



**Chimiothérapie néoadjuvante dans les gliomes diffus de
bas grade. Impact sur le statut neurocognitif et la
qualité de vie. Evaluation morphologique et moléculaire.
A propos d'une série de 20 patients**

Marie Blonski

► **To cite this version:**

Marie Blonski. Chimiothérapie néoadjuvante dans les gliomes diffus de bas grade. Impact sur le statut neurocognitif et la qualité de vie. Evaluation morphologique et moléculaire. A propos d'une série de 20 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01732848

HAL Id: hal-01732848

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732848>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

Par
Marie BLONSKI

Le 21 Septembre 2011

CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE DANS LES GLIOMES DIFFUS DE BAS GRADE.

IMPACT SUR LE STATUT NEUROCOGNITIF ET LA QUALITÉ DE VIE.
ÉVALUATION MORPHOLOGIQUE ET MOLÉCULAIRE.

À PROPOS D'UNE SÉRIE DE 20 PATIENTS.

Examineurs de la thèse :

M. H. VESPIGNANI	Professeur	Président
M. B. CHAUFFERT	Professeur	Juge
M. H. DUFFAU	Professeur	Juge
M. L. TAILLANDIER	Professeur	Directeur de thèse
M. P. BEAUCHESNE	Docteur en Médecine	Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :
- 1^{er} Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »
- 2^{ème} Cycle :
- 3^{ème} Cycle :
- « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »
- « DES Spécialité Médecine Générale »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- Développement Professionnel Continu :

Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ

Professeur Bernard FOLIGUET

M. Christophe NÉMOS

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur Francis RAPHAËL

M. Walter BLONDEL

Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur Didier MAINARD

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Patrick BOISSEL
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD – Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ – Michel STRICKER
Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHE
Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**
(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick
ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRÉSSNOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie ; oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZEJN

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)
Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

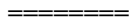
Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

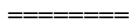
Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST



PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY
Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone GILGENKRANTZ
Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET



DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
SCHIEBLER (1989)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
(R.F.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
PAPADOPOULOS (1996)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
(1996)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
(1997)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
et de Perfectionnement
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
(2005)
Université de Montréal (Canada)
(USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H.
Institut d'Anatomie de Würzburg
Professeur Maria DELIVORIA-
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for
Professeur Ralph GRÄSBECK
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG
Centre Universitaire de Formation
des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville. (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON
Institute of Technology, Atlanta

À notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur de Neurologie

Chevalier de l'ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Nous sommes sensibles à la confiance et au soutien que vous nous avez manifestés tout au long de notre formation.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Professeur d'Oncologie médicale

Nous vous remercions très sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail.

Grâce à votre collaboration, nous avons pu tissés des liens au sein du groupe Nord-Est, nous y sommes très sensibles.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Hugues DUFFAU

Professeur de Neurochirurgie

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre soutien, vos conseils et votre accueil bienveillant.

Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir apporter votre avis d'expert sur ce travail.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre estime.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Luc TAILLANDIER

Professeur de Neurologie

Nous vous remercions sincèrement pour toute la confiance que vous nous témoignez.

Votre passion, votre humanité et votre simplicité ont su nous conforter dans nos choix professionnels.

Nous vous remercions pour votre enseignement et votre enthousiasme débordant.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance, de notre sincère respect et de notre estime.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Patrick BEAUCHESNE

Praticien Hospitalier de Neurochirurgie

Nous vous remercions sincèrement pour votre confiance et votre disponibilité.

Nous sommes très sensibles à votre soutien et votre sollicitude.

Nous apprécions votre pragmatisme et vos conseils avisés.

Veillez trouver par ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre sincère affection.

À Monsieur le Professeur Antoine Carpentier

Nous vous remercions de nous avoir offert l'opportunité de nous accueillir dans votre service.

À Johan

Qui a amplement participé à l'élaboration de ce travail, qui m'a fait bénéficier de ses précieux conseils. MERCI pour ton aide généreuse et ta disponibilité.

À Marcus

Pour son soutien et pour sa clairvoyance. MERCI

À Jean-Christophe

Pour ses conseils avisés, son sens clinique et son acrimonie !

À l'Unique Dame GARAT

Pour son perpétuel soutien, son amitié et tout et tout....

Attends-moi, j'arrive... À l'impossible nul n'est tenu !

À toute l'équipe de la neurologie 4B

Pour leur accueil chaleureux, leur soutien. Merci de m'avoir supportée.

À toutes les équipes infirmières (Spinalienne, Braboisienne, Parisienne)

Merci pour leur accueil chaleureux, jamais déçu, leur convivialité et leur bonne humeur

À Amélie

Merci de m'avoir permis de réaliser ce travail... En te souhaitant le meilleur.

À mes co-internes (ex, actuels, futurs ex)

Hubschette, Razvan, Mathilde, Pierrot, Romain, François, Caro, Ema, Larissa, JB, Axelle, Amélie, Gioia, Loic, Floriane, Giulia, German, Véronica, Jaime, Alberto....

Ce fut un plaisir de travailler avec vous. MERCI

À tous les médecins qui ont contribué à ma formation

À Stéphane Ruck

À Caroline, tu as toute mon admiration

À Laetitia, merci pour ta gentillesse (un rayon de soleil dans un ciel obscur, très obscur)

À Razvan, MERCI

À Prof H.

Pour son intelligence... artificielle, et ses aptitudes statistiques !

À Sylvie

Pour sa bonne humeur, son accueil chaleureux. J'attends avec impatience le 1^{er} janvier 2012

À Igor

Pour sa sympathie, sa passion, sa pédagogie. MERCI MERCI pour tout ce que tu m'as appris.

À JB

Le roi de la tuyauterie, le début d'une collaboration !

À Ema, Larissa

Un peu d'exotisme oriental ! Vous nous manquez.

À ma moitié

Qui m'a toujours soutenue et encouragée, me supporte (encore) ! Toujours prêt !

Au futur...

À mes parents

Qui me supportent (dans toute sa signification), et le modèle réduit arrive... BON COURAGE !

À mes frères et pièces rapportées...

À mes nièces et fillotes, neveux

À mes beaux parents, à Frédé, à Karine et Erwan

À Bruny

Carpe Diem ! À nos virées montpelliéraines

À la Blonde

Amie fidèle, confidente avant tout, toujours dans les bons plans, merci pour les conseils avisés

À Laure

Merci pour ton accueil et tes bons plans

Aux Blonds

De tous les défis, Mont-Blanc, GR 20.... Et d'autres à venir j'espère !

À Adeline et Faouzi

À mes compagnons de fac, années inoubliables, promo unique

À la Gualépoupe, Roumanie, Benodet, Pornic, Crozon, Lavandou, la Réunion....

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACNU Nimustine

ADC Coefficient Apparent de Diffusion

ADN Acide DésoxyriboNucléique

CCNU Lomustine

Cho Choline

Cr Créatine

DTI Diffusion Tensor Imaging

DTM Diamètre Tumoral Moyen

EORTC European Organization for Research and Treatment of Cancer

FDA Food and Drug Administration

¹⁸FDG ¹⁸ Fluoro-DéoxyGlucose

FISH Fluorescent In-Situ Hybridization

GBM Glioblastome Multiforme

GDBG Gliome Diffus de Bas Grade

IDH Isocitrate Déhydrogénase

IK Indice de Karnofsky

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

LOH Loss Of Heterozygosity

MDR-1 MultiDrug Resistance

MGMT O⁶-MéthylGuanine-DNA MéthylTranférase

NAA N-AcétylAspartate

NADPH Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphatase

PFS Progression Free Survival

PCV Procarbazine, CCNU, Vincristine

QDV Qualité De Vie

RPA Recursive Partitioning Analysis

RT Radiothérapie

RTCT Radiothérapie Chimiothérapie concomitante

RTOG Radiation Therapy Oncology Group

SED Stimulation Electrique Directe

SRM Spectroscopie par Résonance Magnétique

TEP Tomographie par Emission de Positons

TMZ Témzolomide

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE 1	19
Données actuelles	19
1. INTRODUCTION	19
2. ÉPIDÉMIOLOGIE	20
3. HISTOIRE NATURELLE	21
4. DIAGNOSTIC	23
5. FACTEURS PRONOSTIQUES	23
6. CARACTÉRISTIQUES MORPHOLOGIQUES	24
6.1. IRM	24
6.2. IRMf ET IMAGERIE DE TENSEUR DE DIFFUSION	25
6.3. IRM DE PERFUSION ET DE PERMÉABILITÉ	26
6.4. SPECTROIRM (SRM)	27
6.5. TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS TEP	29
6.6. CINÉTIQUE	29
7. DONNÉES MOLÉCULAIRES	30
7.1. CODÉLÉTION 1p19q	30
7.2. MUTATION TP 53	32
7.3. O ⁶ -MéthylGuanine-DNA MéthylTransférase MGMT	33
7.4. ISOCITRATE DÉHYDROGENASE : IDH 1, IDH 2	34
8. POSSIBILITÉS THÉRAPEUTIQUES	37
8.1. CHIRURGIE	37
8.2. RADIOTHÉRAPIE	41
8.3. CHIMIOTHÉRAPIE	43
8.4. ÉTUDES EN COURS	46
9. TROUBLES COGNITIFS DANS LES GDBG	47
9.1. GÉNÉRALITÉS	47
9.2. FACTEURS ÉTIOLOGIQUES POTENTIELS	48
9.3. TRAITEMENT DES TROUBLES COGNITIFS	50
10. QUALITÉ DE VIE	51
11. ÉPILEPSIE	53
12. NOTION DE PLASTICITÉ CÉRÉBRALE	55
12.1. OBSERVATIONS PRÉ-OPÉRATOIRES	56
12.2. OBSERVATIONS PER-OPÉRATOIRES	56
12.3. OBSERVATIONS POST-OPÉRATOIRES	57
12.4. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES	58
12.5. IMPLICATIONS	58
13. CONCLUSION	61

CHAPITRE 2	62
Combination of Neoadjuvant Chemotherapy followed by Surgical Resection as a New Strategy for WHO Grade II Gliomas. A Study of Cognitive Status and Quality of Life	62
1. OBJECTIFS _____	62
2. PATIENTS ET MÉTHODES _____	62
3. RÉSULTATS _____	63
4. PERSPECTIVES _____	64
 CHAPITRE 3	 80
Successful Neoadjuvant Chemotherapy in World Health Organization Grade II Gliomas.	80
1. OBJECTIFS _____	80
2. PATIENTS ET MÉTHODES _____	80
3. RÉSULTATS _____	81
4. PERSPECTIVES _____	82
 BIBLIOGRAPHIE	 103

CHAPITRE 1

Données actuelles

1. INTRODUCTION

Les gliomes diffus de bas grade GDBG ou de grade II OMS (Organisation Mondiale de la Santé) nommés plus communément « Bas grades » sont des tumeurs cérébrales rares, d'origine gliale et de nature infiltrante. Leur prise en charge demeure actuellement non standardisée.

Ils évoluent classiquement en deux phases : la première quasi silencieuse correspondant à une lente croissance et la seconde, rapide, en rapport avec une transformation anaplasique (gliome de haut grade).

Ces tumeurs concernent essentiellement des patients jeunes (âge médian 35 - 40ans) et affectent leur qualité de vie.

A la traditionnelle attitude attentiste, dite « wait and see » fait suite une prise en charge plus active où la chirurgie tient une place primordiale. Celle-ci a clairement démontré son impact sur le cours évolutif, notamment sur la survie.

La chimiothérapie quant à elle, tend à avoir une place de plus en plus précoce notamment lors d'une évolutivité clinique et/ou radiologique significative. Elle constitue une option thérapeutique intéressante compte tenu de sa bonne tolérance et de son effet positif sur le statut épileptique.

Enfin la radiothérapie a le même impact qu'elle soit délivrée précocement ou tardivement. Elle est souvent réservée en cas de progression après chirurgie et chimiothérapie afin de retarder sa potentielle neurotoxicité.

L'objectif général des thérapeutiques vise, à ce jour, à différer la transformation anaplasique (qui demeure quasi inéluctable) tout en préservant voire améliorant la qualité de vie de ces patients.

Ainsi ce travail s'est-il intéressé à la chimiothérapie dans les GDBG, et plus particulièrement à la chimiothérapie en situation néoadjuvante. Peu d'études dans la littérature ont évalué cette stratégie innovante¹⁻³.

Dans un premier chapitre seront détaillées les connaissances actuelles concernant les GDBG. Dans un second chapitre sera présenté un premier travail concernant un effectif de 10 patients visant à évaluer la faisabilité et la tolérance de la chimiothérapie néoadjuvante.

Enfin, un second travail focalisé sur les données moléculaires et morphologiques d'une série de 20 patients constituera la trame du troisième chapitre.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE

Les données épidémiologiques relatives aux tumeurs cérébrales demeurent rares. L'hétérogénéité de ces tumeurs, la diversité des classifications neuropathologiques (OMS 2007, Sainte-Anne), la difficulté d'homogénéisation des diagnostics neuropathologiques, l'existence de cas non histologiques... sont autant d'obstacles à un recueil exhaustif.

Une première étude basée sur le registre girondin a recensé les cas de tumeurs primitives du Système Nerveux Central (cas histologique et non histologique) entre mai 1999 et avril 2001 et a évalué l'incidence chez les adultes à 14,7/100 000 chez les hommes et 16,2/100 000 chez les femmes. 45 % de ces tumeurs étaient des gliomes. L'incidence concernant les astrocytomes, oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade II était de 1 pour 100 000 habitants par an, avec un sex ratio de 1,1. L'incidence des tumeurs gliales augmentaient avec l'âge, notamment au-delà de 60 ans (2 pics d'incidence 35 ans – 60ans concernant les GDBG)⁴.

Il semblerait également que le taux d'incidence s'accroisse dans les pays industrialisés. Cependant, il faut tenir compte de meilleures techniques diagnostiques et d'un meilleur accès aux soins.

Néanmoins, un registre national des tumeurs primitives du système nerveux central s'organise - le Recensement National des Tumeurs Primitives du Système Nerveux Central et de ses enveloppes^{5,6}. Un travail préliminaire rapportait entre 2000 - 2001 une incidence globale des tumeurs du système nerveux central à 15,8/100 000 habitants /an dont 49,6% de gliomes. Ces derniers étaient plus fréquents chez les hommes 56,8%. 1,6% étaient des astrocytomes de grade II OMS (fibrillaire 1,2%, gemistocytaire 0,4%), 9,4% des oligodendrogliomes, 3,4% des oligoastrocytomes. La prépondérance des oligodendrogliomes peut s'expliquer par l'influence de la classification Sainte-Anne auprès des neuropathologues.

Après un recueil prospectif de 5 ans (entre 2004 et 2008)⁶, 25756 cas de tumeurs cérébrales primitives ont été colligés : 48,9% de ces tumeurs étaient des gliomes, avec un sex ratio de 1,36 (prépondérance masculine). 1,8% de ces gliomes était des astrocytomes diffus (fibrillaire, gemistocytaire, protoplasmique), 10,1% des oligodendrogliomes, 3,3% des oligoastrocytomes de grade II, soit une incidence respective de 0,13/100 000 habitants /an, 0,74/100 000 habitants /an et 0,27/100 000 habitants /an. L'âge médian au diagnostic était compris entre 38 ans et 47 ans concernant les GDBG.

Des travaux évaluant la distribution géographique des gliomes sur le territoire français sont en cours. Il semblerait en effet exister des disparités régionales en terme d'incidence, soulevant le problème de facteurs environnementaux d'exposition.

Actuellement, les principaux facteurs de risque reconnus sont génétiques (Neurofibromatose I – II, syndrome de Li Fraumeni, syndrome de Turcot) et l'exposition aux radiations ionisantes. D'autres facteurs semblent entrer en jeu : facteurs environnementaux, professionnels, individuels.

En conclusion, on estime à 750 les nouveaux cas de GDBG par an en France soit 15 nouveaux cas /an /centre.

3. HISTOIRE NATURELLE

L'origine des GDBG demeure inconnue ; il semblerait cependant que la tumeur se développe au cours de l'adolescence ou chez l'adulte jeune compte tenu de l'âge médian au diagnostic (35 ans) et de leur croissance continue et linéaire.

Ainsi le cas d'un jeune patient a-t-il été rapporté et concorde avec cette hypothèse⁷. Le diagnostic de GDBG a été porté à l'âge de 31ans en 2009 de façon fortuite (dans le cadre du suivi d'une malformation d'Arnold Chiari découverte en 1995). Après évaluation de la vitesse de croissance tumorale et extrapolation, il semblerait que le gliome soit apparu en 2002 (soit à 22 ans). Une IRM cérébrale réalisée en 1997 confirme cette hypothèse puisque celle-ci ne présentait pas d'anomalie.

L'histoire naturelle des GDBG se caractérise alors par 3 phases évolutives :

- un **première phase** asymptomatique, silencieuse caractérisée par une vitesse de croissance tumorale constante, linéaire (moyenne de 3,5 mm par an). Cette phase découle de l'étude de cas incidents de GDBG (3,8%, découverte fortuite)⁸, soulevant la question de la « naissance » de ces gliomes, ces cas pouvant correspondre à un stade préliminaire de l'histoire naturelle. Il semble exister une discrète prépondérance féminine de ces cas, avec un âge médian inférieur aux cas symptomatiques (35,5 ans) et un volume au diagnostic inférieur permettant une exérèse chirurgicale de qualité.

- une **deuxième phase** pauci-symptomatique d'évolution lentement progressive, infiltrante, avec une croissance radiologique continue et augmentation du diamètre tumoral moyen de 4 mm par an⁹. Un taux de croissance supérieur à 8 mm par an est associé à un pronostic défavorable, augurant une transformation anaplasique précoce. Puis, les GDBG progressent par invasion progressive des voies principales de la substance blanche^{10,11} au sein de l'hémisphère lésé ou controlatéral via le corps calleux ou les commissures.

- une **troisième phase** d'évolution rapide, correspondant à une transformation anaplasique (médiane de transformation de 7-8 ans, avec une médiane de survie de 10-12 ans).

Ainsi l'évolution initiale est-elle pauci symptomatique ; en effet la lente progression tumorale permet le développement de circuits neuronaux collatéraux (concept de plasticité), donc une adaptation fonctionnelle.

Secondairement, la vitesse d'évolution s'accélère et supprime les capacités d'adaptation, il en résulte l'atteinte de zones éloquentes. Cependant, d'autres mécanismes peuvent intervenir dans l'atteinte de ces zones :

- le premier sus-cité : vitesse de croissance tumorale supérieure aux aptitudes de plasticité neuronale
- le second : augmentation de l'effet de masse sur les zones fonctionnelles avoisinant la tumeur
- le troisième : destruction directe des réseaux fonctionnels par infiltration tumorale.

Des modèles mathématiques de la croissance tumorale des GDBG ont été proposés, l'objectif étant de prédire leur développement, d'optimiser les stratégies thérapeutiques et de quantifier leurs effets¹².

D'autres facteurs semblent influencer l'histoire naturelle de ces gliomes, notamment des facteurs hormonaux: 8 cas de patientes enceintes ont été rapportés initialement dont 6 avec un impact négatif de la grossesse (accélération de la croissance tumorale au cours de la grossesse)¹³. Puis, la série s'est étendue à 11 patientes pour 12 grossesses rapportées¹⁴ confirmant l'augmentation du diamètre tumoral moyen pendant la grossesse et aggravation du statut épileptique (40%). Un traitement oncologique a été débuté chez 25% des patientes après l'accouchement. En général, en post-partum, la vitesse de croissance recouvre le niveau pré-grossesse.

4. DIAGNOSTIC

Les localisations préférentielles des GDBG ont été étudiées comparativement aux localisations des GBM¹⁵ : les premiers touchent ainsi plutôt les aires fonctionnelles « secondaires », notamment l'aire motrice supplémentaire et l'insula. On note donc une différence significative dans la topographie de ces deux différentes tumeurs, ce qui fait évoquer une intervention de facteurs environnementaux distincts dans la genèse des GDBG et des GBM.

Généralement, les GDBG concernent des patients jeunes (âge médian 35 ans).

Le diagnostic est le plus souvent évoqué après la survenue d'une crise d'épilepsie (70%-90%)¹⁶, le plus fréquemment partielle (symptomatologie clinique en rapport avec la localisation tumorale), mais possibilité de généralisation secondaire.

Le diagnostic ne se fait que très rarement devant un tableau d'hypertension intracrânienne ou de déficit focal (compte tenu de la lente évolution tumorale), contrairement aux GBM.

L'examen somatique est généralement sans particularité, notamment absence de retentissement familial, social, professionnel.

5. FACTEURS PRONOSTIQUES

Une classification en sous-groupes ou RPA (Recursive Partitioning Analysis) associés à une survie distincte avait initialement été proposée selon l'IK, l'âge et la présence d'une prise de contraste initiale :

- Groupe I ($IK < 70$, âge > 40 ans) associé à une survie médiane de 12 mois ;
- Groupe II ($IK \geq 70$, âge > 40 ans, présence d'une prise de contraste) associé à une survie médiane de 46 mois ;
- Groupe III ($IK < 70$, âge 18 - 40 ans ou $IK \geq 70$, âge > 40 ans, absence de prise de contraste) associé à une survie médiane de 87 mois ;
- Groupe IV ($IK \geq 70$, âge 18 - 40 ans) associé à une survie médiane de 128 mois¹⁷.

Des facteurs pronostiques péjoratifs¹⁸ ont ainsi été identifiés : un âge ≥ 40 ans au diagnostic, la nature histologique astrocytaire, le plus grand diamètre ≥ 6 cm, une tumeur dépassant la ligne médiane, l'existence d'un déficit neurologique initial, un taux de croissance tumorale supérieur à 8 mm par an¹⁹, une résection chirurgicale peu étendue, un large résidu post-opératoire²⁰.

Plus récemment, une étude rétrospective sur 256 patients a élaboré un score à partir de 4 facteurs associés à un pronostic péjoratif : âge > 50 ans, IK ≤ 80 , localisation en zone fonctionnelle, diamètre tumoral > 4 cm²¹. Ces facteurs étaient associés à une survie globale moindre.

Les GDBG semblent plus agressifs chez les patients de plus de 55 ans – 60 ans^{4,22,23} (survie globale médiane de 2,2 ans, survie à 5 ans 30-40%). Cependant, leur traitement semble sous-optimal^{22,24}. Des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer leur prise en charge thérapeutique optimale.

D'autres facteurs pronostiques potentiels ont été évoqués mais non validés : Ki67 élevé, corticodépendance initiale, présence d'une mutation de TP 53, absence de codélétion 1p/19q^{25,26}.

Des facteurs moléculaires de bon pronostic et de chimiosensibilité ont été également identifiés : délétion 1p19q, mutation IDH1²⁷.

6. CARACTÉRISTIQUES MORPHOLOGIQUES

Un bilan morphologique initial exhaustif (données morphologiques, métaboliques, physiologiques) est indispensable car oriente le diagnostic, notamment le grade histologique, aide à la planification du geste chirurgical (biopsie ou exérèse), optimise la décision thérapeutique et permettrait une stratification des patients dans les essais thérapeutiques²⁸.

6.1. IRM

Les GDBG sont des tumeurs infiltrantes. L'IRM est le gold standard dans le suivi de ces patients. En séquence T1, elle permet d'objectiver un hyposignal homogène et en séquence T2 et FLAIR, un hypersignal.

Néanmoins, il semblerait que les séquences IRM ne permettent pas de définir l'extension spatiale réelle des GDBG. La réalisation de biopsie à distance des limites IRM retrouve en effet des cellules tumorales isolées^{29,30}.

Ainsi des récurrences tumorales survenant au niveau des berges de résection après exérèse macroscopiquement complète, peuvent rendre compte de l'existence de cellules tumorales isolées au sein du parenchyme cérébral qui apparaît normal en IRM. En principe la tumeur devient visible en IRM quand la densité de cellules est supérieure à 8000 cellules/mm³.

Une prise de contraste est notée au diagnostic chez 15,9% des GDBG, sans modification significative du pronostic. Le suivi évolutif et la typologie de la prise de contraste (nodulaire) font évoquer un grade histologique supérieur³¹.

Le volume tumoral est généralement important au diagnostic, en moyenne entre 60 et 70 cm³.

Les séquences de diffusion avec calcul de l'ADC (Coefficient Apparent de Diffusion) étudient la mobilité des molécules d'eau au sein du parenchyme cérébral (mouvement Brownien) : l'ADC semble inférieur dans les tumeurs oligodendrogiales par rapport aux tumeurs astrocytaires et plus hétérogène dans les astrocytomes. Le calcul de l'ADC aiderait au grading des gliomes (ADC inférieur dans les GDBG) et participerait également à l'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques³².

6.2. IRMf ET IMAGERIE DE TENSEUR DE DIFFUSION

L'IRMf est basée sur l'effet BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) et le concept de couplage neuro-vasculaire, reflète des modifications hémodynamiques induites par l'activité neuronale. L'IRMf permet de localiser les zones fonctionnelles langagières, motrices (parfois utiles dans le bilan pré-opératoire) mais également de suivre leur migration ou non dans le temps³³ et d'évaluer l'éventuel retentissement du traitement utilisé (que ce soit la chirurgie ou la chimiothérapie). Malgré les limites de cette technique, il semble exister une bonne concordance entre les données IRMf et anatomiques, notamment concernant les fonctions motrices³⁴.

Il s'avère utile de coupler l'IRMf explorant les fonctions corticales et l'imagerie de tenseur de diffusion explorant les fonctions sous-corticales (faisceaux de substance blanche).

Le DTI permet d'évaluer le retentissement de la tumeur sur les fibres sous-corticales (faisceaux déplacés, infiltrés, rompus) ; ces connaissances pré-opératoires ont des implications quant à la sélection des indications chirurgicales. Il semble exister une bonne corrélation anatomique et une bonne reproductibilité du DTI par rapport à la cartographie électrique sous-corticale par SED dans la caractérisation anatomique des fibres blanches.

Cependant, le DTI semble insuffisant dans la reconstruction des fibres blanches au contact de la tumeur et ne permet pas de déterminer le statut fonctionnel de ces fibres. Seule la stimulation électrique per-opératoire permet une cartographie de qualité au niveau cortical et sous-cortical³⁵.

Ces techniques d'imagerie fonctionnelle permettent d'aider à préciser trois facteurs impliqués dans la chirurgie :

- la technique chirurgicale, notamment indication ou non d'une chirurgie à l'état de veille,
- l'approche la moins traumatique par l'utilisation de la stimulation électrique directe,
- les limites de résection (dans « les limites de la fonction »).

6.3. IRM DE PERFUSION ET DE PERMÉABILITÉ

Les modifications perçues par ces séquences semblent plus précoces que la modification volumique en IRM morphologique. La vascularisation est évaluée de façon quantitative par l'IRM de perfusion et de façon qualitative par l'IRM de perméabilité.

Le degré de prolifération vasculaire est corrélé à l'agressivité des gliomes. L'estimation du rCBV (relative Cerebral Blood Volume) est un bon reflet de la perfusion tissulaire gliale. Les séquences de perfusion cérébrale permettent ainsi de déterminer le rCBV qui demeure généralement $< 1,5$ par rapport au tissu sain, dans les GDBG. Le cut-off de 1,75 donne une sensibilité et une spécificité optimale pour distinguer les GDBG des gliomes de haut grade³⁶ (cut off déterminé à partir d'une cohorte de 160 patients). Cependant, une élévation du rCBV $> 1,75$ est en faveur d'une tumeur qui devient de plus en plus agressive – reflet de l'angiogenèse et de la vascularisation. L'estimation du rCBV serait ainsi un facteur pronostique avec un cut-off de 1,75 (PFS inférieure quand $\text{rCBV} > 1,75$)³⁷, notion confirmée par une étude portant sur 199 patients^{38,39}.

Le degré d'extravasation du produit de contraste injecté vers le compartiment extravasculaire est le reflet d'une autre caractéristique de la néoangiogenèse : la perméabilité capillaire tumorale.

La fuite microvasculaire traduit la perméabilité anormale de ces microvaisseaux trop rapidement constitués et dont les parois endothéliales sont poreuses. Le niveau de perméabilité est corrélé à l'agressivité tumorale ; le recrutement de ces néovaisseaux en périphérie des gliomes traduit un processus précoce de transformation, évoluant vers l'anaplasie⁴⁰. La mise en évidence d'une perméabilité capillaire accrue est associée à un mauvais pronostic⁴¹.

Ainsi un monitoring par IRM de perfusion et de perméabilité permettrait-il (i) de détecter des signes précoces de transformation anaplasique et d'adapter en conséquence les thérapeutiques, (ii) de guider la radiothérapie en ciblant les zones plus agressives.

6.4. SPECTROIRM (SRM)

La spectroscopie IRM permet d'apprécier le développement spatial des gliomes et leur hétérogénéité structurale en mesurant les modifications métaboliques qu'ils engendrent. Elle semble plus précise que l'IRM morphologique dans l'évaluation de l'extension spatiale des GDBG. Elle met en effet en évidence des anomalies au sein de zones apparaissant normales à l'IRM en séquence T2 et où persistent des cellules tumorales isolées au sein des biopsies prélevées⁴². Cependant, la résolution spatiale et la sensibilité de cette technique restent limitées.

Typiquement, un GDBG se caractérise en SRM par une élévation du pic de myoinositol (marqueur astrocytaire, régulateur osmotique), une réduction du N-AcétylAspartate (viabilité neuronale), une élévation de la créatine (pool énergétique des cellules) et une élévation de la choline (anabolisme membranaire), donc élévation du CNI (rapport choline/NAA). Un CNI supérieur à 2-2,5 signerait l'agressivité de la lésion tumorale³⁶.

Les rapports Cho/NAA et Cho/Cr sont inférieurs dans GDBG à l'instar du rapport NAA/Cr supérieur dans les GDBG, en comparaison aux gliomes de haut grade⁴³.

Il semble exister une corrélation entre la valeur du pic de choline et la valeur de l'index de prolifération (Ki 67), donc du grade histologique⁴⁴.

Une étude sur 82 patients a confirmé l'existence d'une corrélation immuno-histopathologique avec les données SRM ; 3 groupes ont été identifiés :

- Le premier groupe comportant un index de prolifération bas (Ki67 < 4%) était associé à une élévation du rapport Cho/Cr et à l'absence de pic de lipides ou de lactates ;
- Le second montrant un index de prolifération intermédiaire (Ki67 entre 4-8%) était associé à une résonance de lactates (reflet de l'hypoxie) ;

- Enfin le troisième groupe à index de prolifération élevé ($Ki67 > 8\%$) était associé à une résonance de lipides (reflet de la nécrose). Le rapport Cho/Cr augmentait parallèlement à l'augmentation de l'index de prolifération⁴⁵.

