

Mise au point

## Faut-il irradier les glioblastomes chez les patients âgés ?

### Should elderly patients with glioblastoma be proposed to radiotherapy?

S. Lopez, S. Taillibert, A. Idhah, J.-M. Simon, J.-J. Mazon\*<sup>\*</sup>

*Service d'oncologie radiothérapique, centre des tumeurs, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France*

Reçu le 26 mai 2008 ; accepté le 26 mai 2008

Disponible sur Internet le 22 juillet 2008

#### Résumé

L'âge est considéré comme un facteur pronostique défavorable chez les patients atteints de glioblastome multiforme. Le traitement optimal du sujet âgé, spécialement par irradiation, restait incertain. Récemment, l'Association des neuro-oncologues d'expression française (Anocef) a conduit un essai randomisé qui a comparé dans cette population des soins de support seuls ou associés à une radiothérapie. Des patients âgés de 70 ans ou plus atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué et dont l'indice de performance de Karnofsky était de 70 ou plus ont reçu, après randomisation, une irradiation focale de 50 Gy à raison de cinq fractions de 1,8 Gy par semaine plus des soins de support ou des soins de support seuls. L'analyse des résultats a montré que la radiothérapie a permis un gain modeste mais significatif de survie globale, sans altération de l'état général ni des fonctions cognitives. Le schéma optimal de la radiothérapie reste cependant incertain dans cette population fragile. Une radiothérapie de durée plus courte (40 Gy en 15 fractions sur 19 jours) a été proposée. L'analyse des résultats préliminaires a montré que cette irradiation hypofractionnée et accélérée paraissait en première approximation aussi efficace et sûre qu'une irradiation classique. Pour finir, la contribution potentielle de la chirurgie et de la chimiothérapie mériterait d'être étudiée dans des essais prospectifs.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

#### Abstract

In glioblastoma multiform-patients, advanced age has been associated with poor prognosis and decreased tolerance to treatments. The optimal management, especially with irradiation, was not definitively determined in the eighth and ninth decades. The Association of French-speaking neuro-oncologists (Anocef) has recently conducted a randomized clinical trial comparing radiotherapy plus supportive care versus supportive care alone in such patients. Patients aged 70-years and older with newly diagnosed glioblastoma and a Karnofsky performance score of 70 or above were randomly assigned to receive focal irradiation in daily fraction of 1.8 Gy given five days per week for a total dose of 50 Gy plus supportive care or supportive care only. Radiotherapy resulted in a modest but significant improvement in overall survival without reducing quality of life or cognition. However, the optimal regimen of radiotherapy in this fragile population remains uncertain. Abbreviated course of radiotherapy (40 Gy in 15 fractions over 19 days) has been proposed. Analysis of preliminary results showed that efficacy and safety of this hypofractionated accelerated regimen compared favourably with those of classically fractionated treatments. Finally, the potential contribution of surgery and chemotherapy should be evaluated in prospective clinical trials.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

*Mots clés* : Glioblastome ; Essai randomisé ; Radiothérapie ; Irradiation hypofractionnée

*Keywords*: Glioblastoma; Randomized trial; Radiotherapy; Hypofractionated irradiation

Malgré certains progrès, le traitement des glioblastomes reste un défi chez les patients de 70 ans ou plus. Le glioblastome se caractérise, en effet, par une infiltration rapidement progressive

du parenchyme encéphalique, qui rend aléatoire, voire impossible, une exérèse macroscopiquement complète. De plus, le glioblastome est peu sensible à la radiothérapie et la chimiothérapie. Ces difficultés thérapeutiques sont souvent exacerbées chez les sujets âgés par une altération de l'état général et/ou les antécédents médicaux qui amenuisent la tolérance et l'efficacité de ces traitements. Ainsi, les patients âgés sont souvent exclus

\* Auteur correspondant.

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

des essais thérapeutiques. À l'opposé, l'incidence des glioblastomes est, dans les pays développés, en augmentation dans cette population, notamment en raison de l'allongement de l'espérance de vie [7,8].

Initialement, le traitement de référence des plus de 70 ans du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière atteints d'un glioblastome était une exérèse chirurgicale aussi complète que possible, suivie d'une radiothérapie focale classique de 54 à 60 Gy et, pour certains d'entre eux, d'une chimiothérapie par carmustine (BCNU). Les résultats se sont avérés peu satisfaisants ; la survie globale était courte et la tolérance médiocre par rapport à ce qui pouvait être observé chez des patients plus jeunes [1,5]. Cela nous a conduits à proposer un protocole de radiothérapie dans lequel la dose totale et le volume irradié étaient diminués. Les résultats obtenus dans une population de 30 patients consécutifs âgés de plus de 70 ans (73 en médiane) atteints de gliome de haut grade et traités entre septembre 1993 et septembre 1996 ont été analysés et publiés [15]. Les patients ont eu une exérèse aussi complète que l'extension de la tumeur le permettait, puis ont reçu une radiothérapie de 45 Gy en 25 fractions et cinq semaines dans un volume limité à la tumeur et une marge additionnelle de 2 cm, par trois ou quatre faisceaux orthogonaux de photons de 10 MV. Cette irradiation était complétée ou non selon les habitudes du médecin référent par une chimiothérapie à base de nitroso-urée. La durée médiane de survie globale était de 36 semaines et celle de survie sans progression de la tumeur de 26 semaines. Trois mois après la chirurgie, 26 patients étaient en vie, cinq en situation de rémission complète, deux de réponse partielle et dix de stabilité. L'indice de Karnofsky préthérapeutique était le seul facteur pronostique significatif, avec une durée médiane de survie de 40 semaines lorsqu'il était de 70 ou plus et de 25 semaines s'il était de moins de 70 (test du logrank :  $p = 0,005$ ). Les patients en situation de réponse et de stabilité avaient un indice de Karnofsky, respectivement, en médiane de 68 et 66 à un mois et trois mois. Il n'a été décrit aucun cas de démence secondaire à la radiothérapie. Quatre des 12 patients qui ont reçu une chimiothérapie ont souffert d'une toxicité hématologique de grade 3 ou 4. Les auteurs ont conclu que les patients âgés de plus de 70 ans dont l'indice de Karnofsky était d'au moins 70 pouvaient avoir bénéficié d'une exérèse chirurgicale et d'une radiothérapie de dose réduite dans un volume limité. La tolérance de ce traitement a donc été jugée acceptable. La brièveté de la survie globale amenait cependant à discuter le bien fondé d'une thérapeutique relativement complexe et longue.

