



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Prise en charge des gliomes

Management of gliomas

S. Lévy^a, S. Chapet^a, J.-J. Mazon^{b,*,c}^a Service de radiothérapie oncologique, centre Henry-Kaplan, université François-Rabelais, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnelé, 37000 Tours, France^b Service de radiothérapie oncologique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex, France^c Université Paris VI, 75651 Paris cedex, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Glioblastome
Gliome
Radiothérapie conformationnelle avec
modulation d'intensité

R É S U M É

Les gliomes sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes. Leur prise en charge est difficile en raison de la proximité des organes à risque. Le traitement des glioblastomes comprend une chirurgie suivie d'une chimioradiothérapie selon le protocole de Stupp et al. L'ajout du bévécizumab permet un allongement de la survie sans progression de 4 mois mais non de celui la survie globale. Ce traitement reste réservé aux essais thérapeutiques. La radiothérapie avec modulation d'intensité pourrait être utile pour diminuer les effets neurocognitifs tardifs dans les différents types de gliomes. Chez les sujets âgés, une radiothérapie accélérée de 40 Gy en 15 fractions permet une survie similaire à celle observée après une radiothérapie standard. La recherche d'une méthylation de la *O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase* (MGMT) peut aider à choisir entre chimiothérapie et radiothérapie. Il n'y a pas de standard pour la prise en charge des récidives, la ré-irradiation en condition stéréotaxique permet une survie en médiane entre 8 et 12,4 mois. Les gliomes anaplasiques ayant une mutation 1p19q ont une sensibilité plus importante à la chimiothérapie par procarbazine, lomustine et vincristine. La chimioradiothérapie d'emblée chez ces patients est donc devenue le traitement standard. De nombreuses études sont en cours testant des thérapies ciblées, leur place dans la prise en charge thérapeutique et les nouvelles techniques de radiothérapie.

© 2014 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Keywords:

Glioblastoma
Glioma
Intensity modulation radiotherapy

Gliomas are the most frequent primary brain tumors. Their care is difficult because of the proximity of organs at risk. The treatment of glioblastoma includes surgery followed by chemoradiation with the protocol of Stupp et al. The addition of bevacizumab allows an increase in progression-free survival by 4 months but it does not improve overall survival. This treatment is reserved for clinical trials. Intensity modulation radiotherapy may be useful to reduce the neurocognitive late effects in different types of gliomas. In elderly patients an accelerated radiotherapy 40 Gy in 15 fractions allows a similar survival to standard radiotherapy. *O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase* (MGMT) status may help to choose between chemotherapy and radiotherapy. There is no standard for the treatment of recurrent gliomas. Re-irradiation in stereotactic conditions allows a median survival of 8 to 12.4 months. Anaplastic gliomas with 1p19q mutation have a greater sensibility to chemotherapy by procarbazine, lomustine and vincristine. Chemoradiotherapy in these patients has become the standard treatment. Many studies are underway testing targeted therapies, their place in the therapeutic management and new radiotherapy techniques.

© 2014 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-jacques.mazon@psl.aphp.fr (J.-J. Mazon).

1. Introduction

Les gliomes sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes. Leur traitement est difficile en raison de la proximité des organes à risque, de leur nature infiltrante et de leur faible radiosensibilité. Le pronostic est défavorable. Cet article propose une mise au point concernant la prise en charge des gliomes chez l'adulte en fonction de leur grade. Nous aborderons aussi les investigations en cours. Les grandes voies de recherche sont l'association de la radiothérapie et de chimiothérapie ou de thérapie ciblée et la compréhension des différents sous-types moléculaires afin de proposer une prise en charge personnalisée.

2. Gliomes de grade 4 : glioblastomes

Ils représentent 65 % des gliomes, il s'agit des tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes et leur incidence est en augmentation. Il y a 2000 nouveaux cas par an en France [1].

La durée médiane de survie est entre 12 et 15 mois. Les facteurs de pronostic plus favorable sont : l'âge, un indice de Karnofsky supérieur à 80 %, la méthylation de la *O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase* (MGMT), facteur prédictif de sensibilité au témozolamide [2] et la qualité de l'exérèse chirurgicale.

2.1. Prise en charge initiale des patients de moins de 70 ans

2.1.1. Traitement standard

Le traitement standard comprend une chirurgie la plus large raisonnablement possible [3,4] (ou une biopsie si la tumeur n'est pas résécable), puis une chimioradiothérapie selon le protocole de Stupp et al. [5] (radiothérapie de 60 Gy en 30 fractions et six semaines, associée à du témozolamide à la dose de 75 mg/m²/j pendant 42 jours consécutifs, puis six cycles de 150–200 mg/m²/j de j1–j5 débutant tous les 28 jours). La durée médiane de survie a été allongée de 2,5 mois avec l'ajout du témozolamide et la probabilité de survie à 5 ans était de 9,8 % contre 1,9 % en cas de traitement uniquement par radiothérapie [2]. Le volume tumoral macroscopique correspondait, soit à la prise de contraste après injection de gadolinium sur l'IRM, soit à la cavité opératoire et la prise de contraste résiduelle. Le volume cible anatomoclinique correspondait au volume tumoral macroscopique plus 2 à 3 cm, en s'adaptant aux barrières anatomiques, le volume cible prévisionnel au volume cible anatomoclinique plus 3 à 5 mm.