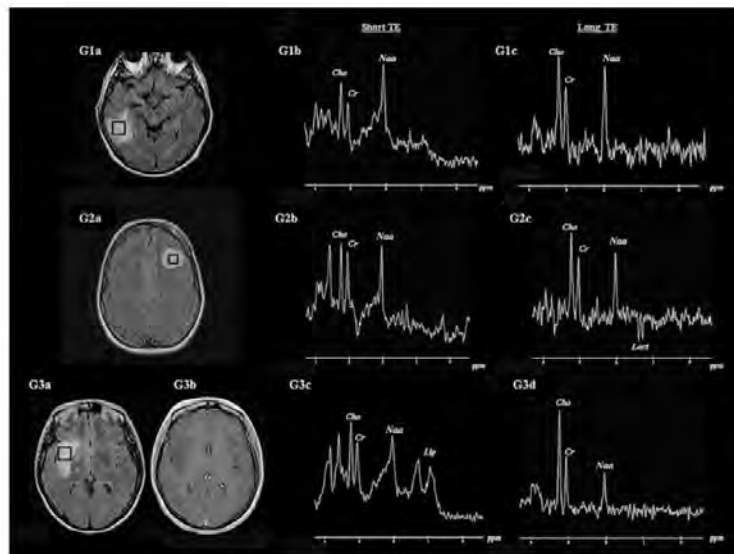


Figure 1⁴⁵ : (G1a) Gliome temporal droit – (G1b,c) Discrète élévation du CNI à 1,1 en SRM ; sans résonance significative de lipides et lactates ; valeur du Ki67 de 3% - (G2a) Gliome frontal gauche – (G2c) augmentation du CNI à 2,0 associée à une résonance de lactates ; (G2b) sans résonance de lipides libres ; valeur du Ki67 à 5% - (G3a) Gliome insulaire droit (G3b) sans prise de contraste ; (G3d) augmentation du CNI à 2,5 avec diminution importante du rapport NAA/Cr et (G3c) résonance de lipides, (G3d) absence de résonance de lactates.

Deux études ont réalisé un suivi SRM sous témozolomide : la première conclut que la diminution du pic de choline sous TMZ serait un critère de réponse à la chimiothérapie⁴⁶. Après modélisation, la seconde a mis en évidence une modification précoce (réponse ou progression) des paramètres SRM (Cho/Cr, Cho/NAA) par rapport à la volumétrie en IRM morphologique⁴⁷. Une réduction des rapports Cho/Cr et Cho/NAA à 3 mois de traitement par TMZ était un facteur prédictif de réponse au TMZ.

Un monitoring du rapport Cho/Cr permet également de déceler précocement une modification dans l'histoire évolutive de la tumeur, avant même la modification du rCBV : au-delà d'un seuil de 2,4, il semblerait que la tumeur devienne plus agressive laissant augurer une transformation anaplasique⁴⁸. Une cinétique évolutive du pic de créatine permet également de déceler des signes de progression et de transformation anaplasique⁴⁹.

Ainsi le monitoring SRM permet-il de détecter précocement des signes de transformation et d'évolution vers une lésion plus agressive.

6.5. TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS TEP

Le premier radiotracer utilisé au niveau cérébral était le ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG) – TEP FDG. Les GDBG apparaissent en hypométabolisme en comparaison au cortex sain. Le TEP FDG peut théoriquement être utilisé pour la caractérisation du degré de malignité des tumeurs cérébrales en calculant un index de fixation (tumeur / substance blanche) et pour distinguer les récidives d'une radionécrose. Ses indications actuelles restent limitées dans le management des GDBG.

L'apport de la TEP utilisant la Méthionine marquée au carbone (^{11}C) est largement décrit mais demeure marginal compte tenu de la nécessité de disposer d'un cyclotron à proximité (demi-vie du carbone 11 de vingt minutes). La TEP MET évalue la prolifération cellulaire et la densité vasculaire ; elle peut s'avérer utile dans la décision thérapeutique et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique. Un gliome en hypométabolisme TEP MET est corrélé à une meilleure survie. Elle permet de différencier les GDBG de lésions non tumorales, de guider les biopsies stéréotaxiques, de préciser le volume tumoral pré-opératoire, de suivre la réponse aux thérapeutiques.

De nombreux nouveaux radiotraceurs se sont développés, dont les traceurs marqués au ^{18}F (demi-vie de 2 heures). La fluoro-dihydroxyphénylalanine ou FDOPA a reçu l'AMM pour le diagnostic de maladie résiduelle et/ou de récurrence de gliome quel que soit le grade. La fluoro-éthyl-tyrosine FET pourrait orienter le ciblage des biopsies stéréotaxiques⁵⁰. D'autres radiotraceurs sont à l'étude dont la ^{18}F -fluorothymidine (^{18}F -FLT) qui permettrait d'évaluer également la prolifération cellulaire.

Le suivi des gliomes par ces techniques permettrait de détecter précocement leur passage à l'anaplasie; il n'existe pas encore de consensus.

6.6. CINÉTIQUE

Le suivi des GDBG s'effectue à l'aide de la réalisation d'IRM successives. Les GDBG présentent une croissance linéaire déterminée à partir d'un diamètre tumoral moyen lui-même estimé par le volume tumoral ($\text{DTM} = [2 \cdot V]^{1/3}$), puis à partir d'une vitesse de croissance (évolution de ce DTM dans le temps). Les travaux préliminaires de Mandonnet⁹ et Pallud¹⁹ ont estimé une vitesse de croissance moyenne de 4,4 mm par an à l'aide de 2 IRM espacées de 6 mois, préalablement à tout traitement.

Ainsi l'évaluation de la cinétique tumorale guide-t-elle la stratégie thérapeutique :

- si la croissance du diamètre tumoral moyen excède 2 mm en 3 mois : il s'agit probablement d'un GDBG agressif ; un traitement complémentaire est d'emblée recommandé avec une surveillance rapprochée.

- si la croissance du diamètre tumoral moyen est d'environ 1 mm en 3 mois ; une chirurgie peut être proposée ou si la chirurgie n'est pas retenue, une surveillance avec une nouvelle IRM à 3 mois est préconisée.

Une évaluation de la cinétique de croissance tumorale pré-traitement est importante car elle renseigne sur le comportement biologique du GDBG et aidera à l'évaluation de l'efficacité des traitements entrepris.

La chirurgie, quant à elle, ne modifie pas la vitesse de croissance, le taux de croissance reste similaire en pré- et post-opératoire (n = 54)⁵¹.

La chimiothérapie a un impact sur la vitesse de croissance démontré avec l'association PCV⁵² ou avec le témozolomide⁵³.

7. DONNÉES MOLÉCULAIRES

7.1 CODÉLÉTION 1p19q

La codélétion 1p19q correspond à une translocation déséquilibrée centromérique ou péricentromérique entre les chromosomes 19p et 1q : t(1 ;19) (p10 ;q10)⁵⁴. Cette codélétion est un marqueur de tumeur oligodendrogliale. Son incidence est de 60-70% dans les oligodendrogliomes de bas grade⁵⁵⁻⁵⁷. La perte du chromosome 1p a été mise en évidence dans certains autres cancers (tumeurs solides, leucémie, syndrome myéloprolifératif)⁵⁶, et non la codélétion 1p19q.

Le statut 1p19q semble stable au cours du temps même lors d'une évolutivité clinique⁵⁸. Il demeure également relativement homogène au sein de la tumeur, selon la réalisation de biopsies stéréotaxiques étagées⁵⁹.

Néanmoins, certaines controverses existent quant au statut 1p19q en tant que facteur pronostique et/ou prédictif.

Pour certains, la codélétion 1p19q serait un facteur pronostique⁶⁰, associé à une meilleure survie⁵⁴.

La codélétion 1p19q serait corrélée non seulement à une évolution spontanée favorable (facteur pronostique)⁵³ mais également à une chimiosensibilité accrue (facteur prédictif)^{53,56,60,61}. Les mécanismes induisant cette chimiosensibilité accrue associée à la perte du 1p demeurent inconnus. L'hypothèse d'un déficit en stathmine (protéine impliquée dans la motilité cellulaire par son association aux microtubules) associé à la perte du chromosome 1p a été évoquée⁶². Aussi l'hypothèse d'une haplo-insuffisance d'un grand nombre de gènes qui serait à l'origine d'une activité oncogénique ou d'une sensibilité accrue aux traitements a-t-elle été soulevée⁶³.

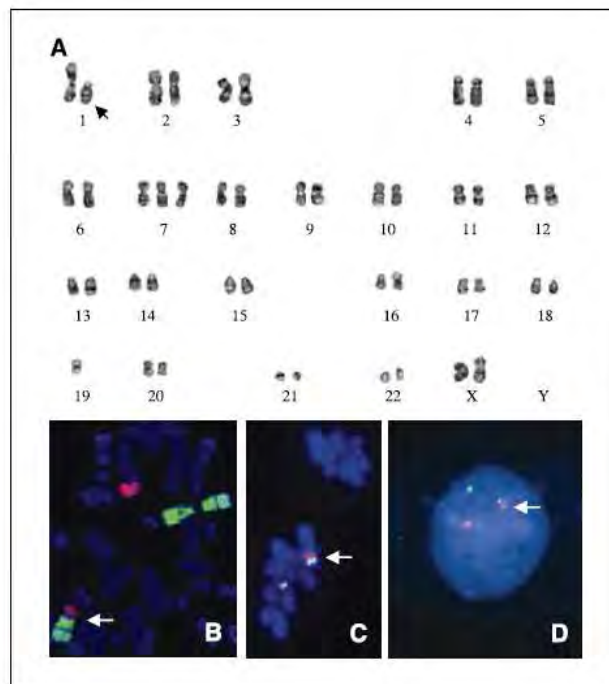


Figure 2⁵⁴ : A, caryotype d'un patient suivi pour un oligodendrogliome avec translocation t(1;19)(q10;p10) (flèche) – B, métaphase, FISH, avec translocation t(1;19) (flèche) ; chromosome 1 en vert et chromosome 19 en rouge – C, métaphase, FISH, avec CEP 1 en vert et à côté 19p12, fusion des sondes au niveau du site de translocation (flèche) – D, interphase, FISH avec CEP 1 en orange et 19p12 en vert, fusion (flèche).

La perte du bras court du chromosome 1 serait plus sensible et plus spécifique⁶⁴. Elle serait aussi un facteur de réponse à la chimiothérapie⁶⁵.

En revanche, la perte partielle de 1p est corrélée à un plus mauvais pronostic en comparaison à sa préservation⁶⁶. Cette perte partielle est plus fréquente dans les tumeurs astrocytaires à l'instar de la perte totale de 1p associée au phénotype oligodendrogial. Malheureusement, les deux techniques les plus utilisées FISH et LOH ne permettent pas toujours de distinguer avec précision les pertes partielles des pertes totales⁶⁷.

Une nouvelle technique utilisable en routine a été proposée afin d'étudier le statut 1p19q : l'analyse en immuno-histochimie de l'expression de l'interneurine α (neurofilament). Il semble exister une bonne corrélation entre codélétion 1p19q et expression de l'interneurine α ⁶⁸. De plus, il s'agit d'une technique simple, avec une sensibilité de 86%, une spécificité de 96%, une Valeur Prédictive Positive de 76% et une Valeur Prédictive Négative de 98%.

Par ailleurs, les GDBG insulaires représenteraient une entité clinico-moléculaire : sur une cohorte de 12 patients avec un GDBG insulaire, aucun ne présentait de codélétion 1p19q⁶⁹. Ces GDBG nécessiteraient une prise en charge thérapeutique singulière : leur topographie et leur signature moléculaire étant associées à un pronostic plus défavorable, un traitement chirurgical de première intention devrait leur être réservé.

La perte d'hétérozygotie concernant les chromosomes 9p et 10q est rare dans les GDBG, mais semble associée à une diminution de la PFS pour le chromosome 9p et à une diminution de la survie globale pour le chromosome 10q⁷⁰. Cette perte d'hétérozygotie confère un phénotype biologique plus agressif.

Données moléculaires concernant les GDBG			
	Astrocytome II %	Oligoastrocytome II %	Oligodendrogliome II %
Codélétion 1p/19q ^{56,61,71}	3-14	21-59	39-70
Mutation p53 ^{57,71,72}	53-69	20-58	10-13
Mutation IDH 1 ⁷³⁻⁷⁶	59-88	50-100	68-82
Mutation IDH 2 ^{74,75}	1-7	1	4-5
Méthylation MGMT ^{61,71,77}	11-48	27	47-62

7.2 MUTATION TP 53

Le gène TP 53 est un gène suppresseur de tumeur, essentiel dans le contrôle du cycle cellulaire (apoptose). Après dégradation de l'ADN, la protéine p53 est activée et induit la transcription de nombreux gènes conduisant soit à la réparation de l'ADN, soit à l'apoptose cellulaire.

La mutation de TP 53 est plutôt un marqueur astrocytaire : 43% de mutation de TP53 dans les astrocytomes de bas grade, avec seulement 13% de ceux-ci exprimant une codélétion 1p19q⁶¹ ; alors que 13% seulement des oligodendrogliomes de bas grade présentent une mutation de TP 53⁵⁷.

La codélétion 1p19q et la mutation TP53 sont mutuellement exclusives. La mutation TP 53 semble être un événement précoce dans la pathogénèse des astrocytomes de bas grade. Ces deux génotypes induisent deux voies de signalisation distinctes conduisant soit à la croissance de cellules astrocytaires soit à la croissance de cellules oligodendrogiales.

La croissance spontanée des gliomes ne surexprimant pas p53 est moindre que ceux présentant une surexpression de p53⁵³. De même, l'absence de surexpression de p53 est associée à une meilleure chimiosensibilité.

7.3 O⁶-MéthylGuanine-DNA MéthylTransférase MGMT

La MGMT est une enzyme réparatrice de l'ADN ubiquitaire. Cette enzyme s'oppose aux effets de la chimiothérapie par nitrosourée. La méthylation de son promoteur au niveau d'îlots CpG induit son inactivation donc renforce l'efficacité des nitrosourées. Le statut MGMT a été le plus étudié dans les GBM, où la méthylation du promoteur est associée à une meilleure PFS et une meilleure survie⁷⁸. Cependant, le statut MGMT dans les GDBG demeure peu connu, notamment en terme de facteur prédictif et/ou pronostique. Les études restent controversées.

La méthylation du promoteur de la MGMT serait plus fréquente dans les GDBG et anaplasique (de 60 à 90%) par rapport aux GBM^{77,79}. Elle est mise en évidence dans 47%-62% des oligodendrogliomes et 11% à 48% des astrocytomes de bas grade^{61,77}.

Concernant l'évaluation de la corrélation entre le statut 1p19q et MGMT, les études sont discordantes : certaines confirment l'existence d'une corrélation entre la codélétion 1p19q et la méthylation du promoteur de MGMT dans une même tumeur^{79,80}, alors que d'autres ne le confirment pas^{61,77}. La méthylation du promoteur de la MGMT ne serait ainsi pas un facteur pronostique^{61,71}.

Un haut niveau d'expression de la MGMT (promoteur non méthylé) est souvent mis en évidence dans tumeurs avec 1p intact. Cependant, l'association entre perte 1p et expression de MGMT n'a pas été confirmée dans toutes les études^{77,81}. Certaines ont rapporté que la méthylation du promoteur de la MGMT augmentait avec la progression tumorale et était plus fréquente dans les tumeurs avec 1p intact^{62,82}.

Dans certaines études, la méthylation du promoteur de la MGMT était corrélée à une meilleure chimiosensibilité^{77,79,80,83,84}. Elle serait donc un facteur prédictif.

Concernant les astrocytomes de bas grade, la méthylation du promoteur de la MGMT serait associée à une moindre PFS⁸⁵ et serait corrélée à l'expression de p53.

En définitive, les données concernant le statut MGMT dans les GDBG demeurent contradictoires.

7.4 ISOCITRATE DÉHYDROGENASE : IDH 1, IDH 2

Chez l'homme, 52 gènes IDH ont été identifiés, codant pour 5 isoformes: IDH 1, IDH 2, IDH 3A, IDH 3B, IDH 3G. Les enzymes les plus étudiées en neuro-oncologie sont les sous-types 1 et 2.

IDH1 est une enzyme située dans le cytoplasme et le péroxysome. Elle catalyse la décarboxylation oxydative de l'isocitrate en α -kétooglutarate, en réduisant le NADP⁺ en NADPH, jouant un rôle dans la protection cellulaire contre le stress oxydatif. Sa mutation induit une perte de fonction d'IDH1, une transformation de l' α -kétooglutarate en 2-hydroxyglutarate (métabolite oncogène – gain de fonction) et une diminution du glutathion réduit, conduisant à une sensibilité accrue au stress oxydatif. IDH1 est une source de synthèse de NADPH permettant de régénérer le glutathion par réduction en vue de lutter contre le stress oxydatif.

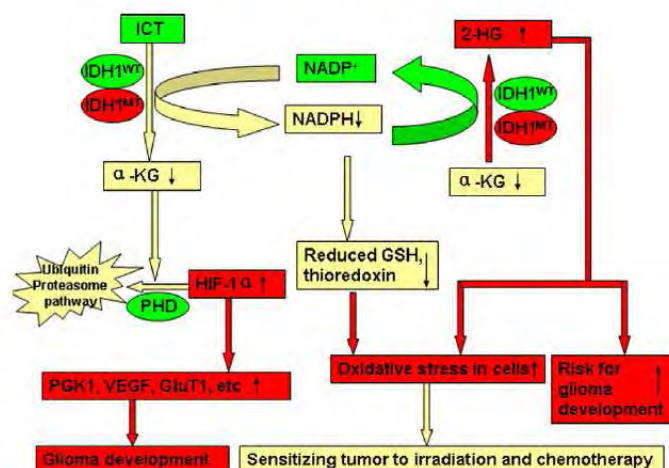


Figure 3⁸⁶ : Gain et perte de fonction d'IDH1 mutant. Le mutant IDH1 forme un hétérodimère avec IDH1 sauvage, induisant une réduction de α KG et une augmentation de HIF-1 α . Cette mutation engendre également la conversion α KG en R(-)-2HG. En jaune, figurent les voies inhibées et en rouge, les voies stimulées.

Cette enzyme a été découverte après séquençage à grande échelle de 20 660 gènes sur 22 GBM mettant en évidence cette mutation chez 12% des GBM⁸⁷. Ces mutations IDH1 étaient associées au jeune âge des patients, à un pronostic plus favorable et au caractère secondaire de la tumeur. Ces mutations semblent spécifiques des gliomes, notamment des GDBG⁷⁵ (plus rares dans les gliomes de l'enfant - tumeurs biologiquement différentes). Elle a cependant été mise en évidence dans les leucémies aigües myéloïdes (10%), dans le cancer de la prostate.

La mutation atteint le codon 132, sur le site actif d'une arginine et remplace dans 90% des cas cette arginine par une histidine (G395A), réduisant alors l'activité catalytique.

IDH1 partage une importante homologie avec IDH2, une enzyme mitochondriale catalysant la même réaction. IDH2 jouerait le même rôle qu'IDH1. Peu de mutations IDH2 ont été identifiées dans les gliomes (1-6%) ; toutes ces mutations sont ponctuelles et touchent le codon 172 (R172) au niveau du site actif (G515A la plus fréquente – 60%, remplaçant une arginine en lysine), position analogue à R132 d'IDH1. Les mutations IDH1 et IDH2 seraient mutuellement exclusives⁷³. IDH1 et IDH2 semblent fonctionner comme gènes suppresseurs de tumeur, leurs inactivations induisent l'activation de gène crucial pour l'angiogenèse via HIF-1 α .

La mutation IDH1 est présente concomitamment à la mutation p53 et à la délétion 1p19q, ce qui suggère un événement précoce dans la pathogénèse des GDBG⁷⁶ (précédant l'apparition de la codélétion 1p19q et l'expression de p53). Tous les GDBG présentant une codélétion 1p19q seraient mutés au niveau d'IDH1 ou IDH2⁶⁷.

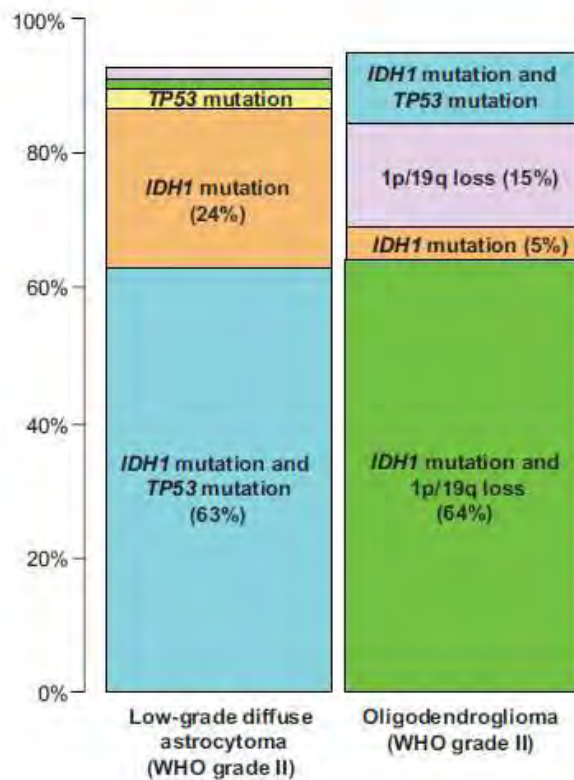


Figure 4⁷⁶ : Fréquence des altérations génétiques dans les oligodendrogliomes et astrocytomes de bas grade. La majorité des astrocytomes de bas grade présentent à la fois une mutation IDH1 et une mutation de TP53 (63%). La majorité des oligodendrogliomes de bas grade présentent à la fois une mutation IDH1 et une codélétion 1p19q (64%).

Un anticorps a été développé et permet de détecter en routine par immunohistochimie une mutation IDH1 (la plus fréquente 90% R132H)^{88,89}.

Une mutation IDH est également corrélée à une meilleure chimiosensibilité et à une meilleure survie globale^{71,75,83}. Ainsi trois groupes peuvent-ils être individualisés selon leur statut moléculaire :

- le premier associant codélétion 1p19q et mutation IDH est associé à une survie globale de 151 mois ;
- le second présentant seulement une mutation IDH est associé à une survie globale de 110 mois ;
- et le troisième ne présentant aucune de ces altérations est associé à une survie globale de 68 mois.

De même, les 2 premiers groupes montraient une meilleure réponse à la chimiothérapie.

8. POSSIBILITÉS THÉRAPEUTIQUES

Pendant de nombreuses années, l'attitude du « wait and see » était de rigueur, du fait du faible potentiel évolutif des GDBG, et compte tenu des risques inhérents aux différents traitements. Ainsi la conduite thérapeutique se résumait en la prescription d'anti-épileptique, et surveillance après réalisation d'une biopsie cérébrale.

Cependant, eu égard à l'âge médian au diagnostic et à la survie médiane, l'évolution de la prise en charge thérapeutique s'est faite vers une prise en charge plus agressive. La chronologie de ces traitements n'est actuellement pas clairement établie et reste l'objet de discussion.

8.1 CHIRURGIE

GÉNÉRALITÉS

La chirurgie est le traitement le plus influent sur le cours évolutif des GDBG.

Néanmoins, il n'y a pas de consensus général dans la littérature évaluant l'impact de la qualité d'exérèse sur la survie (absence d'essai randomisé, non éthique). La chirurgie retarde la transformation anaplasique (exérèse totale ou subtotale)⁹⁰. Malgré de nombreuses limitations concernant la qualité des études réalisées (notamment dans l'estimation du volume tumoral résiduel), la chirurgie la plus extensive (exérèse maximaliste) a un impact positif sur la survie^{20,91-94}.

Un atlas probabiliste permettant d'assister les neurochirurgiens a été proposé et vise à prédire le volume résiduel post-opératoire à l'aide d'une cartographie fonctionnelle, à partir de l'imagerie pré-opératoire⁹⁵. Cet outil semblerait intéressant dans les tumeurs pour lesquelles une qualité de résection serait de 80% : un traitement préalable par chimiothérapie pourrait être effectué afin d'optimiser le geste chirurgical et de réduire le résidu post-opératoire.

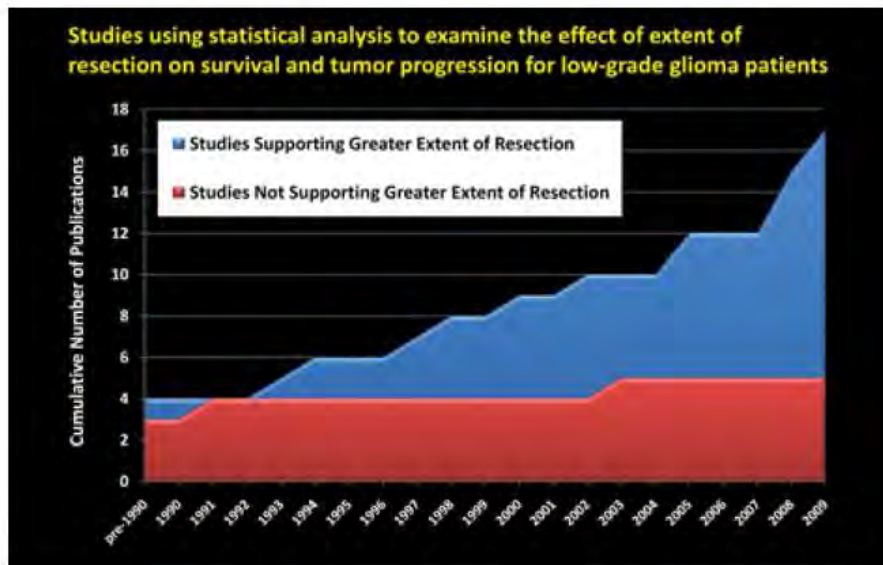


Figure 5⁹⁶ : Graphique objectivant le nombre d'études relatives au GDBG entre 1990 et 2009, évaluant l'impact de la qualité chirurgicale (étendue de la résection) sur la survie.

La chirurgie agirait comme un agent « cytoréducteur » mais ne modifierait pas la cinétique de croissance tumorale comme l'a démontré l'analyse du taux de croissance pré- et post-opératoire⁵¹ qui restait similaire.

Depuis une quinzaine d'années, se sont développées de nouvelles techniques interventionnelles, avec une approche fonctionnelle, les GDBG se localisant essentiellement dans des zones dites éloquentes. Une cartographie corticale et sous-corticale per-opératoire s'avère donc utile, permettant la résection de nombreuses zones présumées fonctionnelles (éloquentes) sans séquelles fonctionnelles. En effet, il existe une telle variation inter-individuelle et même intra-individuelle de la localisation des zones fonctionnelles, que la cartographie corticale et sous-corticale devient fondamentale.

PRINCIPES DE LA CARTOGRAPHIE CORTICO-SOUS-CORTICALE PAR SED

Cette technique de stimulation électrique directe SED per-opératoire reste le « gold standard » lors d'intervention chirurgicale en zone éloquente.

Des électrodes sont placées directement au contact du cortex cérébral, permettant un enregistrement de l'activité électrique corticale et une stimulation corticale directe. L'intervention se divise en deux parties : implantation des électrodes d'une part et résection tumorale d'autre part.

La stimulation électrique directe SED intra-opératoire peut s'effectuer sous anesthésie locale ou générale. Cette technique permet une cartographie des fonctions motrices (possible sous anesthésie générale) en provoquant un mouvement involontaire par la stimulation d'une aire motrice. Concernant la procédure en état de veille, les fonctions sensibles (dysesthésies décrites par le patient), les fonctions visuelles, les fonctions cognitives comme le langage (langage spontané, dénomination d'objet, compréhension...), calcul, mémoire, lecture ou écriture, la cognition spatiale, le jugement peuvent être explorées⁹⁷. Le principe est d'induire un dysfonctionnement transitoire en appliquant une stimulation électrique directe au niveau de l'aire fonctionnelle.

La SED permet également une étude des connexions cérébrales fonctionnelles au cours de la résection, en stimulant directement les faisceaux de substance blanche.

En cas de troubles objectivés consécutifs à la stimulation électrique corticale et sous-corticale, la procédure chirurgicale s'arrête, il s'agit d'une « résection dans les limites de la fonction ».

Néanmoins, la SED permet une cartographie fonctionnelle loco-régionale, la cartographie de tout le cortex étant impossible. Ce type d'intervention prend du temps, et le nombre de tâches réalisées par le patient éveillé reste limité.

Les stimulations per-opératoires permettent ainsi :

- d'étudier l'organisation corticale fonctionnelle individuelle avant la résection ;
- de mieux comprendre la physiopathologie des aires infiltrées par les gliomes ;
- de cartographier les structures sous-corticales au cours de l'exérèse, permettant l'étude de la connectivité anatomo-fonctionnelle ;
- d'analyser les mécanismes de plasticité aigüe à court terme, à l'aide de stimulations répétées ;
- d'adapter la résection selon les limites fonctionnelles cortico-sous-corticales individuelles, permettant d'optimiser le rapport bénéfice/risque de la chirurgie.

RÉSULTATS FONCTIONNELS

Bien qu'une dégradation fonctionnelle transitoire en post-opératoire soit fréquente (consécutive à l'exérèse maximale de la tumeur), la majorité des patients recouvre leur capacité fonctionnelle en 3 mois.

Après cette période, 92,7% - 98%^{92,98,99} des patients recouvrent leurs aptitudes fonctionnelles voire une amélioration par rapport au statut pré-opératoire. De plus, 80% des patients souffrant d'épilepsie ont une nette amélioration avec une moindre fréquence des crises. En résumé, 95% des patients opérés retrouvent une vie socio-professionnelle normale.

La chirurgie avec SED per-opératoire permet d'opérer en zone éloquente (62% versus 35% en cas de chirurgie sans cartographie fonctionnelle) avec de moindres risques de séquelles fonctionnelles 6,5% avec cartographie versus 17% sans cartographie per-opératoire¹⁰⁰.

RÉSULTATS NEURO-ONCOLOGIQUES

L'indication de la chirurgie dans les GDBG reste un objet de débat, malgré la mise en œuvre de recommandations européennes¹⁰¹. En particulier, une étude prospective récente a rapporté un taux de mortalité de 20,6% dans le cas de résections partielles, 8% pour des résections subtotaux (résidu inférieur à 10cc) et 0% pour des résections totales¹⁰⁰.