Ces réflexions ont amené l'Anocef à mettre en place un essai randomisé multicentrique qui a comparé, chez des patients atteints d'astrocytome anaplasique ou de glioblastome dont l'indice de Karnofsky était d'au moins 70, des soins de support et une radiothérapie focale de 50 Gy en 28 fractions et 5,5 semaines dans un volume limité à la tumeur et une marge de 2 cm et des soins de support seuls [11]. Quatre vingt-cinq patients ont été inclus dans dix institutions entre février 2001 et janvier 2005. Une revue centralisée des prélèvements anatomopathologiques a confirmé le diagnostic de glioblastome chez 81 patients et d'astrocytome anaplasique chez deux patients. Compte tenu du faible nombre de ces derniers, l'analyse a porté sur les 81 patients atteints de glioblastome. Les deux groupes de patients

se sont montrés bien équilibrés au regard des facteurs pronostiques. L'âge médian était de 73 ans pour les patients qui n'ont pas été irradiés et de 75 ans pour ceux qui l'ont été. Au total, 39 des 81 patients ont eu une exérèse chirurgicale, macroscopiquement complète pour 25. Il s'est écoulé en médiane 5,3 semaines entre le diagnostic et le début de la radiothérapie et 90 % des patients ont reçu la dose prévue. La durée médiane de survie était de 29,1 semaines pour les patients irradiés contre 16,9 semaines en l'absence de radiothérapie, et le *hazard ratio* de décès était de 0,47 en faveur de la radiothérapie ( $p = 0,002$ ). Les durées médianes de survie sans progression étaient, respectivement, de 14,9 et 5,4 semaines. Les résultats de l'analyse de la qualité de vie et des fonctions cognitives ne se sont pas montrés différents entre les deux bras de l'essai. Les auteurs ont conclu que la radiothérapie a été à l'origine d'une amélioration modeste, mais significative de la probabilité de survie sans dégradation de la qualité de vie.

La durée médiane de survie de 16,9 semaines calculée dans l'étude de l'Anocef avec les soins de support est du même ordre que celle qui a été précédemment observée dans deux études publiées il y a plus de deux décennies chez des patients plus jeunes [13,19]. Le bénéfice de durée médiane de survie de 12,2 semaines observé dans l'étude de l'Anocef avec la radiothérapie est cependant inférieur à celui observé dans ces deux mêmes études (22 et 24 semaines) avec une radiothérapie de 45 à 60 Gy.

La dose de radiothérapie reste un sujet de controverse. Dans l'étude de l'Anocef, il a été choisi une dose totale de 50 Gy, alors que la dose standard chez des patients plus jeunes est de 60 Gy. Il n'a été observé aucun cas de toxicité neurologique tardive, mais la brièveté de la survie en est peut-être l'explication. Il apparaît cependant douteux qu'une dose plus forte de radiothérapie ait amélioré les résultats. En effet, dans un essai randomisé qui a comparé chez des patients âgés d'au moins 60 ans, dont l'indice de Karnofsky était d'au moins 50, une radiothérapie classique de 60 Gy en 30 fractions et une radiothérapie hypofractionnée et accélérée de 40 Gy en 15 fractions et trois semaines, la durée médiane de survie était dans le bras « irradiation classique » de 22,1 semaines (contre 29,1 dans l'essai de l'Anocef) et le taux d'arrêt avant terme de la radiothérapie de 26 % (contre 15 % dans l'essai de l'Anocef) [16]. La durée médiane de survie était comparable dans le bras radiothérapie hypofractionnée (24,3 semaines), mais le taux d'arrêt précoce de la radiothérapie plus bas (10 %). De même, Lutterbach et Ostertag ont analysé les résultats obtenus chez 96 patients de 60 ans ou plus (67 ans en médiane) atteints de glioblastome entre 1980 et 2001, avec un indice de Karnofsky de 70 ou plus pour 60 %, traités par une irradiation de 42 Gy en 12 fractions et de 2,5 semaines ou une irradiation classique de 54 ou 60 Gy en trente fractions [14]. Les durées médianes de survie étaient, respectivement, de 7,3 mois pour les 50 patients qui ont reçu une radiothérapie hypofractionnée et accélérée et de 5,6 mois pour ceux qui ont reçu une radiothérapie classique ( $p = 0,2$ ). À l'opposé, Bleeher et al., dans un essai randomisé du Medical Research Council qui a inclus des patients de tous âges atteints d'un gliome de grade 3 ou 4 et qui a comparé une radiothérapie de 45 Gy en 20 fractions (156 patients) et une radiothérapie classique de 60 Gy (318 patients), ont obtenu une durée médiane de survie légèrement supérieure

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2119193>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2119193>

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