Ab, démontre une majoration de la lésion sous forme d'une nette augmentation de la prise de contraste.

B. Schéma de traitement des patients inclus dans l'étude.

Administration précoce d'un cycle de 5 jours de chimiothérapie du type témozolomide après chirurgie et avant le traitement combiné de radio (RT)-chimiothérapie (TMZ) suivi du traitement adjuvant de chimiothérapie (TMZ) seule (5 jours/28 jours) après un mois de repos.

de mauvais pronostic (âgé de plus de 50 ans, déficit neurologique préopératoire, infiltration cérébrale bilatérale ou du corps calleux ou ventriculaire, tumeur plurifocale, résection chirurgicale partielle ou biopsie, promoteur de l'enzyme O⁶-méthylguanine-DNA méthyltransférase (MGMT) non méthylé ou encore Ki67 de plus de 20 %). L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la faisabilité de ce cycle précoce de témozolomide en analysant les toxicités hématologique et générale présentées par les patients lors du traitement. L'objectif secondaire est d'analyser la survie sans progression et la survie globale des patients par rapport aux résultats publiés dans la littérature en 2005 et 2009 pour le traitement standard (chirurgie suivie d'un traitement combiné de radiochimiothérapie de type témozolomide et ensuite de 6 cycles adjuvants de témozolomide) et concernant une large cohorte de patients [3,4].

Matériel et méthode

Cette étude de faisabilité menée de façon prospective inclut des patients avec un glioblastome primaire (IDH1 non muté) nouvellement diagnostiqué pris en charge dans notre institution entre juin 2014 et juin 2017 pour lesquels il a été décidé en consultation oncologique multidisciplinaire de neuro-oncologie

d'administrer un cycle précoce de témozolomide en raison de critères de mauvais pronostic (au moins 2) : âge de plus de 50 ans, existence d'un déficit neurologique préopératoire, infiltration tumorale bihémisphérique ou de la paroi ventriculaire ou du corps calleux, tumeur multifocale, chirurgie de type biopsie ou résection partielle, absence de méthylation du promoteur de l'enzyme MGMT, Ki67 élevé [15,16].

Les patients ont reçu un cycle de 5 jours de chimiothérapie du type témozolomide (150 mg/m² de surface corporelle) après la chirurgie puis ont poursuivi le schéma thérapeutique classique concomitant par radiothérapie et chimiothérapie du type témozolomide (75 mg/m² de surface corporelle) puis administration des 5 cycles adjuvants de témozolomide de 5 jours (150 à 200 mg/m² de surface corporelle) (figure 1B). Les leucopénies, lymphopénies, neutropénies et thrombopénies de grades 3 et 4 selon les Common Toxicity Criteria version 2.0 du Cancer Therapy Evaluation Program et la présence de nausées/vomissements et fatigue gradée selon une échelle de I à III ont été recueillis. L'étude a reçu l'approbation du comité d'éthique de l'hôpital Erasme (référence P2016/265).

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant Statistix 9.0 (Analytical Software, Tallahassee, FL). Les variables

TABLEAU I
Critères de mauvais pronostic de notre cohorte de 12 patients

Patients	Facteurs de mauvais pronostic						
	Âge > 50 ans	Déficit neuro preop	Infiltration bilatérale (B), du corps calleux (CC) ou ventriculaire (V)	Tumeur multifocale	Résection partielle ou biopsie	MGMT non méthylé	Ki 67 > 20 %
1	Non	Hémi-parésie gauche	Oui (CC, V)	Non	Biopsie	Non méthylé	Oui
2	Oui	Hémihypoesthésie gauche	Oui (V)	Non	Large	Non méthylé	Oui
3	Oui	HTIC (céphalées et vomissements)	Non	Non	Large	Méthylé	Non
4	Non	Troubles du comportement, phasiques et du langage	Non	Non	Partielle	Méthylé	Non
5	Oui	Crises d'épilepsie	Non	Oui	Partielle	Non méthylé	Oui
6	Oui	Confusion	Non	Non	Large	Méthylé	Oui
7	Oui	Confusion et dysarthrie	Oui (B)	Oui	Partielle	Méthylé	Oui
8	Oui	Céphalées, parésie brachiale	Non	Oui	Partielle	Méthylé	Oui
9	Oui	Quadranopsie hémi-parésie et hémignégligence	Oui (V)	Non	Partielle	Non méthylé	Oui
10	Non	Troubles du comportement, confusion puis HTIC	Oui (CC)	Non	Large	Méthylé	Oui
11	Oui	Hémianopsie homonyme puis confusion, hémi-parésie et hypoesthésie faciale	Oui (CC, V)	Non	Biopsie	Méthylé	Non
12	Oui	Troubles de la marche, du comportement, de mémoire, désorientation et épilepsie	Oui (V)	Non	Partielle	Méthylé	Non