Cette technique permet également une optimisation de la qualité d'exérèse : 50,8% de résection totale versus 37% sans cartographie et 25,4% de résection sub-totale versus 6%¹⁰⁰.

Les GDBG en zone éloquente semblent associés à un pronostic plus défavorable. Cependant, l'utilisation de la SED avec cartographie corticale et sous-corticale peut modifier cet impact négatif en optimisant la qualité chirurgicale¹⁰².

La chirurgie guidée par la cartographie fonctionnelle per-opératoire peut être réitérée lors de réévaluation clinico-radiologique avec un bon résultat fonctionnel et neuro-oncologique^{103,104}.

Elle permet également de réaliser des exérèses qualifiées de « supra-complètes », au-delà des anomalies de signal détectées en IRM afin de retarder la transformation anaplasique¹⁰⁵.

En définitive, malgré une aggravation neurologique transitoire, la chirurgie avec SED permet :

- d'opérer des régions éloquentes qualifiées initialement d'inopérables (Broca¹⁰⁶, insula¹⁰⁷) ;
- de réduire le risque de déficit fonctionnel post-opératoire¹⁰⁰ ;
- d'améliorer la qualité de vie en réduisant la fréquence des crises épileptiques¹⁶ et en bénéficiant d'une réhabilitation cognitive adaptée¹⁰⁸ ;
- d'améliorer la qualité de résection chirurgicale¹⁰⁰.

8.2 RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie fut longtemps le traitement de référence immédiatement après la chirurgie, deux interrogations restaient à préciser : la dose à utiliser et le timing.

Jusqu'à ces dernières années, la radiothérapie était réalisée immédiatement en post-opératoire des GDBG; cependant, il n'y avait pas de consensus quant à la dose à utiliser.

Deux essais multicentriques ont montré des résultats équivalents en terme de survie et de survie sans progression, quelque soit la dose faible 50,4 ou 45 Gy ou élevée 64,8 ou 59,4 Gy^{109,110} :

- L'EORTC 22844¹⁰⁹ a comparé chez 343 patients, une dose de 45 grays en 5 semaines versus 59,4 Gy en 6,6 semaines entre 1986 et 1997 : absence de différence significative en terme de survie globale entre les deux groupes.

- NCCTG/RTOG/ECOGS ont comparé chez 203 patients, 50,4 Gy (28 fractions) versus 64,8 Gy (36 fractions) entre 1986 et 1994, dans le cadre d'une étude coopérative entre le « North Central Cancer Treatment Group », le « Radiation Therapy Oncology Group » et l' « Eastern Cooperative Oncology Group » : ils concluaient en l'absence de différence significative également en terme de survie.

Néanmoins, l'utilisation de doses élevées était associée à une fatigue plus importante, à des troubles du sommeil et de l'humeur faisant préférer des doses plus faibles¹¹¹.

Les recommandations actuelles de l'EORTC en terme de dose totale standard sont 50,4 à 54 Gy (1,8 Gy par fraction)¹⁰¹.

Quant au timing de la radiothérapie, l'EORTC¹¹² a mené une étude entre 1986 et 1997, chez 311 patients, comparant un traitement précoce (post-opératoire) versus traitement retardé (à la progression) avec une dose de 54 Gy (1,8 Gy par fraction). La radiothérapie post-opératoire retarde de façon significative la progression, mais la survie globale était identique dans les 2 groupes : survie globale à 5 ans (65,7% versus 68,4%) et survie médiane (7,4 ans versus 7,2 ans), mais une meilleure survie sans progression à 5 ans dans le groupe « traitement précoce » (34,6% versus 55%).

Une quatrième étude, essai de phase III randomisé, a été menée par le RTOG 9802 dans le cadre des GDBG chez 251 patients. Deux groupes étaient distingués : à bas risque (≤ 40 ans et chirurgie complète) pour lequel aucun traitement complémentaire n'était réalisé; à haut risque (≥ 40 ans ou chirurgie incomplète) pour lequel une randomisation RT (54Gy) versus RT+PCV (6 cycles) était réalisée. Les résultats ne montraient pas de différence significative en terme de survie à 5 ans (72% RT+PCV versus 63%), mais un bénéfice en terme de PFS à 5 ans (46% versus 63%). Cette étude ne comportait pas d'évaluation de la qualité de vie. Cependant, l'adjonction d'une chimiothérapie par PCV était associée à une toxicité importante¹¹³.

La radiothérapie est également efficace sur les symptômes notamment l'épilepsie, permettant une réduction de la fréquence des crises jusqu'à 80%.^{112,114}

Néanmoins, elle semble avoir un impact négatif sur les fonctions cognitives avec risque de leucoencéphalopathie. Ces effets indésirables semblent différés dans le temps, d'où la nécessité d'en tenir compte, eu égard au jeune âge de ces patients¹¹⁵. Elle s'associe en effet à long terme à des modifications morphologiques en IRM (atrophie cérébrale, hypersignaux de la substance blanche) pouvant avoir un retentissement sur les fonctions cognitives, d'autant plus que l'âge des patients est élevé¹¹⁵⁻¹¹⁷. Ce risque de neurotoxicité est d'autant plus élevé que la dose totale d'irradiation est élevée ; ce risque est également proportionnel à la dose quotidienne (dose fractionnée maximale 2 Gy)¹¹⁸, au champ d'irradiation, aux traitements concomitants (potentialisation des effets délétères par la chimiothérapie ?).

Elle est également associée à la survenue de dysfonctionnement endocrinien à long terme, par toxicité directe sur l'axe hypothalamo-hypophysaire¹¹⁹, pouvant altérer la qualité de vie s'ils ne sont pas dépistés.

L'émergence de nouvelles techniques (repérage stéréotaxique, IMRT – radiothérapie par modulation d'intensité, épargne hippocampique) laisse augurer une meilleure tolérance à long terme de la radiothérapie.

Sur le plan pratique, la radiothérapie est plutôt réservée lors de la progression clinique et morphologique après chimiothérapie.

8.3 CHIMIOTHÉRAPIE

A ce jour, la place de la chimiothérapie dans le traitement des GDBG (avant transformation anaplasique) reste difficile à préciser. Seule une étude randomisée de phase III RTOG 9802¹²⁰ a été réalisée chez 60 patients avec chirurgie incomplète randomisant RT versus RT + CCNU avec un taux de réponse de 79% dans le groupe RT versus 54% dans le groupe RT+CCNU.

Puis, Macdonald a le premier évoqué la possibilité d'obtention d'une réponse objective pour ces GDBG au sein d'une série d'oligodendrogliomes "agressifs"¹²¹. La première association proposée était le PCV. Mason¹²² a le premier démontré son efficacité potentielle puis de nombreuses études ont suivi¹²³⁻¹²⁷. Les taux de réponse fluctuent entre 27% et 76%, avec une maladie considérée comme stable dans 14% à 61% des cas. Néanmoins, ces études concernent des populations très hétérogènes (radiothérapie préalable, présence de prise de contraste sur l'imagerie initiale, timing de la chimiothérapie) et de faible effectif (de 9 à 52 patients). Le protocole PCV est également associé à une toxicité générale, neurologique et hématologique importantes¹²⁸.

Cependant, une étude récente⁵² chez 21 patients a mis en évidence une décroissance significative du diamètre tumoral moyen chez l'ensemble des patients pendant une chimiothérapie par PCV. L'effet de la chimiothérapie persistait 2,7ans (médiane, 0-7ans) après l'arrêt du traitement chez 20/21 patients. 5 patients ont suspendu prématurément le traitement en raison d'une toxicité hématologique.

Afin de pallier la toxicité neurologique de l'association PCV, l'association PC a été proposée¹²⁹ et semblait en effet moins toxique au niveau neurologique ; il persistait néanmoins une toxicité hématologique non négligeable, sans modification de la PFS entre les deux groupes.

Ensuite, une nouvelle molécule a fait son apparition en neuro-oncologie dans les années 2000. Le Témzolomide TMZ découvert dans les années 90, ajoute des groupes méthyl sur l'ADN en position N⁷-guanine (70%), O⁶-guanine (5%) et N³-adénine (5%) engendrant des mismatch au niveau de l'ADN. La cytotoxicité induite par le TMZ est imputable à la formation de O⁶-méthylguanine. Une enzyme de réparation de l'ADN, la MGMT s'oppose à l'activité du TMZ en ôtant les groupes méthyl en position O⁶-guanine. La parade est de saturer cette enzyme de réparation de l'ADN en utilisant des doses continues de TMZ (métronomique). Le TMZ a d'abord été proposé dans le mélanome métastatique et le gliome de haut grade compte tenu de sa diffusion dans le système nerveux central.

Le TMZ a rapidement montré son efficacité et sa bonne tolérance dans les gliomes de haut grade. Il dispose d'une AMM dans les GBM nouvellement diagnostiqués et les gliomes malins (GBM ou astrocytomes anaplasiques) en récurrence ou en progression après un traitement standard. Il ne dispose pas d'AMM dans les GDBG.

Brada¹³⁰ a ainsi été le premier à rapporter l'intérêt de cette molécule dans l'indication des GDBG. Puis de nombreuses études ont suivi^{77,80,131-134} avec des taux de réponse oscillants entre 31 et 61%, avec une réponse médiane obtenue pendant 10 à 31 mois, et une réponse maximale obtenue à 12-15 mois. Au même titre que les études portant sur le PCV, les études concernant le TMZ sont hétérogènes (radiothérapie préalable pour certains, prise de contraste initiale...). La perte du chromosome 1p serait associée à une meilleure réponse au TMZ⁶⁵, de même que la codélétion 1p19q¹³⁴ et la mutation IDH^{75,83}.

La place du TMZ dans les GDBG ne repose que sur des études de phase II ou de cohortes.

Après l'étude de Brock¹³⁵ ayant publié la faisabilité et la bonne tolérance d'une chimiothérapie métronomique (poursuite du TMZ pendant 7 semaines à la posologie de 75mg/m²/j), de nouveaux schémas thérapeutiques ont été proposés: 75 mg/m²/j 21 jours sur 28¹³⁶⁻¹³⁸, 75 mg/m²/j 7 semaines on / 4 semaines off⁸⁴ avec des réponses oscillantes entre 20% et 52% et stabilisation de 32% à 75%. Ces schémas semblent associés à une toxicité hématologique différente (prépondérance de lymphopénie plus profonde).

Enfin, une stratégie émerge, la réalisation d'une chimiothérapie en situation néoadjuvante vis-à-vis de tumeurs "non opérables", dans le but de tendre secondairement vers une extirpabilité (chirurgie subtotale ou totale)^{1-3,139}. Cette stratégie semble faisable et est associée à une tolérance globale satisfaisante. Cette combinaison permet d'optimiser la résection chirurgicale, et pourrait également favoriser la redistribution fonctionnelle.

Néanmoins, les effets à long terme du TMZ demeurent méconnus. Quelques données de la littérature résumées dans le tableau ci-dessous confirment le potentiel leucémogène du TMZ. Les cas rapportés concernent essentiellement des GBM ayant ainsi bénéficié d'une RTCT (potentialisation de la chimiothérapie par la radiothérapie).

En définitive, la chimiothérapie dans les GDBG vise à prolonger la survie en retardant au maximum la transformation anaplasique et à améliorer la qualité de vie en réduisant la fréquence des crises épileptiques afin de préserver l'insertion socio-professionnelle de ces patients.

En cas d'efficacité, la chimiothérapie pourrait aussi permettre de différer la radiothérapie¹⁴⁰, en raison de sa neurotoxicité¹¹⁵ voire de son impact éventuellement négatif sur la plasticité¹⁴¹.

Effets systémiques, hématologiques sévères et leucémogènes du TMZ								
	Nb	Age (ans)	Indication TMZ	Traitement	Pathologie induite	Durée du traitement	Délai d'apparition	Décès
Vita 2005 ¹⁴²	1	40	GBM	RTCT+TMZ adjuvant (1 cure)	Leucémie aigüe lymphoblastique	10 semaines 70mg/m ² /j	Pendant traitement	1
Yaman 2009 ¹⁴³	1	55	GA	RTCT	Infection pulmonaire CMV	6 semaines 75mg/m ² /j	2J après fin du traitement	0
Villano 2011 ¹⁴⁴	17	Médiane 48 (14-66)	3 GA 14 autres*	RT = 7 TMZ	leucémie	Médiane 28S (4-54)	Médiane 29S (3-208)	3
	5	Médiane 50 (25-73)	2 GBM 3 autres*	RT = 3 TMZ	lymphome	Médiane 51S (20-108)	Médiane 16S (4-44)	2
	7	Médiane 63 (6-74)	1 GBM 2 GA 4 autres*	RT = 3 TMZ	Syndrome myélodysplasique	Médiane 50S (7-104)	Médiane 16S (0.5-208)	3
	39	Médiane 54 (4-74)	Autres* +GBM, GA	RT = 17 TMZ	Anémie aplasique	Médiane 6S (0.6-68)	Médiane 4S (1-24)	11
Shaikh 2010 ¹⁴⁵	1	26	GBM	RTCT TMZ (6 cures)	Leucémie aigüe lymphoblastique	33S	1 an	0
Jalali 2007 ¹⁴⁶	1	30	GBM	RTCT	Anémie aplasique	6S	A la fin du traitement	1
Noronha 2006 ¹⁴⁷	1	66	GA	RT PCV (1 cure) TMZ (22 cures)	Syndrome myélodysplasique	94S	A la fin du traitement	1
Su 2005 ¹⁴⁸	1	44	GA	RT ACNU (4 cures) TMZ (6 cures)	Syndrome myélodysplasique	ACNU 35S TMZ 27S	A la fin du traitement	1
Morris 2009 ¹⁴⁹	1	16	GBM	RTCT (90mg/m ² /j)	Anémie aplasique	24J	Pendant traitement (J24)	0 Allogreffe
Comez 2010 ¹⁵⁰	1	31	GBM	RTCT TMZ (3 cures)	Anémie aplasique	18S	Pendant traitement	1
Sharma 2009 ¹⁵¹	1	20	GBM	RTCT	Lymphome	6S	8S	1
Villano 2006 ¹⁵²	1	45	GBM	RTCT TMZ (4cures)	Anémie aplasique	24S	Pendant traitement	1 Allogreffe
*Autres : mélanome, lymphome, métastase cérébrale, épéndymome, médulloblastome, neuroblastome GBM : Glioblastome multiforme GA : Gliome Anaplasique RTCT : Radiothérapie + Chimiothérapie concomitante (TMZ) ; ACNU : Nimustine								

8.4 ÉTUDES EN COURS

Trois études cliniques sont actuellement en cours :

- l'EORTC 22033 proposait un essai de phase III chez des patients considérés comme « évolutifs ». La randomisation s'effectuait entre radiothérapie (50,4 Gy en 28 fractions) et 12 cures de témozolomide (75 mg/m² de J1 à J21 avec des cycles de 28 jours). Une stratification sur le statut génétique 1p, l'âge (plus ou moins 40 ans), la prise de contraste et le Performans Status OMS était réalisée. Le principal critère d'analyse était la survie sans progression. Les données sont en cours de traitement.
- Le RTOG 0424 proposait un essai de phase II (fin des inclusions en octobre 2009) chez des patients considérés comme à haut risque (âge de plus de 40 ans, tumeur de plus de 6 cm de diamètre ou dépassant la ligne médiane, composante astrocytaire prédominante, altération du statut général ou neurologique) et non traités précédemment. Le traitement comporte une radiothérapie (54 Gy en 30 fractions) avec chimiothérapie concomitante par témozolomide à la dose de 75 mg/m² suivie par 12 cycles de témozolomide à posologie conventionnelle. Les critères d'analyse sont la tolérance/toxicité, la survie globale à 3 ans et la survie sans progression.
- L'ECOG/NCCTG E3F05 (Eastern Cooperative Oncology Group/North Central Cancer Treatment Group) propose un essai de phase III (inclusion en cours), chez des patients symptomatiques et/ou des tumeurs radiologiquement « évolutives ». La randomisation se fait entre radiothérapie (50,4 Gy en 28 fractions) avec ou sans témozolomide concomitant (75mg/m²) suivie de témozolomide à dose conventionnelle pendant 12 mois. Une stratification sur le statut 1p/19q, l'âge (plus ou moins 40 ans), le diamètre tumoral (plus ou moins 5cm), le PS OMS est également prévue. Les critères d'analyse sont la survie sans progression, la survie globale et la qualité de vie.

D'autres molécules sont à l'étude :

- l'Imatinib GLEEVEC®, inhibiteur de tyrosine kinase (contre bcr-abl, c-kit, PDGFR). Il s'agit d'une étude de phase II associant Gleevec + hydroxyurée dans les GDBG en récidive ou en progression (+25%), avec apparition de nouvelles lésions, aggravation neurologique après chirurgie¹⁵³.
- l'everolimus, inhibiteur de la voie mTOR. Il s'agit d'un essai de phase II dans les GDBG en récidive ou en progression. Les critères de jugement sont la PFS à 6 mois, la survie globale, le taux de réponse. Une analyse en sous-groupe selon l'expression de PTEN et PKB/Akt sera effectuée.

9. TROUBLES COGNITIFS DANS LES GDBG

9.1 GÉNÉRALITÉS

L'évaluation neuropsychologique dans les GDBG s'est développée ces dernières années ; cependant elle reste approximative^{154,155} ou inadaptée¹⁵⁶.

Un suivi longitudinal s'avère nécessaire afin de dépister ces déficits cognitifs et de proposer, le cas échéant, une réhabilitation. Un déclin cognitif semble également prédire une progression tumorale avant les modifications morphologiques¹⁵⁷.

Initialement, les troubles cognitifs dépistés étaient imputés à la radiothérapie compte tenu des effets indésirables observés chez les enfants (retard intellectuel, de croissance...). Ainsi l'impact de la radiothérapie sur le fonctionnement cognitif a-t-il été le plus souvent étudié^{118,158-160}.

Néanmoins, 91% des patients présentent des déficits cognitifs au moment du diagnostic, notamment de l'attention et de la mémoire de travail, en l'absence de plainte émanant des patients¹⁶¹⁻¹⁶³. En effet, une dissociation entre l'évaluation objective et l'évaluation subjective est souvent mise en évidence : les patients surestiment leurs capacités cognitives (souvent dans les tumeurs frontales) ou les sous-estiment en cas de syndrome dépressif, asthénie... Les principaux troubles observés concernent des déficits cortico-sous-corticaux en relation avec les localisations les plus fréquentes de ces tumeurs (lobes frontaux, aire motrice supplémentaire, insula, lobe temporal) : troubles de la récupération en mémoire, troubles de la planification et de l'attention, troubles de la mémoire de travail¹⁶⁴, difficultés d'accès au lexique et d'autogénération¹⁶⁵.

Ces troubles neurocognitifs ont, par ailleurs, un retentissement sur la qualité de vie et la vie sociale^{158 166,167}.

Il semble que la durée d'évolution de la maladie et l'ensemble des traitements contribuent à la survenue de troubles cognitifs et à leur aggravation dans le temps.

9.2 FACTEURS ÉTIOLOGIQUES POTENTIELS

Différents facteurs semblent intervenir dans le déclin cognitif associé aux GDBG :

- Facteurs liés à la tumeur elle-même : ^{118,168,169}

D'après l'étude de **Tucha**¹⁶¹, 90% (126/139 patients) des patients présentaient des troubles cognitifs avant l'initiation de tout traitement dont 78% de troubles des fonctions exécutives, 60% de troubles mnésiques et de l'attention.

- Facteurs liés à la radiothérapie :

La radiothérapie tend à avoir un retentissement sur la substance blanche, se manifestant par un ralentissement psychomoteur, des troubles des fonctions exécutives, des troubles mnésiques, attentionnels, des troubles de la coordination motrice.

Sheline¹⁷⁰ (1980) distingue plusieurs types de neurotoxicité post-radique, selon leur délai de survenue : l'encéphalopathie aigüe survenant durant le traitement liée à un œdème vasogénique (« acute reaction » réversible avec une corticothérapie), l'encéphalopathie précoce post-radique liée à une démyélinisation et à une rupture de la barrière hémato-encéphalique (« early delayed », partiellement réversible) survenant quelques semaines ou mois après la radiothérapie, l'encéphalopathie post-radique tardive (« late delayed », irréversible) survenant plusieurs mois à plusieurs années après l'arrêt du traitement.

La radiothérapie induit en effet des modifications morphologiques notables (leucoencéphalopathie, hypersignaux de la substance blanche, atrophie)^{115-117,159}. Sa toxicité se caractérise également par des modifications microvasculaires, une démyélinisation et une inflammation induisant une atteinte de la neurogenèse hippocampique pouvant expliquer les troubles cognitifs qui lui sont en partie imputables¹⁷¹.

Le potentiel neurotoxique de la radiothérapie dépend des modalités de traitement ; des facteurs à haut risque cognitif ont été identifiés et sont liés à la fraction de dose (> 2Gy), la dose totale, la durée totale de la radiothérapie et le volume irradié¹¹⁸.

Des facteurs liés au patient ont également été mis en exergue et sont associés à un risque majeur de neurotoxicité : l'âge (âges extrêmes plus vulnérables, et dès 60 ans), une chimiothérapie concomitante, des lésions neurologiques préexistantes, des maladies systémiques associées (HTA, diabète,...).

Douw¹¹⁵ a confirmé 6 ans après leur premier travail (Klein 2002¹¹⁸) soit après un suivi moyen de 12 ans , l'impact significatif de la radiothérapie sur les fonctions cognitives (attention, fonctions exécutives, vitesse de traitement de l'information).

- Facteurs liés à la chirurgie :

Des études récentes montrent un pourcentage important de déficits cognitifs en post-opératoire ; mais la majorité de ces troubles récupère dans les 3 mois suivant l'opération, probablement suite à la plasticité neuronale⁹⁹.

Klein¹¹⁸ en 2002 a analysé le statut cognitif de patients atteints de GDBG, ayant bénéficié d'une chirurgie ou d'une biopsie au moins 1 an avant l'évaluation, concluant à l'absence d'imputabilité de la chirurgie dans les troubles cognitifs.

Teixidor¹⁶⁴ en 2007 a étudié l'influence de la chirurgie sur la mémoire de travail verbale, chez 23 patients ayant un GDBG infiltrant les aires langagières. Les patients ont été opérés en situation d'éveil. 91% des patients présentaient une altération de la mémoire de travail en pré-opératoire, 96% en post-opératoire immédiat et à 3 mois, 5 patients ont recouvré leur niveau antérieur, 3 ont amélioré leur performance (les autres patients n'ayant pas été évalués à 3 mois). Ainsi, une réhabilitation spécifique peut-elle être initiée en post-opératoire, afin d'optimiser la récupération des fonctions mnésiques.

- Facteurs liés à la chimiothérapie :

Il est difficile d'établir une relation entre chimiothérapie et déclin cognitif ; en effet, généralement, les patients ont bénéficié d'une radiothérapie préalable. Quoiqu'il en soit, les troubles cognitifs semblent apparaître pendant ou juste après la chimiothérapie.

Actuellement, il n'a pas été décrit de déclin cognitif consécutif à l'utilisation de témozolomide. En revanche, des cas d'encéphalopathie avec troubles cognitifs ont été rapportés suite à l'utilisation de PCV à haute dose¹²⁸, cependant chez des patients irradiés au préalable.

La chimiothérapie semble affecter les fonctions neurocognitives dans d'autres types de tumeurs (sein, poumon, hémopathie)^{172,173}.

- Facteurs liés au traitement anti-épileptique :

80% des patients présentent une crise d'épilepsie comme premier symptôme. 71% ont un traitement anti-épileptique. Les traitements les plus anciens (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque) ont un impact négatif sur les fonctions supérieures : altération de l'attention, ralentissement psychique, d'où un retentissement mnésique. Les crises d'épilepsie elles-mêmes ont une influence négative.

- Facteurs liés aux troubles de l'humeur :

Les troubles de l'humeur sont plus fréquents dans les tumeurs cérébrales que dans d'autres pathologies ou d'autres localisations tumorales. Les troubles de l'attention, de la vigilance, de la motivation, un syndrome dépressif peuvent retentir dans plusieurs domaines cognitifs.

9.3 TRAITEMENT DES TROUBLES COGNITIFS

Peu d'études se sont consacrées au traitement des troubles cognitifs. Il s'agit d'abord du traitement de la tumeur (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).

Davies¹⁷⁴ en 2003 a évalué l'indication de la réhabilitation cognitive. Deux approches sont possibles : le réentraînement (basé sur la plasticité neuronale, via la répétition de tâches) et la compensation (apprentissage de stratégie).

Gehring¹⁰⁸ en 2009 a confirmé l'effet bénéfique d'une réhabilitation cognitive chez des patients suivis dans le cadre d'un GDBG, en terme de neurocognition et de qualité de vie (essai randomisé)¹⁷⁵.

Shaw¹⁷⁶ en 2006 a présenté une étude prospective de phase II évaluant un traitement anticholinestérasique, le donépézil, chez 24 patients (en majorité des GDBG). Une amélioration des symptômes a été notée, notamment sur l'attention/concentration, sur la mémoire verbale, sur la mémoire visuelle, sur les fluences verbales à la 24^{ème} semaine. La qualité de vie était également significativement améliorée.

Le méthylphénidate semble un traitement efficace sur le ralentissement idéomoteur, une étude est en cours¹⁷⁷ ; de même, une nouvelle étude concernant le donépézil est en cours¹⁷⁸.

Un essai randomisé en double aveugle est en cours évaluant l'armodafinil dans le traitement de la fatigue secondaire à la radiothérapie cérébrale dans les tumeurs cérébrales (initié en mars 2010). Le traitement est initié dès le début de la radiothérapie¹⁷⁹.

10. QUALITÉ DE VIE

Les GDBG peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des patients (sociale, familiale, professionnelle)¹¹⁸ ; c'est seulement depuis une quinzaine d'années que l'évaluation de celle-ci prend part dans la prise en charge multidisciplinaire de ces patients. Scerrati¹⁸⁰ définissait la qualité de vie à partir du Performans Status et de l'indice de Karnofsky, Lunsford¹⁸¹ 1995 à partir du maintien d'une activité professionnelle et in fine de l'indice de Karnofsky, Van Kampen¹⁸² 1996 à partir de données cliniques.

Mackworth¹⁸³ 1992 a évalué l'efficience et la robustesse de l'indice de Karnofsky dans l'évaluation de la qualité de vie : ce dernier est peu sensible et peu discriminant notamment pour des patients ayant un indice de Karnofsky évalué à 90-100 et il est également peu sensible aux symptômes dépressifs.

La QDV est un concept multidimensionnel, dynamique et subjectif, comprenant plusieurs aspects : physique, psychologique, bien-être socio-professionnel, aptitude fonctionnelle, familial, émotionnel, cognitif, impact de l'épilepsie, retentissement sur le sommeil, fatigue, impact dans la vie quotidienne, impact financier, dépendance, permis de conduire... L'OMS (1993) définit la qualité de vie comme « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. ».

Initialement, la QDV a été appréciée afin de préciser l'impact de la radiothérapie^{111,184,185} et plutôt dans les gliomes de haut grade^{186,187} ou des populations hétérogènes (haut et bas grade associés)^{188,189}.

La chimiothérapie (TMZ) quant à elle ne semble pas réduire la QDV dans les GDBG¹⁹⁰. Les principales doléances des patients concernent leur sentiment de perte d'indépendance, les obstacles à la conduite automobile et l'appréhension des crises épileptiques. Le TMZ semble mieux toléré en terme de QDV que la procarbazine (étude réalisée dans les GBM, la procarbazine faisant partie de l'association PCV)¹⁹¹.

Aussi existe-t-il diverses méthodes d'évaluation de la QDV, les questionnaires les plus utilisés et validés sont le FACT Functional Assessment Cancer Treatment avec une partie spécifique aux tumeurs cérébrales FACT-Br (Brain)^{190,192}, MOS SF-36 Medical Outcome Study 36-item Short-Form Health Survey¹⁶⁷ et le questionnaire de l'EORTC QLQ C30^{188,193-195}. Cependant, aucun de ces outils ne semblent prévaloir.

Par ailleurs, il semble que les patients suivis dans le cadre d'un GDBG et présentant une altération de leur QDV, aient une moindre survie¹⁹⁶.

L'évaluation de la QDV chez les patients suivis dans le cadre d'un GDBG nécessite une appréciation de la fréquence des crises d'épilepsie. Le lévétiracétam semble induire une amélioration de la qualité de vie car efficace et associé à peu d'effets indésirables¹⁹⁵. Il existe d'ailleurs des échelles de qualité de vie dédiées aux patients épileptiques (QOLIE - 31).

De plus, de nombreux patients présentent des symptômes dépressifs¹⁹⁷ : 38% de patients suivis dans le cadre d'une tumeur cérébrale (de bas grade et de haut grade) d'une cohorte de 78 patients, mis en évidence par l'auto-questionnaire BDI Beck Depression Inventory.

Une étude récente a évalué la qualité de vie chez 33 patients au diagnostic d'un GDBG par les questionnaires de Beck et SF-36 : celle-ci semble altérée dès le diagnostic notamment sur le plan cognitif, psychologique, émotionnel et social ; le statut épileptique ayant également un impact négatif¹⁶⁹. Un tiers des patients présentait des symptômes dépressifs gradés de légers à modérés.

Non seulement la qualité de vie des patients semble altérée mais celle des accompagnants, des proches également¹⁹².

Chez 54 patients, 39% présentaient une fatigue sévère estimée par le questionnaire CIS (Checklist Individual Strength)¹⁹⁸, corrélée à la prise d'un traitement anti-épileptique, à des troubles de la concentration, une perte de motivation (indépendamment de la durée d'évolution de la maladie et de la réalisation préalable d'une radiothérapie). Il existe une interaction fatigue-dépression-troubles cognitifs-QDV.

L'évaluation de la qualité de vie en général demeure difficile (pertinence des instruments) et subjective, d'autant plus chez des patients suivis dans le cadre d'une tumeur cérébrale (impact de la tumeur elle-même, altération potentielle du jugement des patients, modification de la perception des émotions).

Dans les GDBG, la QDV pourrait devenir un gold standard en terme de critère de jugement compte tenu du long suivi de ces patients et de la difficulté à définir précisément une PFS (critères radiologiques ? cinétique ?). La QDV est primordiale chez ces patients jeunes, asymptomatiques, il semble donc licite de placer ce critère au premier plan¹⁹⁹.