Les recommandations américaines du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) sont différentes. Elles prévoient deux volumes cibles : le premier correspondant aux anomalies en T2 (ou FLAIR) reçoit 46 Gy, le second, correspondant à la prise de contraste ou à la cavité opératoire, reçoit un *boost* de 14 Gy [6].

Après exérèse totale ou subtotale, la mise en place peropératoire des implants imprégnés de carmustine (gliadel) reste discutée bien que largement utilisée. Une étude a retrouvé un allongement la durée médiane de survie d'environ 2 mois par rapport à un placebo (13,9 contre 11,6 mois ; $p = 0,03$) [7]. Une méta-analyse a retrouvé une allongement de la survie sans augmentation des effets secondaires [8]. Toutefois, d'autres études rétrospectives ont conclu à une augmentation des effets secondaires et n'ont pas retrouvé d'augmentation significative de la durée médiane de survie (14 mois contre 11 mois ; $p = 0,77$) [9,10].

En pratique clinique, la chimiothérapie adjuvante par témozolamide est souvent prolongée au-delà de six cycles. L'intérêt sur l'amélioration de la survie a déjà été rapportée par plusieurs études [11]. Il est conforté par une étude rétrospective où les patients ayant reçu plus de neuf cycles avaient une survie sans progression et une survie globale significativement allongées sans majoration des effets secondaires [12]. Des études prospectives seraient utiles pour

définir les sous-groupes patients qui devraient bénéficier de cycles supplémentaires (présence d'un résidu tumoral, bonne tolérance du témozolamide, méthylation de la MGMT) et leur durée exacte [12].

2.1.2. Place du bévacizumab

Deux grands essais randomisés de phase III ont étudié l'ajout du bévacizumab (Avastin) au protocole de Stupp et al. Dans l'essai AVAGLIO, qui a inclus 921 patients [13] (niveau de preuve 1), le bévacizumab (10 mg/kg toutes les 2 semaines) ou un placebo était administré par voie intraveineuse en concomitance d'une chimioradiothérapie (60 Gy en 30 fractions et témozolamide) [13]. Après quatre semaines de pause, le même traitement était repris en association au témozolamide (150 à 200 mg/kg/j de j1 à j5) pendant six cycles débutant tous les 28 jours. Par la suite, le bévacizumab (15 mg/kg toutes les trois semaines) ou le placebo était continué seul jusqu'à progression ou apparition d'effets secondaires. La durée de survie sans progression était significativement plus longue avec le bévacizumab ; 10,6 mois contre 6,2 mois (*hazard ratio* [HR] stratifié = 0,64 ; IC [intervalle de confiance] à 95 % : 0,55–0,74 ; $p < 0,001$) mais cela ne se traduisait pas par un allongement significatif de la survie globale. Il n'y avait pas de différence en fonction de la méthylation ou non de la MGMT. La qualité de vie était meilleure en cas de traitement par bévacizumab malgré des effets secondaires de grade 3 plus nombreux (66,8 % contre 51,3 %). Le temps médian avec un indice de Karnofsky de 70 % ou plus était plus long avec le bévacizumab (9 mois contre 7), la dose de corticoïdes était plus basse et le temps avant le début de ce traitement plus long.

L'étude randomisée de Gilbert et al. (classe 1) avait un schéma légèrement différent. Le bévacizumab (10 mg/kg toutes les 2 semaines) ou le placebo était administré à partir de la quatrième semaine de radiothérapie en association au témozolamide, puis, après une pause de quatre semaines à la fin de la radiothérapie, il était poursuivi pour un maximum de 12 cycles. Elle a inclus 637 patients. La durée médiane de survie sans progression était significativement allongée avec le bévacizumab : 10,7 mois contre 7,3 mois (HR : 0,79), mais celle de la survie globale n'était pas augmentée [14]. À la différence de l'essai AVAGLIO, les patients du groupe bévacizumab avaient une plus mauvaise qualité de vie et souffraient d'un déclin cognitif plus franc. La survie globale et la survie sans progression étaient significativement allongées en cas de méthylation de la MGMT. Aucune différence de l'effet de l'ajout du bévacizumab n'a été retrouvée en fonction de la méthylation ou non de la MGMT.

Ces deux essais ont donc retrouvé un allongement de la survie sans progression d'environ quatre mois en cas d'ajout du bévacizumab au protocole de Stupp et al. Cependant, devant l'absence de bénéfice de survie globale et des résultats contradictoires quant à la qualité de vie, ce traitement reste réservé aux essais thérapeutiques et n'est pour le moment pas recommandé en pratique courante. Des études sont nécessaires pour savoir quelle sous-population de patient pourrait bénéficier d'un traitement antiangiogénique.

Plusieurs protocoles d'essais incluant le bévacizumab sont en cours :

- GBM-Anocef 2008-01 : évaluant l'efficacité d'un traitement associant irinotecan et bévacizumab et une chimioradiothérapie pour les patients atteints d'un glioblastome non résécable (clos aux inclusions) ;
- Hoffman-La Roche BO21990 : essai de phase III comparant l'efficacité d'un traitement par irradiation et témozolamide associé ou non à du bévacizumab.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2117707>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2117707>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)