continues ont été testées pour la normalité en utilisant le Shapiro-Wilk test. Quand la distribution des variables n'était pas gaussienne, la médiane et les écarts interquartiles ont été utilisés. Quand la distribution était gaussienne, la moyenne et l'écart-type ont été utilisés. Les variables discrètes ont été comparées en utilisant le test du Chi² et sont présentées en pourcentage. Pour comparer nos résultats de survie avec les résultats d'autres études, l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de notre survie à 6, 12 et 18 mois a été utilisé, le niveau de $p < 0,05$ étant considéré comme significatif.

Résultats

Données démographiques

Dix-sept patients ont bénéficié d'un cycle précoce de chimiothérapie du type témozolomide préconisé en consultation oncologique multidisciplinaire de neuro-oncologie. Cinq patients ont été exclus de l'étude : un a été réopéré dans un autre hôpital, un a poursuivi son traitement adjuvant dans un autre hôpital, un autre dans un autre pays, un patient a décidé d'arrêter son traitement à la 3^e cure de chimiothérapie témozolomide adjuvant alors qu'il ne présentait ni progression tumorale ni effet

secondaire et que les médecins préconisaient la poursuite du traitement, enfin un patient présentant un glioblastome IDH1 muté a également été exclu de l'étude.

Douze patients, 6 femmes et 6 hommes, avec un âge médian de 64,5 ans (extrêmes : 45-73 ans), ont donc été inclus dans cette étude. Neuf patients ont plus de 50 ans dont un ayant plus de 70 ans. En ce qui concerne la localisation de la tumeur : 3 patients présentent une tumeur infiltrant le corps calleux, 5 patients une tumeur infiltrant le système ventriculaire, 1 patient une tumeur infiltrant les 2 hémisphères et 3 patients présentent une tumeur multifocale. Deux patients ont bénéficié d'une biopsie, 6 d'une résection partielle, 4 d'une chirurgie plus large mais incomplète. Après analyse anatomopathologique, 4 glioblastomes avaient un promoteur MGMT non méthylé et 8 un Ki67 > 20 %. Les critères de mauvais pronostic de ces 12 patients sont repris à la [tableau I](#). Les patients présentent au moins 2 critères sur 7 et maximum 6 sur 7 de mauvais pronostic ([tableau I](#)). Un patient a nécessité 2 reprises chirurgicales, l'une pour un hématome du foyer opératoire, l'autre pour un hygrome à respectivement 4 et 8 jours de la résection tumorale. Le temps médian de suivi des patients de l'étude a été de 16 mois (extrêmes : 5-25).

Le cycle précoce de chimiothérapie du type témozolomide a été administré à une dose médiane de 265 mg/jour (extrêmes : 225–300) pendant 5 jours. Les délais médians ont été de 11,5 jours (extrêmes : 6–24) entre la chirurgie et le 1^{er} jour du cycle précoce et de 11,5 jours (extrêmes : 5–25) entre le 5^e jour du cycle précoce et l'initiation du traitement combiné de radiochimiothérapie. Les doses de témozolomide et de radiothérapie sont restées stables au cours du traitement combiné, avec une dose médiane de radiothérapie de 60 Gy (extrêmes : 40–62) en 30 fractions (extrêmes : 15–31). La dose médiane de témozolomide durant le traitement combiné a été de 130 mg/jour (extrêmes : 110–150). Le témozolomide adjuvant seul a été administré à la dose médiane de 310 mg (extrêmes : 225–400). Le témozolomide a été administré pendant une médiane de 6 cycles (extrêmes : 2–12). Huit patients ont reçu les 6 cycles prévus de témozolomide (y compris le cycle précoce) ; parmi eux, 3 patients ont ensuite poursuivi le traitement par témozolomide pour un total de 7, 7 et 12 cycles. Quatre patients ont reçu moins de 6 cycles de chimiothérapie témozolomide : un patient a présenté une tumeur évolutive après le 5^e cycle motivant un changement de type de chimiothérapie, un patient a arrêté son traitement après le 5^e cycle et a été admis en soins palliatifs pour altération de l'état général sans progression radiologique, un patient est décédé suite à des hématomes sous-duraux bilatéraux alors qu'il était en déplacement en Tunisie et qu'il était sans progression après 2 cycles, un patient est toujours en cours de traitement sans progression après 2 cycles.