11. ÉPILEPSIE

70% - 90% des patients présentent une épilepsie au diagnostic. La prise en charge de l'épilepsie dans les GDBG est primordiale compte tenu de son retentissement familial et socio-professionnel. L'ensemble des thérapeutiques proposées peut avoir un impact positif sur le statut épileptique : que ce soit la radiothérapie^{112,114}, la chimiothérapie (le PCV permettant une amélioration de 29% à 100%^{122,123,126,127}, le TMZ amélioration de 32 à 58%^{65,77,130,134,200-202}) ou la chirurgie (60% - 80% cas^{16,107,203}). Des facteurs prédictifs d'amélioration du statut épileptique après chirurgie dans les GDBG ont été identifiés : la qualité de la résection chirurgicale, un bon contrôle pré-opératoire de l'épilepsie, une durée d'évolution inférieure à 1 an étaient des facteurs favorables alors que le type de crise épileptique notamment partielle représentait un facteur défavorable^{16,204}.

L'histoire évolutive de l'épilepsie serait également corrélée à la survie globale : les patients présentant une épilepsie au diagnostic mais avec ensuite un bon contrôle (arrêt des crises) de l'épilepsie avaient une meilleure survie que les patients avec une épilepsie chronique. Cette donnée suggère que l'épilepsie reflète non seulement la topographie lésionnelle mais également le comportement biologique de la tumeur²⁰⁵. La réapparition de crises épileptiques ou l'aggravation en fréquence sont souvent annonciateurs d'une progression tumorale¹⁶. L'épilepsie serait un facteur pronostic favorable lorsqu'il s'agit du seul symptôme révélateur (absence de trouble cognitif, absence de déficit).

Concernant le traitement prophylactique, il n'a pas d'intérêt à être prescrit²⁰⁶, mais il est nécessaire d'initier un traitement dès la première crise.

L'épilepsie d'une part et les traitements antiépileptiques d'autre part affectent significativement la qualité de vie des patients ainsi que leur statut neurocognitif²⁰⁷ (attention, mémoire de travail, vitesse de traitement de l'information). Cependant, les principales études réalisées concernaient d'anciennes molécules.

Les patients suivis pour une épilepsie partielle (traitée par carbamazépine) présentent une altération significative de certaines fonctions cognitives (mémoire, vitesse de traitement de l'information) et également de leur QDV (mesurée à l'aide du questionnaire SF-36) avec une fatigue plus importante indépendamment de la fréquence des crises, de la durée de traitement et d'évolution de l'épilepsie²⁰⁸.

La carbamazépine, la phénytoïne et le valproate de sodium sont efficaces. La lamotrigine, la gabapentine, l'oxcarbazépine et le topiramate semblent d'efficacité équivalente à la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate de sodium. La lamotrigine semble plus efficace que la gabapentine et le topiramate¹⁰¹.

Un essai randomisé en double aveugle a également souligné l'intérêt de l'efficacité du lévétiracetam en première ligne de traitement dans l'épilepsie partielle comparativement à la carbamazépine²⁰⁹. Vecht²¹⁰ propose ainsi d'initier d'emblée un traitement par lévétiracetam. Le lévétiracetam est également associé à une meilleure tolérance comparativement aux anciens anti-épileptiques.

Il est préconisé d'éviter les traitements inducteurs enzymatiques qui peuvent interagir avec certaines chimiothérapies (nitrosourée, irinotécan...), en réduisant leur concentration plasmatique et leur toxicité hématogène²⁰⁶.

Le valproate de sodium peut majorer la toxicité hématologique de la chimiothérapie. Par ailleurs, il aurait une action anti-tumorale via son activité inhibitrice de l'histone deacetylase, conduisant à l'apoptose des cellules tumorales ; il inhiberait également MDR-1 (gène MultiDrug Resistance 1), réduisant ainsi le risque de résistance au traitement anti-épileptique. En effet, MDR-1 est un gène qui code pour une glycoprotéine de transport surexprimée dans les tumeurs cérébrales au niveau de la barrière hémato-encéphalique, empêchant la pénétration des anti-épileptiques (molécules liposolubles) au niveau cérébral. Le lévétiracetam ne serait pas un substrat de cette voie.

De même, le lévétiracetam aurait des vertus anti-tumorales (in vitro)²¹¹ : il inhiberait en effet la MGMT, sensibilisant ainsi les cellules tumorales au TMZ.

12. NOTION DE PLASTICITÉ CÉRÉBRALE

Longtemps, des lésions corticales et sous-corticales étaient considérées comme irréversibles avec survenue de séquelles fonctionnelles en zones « éloquentes ». Néanmoins, de fréquentes observations ont rapportées une amélioration du statut fonctionnel après atteinte de structures corticales et/ou sous-corticales, soulevant l'hypothèse d'une plasticité cérébrale. Ce concept pourrait être défini par un processus continu permettant une organisation neuro-synaptique par remodelage à court, moyen et long terme, en vue d'optimiser les réseaux fonctionnels cérébraux.

Les GDBG semblent représenter un modèle de plasticité cérébrale particulièrement intéressant compte tenu de leur lente évolutivité et de leur fréquente localisation en zone fonctionnelle²¹².

De récentes études ont montré une variabilité inter-individuelle importante dans la cartographie fonctionnelle au niveau cérébral, études en faveur d'une plasticité cérébrale. En particulier, une redistribution fonctionnelle à court terme et long terme avait déjà été décrite concernant l'apprentissage et la mémoire, désignée par le terme de « plasticité naturelle ».

La plasticité cérébrale post-lésionnelle (PCPL) concerne l'ensemble des processus permettant au système nerveux central de se réorganiser après une atteinte physique. Depuis les travaux de Broca et l'ère des localisationnistes, il est admis que la PCPL est limitée, voire impossible, au sein des aires fonctionnelles dites éloquentes. Pourtant, ces dernières années, de nouvelles données issues de la neurochirurgie semblent remettre en cause cette théorie : des exérèses massives en zones fonctionnelles peuvent être totalement compensées, sans déficit fonctionnel décelable ; ainsi un exemple particulièrement frappant est-il la préservation des fonctions langagières chez des patients ayant subi une ablation totale de l'aire de Broca¹⁰⁶.

Des méthodes d'imagerie pré- et post-chirurgicale, ainsi que des procédures de stimulation per-opératoire permettent de suivre la cinétique de ces compensations. Elles débutent avant la chirurgie, en réaction à l'invasion tumorale et, se continuent pendant et après la procédure opératoire²¹³.

12.1 OBSERVATIONS PRÉ-OPÉRATOIRES

Souvent, le bilan neurologique pré-opératoire est normal dans les GDBG, ou quasi normal : la lente infiltration tumorale induit une réorganisation fonctionnelle progressive. Les patterns de réorganisation fonctionnelle sont variables d'un patient à un autre.

Quatre modèles de redistribution ont été rapportés dans la littérature ²¹³:

- redistribution intra-tumorale : persistance de la fonction à l'intérieur de la tumeur en raison des caractéristiques infiltrantes des gliomes (dans ce cas une résection totale sans séquelles post-opératoires est limitée).
- redistribution périlésionnelle : redistribution des aires éloquentes autour de la tumeur (les chances de résection totale sont possibles, avec déficit post-opératoire transitoire de quelques semaines ou mois).
- redistribution intra-hémisphérique : recrutement distribué de réseaux sains à l'intérieur de l'hémisphère lésionnel.
- redistribution contro-latérale : implication de l'hémisphère contro-latéral sain dans la compensation.

Ces différents processus de compensation coexistent généralement à des degrés divers.

12.2 OBSERVATIONS PER-OPÉRATOIRES

Une réorganisation fonctionnelle induite par l'acte chirurgical lui-même a été mise en exergue lors de chirurgie avec SED. En effet, la cartographie réalisée par SED pendant la résection montre une réorganisation à court terme (homunculus moteur, zones langagières), probablement due à un œdème, avec des connexions intra-corticales latentes via une hyperexcitabilité induite par l'acte chirurgical lui-même. Ce phénomène de redondances fonctionnelles a été observé à l'intérieur du gyrus précentral (représentations motrices multiples), du gyrus rétrocentral (représentations sensorielles multiples). Immédiatement après la résection, des zones initialement « silencieuses » provoquent une réponse motrice lorsqu'elles sont stimulées. Ces observations supportent l'hypothèse d'une organisation dynamique fonctionnelle de l'ensemble du cortex sensorimoteur²¹⁴. Finalement, la SED a une valeur prédictive quant à la récupération fonctionnelle post-opératoire.

12.3 OBSERVATIONS POST-OPÉRATOIRES

La réorganisation cérébrale fonctionnelle se poursuit au-delà de la chirurgie. En particulier, plusieurs patients ont été évalués en IRMf après résection tumorale au niveau de l'aire motrice supplémentaire AMS, induisant un syndrome de l'AMS en post-opératoire, transitoire³³. Chez ces patients, une activation post-opératoire de l'AMS et du cortex prémoteur controlatéraux a été mise en exergue, en comparaison au statut pré-opératoire, participant ainsi à leur récupération fonctionnelle.

Ce concept de plasticité a ainsi permis de réaliser des exérèses dans des régions éloquentes : AMS²¹⁵, insula²¹⁶, Broca¹⁰⁶, aire primaire sensori-motrice²¹⁷, gliome infiltrant le striatum (non dominant)²¹⁸.

L'exemple le plus frappant de plasticité post-opératoire concerne les patients dont la tumeur comporte en son sein des sites fonctionnels (détectés par la SED et IRMf), empêchant une résection totale d'emblée. Il arrive alors qu'un second geste chirurgical soit programmé plusieurs années après^{103,219,220}.

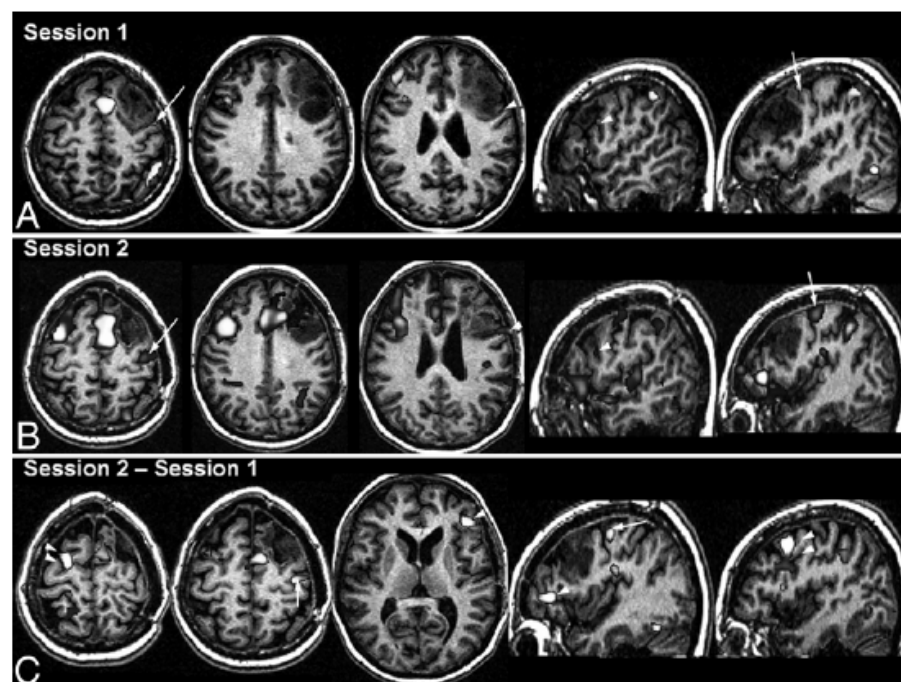


Figure 6²²⁰ : A et B : IRMf du langage avant première chirurgie (Session 1) et avant seconde chirurgie (Session 2) utilisant une tâche de fluence verbale sémantique silencieuse ; les zones activées sont proches de la partie postérieure de la tumeur (flèches) et de la partie inférieure de la tumeur (tête de flèche). Avant la seconde chirurgie (au centre), les zones activées au niveau de la partie postérieure de la tumeur (flèche) ont migré postérieurement comparativement à la Session 1. C : Durant la Session 2, il y avait une activation plus importante de la pré-AMS bilatérale, des gyri frontaux inférieur et moyen postérieur droit (double flèche), du gyrus frontal inférieur gauche (flèche sans tête), de la zone ayant migré postérieurement au niveau de la berge postérieure de la tumeur, et des zones pariétales bilatérales.

Ce phénomène de plasticité est un processus développé, continu, initié lors de l'apparition de la tumeur (plasticité spontanée) et se poursuivant avec la chirurgie (plasticité induite).

12.4 MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les mécanismes à l'origine de la plasticité cérébrale corticale s'effectuent à deux niveaux¹⁴¹ :

- au niveau microscopique : développement (« plasticité naturelle »), adaptations synaptiques (modulation de la croissance synaptique), mise à jour de connexions et de réseaux latents, modulation de l'activité neuronale par le tissu glial et la matrice extracellulaire, modifications structurales, synchronisation et neurogénèse.
- au niveau macroscopique : diaschisis, réorganisation intrinsèque dans les aires éloquentes, réorganisation des réseaux fonctionnels, plasticité « croisée » (« cross-modal plasticity »), stratégies compensatrices et modifications morphologiques macroscopiques.

La plasticité au niveau cortical a été la plus étudiée et paraît plus efficace qu'au niveau sous-cortical²²¹. La résection chirurgicale devient plus complexe lorsque le GDBG infiltre en profondeur les régions sous-corticales. Quatre mécanismes de compensation ont été décrits :

- mise à jour de réseaux parallèles latents au niveau périlésionnel (connectivité verticale)
- recrutement de voie accessoire (connectivité verticale)
- création de relais supplémentaires dans le réseau (connectivité horizontale)
- recrutement de réseau parallèle à longue distance (connectivité horizontale).

12.5 IMPLICATIONS

- DANS LA RÉHABILITATION COGNITIVE

La réhabilitation cognitive est principalement basée sur la répétition de tâches, pouvant faciliter la plasticité conduisant à un renforcement positif de certains réseaux et à une inhibition d'autres réseaux.

Concernant la rééducation sensorimotrice, l'imagerie fonctionnelle a montré une réactivation de structures cérébrales par la pensée mentale du mouvement, son observation ou son entraînement passif. De même, la prise en charge orthophonique semble favoriser la redistribution fonctionnelle concernant les aires langagières.

- IMPLICATIONS FONCTIONNELLES

Cette plasticité participerait à la récupération fonctionnelle post-opératoire : plus de 95% des patients recouvrent un statut neurologique normal malgré une aggravation transitoire post-opératoire d'environ 3 mois.

- IMPLICATIONS NEURO-ONCOLOGIQUES

Finalement, la connaissance de la réorganisation fonctionnelle pré-opératoire est essentielle dans l'optique d'une planification chirurgicale ; en effet, plus les aires éloquentes sont redistribuées à distance, plus les chances de réaliser une exérèse totale augmentent, et plus le risque de déficit neurologique post-opératoire permanent diminue. L'utilisation de la SED d'une part et la connaissance de cette plasticité d'autre part permettent d'améliorer la qualité de la résection chirurgicale¹⁰⁰.

D'autre part, lorsque des chirurgies consécutives sont réalisées, la plasticité induite par la première résection peut amener une redistribution des cartes fonctionnelles. Cette redistribution a une valeur clinique réelle puisqu'elle permet de pratiquer à distance l'exérèse de la tumeur résiduelle sans induire de séquelle.

La prise en compte de ce concept de plasticité cérébrale corticale et sous-corticale a permis de perfectionner un outil préexistant, un atlas probabiliste estimant le volume tumoral résiduel, outil intéressant dans la planification chirurgicale²²².

Ainsi serait-il possible d'envisager une planification dynamique de la prise en charge chirurgicale impliquant plusieurs résections successives.

Une telle approche, appliquée à chaque patient et chaque tumeur, permettrait une indication sélective du traitement chirurgical afin d'optimiser la qualité de la résection tout en minimisant le risque de déficit irréversible.

- INTRODUCTION AU CONCEPT D'HODOLOGIE

Ainsi est né le concept d'hodologie²²³ (par opposition au concept localisationniste), faisant référence à un dysfonctionnement de réseaux (déconnexion de faisceaux de fibres, hyperconnexion ou les deux).

Le fonctionnement cérébral doit être appréhendé dans sa globalité. Il relève de réseaux d'informations parallèles, modulés de façon dynamique, multimodale et interactive. Ainsi, l'approche chirurgicale devient-elle spécifique, adaptée à chaque patient selon leur architecture cortico-sous corticale anatomo-fonctionnelle, elle-même basée sur des propriétés de plasticité et de connectivité³⁵.

13. CONCLUSION

Les GDBG sont des tumeurs rares, qui font l'objet de multiples recherches et induisent une certaine émulation intellectuelle. En effet, ils représentent des modèles intéressants en terme de plasticité cérébrale, de croissance tumorale (migration / invasion), d'études anatomo-fonctionnelles corticales et sous-corticales, de thérapeutique innovante (chirurgie à l'état de veille avec cartographie per-opératoire cortico-sous-corticale).

Les travaux réalisés bouleversent les dogmes de la neuro-anatomie, en modifiant l'approche du fonctionnement cérébral d'un point de vue holistique, entérinant ainsi la vision « localisationiste ».

Leur prise en charge demeure cependant un challenge où seule la chirurgie a démontré son impact sur leur histoire naturelle. La chimiothérapie semble une thérapeutique encourageante mais, sa place reste à préciser. La combinaison des deux demeure singulière, pourtant sur le plan conceptuel elle semble intéressante. En effet, la chimiothérapie en situation pré-chirurgicale ou néoadjuvante pourrait optimiser la qualité de résection de ces tumeurs, d'une part en réduisant le volume tumoral ; d'autre part en favorisant la redistribution fonctionnelle. Ainsi, cette stratégie pourrait également avoir un impact sur l'histoire naturelle des GDBG. Ces concepts restent cependant à démontrer, la première notion sera abordée à travers de deux études ; la seconde fera l'objet de travaux ultérieurs.

CHAPITRE 2

Combination of Neoadjuvant Chemotherapy followed by Surgical Resection as a New Strategy for WHO Grade II Gliomas. A Study of Cognitive Status and Quality of Life

1. OBJECTIFS

Les objectifs de ce premier travail étaient d'évaluer la faisabilité et la tolérance (en terme de QDV et de neurocognition) d'une stratégie thérapeutique innovante en neuro-oncologie, plus précisément concernant les GDBG. Cette stratégie comportait une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une résection chirurgicale avec cartographie corticale et sous-corticale.

2. PATIENTS ET MÉTHODES

Les patients ont été sélectionnés à partir de 2 centres neuro-oncologiques français (Montpellier et Nancy). Ils devaient répondre aux critères d'inclusion suivant : âge ≥ 18 ans ; GDBG inopérable au diagnostic ou en progression après résection partielle ; diagnostic histologique de gliome de grade II OMS ; patient ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante ayant permis a-priori une possible résection totale ou subtotale. Les patients ayant reçu une radiothérapie préalable étaient exclus. Une tumeur était étiquetée « inopérable » lorsque les chances de réaliser une exérèse de plus de 80% étaient faibles.

La chimiothérapie utilisée était le TMZ à posologie conventionnelle.

Les données morphologiques comportaient l'analyse de la localisation tumorale, la mesure du volume au diagnostic, des volumes pré- et post-chimiothérapie, des volumes pré- et post-chirurgie. La réponse à la chimiothérapie était estimée à partir de la formule : $[(V_{\text{pré}} - V_{\text{post}})/V_{\text{pré}}] \times 100$ ($V_{\text{pré}}$ et V_{post} correspondent aux volumes pré- et post-chimiothérapie).

La chirurgie était réalisée à l'aide de la SED avec cartographie fonctionnelle corticale et sous-corticale.

L'examen neuropathologique précisait le type tumoral, le grade OMS, l'indice de prolifération (Ki 67) par immunohistochimie. Le statut 1p19q était analysé par LOH.

A l'issue de ce traitement, les patients étaient évalués au niveau QDV par les questionnaires EORTC-QLQ C30 et de Beck, ainsi qu'à l'aide d'un entretien précisant leur statut socio-professionnel et épileptique. Un examen neuropsychologique exhaustif était également réalisé, évaluant sept domaines cognitifs : vitesse de traitement de l'information et vitesse psychomotrice, attention, mémoire épisodique (verbale/ non verbale), mémoire de travail (verbale/ non verbale), langage, aptitudes visuo-spatiales et fonctions exécutives.

3. RÉSULTATS

Dix patients ont été sélectionnés avec un âge médian au diagnostic de 42,3 ans (21,9-51) et lors de l'évaluation 48,1 ans (26,2-55,7). Le suivi médian était de 61,3 mois (31,3-89,3). Le délai médian chirurgie – évaluation était de 17,9 mois (3,1-70,1). Trois patients ont présenté une crise d'épilepsie partielle au diagnostic, six patients une crise secondairement généralisée et un patient un état de mal épileptique.

L'examen neuropathologique a conclu en six oligodendrogliomes de grade II, deux astrocytomes de grade II et deux oligoastrocytomes de grade II.

La chimiothérapie a été prescrite d'emblée chez sept patients et lors d'une progression chez trois patients. Le TMZ a été substitué par la fotémustine chez un patient en raison d'arthromyalgies sévères dont l'imputabilité du TMZ avait été supposée. Le nombre médian de cures de chimiothérapie était de 18,5 (8-24). La chimiothérapie a été globalement bien tolérée ; seul un patient a nécessité une adaptation posologique en raison d'une thrombopénie de grade 3. La chimiothérapie a permis un arrêt des crises épileptiques chez cinq patients et une amélioration chez quatre patients. A l'issue du traitement combiné, sept patients ne présentaient plus de crise épileptique.

Le volume médian au diagnostic était de 78,9 cc (13-276). La réponse volumique médiane à la chimiothérapie était de 38,9% (5,6 à 54,1%).

Le délai moyen entre la fin de la chimiothérapie et la chirurgie était de 5,1 mois $\pm$ 4,7. La qualité de la chirurgie (% d'exérèse) était de 82,8% à 100% (médiane 91,4%, moyenne 93,3%). Le volume résiduel post-opératoire médian était de 4 cc (0-20cc). La résection était totale chez trois patients, subtotale chez six patients et partielle chez un patient.

Trois patients ne présentaient pas de déficit significatif au niveau des domaines cognitifs explorés. Les principaux domaines atteints concernaient la mémoire épisodique verbale et les fonctions exécutives. La qualité de vie était globalement préservée (score médian de 66,7%).

Les principaux domaines atteints concernaient l'impact socio-professionnel et la perte d'indépendance. Aucun patient n'a atteint le cut-off de 15 au questionnaire de Beck.

4. PERSPECTIVES

Il s'agit d'une stratégie thérapeutique innovante en neuro-oncologie. Seule la chirurgie a démontré son impact sur l'histoire naturelle des GDBG en terme de survie et de transformation anaplasique^{20,90}. La place de la chimiothérapie demeure quant à elle à préciser. La chimiothérapie néoadjuvante est bien validée dans d'autres pathologies (cancer de l'ovaire, du sein...). Seuls deux cas utilisant ce traitement combiné ont été décrits dans la littérature dans les GDBG^{1,2} et un cas dans les gliomes anaplasiques³.

La chimiothérapie a conduit dans cette série à la réduction de l'infiltration tumorale en zone fonctionnelle chez six patients et au niveau de l'hémisphère controlatéral (via le corps calleux) chez quatre patients. La chimiothérapie a ainsi permis d'optimiser la résection chirurgicale ; en ce sens, cette stratégie pourrait avoir un impact sur l'évolution de ces tumeurs en retardant le passage à l'anaplasie, compte tenu de l'impact à long terme de la chirurgie²⁰.

Sur le plan fonctionnel, le rôle de la chimiothérapie reste à étayer, notamment concernant sa potentielle interaction avec la plasticité cérébrale. Non seulement la chimiothérapie permet de réduire l'infiltration tumorale, mais elle pourrait également faciliter la redistribution fonctionnelle, donc optimiser la résection chirurgicale. Un suivi longitudinal en IRMf serait utile afin de préciser ces données. La connaissance de ces effets permettrait d'adopter une stratégie thérapeutique dynamique.

Sur le plan moléculaire, dans cette série, les patients ne présentant pas de codélétion 1p19q semblaient mieux répondre à la chimiothérapie. Le statut 1p19q doit être interprété avec précaution notamment dans la prise de décision thérapeutique à l'échelle individuelle.

Sur le plan neurocognitif et QDV, cette stratégie semble associée à une bonne tolérance. La majorité des déficits cognitifs observés peuvent être corrélés à la localisation tumorale.

L'association chimiothérapie suivie de chirurgie a permis une amélioration du statut épileptique chez la totalité des patients.

Ce travail confirme ainsi : (i) la faisabilité de cette nouvelle stratégie thérapeutique associant chimiothérapie suivie de chirurgie ; (ii) sa globale tolérance en terme de QDV et de neurocognition.

Il serait intéressant de préciser les données moléculaires (1p19q, IDH, MGMT) chez les patients bénéficiant de cette combinaison thérapeutique et d'évaluer leur éventuel impact, d'étudier plus précisément son effet sur la cinétique de croissance. C'est l'objet du troisième chapitre.

Enfin, il sera nécessaire d'évaluer à long terme l'impact de cette stratégie sur la transformation anaplasique et la survie, sur la plasticité cérébrale et sur une population à plus grande échelle.

Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: a study of cognitive status and quality of life

Marie Blonski · Luc Taillandier · Guillaume Herbet · Igor Lima Maldonado · Patrick Beauchesne · Michel Fabbro · Chantal Campello · Catherine Gozé · Valérie Rigau · Sylvie Moritz-Gasser · Christine Kerr · Roberta Rudà · Riccardo Soffietti · Luc Bauchet · Hugues Duffau

Received: 21 April 2011 / Accepted: 13 July 2011
© Springer Science+Business Media, LLC. 2011

Abstract Diffuse WHO grade II (GIIG) may be unresectable when involving critical structures. To assess the feasibility and functional tolerance (cognition and quality of life) of an original therapeutic strategy combining neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection for initially inoperable GIIG. Ten patients underwent Temozolomide for unresectable GIIG, as initial treatment or at recurrence after previous partial resection, due to invasion of eloquent areas or bi-hemispheric diffusion preventing a total/subtotal removal. Functional outcome after both treatments was assessed, with evaluation of seven cognitive domains. Chemotherapy induced tumor shrinkage (median volume decrease 38.9%) in ipsilateral functional areas in

six patients and in the contralateral hemisphere in four. Only four patients had a 1p19q codeletion. The tumor shrinkage made possible the resection (mean extent of resection 93.3%, 9 total or subtotal removals) of initially inoperable tumors. Postoperatively, three patients had no deficits, while verbal episodic memory and executive functions were slightly impaired in seven patients. However, global quality of life was roughly preserved on the EORTC QLQ C30 + BN 20 (median score: 66.7%). Role functioning score was relatively reduced (median score: 66.7%) whereas KPS was preserved (median score: 90, range 80–100). Seven patients became seizure-free while three improved. This combined treatment is feasible, efficient (surgery made possible by neoadjuvant

M. Blonski · L. Taillandier · P. Beauchesne
Division of Neuro-Oncology, Department of Neurology,
Nancy University Hospital, Nancy, France

G. Herbet · S. Moritz-Gasser
Department of Neurology, Montpellier University Hospital,
Montpellier, France

G. Herbet · I. L. Maldonado · C. Gozé · S. Moritz-Gasser ·
L. Bauchet · H. Duffau
National Institute for Health and Medical Research (INSERM)—
U1051 Laboratory, Institute for Neurosciences of Montpellier,
Montpellier University Hospital, Montpellier, France

I. L. Maldonado · L. Bauchet · H. Duffau
Department of Neurosurgery, Montpellier University Hospital,
Montpellier, France

M. Fabbro
Department of Oncology, Val D'Aurelle Center for Cancer
Treatment, Montpellier, France

C. Campello
Department of Neurology, Montpellier-Nîmes University
Hospital, Nîmes, France

C. Gozé
Hormone and Cell Biology Laboratory, Montpellier University
Hospital, Montpellier, France

V. Rigau
Cytology and Anatomical Pathology Laboratory, Montpellier
University Hospital, Montpellier, France

C. Kerr
Department of Radiotherapy, Val D'Aurelle Center for Cancer
Treatment, Montpellier, France

R. Rudà · R. Soffietti
Division of Neuro-Oncology, Departments of Neurosciences and
Oncology, San Giovanni Battista Hospital, University of Turin,
Turin, Italy

H. Duffau (✉)
Department of Neurosurgery, Hôpital Gui de Chauliac, CHU
Montpellier 80, Avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier,
France
e-mail: h-duffau@chu-montpellier.fr

chemotherapy) and well-tolerated (preservation of quality of life, no serious cognitive disturbances). Cognitive deficits seem mostly related to tumor location. Because KPS is not reliable enough, a detailed neuropsychological assessment should be systematically performed in GliG.

Keywords Low-grade glioma · Chemotherapy · Surgery · Quality of life · Cognition

Introduction

Diffuse World Health Organization (WHO) grade II gliomas (GliG) are slow growing tumors which migrate within the brain, with an ineluctable risk of anaplastic transformation. In the recent literature, the extent of resection has been demonstrated to have a significant impact on the natural history of the disease, by delaying malignant transformation and increasing overall survival [1–4]. Thus, in the guidelines of the European associations of neuro-oncology and neurology, surgical resection is now the first therapeutic option [5]. Nevertheless, diffusion of GliG, especially along the white matter pathways, may limit their surgical removal. As a consequence, in cases with an extensive involvement of eloquent areas or contra-lateral hemisphere, non-surgical treatments could represent a valuable therapeutic alternative. However, a phase III trial showed that early radiotherapy in GliG has no impact on overall survival [6] while it may induce a worsening of cognitive functions and quality of life (QoL) in long-term survivors [7].

On the other hand, a growing number of authors recently reported the likely role of chemotherapy on GliG [8]. Nonetheless, its optimal timing remains to be determined. The first chemotherapy regimen used in GliG was PCV [9–11]. Despite the effectiveness, it was associated with significant hematological, neurological and general toxicity. Preliminary results with Temozolomide (TMZ), a more recent oral alkylating agent, have supported its efficacy and a good tolerance [12–15], but few studies [9, 12, 16] only have performed an extensive assessment of cognition and QoL after chemotherapy.

More recently, some authors have suggested that chemotherapy might play a major role in the management of GliG in combination with surgical treatment. They reported the first case in which an inoperable GliG invading the contralateral hemisphere through the corpus callosum was treated with neoadjuvant Temozolomide and shrank significantly. Then, a complete surgical resection was possible in a second stage, with preservation of QoL [17]. The feasibility of such new strategy, combining neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection, has nevertheless to be fully evaluated. In particular, beyond its

oncological impact, the assessment of QoL and cognitive status following this original management is essential, due to the young age and long-term survival of the majority of patients bearing GliG.

The aim of the present study is, for the first time to our best knowledge, to assess the feasibility and tolerance of this novel approach in a series of 10 patients with GliG (two with microfoci of anaplastic transformation), using a systematic extensive neuropsychological assessment (NPA).

Materials and methods

Patient population

This series consisted of 10 patients fulfilling the following inclusion criteria: age >18 years; an inoperable diffuse cortico-subcortical supra-tentorial glioma due to involvement of eloquent regions or due to bilateral diffusion (newly diagnosed or at recurrence following partial resection)—of note, “unresectable tumor” means that the chance to perform at least 80% of glioma removal (demonstrated as a statistical threshold significantly correlated with the impact on the natural history of the tumor [4]) was very low, according to the preoperative estimation made on the probabilistic map of residual volume that we previously validated [18, 19]; histological diagnosis of WHO grade II astrocytoma, oligodendroglioma or oligoastrocytoma, without or with microfoci of anaplastic transformation (following biopsy or resection); combined therapeutic approach, consisting of neoadjuvant chemotherapy inducing tumor shrinking and making a priori possible a subsequent total or subtotal surgical resection. Any subject that received previous radiation therapy was excluded from the study. All participants provided proof of their agreement to participate.

A retrospective examination of medical files from a computerized database shared by two French neurooncological centers (Montpellier and Nancy), allowed the retrieval of the following clinical characteristics: gender, age at diagnosis and at the NPA, Karnofsky performance scores before and after the combined treatment, intervals of time between the end of chemotherapy and the surgical procedure as well as between the operation and the NPA, location and volume of the glioma, use of antiepileptic drugs and length of follow-up.

Chemotherapy

Patients in this series were treated with TMZ administered orally from days 1 through 5 at a starting dose of 200 mg/m²/day. Treatment cycles were repeated every 28 days. If no disease progression and no unacceptable toxicity were observed, the patients continued to receive TMZ. The exact

doses, timing, number of cycles, toxicity, impact on seizures and on professional life were recorded. Toxicity and adverse effects were graded according to the national cancer institute—common toxicity criteria (NCI-CTC v4.0).

Neuroimaging

The location and volume of the tumor were assessed on 1.5 T magnetic resonance imaging (MRI) examinations consisting of at least an enhanced T1-weighted and a non-enhanced (T2-weighted or fluid-attenuated inversion recovery—FLAIR) acquisitions in three different orthogonal planes. They were performed at five different times during the follow-up: at diagnosis, before and after chemotherapy, and before and after tumor resection (within 6 h, at 3 months and then every 6 months after surgery). The impact of chemotherapy on the tumor volume was estimated using Volume Viewer[®] software, on a 4.4 Advantage Windows workstation (General Electric GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The tumors were delineated on 5.5 mm axial images, and then the corresponding volumes were measured. FLAIR sequences were chosen because they appropriately show the zones of infiltration. For exams in which only printed images were accessible, a three diameters technique was used. The volume variation induced by chemotherapy was calculated using the following formula: $V_{pre}-V_{post}/V_{pre}$, where V_{pre} and V_{post} correspond to the pre- and the post-chemotherapy volumes, respectively. MRIs allowed to assess whether the glioma was too infiltrating initially to propose a primary surgical treatment; to evaluate the shrinking after chemotherapy; and, finally, to verify if surgical removal seemed possible after chemotherapy. The person doing the volumetric measurements for pre- and post-operative chemotherapy was blinded.

Surgical procedure

The patients underwent surgery using a method of intraoperative functional mapping previously described by the authors [20, 21]. A wide craniotomy was performed and the tumor margins were verified in relation to the brain surface anatomy using intraoperative ultrasound. Sterile tags labeled with letters marked the glioma boundaries. Prior to resection, the cortex was mapped for language and sensorimotor sites (or only motor sites for patients in whom a procedure under general anesthesia was performed) in order to avoid any damage to eloquent areas. A bipolar electrode (Nimbus; Newmedic, Labège, France) with 5 mm tip spacing was utilized for mapping to apply electrostimulation with a biphasic current intensity between 1.5 and 4 mA (60 Hz pulse frequency, 1 ms single pulse phase and approximately 4 s of tissue contact) while the patient

performed the functional tasks. In a patient at rest, involuntary movements or paresthesia were induced when the primary motor or sensory areas were stimulated, respectively. Intraoperative language tasks consisted of counting and picture naming. For naming tasks, we used DO 80 tests [22, 23], which consists of eighty different black and white pictures selected according to patient's familiarity, age and level of education. A speech therapist present in the operating room performed on-line analysis of the language responses. A cortical site of 5×5 mm was considered positive when any interference in sensorimotor or language functions was observed at three non-sequential stimulations followed by normalization [24]. The same site was never stimulated twice successively in order to avoid generating seizures. Sterile numbered tags marked the positive stimulation sites in order to obtain the cortical map. Then, the resection was started during which the subcortical structures, especially the white matter tracts, were systematically stimulated. The resection cavity was extended up to the functional boundaries, with no margin, so that maximal glioma resection was obtained while preserving essential cortical and subcortical eloquent structures [25, 26].

Neuropathology and molecular genetic methods

Besides the confirmation of the histological diagnosis and the WHO grade, the index of proliferation MIB1 was recorded for each case. Blood and tumor DNA samples were screened for the loss of heterozygosity on chromosomes 1p and 19q using the following polymorphic markers: D1S2660, D1S450, D1S507, D1S507, D1S234, D1S2890, D1S230, D1S207, D1S206 and D19S414, D19S420, D19S903, D19S571. All patients gave their written informed consent for this analysis.

Neuropsychological assessment

A set of neuropsychological examinations was carried out after completion of the combined treatment (neoadjuvant chemotherapy and surgical removal). It was aimed of evaluating the *global efficiency*, the *premorbid intelligence*, the *laterality in handedness*, and seven cognitive domains: *information processing/psychomotor speed*, *attention*, *episodic memory* (verbal and non verbal), *working memory* (verbal and non verbal), *language*, *visuo-spatial abilities* and *executive functions*. A complete set took from 120 to 150 min and involved eighteen tests, which are listed in Table 1. The assessment could be performed at the patient's home or in the hospital. Scores on all test parameters were converted to z scores by comparison with the mean and standard deviation of a reference based on healthy control groups, who were matched individually for age, sex, and educational level. All tests have been

Table 1 Neuropsychological domains and neuropsychological tests

Global efficiency	Mini mental state examination (Folstein [41]; Derousné [42])
Premorbid intelligence	fNART—French National adult reading test (Mackinnon [43])
Handedness	Edinburgh inventory (Oldfield [44])
Information processing and psychomotor speed	Digit-symbol substitution test (subtest WAIS-III) (Wechsler [45]) Trail making test (subtest A) (Reitan [46]; Godefroy and GREFEX [47])
Attention	<i>Visuo-spatial</i> : Bell's test (Gauthier [48]; Rousseaux [49]) Rey figure (copy) (Rey [50]; Delbeck-Derouesné [51])
Episodic memory	<i>Verbal</i> : Grober and Buschke (Buschke [52]; Van der Linden [53]) <i>Non-Verbal</i> : Rey Figure (Rey [50]; Delbeck-Derouesné, [51])
Working memory	<i>Verbal</i> : Digit Span (Grégoire [54]) Letter-digit sequencing (subtest WAIS-III) (Wechsler [45]) <i>Non-Verbal</i> : Visuospatial span (Wechsler [45])
Language	Naming Test (Deloche [22]) Literal and categorical word fluency (Thuillard [55]; Godefroy and GREFEX [47])
Visuo-spatial Abilities	Visual object space perception VOSP (incomplete letters and cube analysis subtests) (Warrington [56]) PEGV (Agniel [57]) Naming test (Deloche [22]) Rey figure (Rey [50]; Delbeck-Derouesné [51]) Bell's test (Gauthier [48]; Rousseaux [49])
Executive functions	<i>Verbal abstraction ability</i> : Similarities (subtest WAIS-III) (Wechsler [45]) <i>Deduction Rules</i> : Brixton test (Burgess [58]; Godefroy and GREFEX [47]) <i>Flexibility</i> : Trail making test (subtest A and B) (Reitan [46]; Godefroy and GREFEX [47]) <i>Inhibition</i> : Stroop colour-word test SCWT (Stroop [59]; Godefroy and GREFEX [47]) <i>Verbal initiation</i> : Literal and categorical fluency (Thuillard [55]; Godefroy and GREFEX [47])

standardized for the French population. A deficient score was defined as a value of at least two standard deviations (SDs) under the corresponding value for a healthy control group or inferior to the fifth percentile.

Assessment of QoL

At the end of neuropsychological evaluation, two questionnaires were delivered to the patients. The first one (EORTC QLQ C30) pertained to the quality of life and was associated to a Brain Module BN-20 [27]. The second one, the beck depression inventory (BDI), was aimed of detecting symptoms of depression [28].

EORTC QLQ C30 is a 30-items questionnaire comprising several domains: physical functioning, role functioning, cognitive functioning, emotional functioning, social functioning, fatigue, pain, nausea/vomiting and global quality of life scale. In addition, five questions assess symptoms that are commonly reported by oncological patients such as dyspnea, appetite loss, sleeping troubles, constipation and diarrhea. Finally, the same questionnaire asks the patient to declare the financial impact of his/her disease.

The QLQ-BN20 is a module comprising 20 items of different domains: future uncertainty, visual disorders, motor dysfunctions, and communication deficits. Also, seven isolated items assess the occurrence of headache, seizure, drowsiness, hair loss, itchy skin, lower limb weakness and bladder control.

In these two questionnaires, most items were scored using the 4-point Likert system, from “not at all” to “very much”. Only two questions concerning QoL (EORTC QLQ C30) used a 7-point visual analogue scale, ranging from “very poor” to “excellent”. For analysis purposes, all data were linearly transformed into a 0–100 range. It is worth noting that only in the scales of *functional status* and *global QoL* higher scores represented a better condition. Besides the application of these tools, the examiner could also appreciate the QoL of a given patient during the interview, by assessing the following additional criteria: social occupations, professional status, driving status and frequency of seizures.

The BDI includes a series of questions aiming to estimate the presence and the severity of depression. In this study, the long version was applied, which comprises 21 items. The maximal possible global score is 63. A subject was classified as presenting with minor depression if the

score was between 4 and 7, with mild depression if it was between 8 and 15 and with severe depression if it was superior to 16.

Results

Patient population

All evaluations were performed in the period from January 2010 to May 2010. A total of 9 men and 1 female were included. The median age was 42.3 years (range 21.9–51) at diagnosis and 48.1 years (range 26.2–55.7) at the NPA. The median follow-up from diagnosis was 61.3 months (31.3–89.6) and the median period of time between the operative procedure and the NPA was 17.9 months (range 3.1–70.1). The presenting symptoms were partial seizures in three patients, secondarily generalized seizures in six and an episode of status epilepticus in the remaining one. The anatomical location of the tumor was frontal in five cases with a large involvement of the central area (3 right, 2 left), fronto-temporo-insular in four cases (1 right, 3 left) and temporo-insular (left) in one. Seven patients had their first neuropathological diagnosis by means of stereotactic biopsy (Fig. 1), two were diagnosed following a previous craniotomy (partial resection) and one was already operated on twice in another institution (with partial resection at each time) for the same tumor before being included in the study.

After maximal surgical resection has been performed in the context of this combined therapeutic approach (i.e., following tumor shrink induced by chemotherapy), the

results of neuropathological examination were as follow: WHO grade II oligodendroglioma in six cases, WHO grade II astrocytoma in two cases, and WHO grade II oligoastrocytoma in two cases. Of note, in the two more voluminous tumors (206.8 and 140 cc), two microfoci of anaplastic transformation were detected on the neuropathological examination, which analyzed 90.6 and 97.1% of the volumes, respectively.

The characteristics of the study population are detailed in Table 2.

Chemotherapy

In this series, chemotherapy has been prescribed in the context of tumor inoperability and independent of 1p19q status. The agent used was Temozolomide during the whole period in nine cases. In the remaining patient it had to be replaced by Fotemustine (100 mg/m²/day, every 4 weeks, intravenous) because of side effects (arthromyalgia) induced by Temozolomide. In seven patients, chemotherapy was the initial treatment (neoadjuvant) for an unresectable tumor while in three patients, it was administered at recurrence after a previous partial surgical resection. The median number of chemotherapy cycles was 18.5 (range 8–24).

The regimen was well tolerated. However, one patient required a 25% dose reduction because of a grade 3 thrombocytopenia (Table 3). Six others presented grade 1 nausea and nine complained on grade 1–2 fatigue. There was no case of rash, cutaneous toxicity or pneumocystosis. Three patients continued to work during chemotherapy while six did not work because they could not drive, two because of side effects and two given the impossibility of job adaptation. One patient had already quit his job before the diagnosis.

The severity and frequency of seizures were reduced during chemotherapy in nine cases, being in five patients seizure-free. After completion of the combined treatment (chemotherapy followed by tumor removal), a total of seven patients were free of seizures until the end of the follow-up (one could interrupt antiepileptic agents) and three presented with reduced frequency and severity.

At the occasion of the NPA, one out of the ten patients had re-started Temozolomide because of tumor re-growth.

Neuroimaging

The evaluation of tumor volumes from the diagnosis to the end of the follow-up period is detailed in Table 4. Eight out of the fifty volume estimations were performed using manual measurements on printed MRIs, because of the unavailability of digital images. The median tumor volume at diagnosis was 78.9 cc (range 13–276). The median

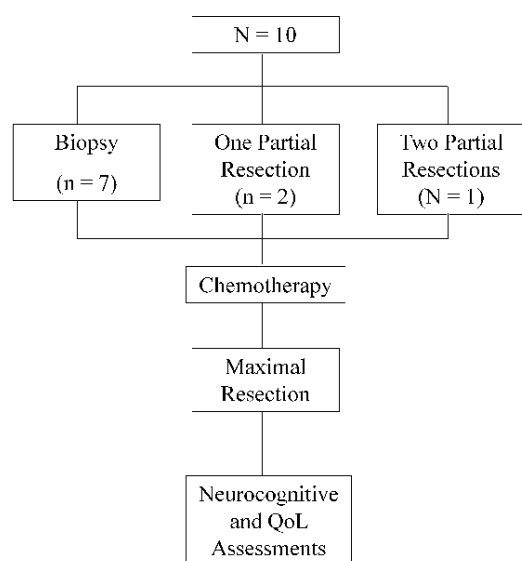


Fig. 1 Design of the present study (N = 10)

Table 2 Characteristics of the study population ($N = 10$)

Patient, Sex	KPS ^a at diagnosis	KPS at NPA assessment	Age at diagnosis	Age at NPA assessment	Delay since surgery	Time of follow-up	Tumor location ^b	Symptom at diagnosis ^c	AE at assessment ^d	Neuropathology ^e
1,M	90	90	51	54.4	5.9	40.3	R FC	G	LVT + CMZ	OII, MIB1 1%
2,M	100	100	31	34.9	14.3	47	L FTI	G	LVT	OII, MIB1 <1%
3,M	90	90	22.7	26.2	18.7	42	R FTI	G	LVT + PGB + BZD	AII (anaplastic foci) MIB1 7%
4,M	100	100	50.7	55.7	34.8	59.6	L FC	G	OCB	OII, MIB1 1%
5,M**	90	100	21.9	27.3	3.1	65.2	R FC	G	LVT + BZD	OII (anaplastic foci) MIB1 1–5%
6,M	90	90	45.4	51.1	34.9	68.4	L FTI	P	LVT + OCB	OAI, MIB1 3%
7,M	80	80	46	52.3	26	75.1	L TI	G	LVT + TPM + BZD	AII (fibrillary) MIB1 2%
8,M*	90	90	40.5	47.9	70.1	89.6	L FC	SE	No	OAI, MIB1 <3%
9,F*	90	90	43	48.3	17	62.9	L FTI	P	GBP	OII, MIB1 2%
10,M	90	80	41.5	44.1	3.1	31.3	R FC	P	LVT	OII, MIB1 2%
Median	90 (80–100)	90 (80–100)	42.3 (21.9–51)	48.1 (26.2–55.7)	17.9 (3.1–70.1)	61.3 (31.3–89.6)				
Mean	91 ± 5.4	91 ± 7	39.4 ± 10.1	44.2 ± 10.4	22.8 ± 19.3	58.1 ± 17				

^a KPS Karnofsky performance scale^b L left, R right, TI temporo-insular lobe, F frontal lobe, C central area, FTI fronto-temporo-insular lobe^c P partial seizure, G generalized seizure, SE status epilepticus^d AE antiepileptic, LVT levetiracetam, CMZ carbamazepine, OCB Oxcarbazepine, PGB pregabalin, BZD benzodiazepine, TPM topiramate, GBP gabapentin^e O oligodendroglioma, A astrocytoma, OA Oligoastrocytoma, II WHO grade II, MIB1 index of proliferation

Patients with one* or two** previous craniotomies (partial resection) before chemotherapy and subsequent surgery

Table 3 Adverse events after chemotherapy ($N = 10$)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia	1	0	0	0
Lymphopenia	5	3	0	0
Thrombocytopenia	3	0	1 ^a	0
Neutropenia	2	2	0	0
Leukopenia	6	0	0	0
Hepatotoxicity	4	1	0	0
Nausea	6	1	0	0
Vomiting	3	0	0	0
Anorexia	1	1	0	0
Constipation	2	1	0	0
Fatigue	8	1	0	0
Arthromyalgia	0	1	0	0

^a Patient with dose reduction of TMZ because of G3 thrombocytopenia at the third cycle

pre-chemotherapy volume was 109 cc (range 24–240) and the median post-chemotherapy volume was 52.3 cc (range 11.6–206.8). The calculated median volume variation induced by chemotherapy was 32.7 cc (38.9%) and varied from 8 to 100 cc (5.6–54.1%).

In addition, the tumor shrinkage occurred from the periphery to the center of the glioma, thus with a decrease of the infiltration at the level of eloquent areas or a reduction of the contra-lateral infiltration—thus making a surgical resection possible in the 10 cases.

Surgical procedure after chemotherapy

Eight patients were operated on with the aid of cortical and sub-cortical brain maps, using an asleep-awake-asleep technique. Two patients were operated on under general anesthesia, because the tumor location (right frontal lobe with initial involvement of the central area before chemotherapy) did not impose language and sensory mapping. In these cases, intraoperative electrical stimulation was nonetheless used for identifying eloquent motor areas both at the cortical and subcortical levels.

Surgical removal of the glioma was made possible because of the reduction of the tumor infiltration—within ipsilesional functional areas in six patients. In the other four cases, a significant reduction of the infiltration within the contralateral hemisphere through the corpus callosum was observed. The time interval between the completion of the chemotherapy and the operative procedure was 5.1 ± 4.7 months (mean $\pm$ SD). Indeed, all the patients underwent surgery when the tumor became stable, i.e., with no more shrink, as demonstrated on 2 consecutive MRIs spaced by 3–6 months following the arrest of the chemotherapy.

The median tumor volume was estimated at 52.3 cc before (range 11.6–211.7) and 4 cc after (range 0–20) the surgical removal. The calculated extent of resection varied from 82.8 to 100% (median 91.4, mean 93.3 ± 5.5). Three patients benefited from a gross total tumor removal; six underwent subtotal (<10 cm³ residue) resection; and one underwent partial (≥ 10 cm³ residue) resection according to the postoperative FLAIR-weighted MRI (Figs. 2, 3).

Of note, there was no any correlation between extent of response to chemotherapy and extent of surgical resection. For instance, the patient 8 who demonstrated only an 8 cc response to chemotherapy had an invasion of the contra-lateral hemisphere through the corpus callosum. This shrinkage allowed to perform a 100% extent of resection, because the residual tumor after chemotherapy was located in only one hemisphere.

Molecular genetics

Because of a technical problem, results of molecular genetic analysis (Table 4) were not available for one patient. In four cases a 1p19q deletion was detected. In the others with absence of 1p19q codeletion, a tendency to an increased response to chemotherapy was observed, with higher levels of tumor volume reduction (mean volume reduction 41.9 vs. 29.5%, ns). However, there was no significant correlation between 1p19q status and subsequent extent of resection.

Neuropsychological assessment

Nine patients have been evaluated at hospital and one at his domicile. Nine of them were right-handed and one left-handed. No one presented with *premorbid intelligence* deficit, according to the fNART test (QIt range 89–113). Thus, NPA could be applied to all subjects (Table 5). The mean MMS was 28.7 ± 1.4 (mean $\pm$ SD). Overall results are detailed in Table 5.

Three patients did not show any neuropsychological deficit. One of them received chemotherapy again because of a recurrence, but he was still working at the moment of the NPA. Seven patients failed at three or less out of the eighteen cognitive tests that were applied. The three others failed at least four tests.

The analysis of *information processing/psychomotor speed* using the Trail Making Test-A, revealed no significant deficit. One patient showed a tendency to slowness, presenting with results between the 5th and the 10th percentile. In the digit-symbol substitution test, a significant decline was observed in three cases.

Concerning *visuo-spatial attention* (Bells' test), three patients presented with scores under normal values. The

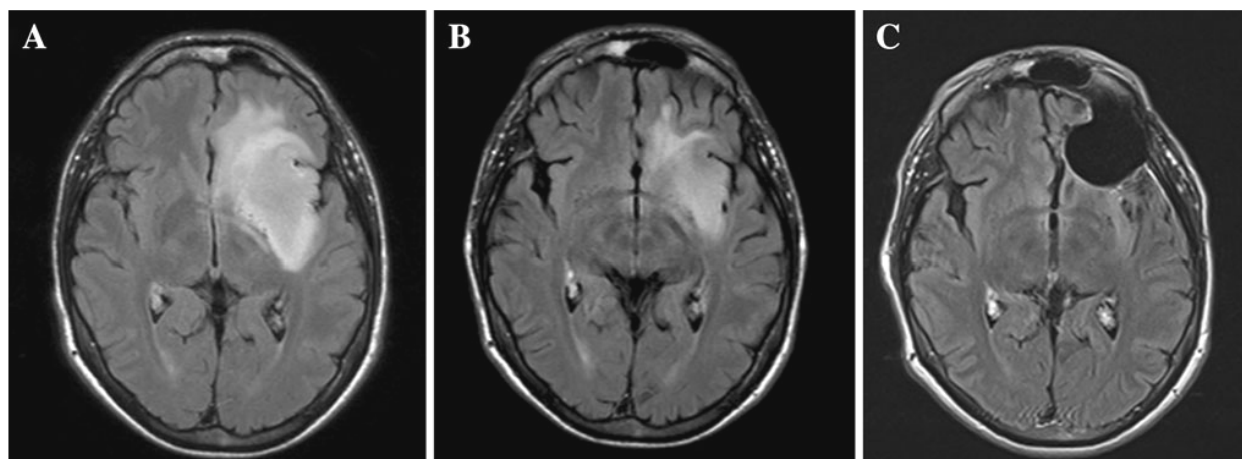


Fig. 2 Case illustration **a** Axial FLAIR-weighted MRI before chemotherapy showing a left low-grade glioma involving the fronto-temporo-insular structures, in a right-handed patient. **b** Axial FLAIR-weighted MRI after chemotherapy (24 cycles of Temozolomide), showing a reduction of the tumoral infiltration (despite the lack

of 1p19q deletion), especially with a shrink of the glioma at the level of the anterior perforating substance, i.e., a part of the brain inoperable. **c** Axial FLAIR-weighted MRI 14 months after surgery (subtotal resection), showing no recurrence without any complementary treatment

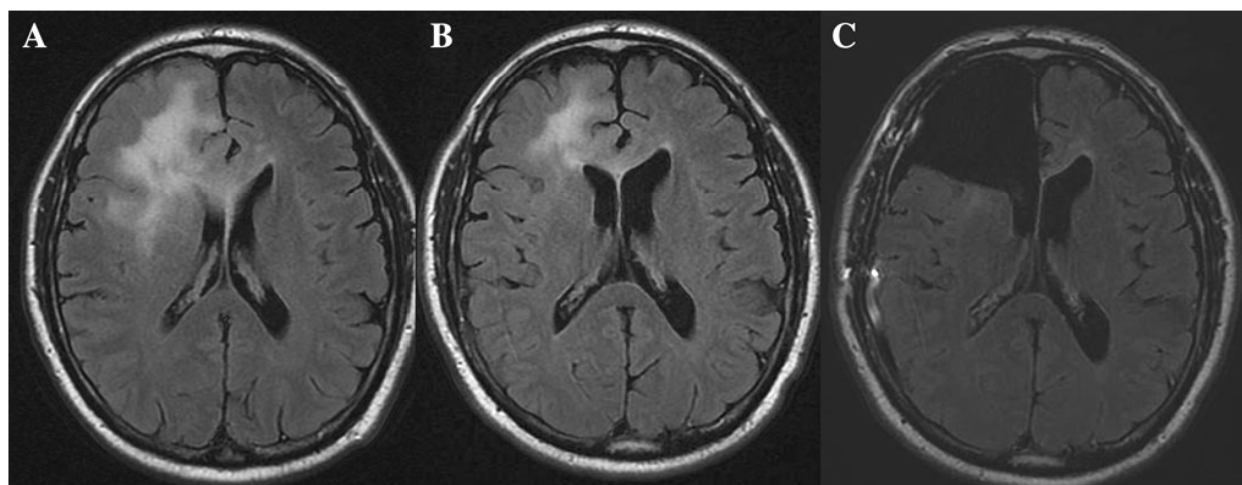


Fig. 3 Case illustration **a** Axial FLAIR-weighted MRI before chemotherapy showing a right frontal low-grade glioma involving the internal capsule, in a right-handed patient. **b** Axial FLAIR-weighted MRI after chemotherapy, showing a reduction of the

tumoral invasion, especially with a shrink of the glioma at the level of the internal capsule, i.e., a part of the brain inoperable. **c** Axial FLAIR-weighted MRI 15 months after surgery, showing a subtotal resection with no recurrence without any complementary treatment

errors observed did not predominate in any side, which suggested the absence of spatial neglect.

A decline in *verbal episodic memory* was underlined in five subjects. A frontal profile of disturbances (i.e., of *executive aspects* of memory) was observed in three cases: one with a right frontal, one with a left frontal and one with a left fronto-temporo-insular tumor. A hippocampal profile was observed in two cases: one with a left temporo-insular and one with a fronto-temporo-insular tumor. No significant *non verbal episodic memory* impairment was detected.

Two patients showed a significant deficit in *working memory competences*: one (harboring a left temporo-insular tumor) for *visuo-spatial span* and the other (harboring a left frontal tumor) for both *visuo-spatial* and *verbal spans* (letter-digit sequencing). The decline in *non-verbal working memory* observed in these two patients might be secondary to *attention disturbances* and *executive impairments*.

Regarding *language abilities*, one patient with a left temporo-insular lesion exhibited a significant deficit in the naming test associated to a decline in verbal initiation. Two

Table 4 Neuroimaging and molecular data

Patients	Volume at diagnosis (cc)	Volume before CT ^a (cc)	Volume after CT (cc)	Volume variation induced by CT % (cc)	Interval between end of CT and S ^b (month)	Volume before S (cc)	Volume after S (cc)	Extent of resection % (cc)	1p19q Status
1	122	127	78	36 (44)	17.2	60	Total 0	100 (60)	UNK ^c
2	87.7	118.4	58.9	50.3 (59.5)	4.6	58.9	6	89.8 (52.9)	ND ^d
3	197	219	206.8	5.6 (12.2)	8.4	211.7	20	90.6 (191.7)	D ^e
4	13	24	11.6	51.7 (12.4)	1.7	11.6	1	91.4 (10.6)	D
5**	276	240	140	41.7 (100)	1.4	140	4	97.1 (136)	D
6	59.7	62.5	40.8	34.7 (21.7)	2.2	40.8	7	82.8 (33.8)	ND
7	33	45	26.1	42 (18.9)	5.6	26.1	Total 0	100 (26.1)	ND
8*	55	28	20	28.6 (8)	1.3	19.4	Total 0	100 (19.4)	ND
9*	70	99.5	45.7	54.1 (53.8)	1.8	45.7	4	91.3 (41.7)	ND
10	111	146	103.7	29 (43.7)	6.3	87	6	90 (54)	D
Median	78.9 (13–276)	109 (24–240)	52.3 (11.6–206.8)	38.9 (5.6–54.1) 32.7 cc (8–100)	3.4 (1.4–17.2)	52.3 (11.6–211.7)	4 (0–20)	91.4 (82.8–100) 47.3 cc (10.6–191.7)	
Mean	102.9 ± 76.1	110.4 ± 71.4	73.2 ± 53.6	37.4 ± 13 (37.4 cc ± 27.3)	5.1 ± 4.7	70.2 ± 59	4.8 ± 5.7	93.3 ± 5.5 (62.6 cc ± 54.2)	

^a CT chemotherapy; ^bS surgery; ^cUNK unknown; ^dD 1p19q codeletion; ^eND absence of 1p19q codeletion

Patients with one* or two** previous craniotomies (partial resection) before chemotherapy and subsequent surgery

Table 5 Significant Neuropsychological results in the various domains

Domains	Number of deficient patients
Global efficiency	Mean MMS 28.7 (± 1.4)
Information processing and psychomotor speed	$N = 3$
Attention	$N = 3$
	Visuo-spatial: 3
Episodic memory	$N = 5$
	Verbal: 5
	Non-Verbal: 0
Working memory	$N = 2$
	Verbal: 1
	Non-Verbal: 2
Language	$N = 3$
	Naming: 1
	Verbal initiation: 3 literal, 2 categorical
Visuo-spatial abilities	$N = 0$
Executive functions	$N = 5$
	Flexibility: 1
	Inhibition: 4
	Rules deduction: 0
	Verbal initiation: 3 literal, 2 categorical
	Verbal abstraction: 0

patients (one with a left frontal and another with a fronto-temporo-insular lobe glioma) presented a decline only in *verbal fluency*, secondary to the impairment of *executive functions*.