Toxicités hématologique et générale

Durant le cycle précoce de chimiothérapie du type témozolomide, un épisode de lymphopénie de grade 3 a été rapporté chez un patient. Pendant le traitement combiné de radiochimiothérapie, 2 patients ont présenté un épisode de lymphopénie grade 3. La chimiothérapie témozolomide a été arrêtée 4 jours avant la fin de la radiothérapie chez un patient pour chute relative du taux de plaquettes de 405 giga/L en début de traitement à 123 000 giga/L. Pendant la chimiothérapie adjuvante seule, un patient a présenté une lymphopénie grade 3 au second cycle, un autre patient une lymphopénie de grade 3 aux troisième et quatrième cycles et un patient a présenté un épisode de neutropénie de grade 3 au quatrième cycle.

Pendant le cycle précoce de témozolomide, 2 patients ont rapporté de la fatigue, l'un de grade 1 et l'autre de grade 2. Pendant le traitement combiné, 4 patients ont rapporté de la fatigue grade 1 et 4 patients des nausées/vomissements, 2 de grade 1 et 2 de grade 3. Le témozolomide a été retardé de 2 jours chez un patient pour vomissements à l'initiation du traitement et a été arrêté pendant 7 jours chez un autre patient pour surdosage par ce dernier (prise de la dose double pendant 5 jours) puis repris jusqu'à la fin de la radiothérapie. Pendant le témozolomide adjuvant seul, 5 patients ont présenté de la fatigue, 2 patients avec un épisode de grade 1, un patient avec

un épisode de grade 3, un patient avec 2 épisodes de grade 2 et 3 et un patient avec 4 épisodes de grade 3. Deux patients ont rapporté des nausées/vomissements, un patient avec 2 épisodes de grade 1 et un patient avec un épisode de grade 3 après le second cycle de témozolomide retardant l'administration du cycle suivant.

Survie sans progression et survie globale

La survie sans progression des patients est de 90 % à 6 mois (IC à 95 %, 71,4–98,6), 58,3 % à 12 mois (IC à 95 %, 26,7–89,9) et 31,1 % à 18 mois (IC à 95 %, 0–64). Six patients ont progressé après une médiane de 9,5 mois (extrêmes : 6–16) après la chirurgie. Cinq patients sont suivis sans progression et un patient est en cours de traitement. La survie globale des patients est de 91,7 % à 6 mois (IC 95 %, 76,1–100), 71,3 % à 12 mois (IC 95 %, 43,7–98,9) et 71,3 % à 18 mois (IC 95 %, 43,7–98,9). Quatre patients sont décédés après une survie globale médiane de 11 mois (extrêmes : 5–25) et une survie sans progression médiane de 7,5 mois (extrêmes : 5–11). Un de ces patients est décédé 5 mois après la chirurgie, suite à des hématomes sous-duraux bilatéraux alors qu'il était stable cliniquement et radiologiquement. Les survies sans progression et survies globales sont présentées au [tableau II](#). La survie globale et la survie sans progression des patients à 6, 12 et 18 mois sont comparables ($p > 0,05$), voire supérieures ($p < 0,05$) pour la survie sans progression à 6 mois et la survie globale à 18 mois, à celles publiées dans la littérature pour le traitement standard d'une large cohorte de patients tous pronostics confondus [3].

Discussion

Les glioblastomes sont associés à un pronostic sombre (puisque incurables) à cause principalement de leur faculté d'infiltrer le parenchyme cérébral à distance et donc rendre une résection chirurgicale réellement complète impossible. Ces cellules tumorales astrocytaires migrantes sont résistantes au processus d'apoptose [2]. Les glioblastomes peuvent progresser rapidement sur le plan clinique et radiologique, parfois même au cours de l'intervalle entre la chirurgie et l'initiation du traitement adjuvant. Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie a déjà fait l'objet de plusieurs études et il semble que le délai optimal soit compris entre 4 et 6 semaines postopératoires [7–9]. Nous avons conduit une étude prospective monocentrique de faisabilité afin d'explorer la tolérance et l'efficacité potentielle d'un cycle précoce de chimiothérapie par le témozolomide après la chirurgie et avant le traitement combiné radiochimiothérapie de patients atteints d'un glioblastome primaire présentant des critères de mauvais pronostic. La motivation de l'administration d'un cycle précoce de chimiothérapie résidait dans le fait que, dans cette population de patients porteurs d'un glioblastome de mauvais pronostic, nous souhaitions ne pas retarder le traitement adjuvant.

TABLEAU II
Survies sans progression et globale

Mois	Survie sans progression Nombre de patients en vie		Survie globale Nombre de patients en vie	
	Notre étude	Étude Stupp et al.	Notre étude	Étude Stupp et al.
0	12	287	12	287
6	9	154	10	246
12	5	77	7	174
18	2	51	5	109
24	0	24	1	57

Nous avons observé dans notre étude des effets secondaires hématologiques et généraux de même ordre de grandeur ($p > 0,05$) aux données publiées dans la littérature pour le traitement standard des glioblastomes [3,17] et aucune toxicité de grade 4 n'a été observée. Ce cycle précoce de chimiothérapie a donc été modérément toxique et globalement bien toléré. La survie globale et la survie sans progression des patients à 6, 12 et 18 mois sont comparables ($p > 0,05$), voire supérieures ($p < 0,05$) pour la survie sans progression à 6 mois et la survie globale à 18 mois, à celles publiées dans la littérature pour le traitement standard d'une large cohorte de patients tous pronostics confondus [3]. Nos résultats sont donc encourageants puisqu'ils concernent uniquement des glioblastomes présentant des critères de mauvais pronostic.

À notre connaissance, l'administration précoce de témozolomide avant le traitement combiné standard n'a été évaluée que dans 2 études. En 2015, Mao et al. rapportent dans un essai randomisé et contrôlé multicentrique des résultats significatifs en termes de survie globale lors de l'administration d'une cure précoce de témozolomide à la dose de 75 mg/m² de surface corporelle durant 14 jours, 14 jours après chirurgie, chez 52 patients de 20 à 69 ans porteurs d'un glioblastome réséqué à $\geq 70\%$ et ayant une espérance de vie d'au moins 9 mois [18]. La survie globale de ces patients atteint 17,6 mois contre 13,2 mois pour le groupe témoin de 47 patients ($p = 0,021$), avec une bonne tolérance de la cure précoce [18]. En mars 2017, Schenouda et al. ont étudié l'administration de témozolomide à la dose de 75 mg/m² de surface corporelle pendant 2 semaines, 2 à 3 semaines après chirurgie, chez 50 patients porteurs d'un glioblastome âgés de 31 à 79 ans [19]. Dans cette étude non contrôlée, les patients bénéficiaient de cette cure précoce 2 à 3 semaines après la chirurgie (biopsie chez 4 patients, résection partielle chez 21 patients et résection totale chez 25 patients) puis poursuivaient le traitement adjuvant standard. Leur survie sans progression médiane était de 13,7 mois et leur survie globale médiane de 22,3 mois [19]. Ces études

confirment l'hypothèse que l'administration précoce de témozolomide est modérément toxique et pourrait être bénéfique pour la survie. La bonne tolérance du témozolomide précoce est appuyée par une autre étude : Barbagallo et al. ont comparé rétrospectivement en 2014 l'administration de témozolomide adjuvant pendant 6 cycles maximum (chez 18 patients) ou de façon prolongée (chez 19 patients) [20]. Les patients des deux groupes ont tous reçu une cure de 5 jours de témozolomide à partir du 2^e ou 3^e jours postopératoires. L'impact de ce cycle n'était pas analysé dans cette étude, mais les auteurs n'ont pas rapporté de toxicité liée à ce cycle précoce [20]. Notre étude rapporte donc des résultats similaires.

Les données concernant l'utilité potentielle de poursuivre le traitement adjuvant de témozolomide plus de 6 cycles sont discordantes. Une étude française bicentrique et rétrospective publiée en 2013 portant sur 58 patients semble montrer que la prolongation de l'administration de témozolomide plus de 6 cycles augmente les survies sans progression et globale sans majorer la toxicité [21].

Par contre, lors d'une analyse groupée de 4 essais cliniques randomisés concernant des glioblastomes, il n'a pas été montré que prolonger l'administration de témozolomide au-delà de 6 cycles augmente la survie globale de 624 patients, 333 patients ayant reçu 6 cycles de témozolomide adjuvant et 291 jusqu'à la progression ou plus de douze cycles [22].

Notre étude présente des limitations importantes. Le recul est encore insuffisant pour permettre l'évaluation adéquate des survies sans progression et survies globales médianes, la plupart des patients sont toujours en vie et un patient est encore en cours de traitement. Le statut MGMT est méthylé pour 8 de nos 12 patients (66 %, *tableau I*) et donc surreprésenté notamment par rapport à la population de l'essai de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC [3,4], ce qui peut contribuer à expliquer les résultats favorables de notre série. Notre étude n'est ni randomisée ni contrôlée (comparaison historique) et elle ne comporte qu'une petite cohorte de

patients. Des études complémentaires multicentriques et randomisées portant sur un plus grand nombre de patients sont donc nécessaires pour confirmer les résultats observés.

Conclusion

En conclusion, l'administration précoce de chimiothérapie du type témozolomide après la chirurgie et avant le traitement combiné radiochimiothérapie et adjuvant de chimiothérapie dans notre petite cohorte de patients présentant un glioblastome avec des critères de mauvais pronostic est associée à une toxicité et une survie comparables à celles de la large cohorte

historique publiée dans la littérature pour le traitement standard de la population globale des patients ayant un glioblastome. Nos résultats, encourageants pour des patients de mauvais pronostic, mériteraient d'être confirmés par une étude multicentrique prospective randomisée et contrôlée sur un plus grand nombre de patients appartenant à la population globale des glioblastomes.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015;17(Suppl. 4): iv1-62.
- [2] Lefranc F, Brotchi J, Kiss R. Possible future issues in the treatment of glioblastomas: special emphasis on cell migration and the resistance of migrating glioblastoma cells to apoptosis. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2411-22.
- [3] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
- [4] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):459-66.
- [5] Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection and survival. *J Neurosurg* 2001;95(2):190-8.
- [6] Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(11):1460-9.
- [7] Wang TJC, Jani A, Estrada JP, Ung TH, Chow DS, Soun JE, et al. Timing of adjuvant radiotherapy in glioblastoma patients: a single-institution experience with more than 400 patients. *Neurosurgery* 2016;78(5):676-82.
- [8] Han SJ, Rutledge WC, Molinaro AM, Chang SM, Clarke JL, Prados MD, et al. The effect of timing of concurrent chemoradiation in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neurosurgery* 2015;77(2):248-53 [Discussion 253].
- [9] Sun MZ, Oh T, Ivan ME, Clark AJ, Safaee M, Sayegh ET, et al. Survival impact of time to initiation of chemoradiotherapy after resection of newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg* 2015;122(5):1144-50.
- [10] Louvel G, Metellus P, Noel G, Peeters S, Guyotat J, Duntze J, et al. Delaying standard combined chemoradiotherapy after surgical resection does not impact survival in newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2016;118(1):9-15.
- [11] Adeberg S, Bostel T, Harrabi S, Bernhardt D, Welzel T, Wick W, et al. Impact of delays in initiating postoperative chemoradiation while determining the MGMT promoter-methylation statuses of patients with primary glioblastoma. *BMC Cancer* 2015;15:558.
- [12] Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(23):2535-43.
- [13] Pirzkall A, McGue C, Saraswathy S, Cha S, Liu R, Vandenberg S, et al. Tumor regrowth between surgery and initiation of adjuvant therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2009;11(6):842-52.
- [14] Majós C, Cos M, Castañer S, Pons A, Gil M, Fernández-Coello A, et al. Preradiotherapy MR imaging: a prospective pilot study of the usefulness of performing an MR Examination shortly before radiation therapy in patients with glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(12):2224-30.
- [15] Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 2691-22981/CE.3. *Lancet Oncol* 2008;9(1):29-38.
- [16] Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldironi D, et al. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro Oncol* 2008;10(1):79-87.
- [17] Stupp R, Dietrich P-Y, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1375-82.
- [18] Mao Y, Yao Y, Zhang L-W, Lu Y-C, Chen Z-P, Zhang J-M, et al. Does early postsurgical temozolomide plus concomitant radiochemotherapy regimen have any benefit in newly-diagnosed glioblastoma patients? A multi-center, randomized, parallel, open-label, phase ii clinical trial. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(20):2751-8.
- [19] Shenouda G, Souhami L, Petrecca K, Owen S, Panet-Raymond V, Guiot M-C, et al. A phase 2 trial of neoadjuvant temozolomide followed by hypofractionated accelerated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(3):487-94.
- [20] Barbagallo GMV, Paratore S, Caltabiano R, Palmucci S, Parra HS, Privitera G, et al. Long-term therapy with temozolomide is a feasible option for newly diagnosed glioblastoma: a single-institution experience with as many as 101 temozolomide cycles. *Neurosurg Focus* 2014;37(6):E4.
- [21] Darlix A, Baumann C, Lorgis V, Ghiringhelli F, Blonski M, Chauffert B, et al. Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma. *Anticancer Res* 2013;33(8):3467-74.
- [22] Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro Oncol* 2017;19(8):1119-26.