Finally, examination of *visuo-spatial abilities* revealed no significant deficit.

In the assessment of *executive functions*, one patient showed a significant deficit in *flexibility abilities* (Trail Making Test-B), four patients in *inhibition domain* (SCWT) and three in *verbal initiation* (Verbal Fluency). No impairment in *verbal abstraction abilities* or *rules deduction* was observed.

In summary, the main cognitive domains where deficits were observed were *episodic memory*, especially verbal modality (five patients), and *executive functions* (five patients). Interestingly, the patients who did not continue to work were not the same who presented the most severe cognitive impairment.

Assessment of QoL

The results of QoL assessments are detailed in Table 6. The Karnofsky Performance Scale (KPS) scores ranged from 80 to 100 (median 90) and were globally stable during

Table 6 Results on QOL (EORTC QLQ C30) and depression symptoms (BDI)

EORTC-QLQ-C30	Items, n	Median (min–max)	Mean ($\pm$ SD)
Functioning ^a			
Physical	1,2,3,4,5	100 (80–100)	94.7 $\pm$ 7.8
Role	6,7	66.7 (50–100)	70 $\pm$ 16.3
Cognitive	20,25	83.3 (0–100)	73.3 $\pm$ 27.1
Emotional	21,22,23,24	79.2 (33.3–100)	75 $\pm$ 23.3
Social	26,27	100 (0–100)	80 $\pm$ 31.4
Global quality of life	29,30	66.7 (33.3–83.3)	60.8 $\pm$ 15.8
Symptoms ^b			
Fatigue	10,12,18	33.3 (11.1–100)	41.1 $\pm$ 27.2
Pain	9,19	16.6 (0–66.7)	21.6 $\pm$ 19.8
Nausea/vomiting	14,15	0 (0–50)	10 $\pm$ 17
Constipation	16	0 (0–100)	20 $\pm$ 30.6
Diarrhea	17	0 (0–33.3)	3.3 $\pm$ 10
Sleep disturbance	11	0 (0–66.7)	20 $\pm$ 30.6
Dyspnea	8	0 (0–33.3)	3.3 $\pm$ 10
Appetite loss	13	0 (0–66.7)	16.7 $\pm$ 22.4
Financial impact	28	0 (0–100)	23.3 $\pm$ 39.6
QLQ BN-20 ^b		36.9 (26.3–55)	36.8 $\pm$ 8.4
BDI		9 (1–14)	8.7 $\pm$ 3.6

^a Scores range from 0 to 100, with a higher score representing a higher level of functioning/quality of life

^b Scores range from 0 to 100, with a higher score representing a greater degree of symptoms/financial difficulties

the whole follow-up period (Table 2). The main domain that presented with significant impairments in the QoL assessment was *role functioning* (*feeling of independence and socio-professional life*) with a median score of 66.7% (range 50–100). The *global QoL score* was moderately preserved for most patients with a median value of 66.7% (range 33.3–83.3). *Cognitive, emotional, physical and social well-being* scores were also relatively preserved (medians 83.3, 79.2, 100 and 100%, respectively).

Among the general symptoms, the main complains were *fatigue* (median score 33.3% range 11.1–100) and *pain* (median score 16.6%, range 0–66.7) (some patients exhibited painful disease like osteoarthritis and arteriopathy). *Sleeping troubles* (mean score 20 $\pm$ 30.6%), *financial impact* (mean score 23.3 $\pm$ 39.6%) and *digestive troubles* (mean score 20 $\pm$ 30.6%) seemed to have a moderate influence on the QoL.

No patient reached the cut-off of 15 in the inventory for signs or symptoms of depression (BDI), with a mean score of 8.7 $\pm$ 3.6. However, seven subjects showed a tendency for “mild depression”, characterized by a score between 8 and 14.

Of note, there was no any correlation between extent of response to chemotherapy and functional outcomes.

Discussion

Neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection: proposal of a novel therapeutic strategy

In the past 10 years, the management of Glioblastoma (GB) switched from a classical “wait and see” policy to a more therapeutic management. According to European guidelines [5], surgery represents the first treatment option, with the aim of performing a maximal tumor mass removal whenever possible while minimizing the long-term morbidity. Likewise, chemotherapy has a role at recurrence after surgery or radiotherapy, or for patients with large postoperative residues, or even as initial treatment for unresectable tumors, delaying the risk of neurotoxicity from large field radiotherapy [29]. However, except for two previous cases [17, 30] reported in the literature (one from our team), to our knowledge there is no series assessing the feasibility of neoadjuvant chemotherapy in GB [17]. The use of neoadjuvant chemotherapy has usually been reported for malignant neoplasias, such as breast [31], ovarian [32] and oral [33] cancers, with the aim of reducing lymphatic and microscopic dissemination, and thus optimizing surgery.

In the present series, seven patients received true neoadjuvant chemotherapy (initial treatment after biopsy) and three were treated at tumor recurrence after partial removal. A complete tumor resection after a significant shrinkage of tumor due to chemotherapy was achieved in three cases, a subtotal resection was performed in six patients and only a partial resection was obtained in one case. Such results were possible because a substantial tumor volume reduction was demonstrated with Temozolomide, with a mean initial value of 110.4 cm³ and a mean pre-operative volume of 70.2 cm³. As preoperative chemotherapy may render GB more resectable, and since it was demonstrated that the extent of resection was significantly related to the overall survival [1, 3, 4], we can suggest that this strategy might have a potential impact on long-term survival by delaying the occurrence of anaplastic transformation. Interestingly, in this series, chemotherapy seemed to induce tumor shrinkage even beyond the completion of cycles, as the mean tumor volume continued to reduce even after the arrest of Temozolomide. This is the reason why surgery was decided only when demonstration of a stabilization of the tumor size was obtained on repeated MRIs spaced by 3–6 months.

From a functional point of view, conversely to surgery [34], the exact relationship between chemotherapy and cerebral plasticity is not completely understood. Since

Temozolomide may reduce tumor volume and infiltration from functional areas, it could be hypothesized that the development of brain plasticity might be facilitated. Beyond the interest concerning the quality of life, an additional benefit of inducing functional redistribution could be the maximization of the extent of resection. Indeed, the more eloquent areas are redistributed far from the glioma, the less are the risks to generate post-operative permanent deficits, while increasing the possibilities of performing near-total resection. Such optimization of the benefit-to-risk ratio of surgery has already been demonstrated to be directly related to the brain plastic potential at the individual level [34]. Therefore, it could be useful in future studies to appreciate such functional reorganization when adopting a dynamic therapeutic strategy, especially by performing longitudinal functional neuroimaging studies (before and after chemotherapy), as previously performed before and after surgical resections [34]. Indeed, a better understanding of the concomitant effects of chemotherapy (anti-tumoral and promoter of cerebral plasticity) might modify the management of GB by introducing new therapeutic options aiming of both controlling the tumor while improving the quality of life.

From a molecular point of view, it is puzzling to note that, in the present study, patients who did not present with 1p19q codeletion tended to exhibit a better response to chemotherapy. Despite the fact that this is a small series, we nevertheless suggest that the 1p19q status should be currently used with caution, as it is insufficiently reliable to predict response to chemotherapy and thus to allow to take the best decision concerning therapeutic management *at the individual level*.

Finally, we have to acknowledge that the follow-up period is short for some patients. However, tumor volumes progress very slowly in the post-operative period. Thus, it is possible that patients undergoing a pre-operative chemotherapy still benefit from a prolonged effect after surgery. Long-term follow-up is thus mandatory to draw definitive conclusions.

Combined therapy: assessing the functional tolerance, quality of life and cognition

The therapeutic strategy described above was associated with an acceptable tolerance when assessing the neurological status, cognitive functions and QoL. It is important to detail such neuropsychological effects in consideration of the young age and relatively long outcome of glioma patients. Additionally, a combined strategy may be an argument to delay radiotherapy and reduce the risks of permanent cognitive impairment [7].

In the initial phases of utilization of this novel approach, exhaustive neuropsychological evaluations seem required.

Mini Mental State Examination showed to be insufficient to assess the neurocognitive status [35]. Indeed, MMS scores were within the normal range for all patients, whereas seven patients presented significant cognitive deficits in at least one domain. *Executive functions* and *verbal episodic memory* were the main cognitive functions attempted. *Executive functions* and *verbal episodic memory* impairments have often been described with WHO grade II gliomas [36]. These deficits seem to be related to the tumor location in the present study. *Executive deficits* were mostly observed in patients harboring frontal lesions, whereas a hippocampal profile of *memory deficits* was associated to a temporal location. In a particular patient, significant *executive deficits* were observed despite the presence of a mesio-temporal tumor. We can hypothesize that these findings were related to the disruption of wide subcortical networks, in particular fronto-temporal connections.

Beyond the cognitive status, we consider that comprehensive evaluation of QoL is mandatory in the follow-up of patients with gliomas, and takes an integral part of their oncological management. KPS, as well as MMSE scores, seem to lack sensitivity and thus to be inadequate in GliII gliomas patients, especially for appreciation of mood disorders [37]. Indeed, in this series, despite the fact that KPS was preserved, it was not always the case for the QoL scores. Functional aspects such as social and professional activities, as well as the feeling of independence seemed to be the major factors related to the level of QoL in the applied tests. The control of seizure is also a very important factor influencing QoL. Interestingly, chemotherapy allowed, in the majority of cases, an improvement of the epileptic status results that are in line with previous studies on GliII chemotherapy [13, 38–40]. Tumor removal also induced additional reduction in frequency and severity of seizures.

Important issues in preserving the professional activity are the difficulty to adapt the job, and the impossibility to drive in cases of persistence of seizure. Moreover, fatigue, a multi-dimensional symptom, has to be taken into account because of its interaction with neurocognitive functions (like attention, motivation and concentration [16]) and QoL. However, this is a very subjective parameter, and it is difficult to quantify this variable. Finally, sleep disturbances were often reported and may interact with QoL.

In all cases, distinguishing chemotherapy, surgery, antiepileptic or tumor-related cognitive dysfunctions is a very complex issue. As all patients presented with low scores in the BDI, we can suggest that NPA were only little or not at all influenced by mood disorders or depression in the present series. Nonetheless, the evaluation of the changes over time of neuropsychological scores was not possible here, given the absence of a baseline NPA before the combined treatment.

Conclusion

On the basis of our findings, we suggest that a novel therapeutic approach combining neoadjuvant chemotherapy followed by tumor resection may be of great utility in cases of initially unresectable WHO grade II gliomas. This data is to remind us that patients with “inoperable” lesions should be continually evaluated during the course of their chemotherapy for surgical intervention.

From an oncological point of view, because the extent of resection has been demonstrated in the recent literature to be an independent prognostic factor significantly related to overall survival, the combined approach could have a possible impact on the long-term survival. Of course, since the overall cohort size is small, further standardized studies with larger populations of patients bearing initially inoperable GliII and longer follow-up are needed, to validate the actual efficacy of such original therapeutic strategy.

In addition, from a functional point of view, we showed that this strategy was associated with an acceptable quality of life. No serious cognitive disturbances were observed after extensive neuropsychological assessments which tested several domains of cognition. Cognitive deficits seemed mostly related to tumor location. Finally, we have to underline that tools such as MMSE or KPS are not sensitive enough, and thus are not adapted for patients with GliII. A more detailed neurocognitive assessment should be systematically performed in relation to the different therapeutic options.

Although a randomized trial of chemotherapy alone versus neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for eloquent regions GliII would be the best way to objectively evaluate the impact of each treatment on the quality of life, such trial is nonetheless impractical. However, a prospective study might be proposed with a higher number of patients and a longer follow-up.

References

1. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE (1994) The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 74:1784–1791
2. Duffau H, Lopes M, Arthuis F et al (2005) Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985–96) and with (1996–2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:845–851
3. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS (2001) Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 95:735–745
4. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR et al (2008) Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 26:1338–1345

5. Soffietti R, Baumert BG, Bello L et al (2010) Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* Task Force. *Eur J Neurol* 17:1124–1133
6. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O et al (2005) Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366:985–990
7. Douw L, Klein M, Fagel SS et al (2009) Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 8:810–818
8. Whittle IR (2004) The dilemma of low grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:31–36
9. Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR et al (2003) Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 21:251–255
10. Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM (1996) Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* 46:203–207
11. Soffietti R, Rudà R, Bradac GB, Schiffer D (1998) PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 43:1066–1073
12. Brada M, Viviers L, Abson C et al (2003) Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 14:1715–1721
13. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M et al (2004) Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 22:3133–3138
14. Pace A, Vidiri A, Galie E et al (2003) Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* 14:1722–1726
15. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH et al (2003) Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 21:646–651
16. Liu R, Solheim K, Polley MY et al (2009) Quality of life in low-grade glioma patients receiving temozolomide. *NeuroOncol* 11:59–68
17. Duffau H, Taillandier L, Capelle L (2006) Radical surgery after chemotherapy: a new therapeutic strategy to envision in grade II glioma. *J Neurooncol* 80:171–176
18. Mandonnet E, Jbabdi S, Taillandier L et al (2007) Preoperative estimation of residual volume for WHO grade II glioma resected with intraoperative functional mapping. *Neuro-Oncology* 9:63–69
19. Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E, Duffau H (2011) Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a “minimal common brain”. *NeuroImage* 56:992–1000
20. Duffau H, Capelle L, Sichez N et al (2002) Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomo-functional study. *Brain* 125:199–214
21. Duffau H (2005) Intraoperative cortico-subcortical stimulations in surgery of low-grade gliomas. *Expert Rev Neurother* 5:473–485
22. Deloche G, Hannequin D (1997) Test de dénomination orale de 80 images : DO80. Edition du Centre de Psychologie Appliquée, Paris
23. Metz-Lutz MN, Kremin H, Deloche G et al (1991) Standardisation d'un test de dénomination orale : contrôle de l'âge, du sexe et du niveau de scolarité chez des sujets adultes normaux. *Rev Neuropsychol* 1:73–95
24. Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M (1989) Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 71:316–326
25. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Capelle L, Taillandier L (2008) Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J Neurosurg* 109:461–471
26. Gil-Robles S, Duffau H (2010) Surgical management of World Health Organization grade II gliomas in eloquent areas: the necessity of preserving a margin around functional structures? *Neurosurg Focus* 28(2):E8
27. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al (1993) The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365–376
28. Beck AT, Steer RA, Brown GK (1998) Inventaire de Dépression de Beck (BDI-II), deuxième ed. Éditions du Centre de Psychologie Appliquée (ECPA), Paris (version 2)
29. Schiff D, Brown PD, Giannini C (2007) Outcome in adult low-grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment. *Neurology* 69:1366–1373
30. Spena G, Garbossa D, Barletta L, Prevost C, Versari P (2010) Preoperative chemotherapy for infiltrative low-grade oligoastrocytoma: a useful strategy to maximize surgical resection -case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50:410–413
31. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A et al (2006) Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 24:1940–1949
32. Vergote I, van Gorp T, Amant F, Neven P, Berteloot P (2005) Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Oncology (Williston Park)* 19:1615–1622
33. Klug C, Wutzl A, Kermer C et al (2005) Preoperative radiochemotherapy and radical resection for stages II–IV oral and oropharyngeal cancer: outcome of 222 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34:143–148
34. Duffau H (2008) Brain plasticity and tumors. *Adv Tech Stand Neurosurg* 33:3–33
35. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR et al (2003) Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-mental state examination. *J Clin Oncol* 21:2519–2524
36. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK et al (2002) Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 360:1361–1368
37. Mackworth N, Fobair P, Prados MD (1992) Quality of life self-reports from 200 brain tumor patients: comparisons with Karnofsky performance scores. *J Neurooncol* 14:243–253
38. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F et al (2007) Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology* 68:1831–1836
39. Taillandier L, Duffau H (2009) Epilepsy and insular grade II gliomas: an interdisciplinary point of view from a retrospective monocentric series of 46 cases. *Neurosurg Focus* 27(2):E8
40. Rudà R, Trevisan E, Soffietti R (2010) Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol* 22:611–620
41. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res* 12(3):189–198 (Traduction française) : version consensuelle GRECO, Derouesne C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B, Presse Med. 1912, pp 1141–1148, 1999
42. Derouesne C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B (1999) Le mini-mental state examination (MMSE) : un

- outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. *Presse Med* 28:1141–1148
43. Mackinnon A, Mulligan R (2005) The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers. *Encephale* 31:31–43
 44. Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97–113
 45. Wechsler D (2000) WAIS-III. Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes, Troisième édition edn. Edition du Centre de Psychologie Appliquée, Paris
 46. Reitan RM, Wolfson D (1985) The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: therapy and clinical interpretation. Neuropsychological Press, Tucson
 47. Godefroy O. GREFEX. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Évaluation en pratique clinique. Solal Marseille, 2008
 48. Gauthier L, Dehaut F, Joannette Y (1989) The bells test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol* 11:49–53
 49. Rousseaux M, Beis JM, Pradat-Diehl P et al (2001) Presenting a battery for assessing spatial neglect. Norms and effects of age, educational level, sex, hand and laterality. *Rev Neurol (Paris)* 157:1385–1400
 50. Rey A (1941) L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Arch Psychol* 28:328–336
 51. Delbecq-Derouesné J, Beauvois M (1989) Memory processes and aging: a defect of automatic rather than controlled processes? *Arch Gerontol Geriatrics* 1:121–150
 52. Buschke H (1973) Selective reminding for analysis of memory and learning. *J Verbal Learning Verbal Behav* 12:543–550
 53. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J (2004) L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In M. Van der Linden, S. Adam, A. Agniel, C. Baisset-Mouly & al, members of GRENEM (Eds). L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Marseille, Solal pp 5–47
 54. Grégoire J, Van der Linden M (1997) The effect of age on forward and backward digit spans. *Aging, Neuropsychol Cogn* 4:140–149
 55. Thuillard F, Assal G (1991) Données neuropsychologiques chez le sujet âgé normal. In: Habib M, Joannette Y, Puel M (eds) Démences et syndromes démentiels, approche neuropsychologique. Masson, Paris, pp 125–133
 56. Warrington EK, James M (1991) The visual object and space perception battery (VOSP). Bury St Edmunds, England
 57. Agniel A, Joannette Y, Doyon B, Duchéin C (1987) Protocole d'évaluation des gnosies visuelles Montréal-Toulouse (PEGV) Laboratoire Th-Alajouanine. Centre de recherche du Centre Hospitalier Côte-des-Neiges, Montréal
 58. Burgess P, Shallice T (1997) The Hayling and Brixton Tests. Test manual Bury St Edmunds. Thames Valley Test Company, UK
 59. Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 6:643–662

CHAPITRE 3

Successful Neoadjuvant Chemotherapy in World Health Organization Grade II Gliomas.

1. OBJECTIFS

L'objectif de ce second travail était d'évaluer l'impact d'un traitement combinant chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie maximaliste sur l'histoire naturelle des GDBG selon le statut moléculaire.

2. PATIENTS ET MÉTHODES

Les patients ont été sélectionnés rétrospectivement à partir de 2 centres neuro-oncologiques français (Montpellier et Nancy). Ils devaient satisfaire les critères d'inclusion suivant : âge $\geq$ 18 ans ; GDBG inopérable au diagnostic ou en progression ; diagnostic histologique de gliome de grade II OMS ; patient ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une résection chirurgicale. Une tumeur était étiquetée « inopérable » lorsque les chances de réaliser une exérèse de plus de 80% étaient faibles.

La chimiothérapie utilisée était le TMZ à posologie conventionnelle.

Les données morphologiques volumiques étaient analysées : volume tumoral au diagnostic, volumes pré- et post-chimiothérapie avec évaluation volumique de la réponse à la chimiothérapie comme précédemment décrit $[(V_{\text{pré}} - V_{\text{post}})/V_{\text{pré}}] \times 100$, volumes pré- et post-chirurgie avec évaluation du pourcentage de résection tumorale.

Les données morphologiques cinétiques étaient également recueillies avec calcul du diamètre tumoral moyen par la technique des trois diamètres concernant les IRM disponibles uniquement sur planches et par segmentation pour les IRM numérisées. Puis, par extrapolation, la cinétique de croissance tumorale (TGR Tumor Growth Rate) était obtenue en reportant l'évolution du diamètre tumoral moyen dans le temps.

Une transformation anaplasique était suspectée devant l'apparition d'une prise de contraste nodulaire sur l'IRM ou était prouvée sur le plan histologique.

Tous les patients étaient opérés à l'aide de la stimulation électrique directe permettant une cartographie corticale et sous-corticale.

L'examen neuropathologique précisait le type tumoral, le grade OMS, l'indice de prolifération (Ki 67) et le statut p53 (analyse semi-quantitative) par immunohistochimie.

Le statut 1p19q était déterminé par LOH ; le statut MGMT par MS-PCR et le statut IDH par PCR.

L'analyse statistique comprenait une comparaison inter-groupe à l'aide du test de rang de Mann-Whitney (données continues) et du test du Khi2 (données catégorielles). Une comparaison intra-groupe était réalisée à l'aide du test de Wilcoxon (avant, pendant, après traitement). L'analyse de survie était effectuée à l'aide du test du log-rank. Le seuil de significativité correspondait à $p < 0.05$.

3. RÉSULTATS

20 patients (15 hommes, 5 femmes) ont été sélectionnés. L'âge médian au diagnostic était de 39,7 ans (21,8-51). Onze patients ont présenté une crise d'épilepsie partielle au diagnostic, 8 patients une crise secondairement généralisée et 1 patient un état de mal épileptique. Le diagnostic histologique de GDBG a été posé après biopsie stéréotaxique chez 11 patients, après une première résection chirurgicale chez 7 patients et deux résections chez 2 patients.

La chimiothérapie a été globalement bien tolérée ; seuls deux patients ont nécessité une adaptation posologique secondaire à la survenue d'une thrombopénie de grade 3 et de grade 4. Le TMZ a été substitué par la fotémustine chez un patient en raison d'arthromyalgies sévères dont l'imputabilité du TMZ avait été supposée. La chimiothérapie a permis une amélioration du statut épileptique chez dix-huit patients et un arrêt des crises chez onze patients. A l'issue du traitement associant chimiothérapie puis chirurgie maximaliste, quatorze patients ne présentaient plus de crise épileptique et trois patients avaient suspendu leur traitement anti-épileptique.

La chimiothérapie a permis une réduction volumique tumorale au niveau d'aires éloquentes ipsilatérales chez onze patients et au niveau controlatéral (via le corps calleux) chez sept patients. L'exérèse a été totale chez trois patients, subtotale chez quatorze patients et partielle chez trois patients.

La chimiothérapie a permis une réduction volumique médiane de 32,5% (-61% à +33%), chez dix-huit patients. Une réduction volumique $> 20\%$ était significativement corrélée à un moindre résidu posst-opératoire (médiane 3,4cc) ($p=0,003$) et à une meilleure qualité de résection tumorale (médiane 93,5%) ($p=0,03$), quel que soit le statut moléculaire.

La vitesse de croissance tumorale spontanée était de 4,3 mm/an (médiane). Pendant la chimiothérapie, cette cinétique était réduite chez l'ensemble des patients avec une médiane de -2,3 mm/an, indépendamment du statut moléculaire. Dix-huit patients présentaient une vitesse négative, impliquant une réduction volumique tumorale. Les deux derniers patients présentaient une progression volumique sous chimiothérapie mais, avec une vitesse de croissance moindre (TGR positif). A l'arrêt de la chimiothérapie, la vitesse médiane de croissance tumorale était de 5,3 mm/an, avec persistance d'une vitesse négative chez trois patients.

Le suivi médian était de 6,4 ans, six patients ont présenté une transformation anaplasique. La survie sans transformation anaplasique était de 99,6 mois. En analyse univariée, aucune corrélation entre la survie sans transformation anaplasique et l'âge, le diagnostic histologique, le volume au diagnostic et le statut moléculaire n'a été mise en évidence. Un résidu post-opératoire inférieur à 10cc et une réponse à la chimiothérapie supérieure à 20% de réduction volumique tumorale était associés à un meilleur pronostic ($p=0.042$).

4. PERSPECTIVES

La vitesse de croissance spontanée était comparable aux données de la littérature⁹. Pendant la chimiothérapie, la cinétique de croissance était significativement réduite avec une médiane de -2,3 mm/an, valeur sensiblement inférieure aux données de la littérature concernant le TMZ (-9,2 mm/an)⁵³ et le PCV (-10,2 mm/an)⁵². Cette différence pourrait s'expliquer par le petit effectif de cette série et la durée plus brève du traitement par chimiothérapie. Dans cette série, le statut moléculaire n'a pas influencé la réponse à la chimiothérapie (en terme de cinétique tumorale et volumique). Ces données confirment les résultats précédemment rapportés : le statut 1p19q semblait influencer la durée de réponse sous TMZ, les gliomes codélétés 1p19q présentaient une réponse plus prolongée sous chimiothérapie que les gliomes non codélétés⁵³. La cinétique de croissance avant/après chimiothérapie et avant/après chirurgie n'était pas significativement différente, comme démontré précédemment.

Dans cette étude, la chimiothérapie a permis d'optimiser la qualité de la chirurgie lorsque la réduction volumique induite par la chimiothérapie était supérieure à 20%: en réduisant le résidu post-opératoire, en augmentant le pourcentage de résection tumorale et en augmentant les chances de résection totale/subtotale.

Les GDBG sont des tumeurs infiltrantes, évoluant le long des fibres blanches sous-corticales. Le potentiel de plasticité semble limité au niveau sous-cortical.

Ainsi, la chimiothérapie en réduisant l'infiltration tumorale au niveau sous-cortical optimise la résection chirurgicale. Il a été en effet démontré lors du premier cas rapporté de chimiothérapie néoadjuvante² que les prélèvements réalisés au niveau du corps calleux initialement envahi, ne mettaient pas en évidence de cellules tumorales. L'impact de la chimiothérapie sur la plasticité reste méconnu. Cependant, dans cette étude, deux patients ont présenté une progression volumique sous chimiothérapie mais avec une vitesse de croissance réduite. Ces deux patients avaient déjà bénéficié d'une première chirurgie. La chimiothérapie avait été prescrite en raison d'une progression tumorale. Ils ont ensuite été réopérés après la chimiothérapie en raison d'une redistribution fonctionnelle des zones langagières au niveau de l'hémisphère controlatéral, attestée par la réalisation d'une IRM fonctionnelle avant la première résection et avant la seconde résection. La chimiothérapie a pu ainsi favoriser la plasticité cérébrale.

Par ailleurs, une exérèse maximaliste permet d'améliorer la représentativité du prélèvement histologique puisque 92% (médiane) de la tumeur est enlevé dans cette série, permettant de détecter des signes précoces de transformation anaplasique et d'adapter en conséquence le suivi et les thérapeutiques.

Dans cette série, les facteurs pronostiques validés (âge, volume au diagnostic) n'ont pas été mis en exergue. De même, la valeur pronostique du statut 1p19q n'a pas été soulignée, contrairement aux travaux antérieurs où la délétion 1p ± 19q était associée à une meilleure PFS^{54,60,64}. La valeur prédictive du statut moléculaire n'a pas été démontrée dans ce travail, contrairement aux données récentes de la littérature concernant la codélétion 1p19q¹³⁴, la mutation IDH^{75,83} et la méthylation MGMT⁷⁷.

Dans cette étude, la médiane de survie sans transformation anaplasique était de 99,6 mois. Cependant, afin d'évaluer l'impact potentiel de cette combinaison thérapeutique, un suivi à long terme est nécessaire.

En conclusion, la chimiothérapie néoadjuvante semble représenter une option thérapeutique encourageante dans les GDBG dits « non résécables » (a-priori), en permettant une chirurgie maximaliste. Elle pourrait ainsi avoir un impact sur l'histoire naturelle des GDBG, la chirurgie retardant elle-même le délai de transformation anaplasique et améliorant la survie. Néanmoins, à l'échelle individuelle, le statut moléculaire doit être pris en compte avec prudence. Des études complémentaires sont nécessaires avec un suivi à long terme et sur une population à plus grande échelle.

Successful Neoadjuvant Chemotherapy in World Health Organization

Grade II Gliomas.

Marie Blonski, MD,¹ Johan Pallud, MD,^{2,3} Hugues Duffau, MD, PhD,^{4,5} Catherine Gozé, MD, PhD,^{5,6} Emmanuel Mandonnet, MD, PhD,⁷ Valérie Rigau, MD,⁸ Luc Bauchet, MD, PhD,^{4,5} Michel Fabbro, MD,⁹ Marie-Hélène Baron, MD,¹⁰ Patrick Beauchesne, MD, PhD,¹ Amélie Darlix, MD,¹ Luc Taillandier, MD, PhD¹

¹Department of Neuro-Oncology, Nancy University Hospital, Nancy, France.

²Department of Neurosurgery, Sainte-Anne Hospital, Paris, France.

³University René Descartes Paris-V, Paris, France

⁴Department of Neurosurgery, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

⁵National Institute for Health and Medical Research (INSERM) – U1051 Laboratory, Institute for Neurosciences of Montpellier, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

⁶Hormone and Cell Biology Laboratory, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

⁷Department of Neurosurgery, Lariboisiere Hospital, Paris, France

⁸Cytology and Anatomical Pathology Laboratory, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

⁹Department of Oncology, Val D'Aurelle Center of Cancer Treatment, Montpellier, France

¹⁰Department of Radiotherapy, Jean Perrin Center of Cancer Treatment, Clermont-Ferrand, France

Running Head: Neoadjuvant Chemotherapy in WHO Gliomas

Funding: None

Conflict of Interest: None

Corresponding Author Information

Prof. Luc Taillandier, MD.
Service de Neurologie, Hôpital Central, CHU Nancy
29, avenue du Maréchal Lattre de Tassigny, 54035 Nancy, France
Phone: +33 383851688 ; Fax: +33 383851914
Email: l.taillandier@chu-nancy.fr

Successful Neoadjuvant Chemotherapy in World Health Organization Grade II Gliomas.

Abstract:

Objective: Diffuse WHO grade II gliomas (GIIG) frequently involves eloquent areas, which makes total/subtotal surgical resection difficult. Neoadjuvant chemotherapy is an original strategy. Its feasibility and functional tolerance (cognition and quality of life) have been demonstrated. The aim of the present study is to assess the impact of this strategy on natural history according to the molecular status.

Methods: Twenty patients were retrospectively selected. They underwent Temozolomide for unresectable GIIGs (as initial treatment or at recurrence), owing to eloquent areas or contralateral hemispheric infiltration, preventing subtotal/total resection.

Results: The median follow-up since radiological diagnosis was 6.4 years (range 1.4 to 12.1). The twenty patients were still alive. Median survival without anaplastic transformation was 99.6 months. Age; volume at diagnosis; p53, 1p19q, IDH and MGMT status had no impact on survival without anaplastic transformation. Postoperative tumor volume (< 10cc) was associated with significantly better outcome ($p=0.042$). Response to chemotherapy less than 20% of volume reduction was correlated with a poorer prognosis ($p=0.05$). Chemotherapy induced tumor shrinkage in eighteen patients (median -32.5%, range -61.6% to +33.8%) and reduced significantly the tumor growth rates in the twenty patients ($p<0,001$) independently of p53, 1p19q, IDH and MGMT status. Tumor shrinkage more than 20% was significantly associated with a lower postoperative volume (median 3,4 cc) ($p=0.003$) and a greater extent of resection ($p=0.03$).

Interpretation: Neoadjuvant chemotherapy can optimize surgical resection of GIIGs and could have an impact on their natural history. Further studies with larger effective and longitudinal follow-up are needed.

Keywords: low-grade gliomas, chemotherapy, surgery, molecular biology, growth rate

Introduction:

World Health Organization (WHO) grade II gliomas (GIIgs) are progressive and infiltrating tumors which frequently involves eloquent areas¹. GIIgs growth continuously with an inexorable progression to anaplastic transformation². Extensive surgical removal has been demonstrated to delay malignant transformation³ and to improve survival⁴. Surgical resection represents now the first treatment option according to the European guidelines⁵. However, extensive removal can be restricted when GIIgs infiltrates critical structures or contralateral hemisphere. In these cases, chemotherapy could be an option as initial therapeutic⁵. Few studies evaluated this original strategy combining neoadjuvant chemotherapy following by surgical removal^{6,7}. Nevertheless, its feasibility and functional tolerance on quality of life and on cognitive status, have also been assessed⁸.

In this study, we retrospectively reviewed a series of GIIgs patients who underwent neoadjuvant chemotherapy, to characterize the impact of this strategy on natural history according to the molecular status.

Patients and Methods:

Selection criteria

Patients were selected from two French neuro-oncological centers, Montpellier and Nancy. The following inclusion criteria were required: patients older than 18 years; an inoperable diffuse cortico-subcortical supra-tentorial glioma infiltrated eloquent area or contralateral hemispheric (newly diagnosed or at recurrence) – tumor was considered as “unresectable” when the expected extent of resection was less than 80%⁴; histological diagnosis of WHO grade II astrocytoma, oligodendroglioma or oligoastrocytoma (following biopsy or previous resection); combined therapeutic approach, consisting of neoadjuvant chemotherapy making a priori possible a subsequent total or subtotal surgical resection.

Chemotherapy

Temozolomide (TMZ) was administrated as conventional schedule, from days 1 through 5 at a starting dose of 200mg/m²/day, repeated every 28 days. If no disease progression or unacceptable toxicity were observed, the patients continued to receive TMZ. The exact doses, timing, number of cycles, impact on seizures and on professional life were recorded. Toxicity and adverse effects were graded according to the National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (NCI-CTC v4.0).

Neuroimaging

Tumor measures were repeated on MRI from each patient over the follow-up period. T2-weighted or fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) slides that show better infiltration of the tumor were used in a single patient. The quantitative analysis of the tumor growth (average growth rate) was measured and was determined using a method previously recommended^{2,9-11}. Tumor volumes were estimated with the three diameters technique by the ellipsoid approximation when only printed images were available⁹. When digitized images were available, tumors were segmented and volumes computed with the Volume Viewer® software, on a 4.4 Advantage Windows workstation (General Electrics GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The mean tumor diameter (MDT) was deduced from this volume⁹. Finally, the tumor growth rate (TGR) was represented by the evolution of the MDT over time⁹. The average growth rate was measured before, during and after chemotherapy; before and after surgical removal in each patient (when available). The response to chemotherapy was appreciated by the objective radiological variation of the tumor volume on MRI, before and after chemotherapy. The response rate was calculated using the following formula: $[(V_{pre}-V_{post}) / V_{pre}] \times 100$, where V_{pre} and V_{post} correspond to the pre- and the post-chemotherapy volumes, respectively. The analysis of the extent of resection was performed postoperatively on MRI graded as gross total – subtotal – partial resection¹². Contrast enhancement at radiological diagnosis was specified. Anaplastic transformation was proved histologically, or was presumed when a nodular-like or ring-like contrast enhancement appeared on MRI¹³.

Surgical Procedure

The patients underwent functional surgery. Cortical and subcortical mapping was performed by using direct electrical stimulations with a bipolar electrode with 5-mm-spaced tips delivering a biphasic current (pulse frequency, 60 Hz; single-pulse phase duration, 1 ms; amplitude, 1.5 – 4mA and approximately 4 s of tissue contact) (Nimbus; Newmedic, Labège, France), as previously described^{14,15}. In the first stage of the procedure, sensorimotor and language mapping was performed before resection in order to avoid any damage in eloquent areas (or only motor sites for patients in whom a procedure under general anesthesia was accomplished). During a second surgical stage, the resection was started with systematically a cortical and subcortical stimulation. The resections were continued until eloquent pathways were encountered around the surgical cavity, as specified by the cortico-subcortical stimulations, in order to perform the maximal glioma resection while preserving essential cortical and subcortical functional structures.

Neuropathology and molecular genetics methods

Histological diagnosis (WHO grading) were registered. Results of immunohistochemistry concerning p53 status and index of proliferation MIB1 were collected.

P53 expression was analyzed on 5µm sections of formalin fixed and paraffin-embedded slides using a monoclonal anti-P53 mouse antibody (1/40, PAb1801; Novocastra, Trappes, France). Samples were analyzed with a semi-quantitative counting: samples were considered as negative (score of 0) when no cell was labeled and positive when more than 10% nuclei was labeled.

Blood and tumour DNA samples isolated according to standard procedure were screened for the loss of heterozygosity (LOH) on chromosomes 1p and 19q using the following polymorphic markers: on 1p (D1S2660, D4S450, D1S507, D1S234, D1S2892, D1S230, D1S207, D1S206) and 19q (D19S414, D19S420, D19S903, D19S571) provided by the ABI Prism Linkage Mapping Set 2.5 (Applied Biosystems, Foster City, USA)

DNA methylation status of the MGMT promoter was determined by bisulfite modification with the EpiTect Bisulfite kit (Qiagen, GmbH, D-40724 Hilden) and subsequent Nested two-stage PCR approach as previously described¹⁶, followed by separation of PCR products on 4 % agarose gels.

In each experiment the CpG Genome Universal Methylated DNA (Chemicon International) was used as a positive control while DNA from peripheral blood of a patient not suffering from cancer as a negative control.

A fragment of 254 bp length spanning wild-type R132 of IDH1 was amplified using the sense primer IDH1f 5'-ACCAAATGGCACCATACGA-3' and antisense primer IDH1r 5'-TTCATACCTTGCTTAATGGGTGT-3' in PCR conditions previously described¹⁷. Samples that gave negative results were then investigated for mutation in the codon 172 of the exon 4 of the IDH2 gene using the sense primer 5'-CAAGCTGAAGAAGATGTGGAA-3'-and antisense primer 5'-CAGAGACAAGAGGATGGCTA-3' as previously described¹⁸.

Statistical Analysis

Comparisons between different groups were performed using the nonparametric Mann-Whitney rank sum test for continuous data and the chi square test for categorical data. The nonparametric Wilcoxon test was used to assess inpatient comparison before, during and after treatment. Comparisons of survival curves according to various parameters were achieved using the log-rang test. A significance level was set at $p < 0.05$. Analyses were performed with JMP 7.2 statistical software (SAS institute, Cary, NC).

Results:

Clinical, histological and molecular data

This series included twenty patients. Their main clinical and pathological characteristics are listed in Table 1 and molecular findings are summarized in Table 2. Eleven patients had their first histological diagnosis after biopsy, seven after a previous craniotomy (partial resection) and two was operated on twice (with partial resection at each time). One patient received post-operative radiotherapy after its first partial removal (as recommended at this time).

Chemotherapy followed by Surgical Removal

Chemotherapy has been prescribed in the context of tumor inoperability and independently of 1p19q status. The twenty patients received Temozolomide (TMZ) at the initial diagnosis for eleven patients or at recurrence for nine patients (after previous partial resection). One patient had to replaced TMZ by Fotemustine (100mg/kg/j, every 4 weeks) because of side effects (arthromyalgia presumed treatment related). The median number of chemotherapy cycles was 18 (range 5-24). The regimen was well tolerated. However, two patients required a 25% dose reduction because of a grade 3 and 4 thrombocytopenia. Ten patients continued to work during chemotherapy while six did not because impossibility of job adaptation or driving. Chemotherapy improved seizure in eighteen cases. Eleven patients became seizure-free. After the combined treatment (chemotherapy followed by tumor resection), fourteen patients were seizures free and three could stop antiepileptic treatment. Chemotherapy induced tumor shrinkage in contralateral hemisphere through the corpus callosum in seven cases and in ipsilesional functional areas in eleven cases, allowing subsequent total/subtotal surgical resection. Fourteen patients were operated on with cortico-subcortical mapping of sensorimotor, language, visual functions, using asleep-awake-asleep technique. Three patients were operated on under general anesthesia according to tumor location in right frontal lobe. Three right-handed patients benefited from a gross total tumor resection; fourteen underwent subtotal resection and three underwent partial resection according to the postoperative FLAIR-weighted MRI. Results of surgical procedure on tumor volumes are summarized in Table 3. The median extent of resection was 91% (range 76% to 100%) and the median postoperative tumor volume was 4 cc (range 0 to 20cc).

Tumor Growth Rates and Neuroimaging

The evaluation of tumor volumes from the diagnosis to the end of the follow-up period is detailed in Table 3. In seven cases, patchy and faint contrast enhancement areas were noted on MRI, as previously described¹³. Chemotherapy induced tumor shrinkage in eighteen patients. The median volume variation induced by chemotherapy was -32.5% (range, -61 to +33%). Tumor volumes after chemotherapy was significantly lower than before chemotherapy ($p < 0.001$).

A tumor shrinkage induced by chemotherapy more than 20% was significantly correlated with a lower postoperative tumor volume (median 3.4cc) compared with a tumor shrinkage less than 20% (median 10.1cc) ($p=0.003$). Extent of resection was greater when tumor shrinkage was more than 20% with a median of 93.5% versus a median of 85.5% in the group less than 20% of tumor shrinkage ($p=0.03$). Total/subtotal resections were more frequently observed with a tumor volume decrease more than 20% ($p=0.024$). There was no significant differences between these two groups (<20% versus >20%) concerning tumor volume before chemotherapy, molecular status, TGR. Before chemotherapy, the median TGR of each patient (available in fourteen cases) was 4.3mm/year (mean, 5.9mm/year; range 1.0 to 18.2mm/year). Four patients presented a TGR more than 8mm/year, the known threshold for GBGs (high-rate group)². During chemotherapy, the twenty patients decreased TGR with a median decrease of -2.3mm/year (range, -29.8 to 3.7mm/year) which was significantly lower than the TGR observed before TMZ ($p<0.001$). There was no correlation between TGR decrease and molecular status (p53, 1p19q, IDH, MGMT). Eighteen cases presented a negative TGR which implied tumor volume decrease. The remaining two patients presented a persisting tumor growth under chemotherapy (a positive tumor growth rate) but at a lower range. TGR decrease was greater when tumor shrinkage was more than 20% (median -6.8 mm/year) compared to the group less than 20% (median 1.8mm/year) ($p=0.037$). After TMZ discontinuation, the median TGR (available in fifteen cases) was 5.3mm/year (range, -10.8 to 17.4mm/year) which was significantly higher than the TGR observed during TMZ ($p<0.001$). A persistent decrease was observed in three cases. However, the TGR before and after TMZ were not significantly different ($p=0.278$), as TGR before and after maximal resection (available for sixteen cases) ($p=0.318$).

Survival Analyses

The median follow-up since initial radiological diagnosis was 6.4 years (range 1.4 to 12.1). The twenty patients were still alive. During this follow-up period, six patients presented anaplastic transformation (histologically-proven in one case, presumed on MRI in five cases) at a median interval of 6.3 years (mean, 5.9; range 3.8 to 6.6) after radiological discovery. Median survival without anaplastic transformation was 99.6 months.

In univariate analysis, there was no correlation between survival without anaplastic transformation and the age, volume at diagnosis, molecular status, and extent of resection. However, histological diagnosis had a significant impact on prognosis: grade III glioma and grade II glioma with anaplastic foci had a significantly poorer survival without anaplastic transformation (median 77.3 months) than grade II gliomas (median not reached) ($p=0.05$). Postoperative tumor volume ($< 10\text{cc}$) and response to chemotherapy (tumor volume decrease $> 20\%$) was associated with a better outcome ($p=0.042$).

Discussion:

Impact on tumor growth rates

In this study, untreated GIIIGs grow continuously and spontaneous TGR was 4.3mm/year which is quite similar to the 4.4mm/year previously reported¹⁰. However, four patients had spontaneous TGR more than 8mm/year which is associated to a higher risk of early malignant transformation and poorer survival: two of these patients presented an anaplastic transformation during the follow up period. During chemotherapy, TGR decreased linearly (as previously described¹⁹). The twenty patients (100%) presented a response to chemotherapy regarding kinetics growth rates. Ricard et al¹⁹ reported also a great response to TMZ: 92% patients displayed at least a transient decrease of TGR after TMZ onset. Whereas two patients showed a progression in term of tumor volumes during chemotherapy, treatment broke down the slope of the curve as TGR was reduced in these two cases (a minor change in TGR has important consequences concerning tumor volume). Median decrease of TGR was -2.3mm/year , which is less than data previously reported: -10.2mm/year ²⁰ for PCV, -9.2mm/year ¹⁹ for TMZ. This difference may be explained by the small number of patients. Molecular status, especially 1p19q and p53, was not correlated with TGR decrease which agreed previous data¹⁹. However, tumor regrowth appeared significantly earlier during TMZ in non-codeleted 1p19q or in p53 overexpressed tumors¹⁹. But in this study, when the tumor became stable (before regrowth) or when chemotherapy became to be less efficient, maximal resection was proposed.

After chemotherapy discontinuation, a persistent decrease was noticed in only three cases whereas PCV treatment allowed a persistent decrease in twenty patients (total of twenty-one) with a median duration of 2.7 years after the end of PCV²⁰. When TMZ was discontinued, 60% of tumors resumed their growth within 1 year after discontinuation¹⁹. It was not the aim of this study since chemotherapy was followed by maximal surgical removal after a median delay of 5.8 months. Intra-patient comparison of pre-/post-chemotherapy and pre-/post-maximal resection growth rates revealed no change as demonstrated previously for surgical removal²¹.

Neoadjuvant chemotherapy improves quality of resection

In this study, chemotherapy allowed optimization of surgical removal. Indeed, tumor shrinkage more than 20% was significantly associated with (i) a lower postoperative volume, (ii) a greater extent of resection, (iii) a higher chance to perform total/subtotal resection; independently of molecular status. The opportunity of surgical intervention has to be permanently evoked during the course of chemotherapy in patients with ‘unresectable’ GIIIGs. The threshold of 20% tumor volume shrinkage could be a goal to discuss a possible resection. GIIIGs are known to infiltrate subcortical fibers^{22,23} which makes maximal surgery difficult. Indeed, subcortical fibers are associated in a complex network which underlies anatomo-functional connectivity and plastic potential seems to be more limited at the subcortical level than at the cortical level²⁴. Chemotherapy by inducing tumor shrinkage allows reducing this subcortical infiltration through the corpus callosum for example (in seven cases in this study), as demonstrated in the first case reported of neoadjuvant chemotherapy⁶: samples were collected within the contralateral hemisphere and the corpus callosum at the end of the resection and no tumor cells were found. Impact of chemotherapy on cortico-subcortical plasticity remains unknown. Chemotherapy may reduce tumor volume and cortico-subcortical infiltration in functional areas; we could also speculate that the development of brain plasticity might be facilitated. The combination of these two mechanisms (tumor shrinkage and plasticity) induced by chemotherapy could optimize surgical procedure. In this study, the two patients, who presented a tumor volume progression under chemotherapy and re-operated after, agreed with this hypothesis of functional redistribution.

Indeed, these two right-handed patients harbored a glioma in left temporo-insular and frontal lobe respectively. A first resection was performed and chemotherapy was prescribed at recurrence, allowing a TGR decrease. A second maximal removal was proposed after chemotherapy thanks to functional redistribution (language function) as assessed by the comparison between functional MRI before the first surgery and before the second surgery (after chemotherapy).

Moreover, a maximal resection enables a greater histological examination by improving the representativeness of the tumor. Neoadjuvant chemotherapy significantly increases extent of resection (for a shrinkage > 20%) with a median of 92%; histological examination concerns 92% (median) of the tumor. This quality of the histological samples is better allowing detecting anaplastic foci. After biopsy or partial resection, anaplastic areas may be missed leading to an “undergrading” of the tumor. In this study, we distinguished grade II without anaplastic foci and grade III gliomas associated with grade II gliomas with anaplastic foci which had not the same prognosis (median survival without anaplastic transformation not reached for grade II without anaplastic foci and 77.3 months for grade III gliomas associated with grade II gliomas with anaplastic foci).

Impact on natural history

The traditional prognosis factors in Gliomas (age > 40 years, volume at diagnosis)²⁵ were not highlighted in this study. This may be explained by the small effective. Prognosis was not influenced by molecular status (IDH, MGMT, especially 1p19q) whereas 1p ± 19q loss was a favorable prognosis marker for progression-free survival in others studies²⁶⁻²⁸. Moreover, no predictive factors to chemotherapy response were identified: neither molecular status (1p19q, IDH, MGMT) neither the tumor volume before chemotherapy was correlated with the tumor shrinkage or the TGR decrease. In others reports, 1p19q codeletion²⁹, IDH mutation^{30,31} and MGMT promoter methylation³² was associated with better response to chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy may have an impact on natural history of Gliomas, as it improves surgical resection (for a tumor shrinkage > 20%). Surgery has demonstrated its impact on survival and anaplastic transformation^{3,4}.

In this study, median survival without anaplastic transformation was 99.6 months. Long-term follow-up is required to assess a possible benefit on survival or anaplastic transformation.

Conclusion:

Neoadjuvant chemotherapy is a promising and original strategy which has showed its efficacy. This combined treatment optimizes quality of surgery; it could modify the natural history of GIIGs as the impact of surgery has been demonstrated on survival and anaplastic transformation. Nevertheless, molecular status has to be considered with caution in therapeutic decision at the individual level, in order to let a chance to patients which could finally benefit from chemotherapy. Further studies with long term follow-up and larger population are required.

References:

1. Duffau H, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer*. 2004;100:2622-2626.
2. Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2006;60:380-383.
3. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*. 1994;74:1784-1791.
4. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*. 2008;26:1338-1345.
5. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* Task Force. *Eur J Neurol*. 2010;17:1124-1133.
6. Duffau H, Taillandier L, Capelle L. Radical surgery after chemotherapy: a new therapeutic strategy to envision in grade II glioma. *J Neurooncol*. 2006;80:171-176.
7. Spina G, Garbossa D, Barletta L, Prevost C, Versari P. Preoperative chemotherapy for infiltrative low-grade oligoastrocytoma: a useful strategy to maximize surgical resection -case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50:410-413.
8. Blonski M, Taillandier L, Herbet G, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: a study of cognitive status and quality of life. *J Neurooncol*. 2011.
9. Mandonnet E, Pallud J, Clatz O, et al. Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm. *Neurosurg Rev*. 2008;31:263-269.
10. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2003;53:524-528.
11. Pallud J, Mandonnet E, Deroulers C, et al. Pregnancy increases the growth rates of World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2010;67:398-404.
12. Berger MS. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas. *Clin Neurosurg*. 1995;42:437-452.
13. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol*. 2009;11:176-182.
14. Duffau H. Intraoperative cortico-subcortical stimulations in surgery of low-grade gliomas. *Expert Rev Neurother*. 2005;5:473-485.
15. Duffau H. Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations. *Neurophysiol Clin*. 2007;37:373-382.
16. Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G, et al. Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. *Cancer Res*. 2000;60:5954-5958.
17. Balss J, Meyer J, Mueller W, et al. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol*. 2008;116:597-602.
18. Sonoda Y, Kumabe T, Nakamura T, et al. Analysis of IDH1 and IDH2 mutations in Japanese glioma patients. *Cancer Sci*. 2009;100:1996-1998.
19. Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, et al. Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol*. 2007;61:484-490.
20. Peyre M, Cartalat-Carel S, Meyronet D, et al. Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2010.
21. Mandonnet E, Pallud J, Fontaine D, et al. Inter- and intrapatient comparison of WHO grade II glioma kinetics before and after surgical resection. *Neurosurg Rev*. 2010;33:91-96.
22. Mandonnet E, Capelle L, Duffau H. Extension of paralimbic low grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. *J Neurooncol*. 2006;78:179-185.
23. Pallud J, Devaux B, Dumas-Duport C, Oppenheim C, Roux FX. Glioma dissemination along the corticospinal tract. *J Neurooncol*. 2005;73:239-240.

24. Duffau H. Does post-lesional subcortical plasticity exist in the human brain? *Neurosci Res.* 2009;65:131-135.
25. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002;20:2076-2084.
26. Kujas M, Lejeune J, Benouaich-Amiel A, et al. Chromosome 1p loss: a favorable prognostic factor in low-grade gliomas. *Ann Neurol.* 2005;58:322-326.
27. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res.* 2006;66:9852-9861.
28. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1473-1479.
29. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology.* 2007;68:1831-1836.
30. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology.* 2011;75:1560-1566.
31. Sanson M, Marie Y, Paris S, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol.* 2009;27:4150-4154.
32. Everhard S, Kaloshi G, Criniere E, et al. MGMT methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas. *Ann Neurol.* 2006;60:740-743.

Figure Captations and Tables

Fig. 1: Case study

- A.** Axial FLAIR MRI before chemotherapy showing a right low-grade glioma involving the contralateral hemisphere through corpus callosum, in a right-handed patient.
- B.** Axial FLAIR MRI after chemotherapy (23 cycles of Temozolomide), showing a reduction of the tumoral infiltration.
- C.** Axial FLAIR MRI 8 months after surgery (subtotal resection), showing no recurrence without any complementary treatment. Molecular analysis revealed no 1p19 codeletion, no IDH mutation and promoter MGMT unmethylated. Histological examination concluded on grade II oligodendroglioma.
- D.** Kinetics of growth rate over time. (A): onset of chemotherapy – (B): end of chemotherapy – (C): 8 months after maximal surgery.

Table 1. Characteristics of the study population (N = 20)

Table 2. Molecular data.

Table 3. Neuroimaging data.

Figure 1: Case study

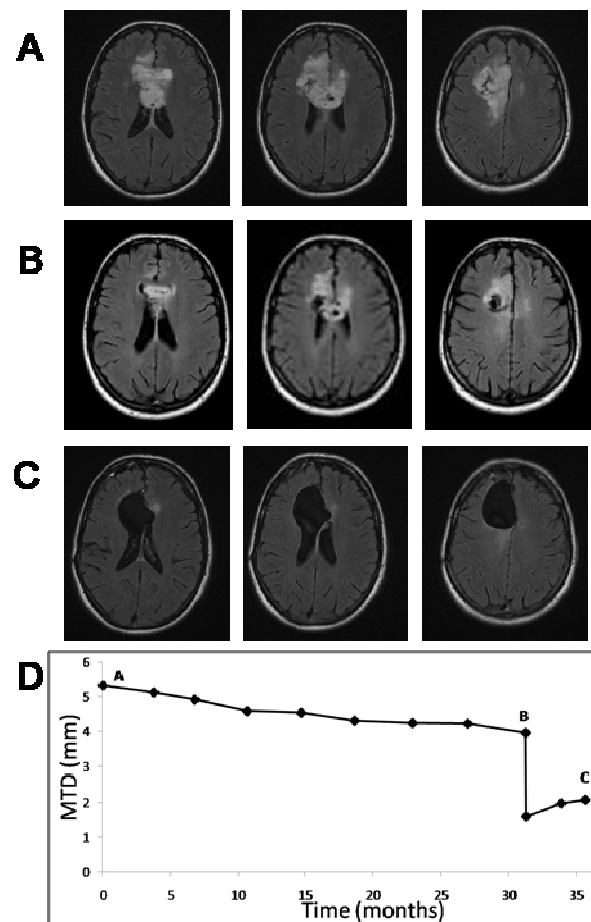


Table 1: Characteristics of the study population N = 20

Clinical features at radiological diagnosis	
Median age, yr	39.7 (21.8 – 51)
Sex, M/F	15/5
Median KPS, %	95 (80 – 100)
Symptoms at diagnosis	
Partial seizure	11
Secondarily generalized seizure	8
Status epilepticus	1
Tumor location (right/left)	
Fronto-central	11 (6/5)
Fronto-temporo-insular	3 (1/2)
Temporo-insular	4 (0/4)
Parieto-occipital	1 (1/0)
Temporo-occipital	1 (0/1)
Previous Surgery (Biopsy or partial resection)*	
Biopsy	11
One surgical procedure	7
Two surgical procedures	2
Previous Radiotherapy	
	1
Histological diagnosis**	
Oligodendroglioma II/IIaf	9/5
Astrocytoma II/IIaf	2/0
Oligoastrocytoma II/IIaf	2/1
Oligodendroglioma III	1
Median Ki67 proliferation index, %	3 (1-30)

M = Male, F = Female, KPS = Karnofsky Performance Status

* Surgical procedures performed **before** the combined therapy (chemotherapy following by maximal resection)

** Tumor was graded as “II af” glioma when microfoci of anaplastic transformation were detected **after** combined therapy (after maximal resection).

Table 2: Molecular Data

	Cases, n
p53	
Detectable	10
Undetectable	9
UNK	1
1p19q	
Codeletion	8
Intact	9
1p partial loss	1
19q loss	1
UNK	1
IDH1	
Mutation	13
No mutation	6
UNK	1
IDH2	
Mutation	2
No mutation	4
MGMT	
Methylated	14
Unmethylated	4
UNK	2
UNK: Unknown	

Table 3: Neuroimaging Data								
	Volume at Diagnosis (cc)	Volume before CT ^a (cc)	Volume after CT (cc)	Volume Variation Induced by CT % (cc)	Interval between end of CT and S ^b (month)	Volume before S (cc)	Volume after S (cc)	Extent of Resection % (cc)
Mean ± SD	93 ± 67	94 ± 74	63 ± 50	27 ± 22 (27 ± 27)	8 ± 7.2	66.7 ± 50	5.7 ± 5.1	90.5 ± 7.6 (61 ± 47)
Median	75.2	72.4	48.9	32.5 (27)	5.8	52.9	4.5	92 (45)
Range	14.6 - 279	7.7 - 219	8.4 – 189	-61.6 - +33.8 (-111.3 - +12.5)	1.2 - 20	11.6 - 212	0 - 20	72.7 – 100 (10 – 192)
^a CT: Chemotherapy ^b S: Surgery								

BIBLIOGRAPHIE

1. Spena G, Garbossa D, Barletta L, Prevost C, Versari P. Preoperative chemotherapy for infiltrative low-grade oligoastrocytoma: a useful strategy to maximize surgical resection -case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50:410-413.
2. Duffau H, Taillandier L, Capelle L. Radical surgery after chemotherapy: a new therapeutic strategy to envision in grade II glioma. *J Neurooncol*. 2006;80:171-176.
3. Voloschin AD, Louis DN, Cosgrove GR, Batchelor TT. Neoadjuvant temozolomide followed by complete resection of a 1p- and 19q-deleted anaplastic oligoastrocytoma: case study. *Neuro Oncol*. 2005;7:97-100.
4. Pouratian N, Mut M, Jagannathan J, et al. Low-grade gliomas in older patients: a retrospective analysis of prognostic factors. *J Neurooncol*. 2008;90:341-350.
5. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daude H, et al. French brain tumor data bank: methodology and first results on 10,000 cases. *J Neurooncol*. 2007;84:189-199.
6. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daude H, et al. French Brain Tumor DataBase (FBTDB): Five years histological results on 25 756 cases. *Brain Pathol*. 2010.
7. Duffau H, Pallud J, Mandonnet E. Evidence for the genesis of WHO grade II glioma in an asymptomatic young adult using repeated MRIs. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;153:473-477.
8. Pallud J, Fontaine D, Duffau H, et al. Natural history of incidental World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2010;68:727-733.
9. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2003;53:524-528.
10. Mandonnet E, Capelle L, Duffau H. Extension of paralimbic low grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. *J Neurooncol*. 2006;78:179-185.
11. Pallud J, Devaux B, Daumas-Duport C, Oppenheim C, Roux FX. Glioma dissemination along the corticospinal tract. *J Neurooncol*. 2005;73:239-240.
12. Jbabdi S, Mandonnet E, Duffau H, et al. Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med*. 2005;54:616-624.
13. Pallud J, Duffau H, Razak RA, et al. Influence of pregnancy in the behavior of diffuse gliomas: clinical cases of a French glioma study group. *J Neurol*. 2009;256:2014-2020.
14. Pallud J, Mandonnet E, Deroulers C, et al. Pregnancy increases the growth rates of World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2010;67:398-404.
15. Duffau H, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer*. 2004;100:2622-2626.
16. Chang EF, Potts MB, Keles GE, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2008;108:227-235.
17. Bauman G, Lote K, Larson D, et al. Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:923-929.

18. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002;20:2076-2084.
19. Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol.* 2006;60:380-383.
20. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol.* 2008;26:1338-1345.
21. Chang EF, Clark A, Jensen RL, et al. Multiinstitutional validation of the University of California at San Francisco Low-Grade Glioma Prognostic Scoring System. Clinical article. *J Neurosurg.* 2009;111:203-210.
22. Schomas DA, Laack NN, Brown PD. Low-grade gliomas in older patients: long-term follow-up from Mayo Clinic. *Cancer.* 2009;115:3969-3978.
23. Iwamoto FM, Reiner AS, Nayak L, et al. Prognosis and patterns of care in elderly patients with glioma. *Cancer.* 2009;115:5534-5540.
24. Pruitt A, Henson JW. Equal care for the elderly with low-grade gliomas? *Neurology.* 2009;73:2056-2057.
25. Schiff D, Brown PD, Giannini C. Outcome in adult low-grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment. *Neurology.* 2007;69:1366-1373.
26. Schomas DA, Laack NN, Rao RD, et al. Intracranial low-grade gliomas in adults: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic. *Neuro Oncol.* 2009;11:437-445.
27. Ducray F, El Hallani S, Idbaih A. Diagnostic and prognostic markers in gliomas. *Curr Opin Oncol.* 2009;21:537-542.
28. Chang SM, Nelson S, Vandenberg S, et al. Integration of preoperative anatomic and metabolic physiologic imaging of newly diagnosed glioma. *J Neurooncol.* 2009;92:401-415.
29. Pallud J, Devaux B, Nataf F, Roux FX, Daumas-Duport C. [Spatial delimitation of low grade oligodendrogliomas]. *Neurochirurgie.* 2005;51:254-259.
30. Pallud J, Varlet P, Devaux B, et al. Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined abnormalities. *Neurology.* 2011;74:1724-1731.
31. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol.* 2009;11:176-182.
32. Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol.* 2010;9:906-920.
33. Krainik A, Duffau H, Capelle L, et al. Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology.* 2004;62:1323-1332.
34. Lehericy S, Duffau H, Cornu P, et al. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurg.* 2000;92:589-598.
35. De Benedictis A, Duffau H. Brain homotopy: From the esoteric concept to the practical surgical applications. *Neurosurgery.* 2011.

36. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:1989-1998.
37. Law M, Oh S, Babb JS, et al. Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging--prediction of patient clinical response. *Radiology*. 2006;238:658-667.
38. Law M, Young RJ, Babb JS, et al. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology*. 2008;247:490-498.
39. Caseiras GB, Chheang S, Babb J, et al. Relative cerebral blood volume measurements of low-grade gliomas predict patient outcome in a multi-institution setting. *Eur J Radiol*. 2010;73:215-220.
40. Dhermain F. [Role of perfusion, vascular permeability and anatomic MR imaging in radiation therapy for gliomas]. *Bull Cancer*. 2010;97:753-758.
41. Dhermain F, Saliou G, Parker F, et al. Microvascular leakage and contrast enhancement as prognostic factors for recurrence in unfavorable low-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2010;97:81-88.
42. Stadlbauer A, Moser E, Gruber S, et al. Improved delineation of brain tumors: an automated method for segmentation based on pathologic changes of 1H-MRSI metabolites in gliomas. *Neuroimage*. 2004;23:454-461.
43. Zeng Q, Liu H, Zhang K, Li C, Zhou G. Noninvasive evaluation of cerebral glioma grade by using multivoxel 3D proton MR spectroscopy. *Magn Reson Imaging*. 2011;29:25-31.
44. Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:659-665.
45. Guillevin R, Menuel C, Duffau H, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2008;87:181-187.
46. Murphy PS, Viviers L, Abson C, et al. Monitoring temozolomide treatment of low-grade glioma with proton magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer*. 2004;90:781-786.
47. Guillevin R, Menuel C, Taillibert S, et al. Predicting the outcome of grade II glioma treated with temozolomide using proton magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer*. 2011;104:1854-1861.
48. Hlaiheli C, Guilloton L, Guyotat J, et al. Predictive value of multimodality MRI using conventional, perfusion, and spectroscopy MR in anaplastic transformation of low-grade oligodendrogliomas. *J Neurooncol*. 2010;97:73-80.
49. Hattingen E, Raab P, Franz K, et al. Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. *Neuroradiology*. 2008;50:759-767.
50. Ducray F, Dutertre G, Ricard D, et al. [Advances in adults' gliomas biology, imaging and treatment]. *Bull Cancer*. 2010;97:17-36.
51. Mandonnet E, Pallud J, Fontaine D, et al. Inter- and inpatients comparison of WHO grade II glioma kinetics before and after surgical resection. *Neurosurg Rev*. 2010;33:91-96.

52. Peyre M, Cartalat-Carel S, Meyronet D, et al. Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2010.
53. Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, et al. Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol.* 2007;61:484-490.
54. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res.* 2006;66:9852-9861.
55. Smith JS, Perry A, Borell TJ, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol.* 2000;18:636-645.
56. Smith JS, Alderete B, Minn Y, et al. Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype. *Oncogene.* 1999;18:4144-4152.
57. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64:479-489.
58. Campbell BA, Horsman DE, Maguire J, et al. Chromosomal alterations in oligodendroglial tumours over multiple surgeries: is tumour progression associated with change in 1p/19q status? *J Neurooncol.* 2008;89:37-45.
59. Thon N, Eigenbrod S, Grasbon-Frodl EM, et al. Novel molecular stereotactic biopsy procedures reveal intratumoral homogeneity of loss of heterozygosity of 1p/19q and TP53 mutations in World Health Organization grade II gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68:1219-1228.
60. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1473-1479.
61. Watanabe T, Nakamura M, Kros JM, et al. Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2002;103:267-275.
62. Piepmeyer JM. Current concepts in the evaluation and management of WHO grade II gliomas. *J Neurooncol.* 2009;92:253-259.
63. Ducray F. [Biology of gliomas]. *Cancer Radiother.* 2008;12:663-668.
64. Kujas M, Lejeune J, Benouaich-Amiel A, et al. Chromosome 1p loss: a favorable prognostic factor in low-grade gliomas. *Ann Neurol.* 2005;58:322-326.
65. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol.* 2004;22:3133-3138.
66. Idhah A, Marie Y, Pierron G, et al. Two types of chromosome 1p losses with opposite significance in gliomas. *Ann Neurol.* 2005;58:483-487.
67. Labussiere M, Idhah A, Wang XW, et al. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology.* 2010;74:1886-1890.

68. Ducray F, Criniere E, Idhah A, et al. alpha-Internexin expression identifies 1p19q codeleted gliomas. *Neurology*. 2009;72:156-161.
69. Goze C, Rigau V, Gibert L, Maudelonde T, Duffau H. Lack of complete 1p19q deletion in a consecutive series of 12 WHO grade II gliomas involving the insula: a marker of worse prognosis? *J Neurooncol*. 2009;91:1-5.
70. Houillier C, Mokhtari K, Carpentier C, et al. Chromosome 9p and 10q losses predict unfavorable outcome in low-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2010;12:2-6.
71. Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M, et al. Molecular Markers in Low-Grade Gliomas: Predictive or Prognostic? *Clin Cancer Res*. 2011;17:4588-4599.
72. Watanabe T, Katayama Y, Komine C, et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase methylation and TP53 mutation in malignant astrocytomas and their relationships with clinical course. *Int J Cancer*. 2005;113:581-587.
73. Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol*. 2009;118:469-474.
74. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009;360:765-773.
75. Sanson M, Marie Y, Paris S, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol*. 2009;27:4150-4154.
76. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol*. 2009;174:1149-1153.
77. Everhard S, Kaloshi G, Criniere E, et al. MGMT methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas. *Ann Neurol*. 2006;60:740-743.
78. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, 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;10:459-466.
79. Mollemann M, Wolter M, Felsberg J, Collins VP, Reifenberger G. Frequent promoter hypermethylation and low expression of the MGMT gene in oligodendroglial tumors. *Int J Cancer*. 2005;113:379-385.
80. Levin N, Lavon I, Zelikovitch B, et al. Progressive low-grade oligodendrogliomas: response to temozolomide and correlation between genetic profile and O6-methylguanine DNA methyltransferase protein expression. *Cancer*. 2006;106:1759-1765.
81. Huang L, Jiang T, Yuan F, et al. Correlation of chromosomes 1p and 19q status and expressions of O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT), p53 and Ki-67 in diffuse gliomas of World Health Organization (WHO) grades II and III: a clinicopathological study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2009;35:367-379.
82. Lavon I, Zrihan D, Zelikovitch B, et al. Longitudinal assessment of genetic and epigenetic markers in oligodendrogliomas. *Clin Cancer Res*. 2007;13:1429-1437.
83. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology*. 2011;75:1560-1566.

84. Kesari S, Schiff D, Drappatz J, et al. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clin Cancer Res*. 2009;15:330-337.
85. Komine C, Watanabe T, Katayama Y, et al. Promoter hypermethylation of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase is an independent predictor of shortened progression free survival in patients with low-grade diffuse astrocytomas. *Brain Pathol*. 2003;13:176-184.
86. Fu Y, Huang R, Du J, et al. Glioma-derived mutations in IDH: from mechanism to potential therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;397:127-130.
87. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008;321:1807-1812.
88. Capper D, Zentgraf H, Balss J, Hartmann C, von Deimling A. Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation. *Acta Neuropathol*. 2009;118:599-601.
89. Capper D, Reuss D, Schittenhelm J, et al. Mutation-specific IDH1 antibody differentiates oligodendrogliomas and oligoastrocytomas from other brain tumors with oligodendroglioma-like morphology. *Acta Neuropathol*. 2011;121:241-252.
90. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*. 1994;74:1784-1791.
91. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*. 2008;62:753-764; discussion 264-756.
92. Sanai N, Berger MS. Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics*. 2009;6:478-486.
93. Ahmadi R, Dictus C, Hartmann C, et al. Long-term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade glioma in adult patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151:1359-1365.
94. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg*. 2008;109:835-841.
95. Mandonnet E, Jbabdi S, Taillandier L, et al. Preoperative estimation of residual volume for WHO grade II glioma resected with intraoperative functional mapping. *Neuro Oncol*. 2007;9:63-69.
96. Sanai N, Berger MS. Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection. *Neurosurg Focus*. 2010;28:E1.
97. Duffau H. Awake surgery for nonlanguage mapping. *Neurosurgery*. 2010;66:523-528; discussion 528-529.
98. Duffau H, Peggy Gatignol ST, Mandonnet E, Capelle L, Taillandier L. Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J Neurosurg*. 2008;109:461-471.
99. Duffau H, Capelle L, Denvil D, et al. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg*. 2003;98:764-778.

100. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:845-851.
101. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* Task Force. *Eur J Neurol*. 2010;17:1124-1133.
102. Chang EF, Clark A, Smith JS, et al. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114:566-573.
103. Martino J, Taillandier L, Moritz-Gasser S, Gatignol P, Duffau H. Re-operation is a safe and effective therapeutic strategy in recurrent WHO grade II gliomas within eloquent areas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151:427-436; discussion 436.
104. Vergani F, Sanson M, Duffau H. Combined multiple surgical intervention and chemotherapy for multicentric WHO grade II glioma : a long-term follow-up study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151:1699-1704.
105. Yordanova YN, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake surgery for WHO Grade II gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere: toward a "supratotal" resection. *J Neurosurg*. 2011.
106. Benzagmout M, Gatignol P, Duffau H. Resection of World Health Organization Grade II gliomas involving Broca's area: methodological and functional considerations. *Neurosurgery*. 2007;61:741-752; discussion 752-743.
107. Duffau H. A personal consecutive series of surgically treated 51 cases of insular WHO Grade II glioma: advances and limitations. *J Neurosurg*. 2009;110:696-708.
108. Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3712-3722.
109. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36:549-556.
110. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20:2267-2276.
111. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. *Eur J Cancer*. 1998;34:1902-1909.
112. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005;366:985-990.
113. Shaw E, Wang M, Coons S, et al. Final report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 9802: Radiation therapy (RT) versus RT + procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) chemotherapy for adult low-grade glioma (LGG). *J Clin Oncol*. 2008;26.

114. Kortmann RD, Jeremic B, Weller M, et al. Immediate postoperative radiotherapy or "watch and wait" in the management of adult low-grade glioma? *Strahlenther Onkol.* 2004;180:408-418.
115. Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol.* 2009;8:810-818.
116. Swennen MH, Bromberg JE, Witkamp TD, et al. Delayed radiation toxicity after focal or whole brain radiotherapy for low-grade glioma. *J Neurooncol.* 2004;66:333-339.
117. Postma TJ, Klein M, Verstaappen CC, et al. Radiotherapy-induced cerebral abnormalities in patients with low-grade glioma. *Neurology.* 2002;59:121-123.
118. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet.* 2002;360:1361-1368.
119. Taphoorn MJ, Heimans JJ, van der Veen EA, Karim AB. Endocrine functions in long-term survivors of low-grade supratentorial glioma treated with radiation therapy. *J Neurooncol.* 1995;25:97-102.
120. Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, et al. A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg.* 1993;78:909-914.
121. Macdonald DR, Gaspar LE, Cairncross JG. Successful chemotherapy for newly diagnosed aggressive oligodendroglioma. *Ann Neurol.* 1990;27:573-574.
122. Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM. Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology.* 1996;46:203-207.
123. Soffietti R, Rudà R, Bradac GB, Schiffer D. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery.* 1998;43:1066-1073.
124. Buckner JC, Gesme D, Jr., O'Fallon JR, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol.* 2003;21:251-255.
125. Stege EM, Kros JM, de Bruin HG, et al. Successful treatment of low-grade oligodendroglial tumors with a chemotherapy regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine. *Cancer.* 2005;103:802-809.
126. Lebrun C, Fontaine D, Bourg V, et al. Treatment of newly diagnosed symptomatic pure low-grade oligodendrogliomas with PCV chemotherapy. *Eur J Neurol.* 2007;14:391-398.
127. van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ, et al. Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group. *Neurology.* 1998;51:1140-1145.
128. Postma TJ, van Groenigen CJ, Witjes RJ, et al. Neurotoxicity of combination chemotherapy with procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) for recurrent glioma. *J Neurooncol.* 1998;38:69-75.
129. Vesper J, Graf E, Wille C, et al. Retrospective analysis of treatment outcome in 315 patients with oligodendroglial brain tumors. *BMC Neurol.* 2009;9:33.

130. Brada M, Viviers L, Abson C, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol.* 2003;14:1715-1721.
131. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2003;21:646-651.
132. Pace A, Vidiri A, Galie E, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol.* 2003;14:1722-1726.
133. van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol.* 2003;21:2525-2528.
134. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology.* 2007;68:1831-1836.
135. Brock CS, Newlands ES, Wedge SR, et al. Phase I trial of temozolomide using an extended continuous oral schedule. *Cancer Res.* 1998;58:4363-4367.
136. Wyss M, Hofer S, Bruehlmeier M, et al. Early metabolic responses in temozolomide treated low-grade glioma patients. *J Neurooncol.* 2009;95:87-93.
137. Pouratian N, Gasco J, Sherman JH, Shaffrey ME, Schiff D. Toxicity and efficacy of protracted low dose temozolomide for the treatment of low grade gliomas. *J Neurooncol.* 2007;82:281-288.
138. Tosoni A, Franceschi E, Ermani M, et al. Temozolomide three weeks on and one week off as first line therapy for patients with recurrent or progressive low grade gliomas. *J Neurooncol.* 2008;89:179-185.
139. Blonski M, Taillandier L, Herbet G, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: a study of cognitive status and quality of life. *J Neurooncol.* 2011.
140. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology.* 2000;54:1442-1448.
141. Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci.* 2006;13:885-897.
142. De Vita S, De Matteis S, Laurenti L, et al. Secondary Ph+ acute lymphoblastic leukemia after temozolomide. *Ann Hematol.* 2005;84:760-762.
143. Yaman E, Coskun U, Ozturk B, et al. Opportunistic cytomegalovirus infection in a patient receiving temozolomide for treatment of malignant glioma. *J Clin Neurosci.* 2009;16:591-592.
144. Villano JL, Letarte N, Yu JM, Abdur S, Bressler LR. Hematologic adverse events associated with temozolomide. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011.
145. Shaikh AJ, Masood N. Acute lymphoblastic leukemia subsequent to temozolomide use in a 26-year-old man: a case report. *J Med Case Reports.* 2010;4:274.
146. Jalali R, Singh P, Menon H, Gujral S. Unexpected case of aplastic anemia in a patient with glioblastoma multiforme treated with Temozolomide. *J Neurooncol.* 2007;85:105-107.

147. Noronha V, Berliner N, Ballen KK, et al. Treatment-related myelodysplasia/AML in a patient with a history of breast cancer and an oligodendroglioma treated with temozolomide: case study and review of the literature. *Neuro Oncol*. 2006;8:280-283.
148. Su YW, Chang MC, Chiang MF, Hsieh RK. Treatment-related myelodysplastic syndrome after temozolomide for recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol*. 2005;71:315-318.
149. Morris EB, Kasow K, Reiss U, Ellison D, Broniscer A. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia secondary to temozolomide. *J Neurooncol*. 2009;91:237-239.
150. Comez G, Sevinc A, Sever ON, et al. An unusual case of aplastic anemia caused by temozolomide. *Case Report Med*. 2010;2010:975039.
151. Sharma A, Gupta D, Mohanti BK, et al. Non-Hodgkin lymphoma following temozolomide. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:661-662.
152. Villano JL, Collins CA, Manasanch EE, Ramaprasad C, van Besien K. Aplastic anaemia in patient with glioblastoma multiforme treated with temozolomide. *Lancet Oncol*. 2006;7:436-438.
153. Duke, University, And, Novartis, Pharmaceuticals. Phase II imatinib + hydroxyurea in treatment of patients with recurrent/progressive grade II low-grade glioma (LGG). <http://clinicaltrials.gov>. 2009; Accessed February 27, 2009.
154. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-mental state examination. *J Clin Oncol*. 2003;21:2519-2524.
155. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, et al. Importance of baseline mini-mental state examination as a prognostic factor for patients with low-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:117-125.
156. Klein M, Heimans JJ. The measurement of cognitive functioning in low-grade glioma patients after radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:966-967; author reply 967-968.
157. Meyers CA, Hess KR. Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: cognitive deterioration precedes MRI progression. *Neuro Oncol*. 2003;5:89-95.
158. Brown PD, Buckner JC, Uhm JH, Shaw EG. The neurocognitive effects of radiation in adult low-grade glioma patients. *Neuro Oncol*. 2003;5:161-167.
159. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology*. 2002;59:40-48.
160. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, et al. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1175-1183.
161. Tucha O, Smely C, Preier M, Lange KW. Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. *Neurosurgery*. 2000;47:324-333; discussion 333-324.
162. Taphoorn MJ. Neurocognitive sequelae in the treatment of low-grade gliomas. *Semin Oncol*. 2003;30:45-48.
163. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. [Impaired cognitive functioning in low-grade glioma patients: relationship to tumor localisation, radiotherapy and the use of anticonvulsants]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004;148:2175-2180.

164. Teixidor P, Gatignol P, Leroy M, et al. Assessment of verbal working memory before and after surgery for low-grade glioma. *J Neurooncol.* 2007;81:305-313.
165. Goldstein B, Obrzut JE, John C, Hunter JV, Armstrong CL. The impact of low-grade brain tumors on verbal fluency performance. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26:750-758.
166. Taphoorn MJ, Heimans JJ, Snoek FJ, Lindeboom J, Karim AB. Quality of life and neuropsychological functions in long-term low-grade glioma survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29:1201-1202.
167. Reijneveld JC, Sitskoorn MM, Klein M, Nuyen J, Taphoorn MJ. Cognitive status and quality of life in patients with suspected versus proven low-grade gliomas. *Neurology.* 2001;56:618-623.
168. Ek L, Almkvist O, Wiberg MK, Stragliotto G, Smits A. Early cognitive impairment in a subset of patients with presumed low-grade glioma. *Neurocase.* 2010;16:503-511.
169. Ruge MI, Ilmberger J, Tonn JC, Kreth FW. Health-related quality of life and cognitive functioning in adult patients with supratentorial WHO grade II glioma: status prior to therapy. *J Neurooncol.* 2011;103:129-136.
170. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1980;6:1215-1228.
171. Byrne TN. Cognitive sequelae of brain tumor treatment. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:662-666.
172. Welzel G, Steinvorth S, Wenz F. Cognitive effects of chemotherapy and/or cranial irradiation in adults. *Strahlenther Onkol.* 2005;181:141-156.
173. Vardy J, Tannock I. Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;63:183-202.
174. Davies E, Hall S, Clarke C. Two year survival after malignant cerebral glioma: patient and relative reports of handicap, psychiatric symptoms and rehabilitation. *Disabil Rehabil.* 2003;25:259-266.
175. Gehring K, Aaronson NK, Taphoorn MJ, Sitskoorn MM. A description of a cognitive rehabilitation programme evaluated in brain tumour patients with mild to moderate cognitive deficits. *Clin Rehabil.* 2011.
176. Shaw EG, Rosdhal R, D'Agostino RB, Jr., et al. Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life. *J Clin Oncol.* 2006;24:1415-1420.
177. Wefel JS. Effects of methylphenidate versus sustained release methylphenidate on cognitive functioning. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00418691>.
178. Rapp S. Donepezil in treating patients who have undergone radiation therapy for brain tumors. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00369785>.
179. Shaw E. Armodafinil in treating fatigue caused by radiation therapy in patients with primary brain tumors. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032200>.
180. Scerrati M, Montemaggi P, Iacoangeli M, Roselli R, Rossi GF. Interstitial brachytherapy for low-grade cerebral gliomas: analysis of results in a series of 36 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;131:97-105.

181. Lunsford LD, Somaza S, Kondziolka D, Flickinger JC. Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. *J Neurosurg.* 1995;82:523-529.
182. van Kampen M, Engenhart-Cabillic R, Debus J, et al. Low-grade astrocytoma: treatment with conventionally fractionated stereotactic radiation therapy. *Radiology.* 1996;201:275-278.
183. Mackworth N, Fobair P, Prados MD. Quality of life self-reports from 200 brain tumor patients: comparisons with Karnofsky performance scores. *J Neurooncol.* 1992;14:243-253.
184. Taphoorn MJ, Heimans JJ, Snoek FJ, et al. Assessment of quality of life in patients treated for low-grade glioma: a preliminary report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:372-376.
185. Taphoorn MJ, Schiphorst AK, Snoek FJ, et al. Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy. *Ann Neurol.* 1994;36:48-54.
186. Bampoe J, Laperriere N, Pintilie M, et al. Quality of life in patients with glioblastoma multiforme participating in a randomized study of brachytherapy as a boost treatment. *J Neurosurg.* 2000;93:917-926.
187. Brown PD, Ballman KV, Rummans TA, et al. Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2006;76:283-291.
188. Budrukkar A, Jalali R, Dutta D, et al. Prospective assessment of quality of life in adult patients with primary brain tumors in routine neurooncology practice. *J Neurooncol.* 2009;95:413-419.
189. Hahn CA, Dunn RH, Logue PE, et al. Prospective study of neuropsychologic testing and quality-of-life assessment of adults with primary malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:992-999.
190. Liu R, Solheim K, Polley MY, et al. Quality of life in low-grade glioma patients receiving temozolomide. *Neuro Oncol.* 2009;11:59-68.
191. Osoba D, Brada M, Yung WK, Prados M. Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2000;18:1481-1491.
192. Janda M, Steginga S, Langbecker D, et al. Quality of life among patients with a brain tumor and their carers. *J Psychosom Res.* 2007;63:617-623.
193. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365-376.
194. Gustafsson M, Edvardsson T, Ahlstrom G. The relationship between function, quality of life and coping in patients with low-grade gliomas. *Support Care Cancer.* 2006;14:1205-1212.
195. Dinapoli L, Maschio M, Jandolo B, et al. Quality of life and seizure control in patients with brain tumor-related epilepsy treated with levetiracetam monotherapy: preliminary data of an open-label study. *Neurol Sci.* 2009.
196. Mainio A, Tuunanen S, Hakko H, et al. Decreased quality of life and depression as predictors for shorter survival among patients with low-grade gliomas: a follow-up from 1990 to 2003. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256:516-521.

197. Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N. Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *J Neurooncol.* 2002;57:41-49.
198. Struik K, Klein M, Heimans JJ, et al. Fatigue in low-grade glioma. *J Neurooncol.* 2009;92:73-78.
199. Mandonnet E, Duffau H, Bauchet L. A new tool for grade II glioma studies: plotting cumulative time with quality of life versus time to malignant transformation. *J Neurooncol.* 2011.
200. Pahlson A, Ek L, Ahlstrom G, Smits A. Pitfalls in the assessment of disability in individuals with low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2003;65:149-158.
201. Lefkowitz IB, Packer RJ, Ryan SG, et al. Late recurrence of primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Cancer.* 1988;62:826-830.
202. Hu A, Xu Z, Kim RY, et al. Seizure control: A secondary benefit of chemotherapeutic temozolomide in brain cancer patients. *Epilepsy Res.* 2011.
203. Duffau H, Capelle L, Lopes M, et al. Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas: improvement after an extended lesionectomy. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144:563-572; discussion 572-563.
204. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2011.
205. Danfors T, Ribom D, Berntsson SG, Smits A. Epileptic seizures and survival in early disease of grade 2 gliomas. *Eur J Neurol.* 2009;16:823-831.
206. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;54:1886-1893.
207. Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM, et al. Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol.* 2003;54:514-520.
208. Engelberts NH, Klein M, van der Ploeg HM, et al. Cognition and health-related quality of life in a well-defined subgroup of patients with partial epilepsy. *J Neurol.* 2002;249:294-299.
209. Brogna C, Gil Robles S, Duffau H. Brain tumors and epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2008;8:941-955.
210. Vecht CJ, Wilms EB. Seizures in low- and high-grade gliomas: current management and future outlook. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10:663-669.
211. Bobustuc GC, Baker CH, Limaye A, et al. Levetiracetam enhances p53-mediated MGMT inhibition and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. *Neuro Oncol.* 2010;12:917-927.
212. Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H. Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain.* 2007;130:898-914.
213. Bonnetblanc F, Desmurget M, Duffau H. [Low grade gliomas and cerebral plasticity: fundamental and clinical implications]. *Med Sci (Paris).* 2006;22:389-394.

214. Duffau H, Capelle L. [Functional recuperation after resection of gliomas infiltrating primary somatosensory fields. Study of perioperative electric stimulation]. *Neurochirurgie*. 2001;47:534-541.
215. Fontaine D, Capelle L, Duffau H. Somatotopy of the supplementary motor area: evidence from correlation of the extent of surgical resection with the clinical patterns of deficit. *Neurosurgery*. 2002;50:297-303; discussion 303-295.
216. Duffau H, Taillandier L, Gatignol P, Capelle L. The insular lobe and brain plasticity: Lessons from tumor surgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108:543-548.
217. Duffau H, Capelle L, Denvil D, et al. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:901-907.
218. Duffau H, Denvil D, Capelle L. Absence of movement disorders after surgical resection of glioma invading the right striatum. *J Neurosurg*. 2002;97:363-369.
219. Duffau H, Denvil D, Capelle L. Long term reshaping of language, sensory, and motor maps after glioma resection: a new parameter to integrate in the surgical strategy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:511-516.
220. Robles SG, Gatignol P, Lehericy S, Duffau H. Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas. *J Neurosurg*. 2008;109:615-624.
221. Duffau H. Does post-lesional subcortical plasticity exist in the human brain? *Neurosci Res*. 2009;65:131-135.
222. Ius T, Angelini E, de Schotten MT, Mandonnet E, Duffau H. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain". *Neuroimage*. 2011;56:992-1000.
223. Catani M. From hodology to function. *Brain*. 2007;130:602-605.
224. Mandonnet E, Pallud J, Clatz O, et al. Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm. *Neurosurg Rev*. 2008;31:263-269.
225. Berger MS. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas. *Clin Neurosurg*. 1995;42:437-452.
226. Duffau H. Intraoperative cortico-subcortical stimulations in surgery of low-grade gliomas. *Expert Rev Neurother*. 2005;5:473-485.
227. Duffau H. Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations. *Neurophysiol Clin*. 2007;37:373-382.
228. Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G, et al. Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. *Cancer Res*. 2000;60:5954-5958.
229. Balss J, Meyer J, Mueller W, et al. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol*. 2008;116:597-602.
230. Sonoda Y, Kumabe T, Nakamura T, et al. Analysis of IDH1 and IDH2 mutations in Japanese glioma patients. *Cancer Sci*. 2009;100:1996-1998.

VU

NANCY, le 25 juillet 2011

Le Président de Thèse

NANCY, le 28 juillet 2011

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par Délégation

Professeur H. VESPIGNANI

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE n°3670

NANCY, le **22 août 2011**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE DANS LES GLIOMES DIFFUS DE BAS GRADE.

IMPACT SUR LE STATUT NEUROCOGNITIF ET LA QUALITÉ DE VIE
ÉVALUATION MORPHOLOGIQUE ET MOLÉCULAIRE.

À PROPOS D'UNE SÉRIE DE 19 PATIENTS.

Les GDBG sont des tumeurs rares et fréquemment localisés en zone éloquente, les rendant inopérables. La chirurgie constitue le traitement de première ligne et a démontré son impact sur la survie. La chimiothérapie néoadjuvante semble une option thérapeutique intéressante et originale, permettant de réduire le volume tumoral ; ainsi d'optimiser l'exérèse. Cette stratégie a été évaluée à partir de 2 études.

Le premier travail portant sur 10 patients avait pour objectif d'évaluer la faisabilité et la tolérance générale et neurocognitive de cette stratégie : la chimiothérapie a permis une réduction du volume tumoral de 38.9% (médiane). En post-opératoire, 3 patients ne présentaient aucun déficit neurocognitif et 7 patients un discret déficit au niveau de la mémoire épisodique verbale et des fonctions exécutives. La qualité de vie était globalement préservée d'après le questionnaire EORTC QLQ C30 (score médian de 66,7%). Cette combinaison thérapeutique paraît efficace et bien tolérée.

Le second travail portant sur 10 + 10 patients avait pour objectif d'étudier son impact sur l'histoire naturelle des GBG selon le statut moléculaire. La chimiothérapie a permis une réduction du volume tumoral chez 18 patients (médiane -32,5%) et une réduction de la cinétique tumorale chez les 20 patients indépendamment du statut moléculaire. Une réduction volumique >20% était significativement associée à un moindre résidu post-opératoire ($p=0.003$), une meilleure qualité de résection chirurgicale ($p=0.03$) et un meilleur pronostic ($p=0.05$).

La chimiothérapie néoadjuvante semble une stratégie utile dans les GDBG jugés initialement inopérables, permettant de réduire le résidu post-opératoire, ainsi d'avoir un possible impact sur la survie.

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN DIFFUSE WHO GRADE II GLIOMAS.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2011

MOTS CLÉS : GDBG ; Chimiothérapie ; Chirurgie ; Qualité de vie ; Cognition ; Cinétique ; Biologie Moléculaire

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54 505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex