

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

THESE N°

Traitement du glioblastome chez le sujet âgé par association radiothérapie –  
temozolomide *versus* radiothérapie seule: étude rétrospective d'une série de 51  
patients.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26.10.2011

PAR

Clément GANTOIS

Née le 02/11/1981 à Dreux

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Docteur CAIRE.....-Directeur de thèse  
Monsieur le Professeur CLAVERE.....-Juge  
Monsieur le Professeur MOREAU.....-Président  
Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU.....-Juge

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques  
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S.)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (C.S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31/08/2011)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (Sur 31/08/2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre (Sur 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S) (Retraite au 04.10.10)	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (C.S)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE

**MOULIES** Dominique (C.S) (Sur. 31.08.2013)  
**MOUNAYER** Charbel  
**NATHAN-DENIZOT** Nathalie (C.S)  
**PARAF** François  
**PLOY** Marie-Cécile (C.S)  
**PREUX** Pierre-Marie  
**ROBERT** Pierre-Yves  
**SALLE** Jean-Yves (C.S)  
**SAUTEREAU** Denis (C.S)  
**SAUVAGE** Jean-Pierre (Sur 31/08/2011)  
**STURTZ** Franck (C.S)  
**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre  
**TREVES** Richard  
**TUBIANA-MATHIEU** Nicole (C.S)  
**VALLAT** Jean-Michel (C.S)  
**VALLEIX** Denis (C.S)  
**VANDROUX** Jean-Claude (Sur 31/08/2011)  
**VERGNENEGRE** Alain (C.S)  
**VIDAL** Elisabeth (C.S)  
**VIGNON** Philippe  
**VIROT** Patrice (C.S)  
**WEINBRECK** Pierre (C.S)  
**YARDIN** Catherine (C.S)

CHIRURGIE INFANTILE  
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE  
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION  
 OPHTALMOLOGIE  
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
 GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE  
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES  
 RHUMATOLOGIE  
 CANCEROLOGIE  
 NEUROLOGIE  
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE  
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE  
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION  
 MEDECINE INTERNE  
 REANIMATION MEDICALE  
 CARDIOLOGIE  
 MALADIES INFECTIEUSES  
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel  
**ANTONINI** Marie-Thérèse (C.S)  
**BOURTHOUMIEU** Sylvie  
**BOUTEILLE** Bernard  
**CHABLE** Hélène  
**DURAND-FONTANIER** Sylvaine  
**ESCLAIRE** Françoise  
**FUNALOT** Benoît  
**HANTZ** Sébastien  
**LAROCHE** Marie-Laure  
**LE GUYADER** Alexandre  
**MARIN** Benoît  
**MOUNIER** Marcelle  
**PICARD** Nicolas  
**QUELVEN-BERTIN** Isabelle  
**TERRO** Faraj  
**VERGNE-SALLE** Pascale  
**VINCENT** François

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE  
 PHYSIOLOGIE  
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE  
 PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE  
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE  
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION  
 BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE  
 PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE  
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE  
 THERAPEUTIQUE  
 PHYSIOLOGIE

### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**CAIRE** François

NEUROCHIRURGIE

### **P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel  
**BUISSON** Jean-Gabriel

MÉDECINE GÉNÉRALE  
 MEDECINE GENERALE

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

**DUMOITIER** Nathalie  
**MENARD** Dominique  
**PREVOST** Martine

MEDECINE GENERALE  
 MEDECINE GENERALE  
 MEDECINE GENERALE

# REMERCIEMENTS

## **A notre Président de thèse :**

**Monsieur MOREAU Jean-Jacques**  
**Professeur des Universités de neurochirurgie**  
**Neurochirurgien des hôpitaux**  
**Chef de Service**

Merci de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre thèse. Nous vous remercions de la formation que vous nous avez apportée au cours de notre internat, votre soutien, votre confiance, votre disponibilité. Vous trouverez ici l'expression de notre reconnaissance et de notre gratitude.

## **A notre directeur de thèse :**

**Monsieur CAIRE François**  
**Praticien hospitalier universitaire**  
**Médecin des Hôpitaux**

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. C'est un plaisir d'apprendre la neurochirurgie à vos côtés et nous vous remercions de partager vos connaissances. Merci également de votre aide précieuse pour l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

## **Aux membres du Jury :**

**Monsieur CLAVERE Pierre**  
**Professeur des Universités de Cancérologie Radiothérapie**  
**Praticien hospitalier**  
**Chef de service**

Merci de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse. Merci de votre présence. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

**Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole**  
**Professeur des Universités de Cancérologie**  
**Praticien hospitalier**  
**Chef de service**

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury. Mon stage dans le service d'oncologie a été très enrichissant. Nous vous remercions de votre enseignement, de votre disponibilité, de vos qualités humaines. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

**Au service de neurochirurgie :**

A toute l'équipe du service : chirurgiens, anesthésistes, secrétaires, agents, aides-soignantes, infirmières auprès desquelles j'ai appris beaucoup de choses et avec qui travailler a été un plaisir.

A tous mes co-internes, avec qui c'a été une joie de travailler.

**A ma famille :**

Pour leurs précieux conseils et le soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de mes études. Merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi.

**A Claire et Quentin :**

Merci de votre soutien et votre amour au quotidien qui m'ont permis de mener à bout ce travail. Vous me comblez de bonheur, je vous aime.

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	p7
GENERALITES.....	p8
<u>Généralités sur les glioblastomes.....</u>	p8
Epidémiologie.....	p8
Classification des gliomes.....	p9
Caractéristiques histologiques des glioblastomes.....	p10
Oncogénèse et bases biologiques.....	p12
<u>Diagnostic.....</u>	p13
Caractéristiques cliniques.....	p13
Caractéristiques des glioblastomes en imagerie.....	p14
<u>Traitement.....</u>	p17
Traitement neurochirurgical.....	p17
Radiothérapie.....	p19
Chimiothérapie.....	p19
Thérapie anti-angiogénique.....	p20
<u>Particularités sujet âgé et données démographiques.....</u>	p21
PATIENTS ET METHODES.....	p24
Patients.....	p24
Methodes.....	p25
RESULTAS.....	p26
Caractéristiques démographiques de la population.....	p26
Chirurgie.....	p27
Traitements complémentaires.....	p28
Survie globale.....	p30
DISCUSSION.....	p32
CONCLUSION.....	p37
BIBLIOGRAPHIE.....	p38

# INTRODUCTION

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de glioblastome a été modifiée depuis l'étude publiée par R.Stupp *et al.* en 2005. Cette étude montre que l'association du témozolomide et de la radiothérapie pour les glioblastomes nouvellement diagnostiqués permet un bénéfice significatif sur la survie avec un minimum de toxicité. En effet la médiane de survie dans le groupe radiothérapie plus temozolomide était de 14,6 mois alors qu'elle était de 12,1 mois dans le groupe radiothérapie seule. Le taux de survie à deux ans était de 26,5% dans le premier groupe et de 10,4% dans le second groupe. Le traitement par radiothérapie plus témozolomide était responsable d'une toxicité hématologique de grade III ou IV chez 7% des patients. L'association radiothérapie – temozolomide concomitant et adjuvant est depuis lors le traitement de référence en première ligne.

Cependant, n'ont été inclus dans cette étude que des patients de moins de 70 ans, l'âge médian des patients était de 56 ans.

Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de standard de traitement du glioblastome chez les sujets âgés de plus de 70 ans: doit-on poursuivre le traitement par radiothérapie seule? Doit-on proposer une association radiothérapie-temozolomide? Selon quelles modalités? Il n'existe pas de réponse claire dans la littérature récente.

Au CHU de Limoges, il a été décidé de proposer aux patients âgés de plus de 70 ans un traitement selon le protocole dit de Stupp depuis 2006. Auparavant, le traitement reposait sur une radiothérapie conformationnelle.

Nous nous proposons dans ce travail d'étudier rétrospectivement

- une série de patients traités par association radiothérapie - temozolomide,
- et une série de patients traités par radiothérapie seule

afin d'évaluer les résultats de l'association radiothérapie – temozolomide en termes d'efficacité et de tolérance.

# OBJECTIF

Notre objectif dans ce travail est de déterminer si l'association radiothérapie – témozolomide selon le protocole dit de Stupp peut apporter un bénéfice en terme de survie pour des patients âgés de plus de 70 ans, tout en évaluant la survenue de complications liées au traitement.

## GENERALITES

### I. Généralités sur les glioblastomes

#### A. Epidémiologie

Le glioblastome est la tumeur primitive du cerveau la plus fréquente. Cette tumeur représente la forme la plus maligne des astrocytomes (astrocytome de grade IV). Elle représente 52% des tumeurs primitives et 20% de toutes les tumeurs intra-crâniennes.

Dans les travaux récents, l'incidence des glioblastomes varie de 2,0 /100 000 en Finlande (Larjavaara et al., 2007) à 3,3/100 000 en Amérique du nord, Autriche et Israël (Sadetzki et al., 2008).

On peut penser que cette incidence est sous-évaluée. En effet, certains glioblastomes n'ont pas de diagnostic histologique. Cette situation, étroitement dépendante de l'âge, s'observe dans 1 à 20% des cas (Larjavaara et al., 2007 ; Wohrer et al., 2009).

L'incidence des glioblastome a augmenté entre les années 1970 et 1990, dans la plupart des pays (Deltour et al., 2009 ; Hoffman et al., 2006 ; McKinley et al., 2000). L'augmentation annuelle a été en moyenne de 1% (de 0,5 à 2,88%). Pour les deux dernières décennies, les données sont plus rares. En Amérique du Nord, une augmentation annuelle significative de 2,6% a été démontrée entre 1985 et 1999 (Hoffman et al., 2006).

Cette augmentation peut s'expliquer par le vieillissement de la population avec un accroissement du nombre de cas, plus particulièrement après 70 ans. Ainsi, entre 1973 et 1985, l'augmentation constatée concernait essentiellement les tranches d'âges après 70 ans où l'incidence était multipliée globalement par 3 (Hess et al., 2004 ; Lonn et al., 2004).

L'amélioration de l'accès à l'imagerie est un deuxième argument permettant d'expliquer l'augmentation de l'incidence (McKinley et al., 2000).

## **B . Classification des gliomes.**

La première classification histologique des tumeurs cérébrales fut établie en 1926 par Bailey et Cushing (Bailey et Cushing, 1926), sur le principe de l'histogenèse et la théorie des restes embryonnaires de Conheim. Selon ce principe, le développement des tumeurs s'effectuerait à partir de cellules embryonnaires arrêtées à différents stades de développement et susceptibles de se différencier. En fonction des similarités cytologiques, quatre types de gliomes astrocytaires (GBM, spongioblastome polaire, astroblastome et astrocytome fibrillaire) ainsi qu'un type d'oligodendrogliome ont été décrits.

En 1949, Kernohan (Kernohan et al., 1949) proposa que les gliomes se développaient à partir de cellules adultes susceptibles de se différencier, et il introduisit la notion de « *grading* » histologique de malignité. A la suite de ses travaux, la classification des gliomes fut basée sur des critères histologiques définissant des degrés de malignité (grade I à IV).

En 1979, la première classification de l'OMS établit un consensus en associant des éléments de la classification de Bailey et Cushing à celle de Kernohan. Cette classification a depuis subi plusieurs révisions (1993, 2000, 2007), mais n'a sensiblement pas évolué : le type histologique tumoral est défini en fonction du type cytologique prédominant et le grade en fonction des signes d'anaplasie reposant sur l'appréciation de la densité cellulaire, des atypies nucléaires, du nombre de mitoses, de la nécrose et de la prolifération endothéliocapillaire. La classification des gliomes reconnue par la communauté scientifique est celle de l'OMS (Louis et al., 2007) (tableau 1). Dans la première édition de la classification de l'OMS, en 1976, les GBM étaient classés dans le groupe des tumeurs mal différenciées, embryonnaires. La théorie actuelle selon laquelle les GBM dériveraient des cellules souches neurales cancéreuses (Singh et al., 2004) représente en quelque sorte un retour à la théorie des restes embryonnaires et souligne les difficultés nosologiques rencontrées.

Cette classification présente cependant des insuffisances (critères subjectifs exclusivement morphologiques, absence de prise en compte des données clinique et de l'imagerie), et son manque de reproductibilité (discordances intra-inter-observateurs, absence de prise en compte de l'hétérogénéité tumorale) a souvent été souligné (Coons et al., 1997 ; Mittler et al., 1996, Figarella-Branger et al., 2005). Ainsi, l'histologie seule ou

associée aux données cliniques et à l'imagerie ne permet pas encore une prise en charge thérapeutique optimale des gliomes. De nombreux travaux ont donc été menés ces dernières années, afin de caractériser les altérations génétiques présentes dans les gliomes et une classification moléculaire de ces tumeurs a été proposée (Louis et al., 2007 ; Figarella-Branger et al., 2010).

<b>Les tumeurs astrocytaires</b>	
* Astrocytome cellules géantes sous-épendymaire	Grade I
* Astrocytome pilocytique	Grade I
o Astrocytome pilocytique, variant pilomyxoïde	Grade II
* Astrocytome diffus	Grade II
o Astrocytome fibrillaire	
o Astrocytome protoplasmique	
o Astrocytome gemistocytique	
* Astrocytome anaplasique	Grade III
* Xanthoastrocytome pléomorphe	Grade II/III
* Glioblastome	Grade IV
o Glioblastome à cellules géantes	Grade IV
o Gliosarcome	Grade III
* Gliomatose cérébrale	
<b>Les tumeurs oligodendrogiales</b>	
* Oligodendrogliome	Grade II
* Oligodendrogliome anaplasique	Grade III
<b>Les tumeurs mixtes oligo-astrocytaires</b>	
* Oligoastrocytome	Grade II
* Oligoastrocytome anaplasique	Grade III

Figure 1 : classification OMS des gliomes

### C- Caractéristiques histologiques des glioblastomes.

Les glioblastomes sont classés par l'OMS 2007 dans le groupe des tumeurs astrocytaires dont ils représentent la forme la plus maligne (Louis et al., 2007).

L'étude systématique de biopsies étagées corrélées à l'imagerie cérébrale a permis de définir la structure spatiale des glioblastomes (Kelly et al., 1987). En effet deux composantes tumorales distinctes sont observées dans les glioblastomes.

- La composante solide (Figarella et al., 2011).

Cette composante n'est formée que de cellules tumorales en contact les unes avec les autres. Elle s'accompagne d'une microangiogenèse se traduisant par une prise de contraste à l'imagerie et de nécrose conduisant à l'aspect en cocarde caractéristique des glioblastomes.

Cette composante solide se caractérise par une densité cellulaire élevée, un polymorphisme cellulaire et nucléaire (atypies), de fréquentes mitoses. Les cellules tumorales sont souvent difficiles à caractériser : cellules avec cytoplasme éosinophile abondant évoquant des astrocytes ; cellules parfois multinucléées ou géantes avec aspect granulaire ou lipidisé des cytoplasmes ; cellules plus régulières à noyaux arrondis et membranes nucléaire nette pouvant évoquer des oligodendrocytes ; cellules fusiformes agencées en faisceaux ou enfin cellules indifférenciées de petite taille dépourvues de cytoplasme.

La vascularisation est anormale avec prolifération microvasculaire qui peut être exubérante dans certains territoires.

Enfin, des foyers de nécrose sont visibles. Il peut s'agir de larges foyers de nécrose représentant dans certains cas plus de 80% de la tumeur ou de nécrose palissadique. Cette dernière, caractéristique des glioblastomes, est représentée par des foyers de petite taille limités par une assise multicellulaire de cellules ovoïdes d'allure indifférenciées dont certaines sont réduites à des noyaux apoptotiques. Ces foyers de nécrose palissadiques peuvent confluer conduisant à un aspect « en carte de géographie ».

- La composante infiltrante (Figarella et al., 2011).

Au sein de cette composante, le parenchyme morphologiquement et fonctionnellement intact est infiltré par des cellules tumorales isolées. Du fait de l'absence de microangiogenèse associées, il n'y a pas de prise de contraste à l'imagerie dans ce territoire. En revanche, il existe souvent un œdème se traduisant en IRM par un hypersignal T2 et Flair. Il a un aspect typique en « doigt de gant ».

Cette composante infiltrante peut être difficile à différencier d'un gliome de bas grade sur des prélèvements biopsiques. Cependant, la présence de noyaux nus souvent ovoïdes ou très atypiques dans un parenchyme cérébral présentant par ailleurs peu d'altérations (en dehors d'une gliose astrocytaire réactionnelle) et en l'absence de néoangiogenèse doit faire évoquer le diagnostic. Il est impératif de confronter les données morphologiques à l'imagerie.

Par ailleurs, d'autres aspects morphologiques peuvent être observés à distance de la composante solide : infiltration sous-piale simulant une couche surnuméraire, satellitose périneurale ou encore infiltration des espaces de Virchow-Robin.

#### **D. Oncogénèse et bases biologiques.**

L'analyse des glioblastomes vise aujourd'hui à décrypter leurs altérations génétiques et épigénétiques, à identifier les cellules à l'origine de la gliomagenèse et à mieux comprendre les bases moléculaires qui sous-tendent les processus d'invasion et d'angiogénèse qui caractérisent ces tumeurs.

De nombreuses données appuient l'hypothèse selon laquelle les glioblastomes proviendraient de la transformation maligne des cellules souches ou des précurseurs gliaux (Singh et al., 2004 ; Hemmati et al., 2003). De plus, le rôle du microenvironnement dans les processus d'invasion et d'angiogénèse a été précisé (Colin et al., 2006 ; Bellail et al., 2004). Enfin il est maintenant établi que les glioblastomes primaires et secondaires sont deux entités différentes, cliniquement et génétiquement, notamment grâce à la mise en évidence de la mutation du gène IDH1 (Parsons et al., 2008 ; Ohgaki et al., 2004). Il semblerait que cette altération soit un événement majeur très précoce de la tumorigénèse, commun aux astrocytomes, oligodendrogliomes, gliomes mixtes de grade II et III et glioblastomes secondaires.

L'ensemble de ces données a permis de proposer un modèle hypothétique de développement et de progression des gliomes, de profondément remanier leur classification histomoléculaire et d'aboutir à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

Dans ce modèle, les gliomes infiltrants de grade II sont issus de la transformation maligne d'un précurseur glial commun (cible des mutations de isocitrate déshydrogénase 1 [IDH1/2]). Secondairement, suite à d'autres altérations (mutation de TP53, codéletion 1p19q), les gliomes de grade II acquièrent le phénotype oligodendrogial ou mixte. Les glioblastomes secondaires, quand à eux, résulteraient de l'évolution anaplasique de gliomes astrocytaires, oligodendrocytaires ou mixtes (Figarella-Branger et al., 2010).

## II. Diagnostic

### A. Caractéristiques cliniques

La symptomatologie clinique est celle de toute masse intracrânienne, sans aucune spécificité, avec hypertension intracrânienne et des signes de localisation.

Les symptômes cliniques dépendent essentiellement de la localisation de la tumeur et de sa taille. Il n'existe aucun signe spécifique du glioblastome. La principale particularité sémiologique est la rapide évolutivité des manifestations cliniques, avec un délai entre le premier signe clinique et le diagnostic histologique de moins de trois mois (Bauchet et al. 2010).

Les déficits neurologiques et les troubles neurocognitifs sont les signes initiaux les plus fréquents. Les glioblastomes se situent souvent dans la substance blanche profonde, pouvant envahir plusieurs lobes. Les lobes frontaux et temporaux sont les plus souvent touchés, dans environ 30% des cas pour chacun (Salzman, 1980). La localisation préférentielle au niveau frontale explique la fréquence des troubles de la mémoire, de l'attention, du jugement, du comportement dont le diagnostic initial est d'autant plus aisé que le patient a une activité professionnelle. L'apparition d'un déficit sensitif ou plus fréquemment moteur témoigne de l'envahissement de la région rolandique ou des zones centrales. L'atteinte du champ visuel à type d'hémianopsie latérale homonyme est peu fréquente, en raison du faible pourcentage d'atteinte du lobe occipital. Il faudra chercher une quadrantanopsie volontiers négligée par le malade.

Il n'existe pas de différence significative pour l'atteinte de l'un ou l'autre hémisphère et les troubles du langage se retrouvent dans environ 30% des cas. La localisation cérébelleuse est extrêmement rare de 1 à 3%, se manifestant, de façon non spécifique, par des troubles de la marche ou de la coordination.

Compte tenu du développement rapide de la plupart de ces lésions, le volume tumoral est souvent important, en particulier au niveau frontal, responsable d'une hypertension intracrânienne. Les céphalées sont fréquentes, les nausées et les vomissements plus rares. On peut également retrouver une diplopie par atteinte du VI. Les troubles de la conscience sont beaucoup plus rares à la phase initiale, le diagnostic étant rapidement posé par l'imagerie. Les glioblastomes envahissent peu le système ventriculaire, une hydrocéphalie peut cependant s'observer en cas de volumineuse lésion frontocalléuse obstruant le foramen

interventriculaire controlatéral. Plus rarement, une hémorragie intratumorale peut décompenser l'état clinique, avec un syndrome brutal d'hypertension intracrânienne associé ou non à des signes de localisation.

Une épilepsie est le symptôme inaugural dans 20 à 25% des cas (Baucher et al., 2010 ; Chang et al., 2005). Il peut s'agir de crises partielles simples plus rarement complexes, secondairement généralisées ou non. En plus de la situation corticale de la lésion, la localisation temporelle favoriserait également la survenue des crises. Inversement les patients âgés de plus de 55 ans ont une probabilité plus faible de développer des crises.

Les céphalées et les troubles de la mémoire sont les signes les plus fréquents chez les sujets âgés (Bauchet et al. 2010). La symptomatologie diffère par ailleurs peu de la population générale.

Le premier contact avec le patient se fait à la consultation ou en hospitalisation par le service des urgences (à la suite d'une crise convulsive ou en raison de la gravité des signes cliniques). La première étape sera d'expliquer au patient qu'il est atteint d'une lésion cérébrale a priori tumorale dont le diagnostic précis ne sera porté qu'après la biopsie ou l'exérèse, même si l'imagerie est très évocatrice et oriente d'emblée le diagnostic vers l'hypothèse d'une tumeur cérébrale primitive maligne.

## **B. Caractéristiques des glioblastomes en imagerie.**

L'imagerie permettra d'éliminer le plus souvent d'autres processus lésionnels : abcès, métastases, maladie inflammatoire, accident vasculaire... Secondairement, elle devra participer au bilan d'opérabilité en précisant les limites de la tumeur et ses rapports avec les zones fonctionnelles. L'IRM encéphalique reste l'examen de choix pour répondre au mieux aux attentes du clinicien.

Les séquences d'IRM conventionnelles comportent des séquences pondérées en T1 FSE sans et avec injection et une séquence pondérée en T2 FSE et/ou une séquence Flair.

Le glioblastome apparaît généralement comme une masse de signal hétérogène, liée à la présence de foyers nécrotiques et/ou de formations kystiques aux contours irréguliers, en hyposignal T1, hypersignal T2 et Flair. Après injection de gadolinium, un rehaussement hétérogène nodulaire et/ou plus rarement annulaire est retrouvé dans plus de 98% des cas

(Laws et al., 2003). En périphérie de la lésion, il existe une plage en hyposignal T1, hypersignal T2, correspondant à un œdème vasogénique réactionnel associé à un infiltrat tumoral le long des fibres de la substance blanche (Cha et al., 2006). Le volume tumoral sera déterminé par les plus grands diamètres de la prise de contraste dans les trois plans de l'espace. Cet examen initial servira de référence et devra être reproduit à l'identique lors du suivi du patient.

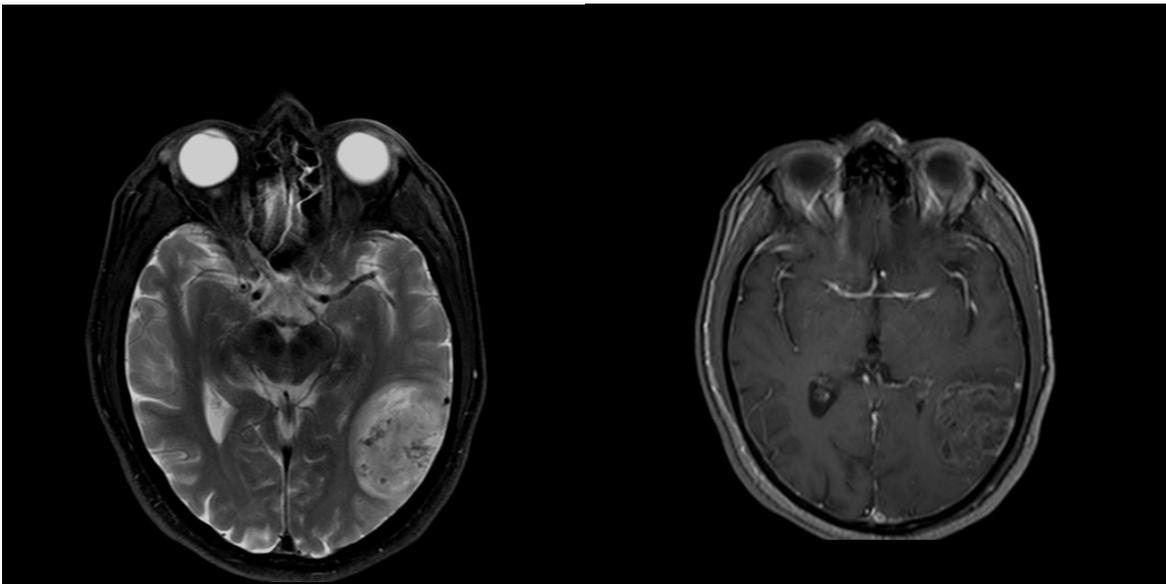


Figure 2 : aspect IRM à gauche : T2 axial montrant un syndrome de masse hétérogène hyperintense avec nécrose centrale. A droite : T1 axial injecté montrant un rehaussement périphérique avec nécrose centrale.

A ces séquences conventionnelles vont s'en ajouter d'autres permettant une analyse plus précise de la tumeur dans une approche diagnostique, pronostique et thérapeutique:

- La séquence de diffusion qui permet d'évaluer le mouvement aléatoire des molécules d'eau dans les tissus, apprécie la cellularité lésionnelle. Celle-ci est inversement corrélée au coefficient apparent de diffusion (ADC) (Gauvain et al., 2001). Dans cette indication, elle a principalement un intérêt dans le diagnostic différentiel des abcès et des tumeurs hypercellulaires comme les lymphomes (lésions dans lesquelles l'ADC est diminué). Il existerait une corrélation entre le grade tumoral et les valeurs de l'ADC au sein des tumeurs astrocytaires (Sugahara et al., 1999). En effet, il a été démontré que l'ADC est inversement corrélé à l'index de prolifération cellulaire (Ki67). Les

valeurs de l'ADC ont d'ailleurs été reliées avec la survie des patients (Higano et al., 2006).

- La séquence de perfusion permet d'apprécier la microvascularisation tumorale. L'augmentation du volume sanguin cérébral (VSC) est un marqueur de la néoangiogénèse, permettant d'identifier les zones les plus actives de la tumeur. Il a été montré qu'il existe une corrélation entre le volume sanguin cérébral relatif (rVSC) et le grade histologique (Law et al., 2004). Ainsi, dans une tumeur hétérogène, la région présentant le rVSC le plus élevé correspondrait au site de plus haut grade de malignité, orientant la cible de la biopsie.

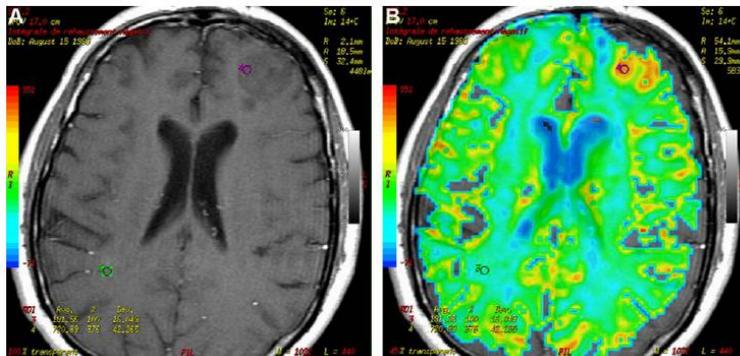


Figure 3 : Présence d'une néovascularisation au sein d'une tumeur non rehaussée frontale gauche faisant évoquer un gliome de haut grade.

- Les séquences de spectro-IRM permettent une exploration non invasive du métabolisme tumoral. Les signes de prolifération tumorale sont essentiellement une augmentation de la choline, liée à la synthèse membranaire, et une diminution du N-acétyl-aspartate (NAA). Le métabolisme tumoral étant le plus souvent altéré, la créatine est en général diminuée. Dans les glioblastomes, on aura également la présence d'un doublet de lactate et d'un pic de lipides libres, reflétant, respectivement, de l'augmentation du métabolisme anaérobie et de la nécrose cellulaire. La spectro-IRM permettra une approche préopératoire du grading histologique des tumeurs gliales, le taux de choline étant linéairement corrélé à l'index de prolifération cellulaire Ki67 (Shimizu et al., 2000), et la présence de lipides témoigne du processus nécrotique observé dans les glioblastomes. Par ailleurs, l'analyse spectrale de la région péri-tumorale, et en particulier le taux de NAA, permettrait d'apprécier l'infiltration tumorale par rapport à l'œdème vasogénique (Stadlbauer et al., 2006).

Au terme du bilan radiologique, il existe le plus souvent une quasi certitude diagnostique. Le plan Cancer prévoit une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) obligatoire où est mise en place le parcours thérapeutique prévisionnel.

### **III. Traitement des glioblastomes.**

Le traitement standard actuel du glioblastome nouvellement diagnostiqué est la résection chirurgicale, suivie d'une radiochimiothérapie avec Témzolomide (Témodal), selon le protocole de Stupp (Stupp et al., 2005).

#### **1. Traitement neurochirurgical.**

##### **Biopsie :**

L'intérêt du diagnostique histologique ne se discute plus et ce, d'autant qu'il n'est pas envisageable de proposer une radiothérapie et/ou une chimiothérapie sans confirmation histologique. La biopsie a aussi l'intérêt de pouvoir redresser le diagnostic, soit vers une pathologie métastatique ou une pathologie non tumorale (abcès à pyogène, mycosique, parasitose...).

Dans l'hypothèse d'une pathologie gliale confirmée, la biopsie garde également sa place compte tenu de l'absence de spécificité des informations obtenue par l'IRM morphologique. En effet, les caractéristiques de l'imagerie peuvent sous-estimer dans plus d'un tiers des cas le degré de malignité des tumeurs (Scott et al., 2002). Il a également été montré que la prise de contraste, classiquement interprétée comme un signe de malignité, était retrouvée parfois dans 60% des gliomes de bas grade (Pace et al., 2003).

La biopsie doit suivre certaines règles :

- Être de bonne qualité (comportant du tissu non altéré, ni broyé ni coagulé).
- Être suffisamment représentative de la tumeur (en raison de l'hétérogénéité connue).
- Être quantitativement suffisante pour permettre une analyse histologique conventionnelle, des analyses cytogénétiques et moléculaires, ainsi qu'une conservation en tumorotheque.

La biopsie peut être réalisée à ciel ouvert ou par stéréotaxie. La stéréotaxie avec cadre est encore utilisée dans la plupart des centres. La taille généralement volumineuse des tumeurs gliales et la facilité de mise en œuvre de la neuronavigation ont permis la généralisation des biopsies stéréotaxiques sans cadre. Des études rétrospectives ont montré que le taux de complication était de 12,1%, de morbidité permanente de 6% avec 1 à 1,5% de d'hémorragies, conduisant au décès (Dammers et al., 2008), quelle que soit l'approche stéréotaxique utilisée (cadre ou neuronavigation). Pour les deux techniques, le taux de diagnostic obtenu varie de 80 à 89%. C'est pour cette raison que des prélèvements multiples, dans les quatre cadrans horaires et le long du trajet sont conseillés.

### **Exérèse :**

L'intérêt d'une résection chirurgicale dans les glioblastomes a été longtemps débattu en l'absence d'étude prospective randomisée, difficile à réaliser en raison pour des raisons éthiques. Des études rétrospectives confortent l'intérêt de l'exérèse par rapport à la biopsie (Filippini et al., 2008 ; McGirt et al., 2009 ; Laws et al., 2003 ; Simpson et al., 1993). C'est l'analyse stratifiée des résultats de l'étude de phase III sur la radiochimiothérapie concomitante avec TMZ qui montre le plus clairement un effet sur la survie de l'exérèse chirurgicale vs biopsie (15,8 vs 9,4 dans le bras radiothérapie + TMZ) (Stupp et al., 2005). Cet avantage se confirme dans le temps avec un pourcentage de survivants à cinq ans, dans le bras radiothérapie + TMZ, de 5,2% pour la biopsie et 10% pour la résection (Stupp et al., 2009).

La mortalité opératoire des gliomes malins se situait autour de 25% jusqu'aux années 70, elle est passé à 5% dans les années 80 à moins de 2% dans les séries modernes (Chang et al., 2003).

En pratique le ratio de glioblastomes réséqués reste faible. Sur 952 glioblastomes traités en France en 2004 : 56% ont été opérés (Bauchet et al., 2010). L'IRM permet d'évaluer la qualité de la résection le plus souvent en postopératoire, voire en peropératoire si une IRM dédiée au bloc opératoire est disponible. Cette IRM doit être réalisée dans les 48 heures postopératoires. Dans les quelques séries publiées comportant une imagerie postopératoire, le taux de résection complète varie entre 20% pour les séries anciennes (Albert et al., 1994 ; Simpson et al., 1993) ; et 36% pour les séries les plus modernes (McGirt et al., 2009 ; Stummer et al., 2006).

## **2. Radiothérapie**

L'efficacité de la radiothérapie des gliomes de haut grade s'appuie sur des publications anciennes qui ont montré une augmentation de la survie des patients irradiés (Salazar et al., 1979 ; Walker et al., 1979). L'irradiation conformationnelle du lit tumoral fait partie intégrante du traitement, soit après résection, soit après confirmation du diagnostic histologique par biopsie, généralement à la dose de 60 Gy en 30 fractions (Brandes et al., 2003).

La radiothérapie des tumeurs cérébrale utilise principalement les photons de « haute énergie » des accélérateurs linéaires dont l'énergie maximale varie avec le type d'accélérateur utilisé (entre 6 et 25 MV principalement).

La radiothérapie exclusive a confirmé son intérêt dans une étude (Keime-Guibert et al., 2007) qui comparait radiothérapie exclusive versus soins de confort chez les patients âgés de plus de 70 ans, avec un indice de Karnofsky de 70 ou plus (l'irradiation délivrait 50Gy en fraction de 1,8 Gy). Les patients traités par radiothérapie exclusive présentaient une médiane de survie de 29,1 semaines alors qu'elle n'était que de 16,9 semaines chez les patients traités par soins palliatifs. Dans cette étude il n'était pas retrouvé d'altération de la qualité de vie et des fonctions cognitives.

## **3. Chimiothérapie (Témodal)**

Le traitement de première ligne a longtemps reposé sur les nitrososurées, dont le bénéfice, rapporté dans le cadre d'essai de phase III, se limite le plus souvent à une majoration du taux de survie à 18 mois, avec un faible impact sur la médiane de survie (Groupe GM-aTG, 2002).

La témozolomide est un agent alkylant de deuxième génération, d'administration orale, ayant un spectre d'activité large incluant les gliomes. Il est associé à une pharmacocinétique linéaire, à une biodisponibilité orale de 100%, à une bonne diffusion à travers la barrière hématoencéphalique et dans le liquide céphalorachidien et à une distribution intratumorale préférentielle.

En situation de récurrence de glioblastome, son efficacité apparaissait limitée mais significative, avec 5% de réponses objectives et un taux de survie sans progression à 6 mois

de 21% significativement supérieur au taux de 8% sous procarbazine (Brada et al., 2001 ; Yung et al., 2000).

En première ligne de traitement, Stupp et al. ont développé un schéma d'administration continu de TMZ (75/m<sup>2</sup>/jour) durant la radiothérapie, suivi d'une consolidation de six cycles utilisant le schéma conventionnel de cinq jours à 200 mg/m<sup>2</sup> /jour suivi de 23 jours sans traitement. Dans l'étude de phase III (Stupp et al., 2005), la médiane de survie est portée de 12,1 mois dans le bras radiothérapie à 14,6 mois avec la séquence radiothérapie-TMZ, alors que le taux de survie à deux ans est porté de 8 à 26%. L'analyse récente du suivi à long terme de cet essai rapporte un taux de survie à cinq ans de près de 10% reflétant un impact significatif sur l'histoire naturelle de la maladie (Stupp et al., 2009).

La toxicité de ce schéma était acceptable, avec toutefois un taux élevé de 79% de lymphopénies sévères durant la phase continue d'administration. La survenue, lors de la phase II, de deux cas de pneumopathie à *Pneumocystis carinii* a conduit secondairement à l'instauration d'un traitement préventif systématique. L'incidence des thrombopénies de grade 3-4 était de 7% pendant la phase initiale du traitement concomitant et de 16% des patients pendant le traitement d'entretien. Les toxicités non hématologiques ont été modérées.

Cet essai constitue le premier essai objectivant de façon indiscutable le bénéfice d'une chimiothérapie en première ligne de traitement dans les glioblastomes, définissant ainsi un standard thérapeutique largement admis.

#### **4. Thérapie anti-angiogénique : *Thérapie anti-VEGF (Vascular endothelial growth factor)***

Les glioblastomes constituent une des tumeurs où la néoangiogenèse tumorale et l'expression du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) sont les plus marquées, justifiant l'approche thérapeutique du blocage du VEGF. Les données précliniques in vivo publiées des 1993 renforçaient l'intérêt de cette approche (Kim et al., 1993).

Le Bevacizumab ou Avastin est un anticorps monoclonal de type IgG1 antiangiogénique inhibant l'action du VEGF.

En 2007, la publication d'une étude de phase II monocentrique dans les glioblastomes en récurrence rapporte, sous association bévacizumab-irinotécan, un taux de réponse de 57% avec une survie sans progression à 6 mois de 47% (Vredenburgh et al., 2007). Ces résultats n'avaient jamais été décrits auparavant dans une situation de récurrence. La toxicité de cette approche reste acceptable, avec notamment un taux d'hémorragies intratumorales faible (1-2%).

## **IV. Particularités du sujet âgé et données**

### **démographiques.**

Malgré certains progrès, le traitement des glioblastomes reste un défi chez les patients de 70 ans ou plus. L'âge est le facteur pronostique le plus fréquemment cité dans la plupart des études concernant les gliomes de haut grade (Wager et al., 2008 ; Weller et al., 2009). Pour les glioblastomes, il semble que l'âge soit corrélé de manière linéaire au pronostic, qui est de plus en plus mauvais au fur et à mesure que l'âge augmente (Ohgaki et al., 2005). Dans une analyse multivariée portant sur plus de 650 glioblastomes, l'âge apparaît comme le principal facteur pronostic, son impact étant bien supérieur à celui des autres facteurs cliniques et biologiques (Ohgaki et al., 2005). Bien que l'âge soit un facteur pronostic indépendant dans la plupart des analyses multivariées, il est fortement lié à d'autres facteurs pronostiques potentiels cliniques et biologiques. En effet, sans parler de l'impact des comorbidités sur la survie globale, un âge plus avancé est souvent lié à un état clinique et fonctionnel moins favorable.

Au point de vue histologique, les gliomes malins des sujets âgés présentent moins de caractères de différenciation cellulaire (Burger et al., 1987), plus de nécrose et un index de prolifération en moyenne plus élevé (Burger et al., 1987).

Par ailleurs, les caractéristiques moléculaires des glioblastomes semblent différentes en fonction de l'âge (Batchelor et al., 2004 ; Korshunov et al., 2005). Les altérations génétiques retrouvées préférentiellement chez les sujets âgés correspondent à celle qui sont caractéristiques des glioblastomes primaires. De plus, certains marqueurs moléculaires (notamment, p53 et EGFR) ne semblent pas avoir la même signification en fonction de l'âge (Batchelor et al., 2004 ; Simmons et al., 2001).

La prise en charge thérapeutique est très souvent différente en fonction de l'âge. Les patients les plus âgés bénéficient moins souvent de résection complète (Laws et al., 2003). Ils sont moins souvent traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie (Ohgaki et al., 2005), probablement en raison des complications cognitives fréquentes (Taphoorn et al., 2004), et sont plus rarement inclus dans des essais thérapeutiques.

A 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 (Hess et al., 2004).

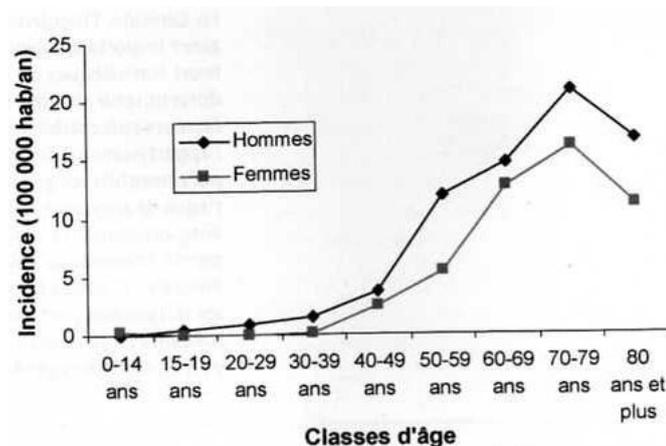


Figure 4 : Incidence des glioblastomes selon l'âge et le sexe (registre de la Gironde).

En Limousin comme en France, le vieillissement de la population est une tendance lourde et désormais bien connue. Pour des raisons historiques et démographiques, il semble que le Limousin ait anticipé de plus de dix ans ce vieillissement de la population, généralisé en France comme en Europe. Au 1<sup>er</sup> janvier 2002, on estimait à environ 200 000 le nombre des Limousins de plus de 60 ans, soit plus de 28% de la population régionale. En France, à la même date, ce taux approchait 20%. Région la plus âgée du pays, le Limousin se distingue aussi et surtout par une forte proportion de plus de 75 ans : on en recense ainsi 11,6% dans notre région tandis qu'aucune autre n'atteint les 10%.

	<b>1975</b>	<b>1999</b>	<b>2015</b>	<b>2030</b>
<b>60 à 74 ans</b>	21,4	17,6	19,3	21,6
<b>75 à 84 ans</b>	3,7	7,8	8,8	12,4
<b>85 et plus</b>	1,9	4,0	4,7	5,2
<b>60 ans et plus</b>	<b>27,0</b>	<b>29,4</b>	<b>32,8</b>	<b>39,2</b>

Figure 5 : Part des 60 ans et plus en Limousin (en %)

Source : Insee recensements de la population, Omphale – scénario U

L'étude des glioblastomes chez les sujets âgés dans notre région prend donc un intérêt capital au vue de ces données démographiques. A l'heure actuelle seule la radiothérapie exclusive a confirmé son intérêt (Keime-Guibert et al., 2007) chez les patients âgés de plus de 70 ans, avec un indice de Karnofsky de 70 ou plus. Elle reste donc le standard de traitement pour cette population. Plusieurs autres options thérapeutiques sont proposées : soins de confort seul, témozolomide seul, association radiothérapie-témzolomide selon le protocole Stupp. Au CHU de Limoges, il a été décidé de proposer aux patients âgés de plus de 70 ans, avec un bon état général, un traitement selon le protocole dit de Stupp depuis 2006.

# PATIENTS ET METHODES

## 1. Patients

Ont été inclus dans cette étude rétrospective les patients prise en charge pour un glioblastome en première ligne, âgés de 70 ans ou plus, entre janvier 2006 et décembre 2009, dans le service de neurochirurgie de CHU de Limoges. Dans notre centre, depuis les publications de l'étude de STUPP, il a été décidé de proposer aux patients âgés de plus de 70 ans un traitement par radiothérapie-témzolimide. Auparavant, le traitement reposait sur une radiothérapie conformationnelle.

La liste des patients a été obtenue auprès du service PMSI du CHU en utilisant le code C71 (tumeur maligne du cerveau) et en relisant les fiches de RCP archivées. Les patients pour lequel le diagnostic histologique final était un glioblastome on était inclus dans l'étude.

Les données cliniques et thérapeutiques, analysées à partir des dossiers médicaux, ont été :

- Age au moment du diagnostic
- Sexe
- Etat général préopératoire

L'évaluation de l'état général préopératoire était basée sur le score OMS disponible dans l'observation médicale initiale.

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans restriction.
1	Activité physique diminuée, mais malade ambulatoire et capable de travailler.
2	Ambulatoire, capable de prendre soin de soi, incapable de travailler, alité moins de 50% des heures de veille.
3	Capable seulement de quelques activités, alité ou au fauteuil de 50 à 99% des heures de veille.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

Figure 6 : Index d'évaluation de l'état général : cotation OMS

- Premier symptôme
- Type de chirurgie initiale: biopsie, exérèse partielle ou exérèse complète
- Traitement administré

- Complications des traitements : les effets indésirables de grade supérieur à II ont été analysés.
- Survie globale

Les données sur la survie, lorsqu'elles n'étaient pas disponibles dans les dossiers médicaux, ont été obtenues en contactant le médecin traitant ou la famille des patients. Les patients pour lesquels les données sur le traitement ou la survie n'étaient pas complètes ont été exclus.

Un groupe contrôle a été réalisé avec des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie exclusive. 21 patients âgés de 70 ans ou plus et traités par radiothérapie exclusive pour un glioblastome entre 2002 et 2009 ont été inclus dans ce groupe. Les caractéristiques de la population et l'efficacité du traitement ont été analysés de la même manière dans ce groupe.

## **2. Méthode**

### Traitement :

La chimiothérapie par témozolomide a été administrée de manière concomitante et au décours de la radiothérapie. Le TMZ, à la phase concomitante, était administré per os à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>. Au décours de la radiothérapie les patients ont reçus des cycles de TMZ (150 à 200 mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours tout les 28 jours). La radiothérapie a consisté en une irradiation à la dose de 60 grays (Gy) en 30 séances.

### Analyse statistique :

La survie globale a été calculée selon la méthode de Kaplan Meier (logiciel XLSTAT).

# RESULTATS

43 patients présentant un glioblastome nouvellement diagnostiqué, de 70 ans ou plus, ont été pris en charge chirurgicalement dans le service de neurochirurgie du CHU de Limoges entre janvier 2006 et décembre 2009. 33 patients ont bénéficié d'un traitement adjuvant par radiochimiothérapie et trois patients ont été perdus de vue. L'analyse a donc porté sur une série de trente patients en ce qui concerne le groupe radiochimiothérapie témozolomide.

D'autre part une série de vingt et un patient traités par radiothérapie exclusive entre 2002 et 2009 a été analysé

## I. Caractéristiques démographiques de la population étudiée.

### Groupe radio-chimiothérapie :

- *Sex ratio* H/F : 0,76 avec 13 hommes et 17 femmes.
- L'âge médian au diagnostic est de 72,5 ans avec des extrêmes de 70 à 81 ans.

Le score OMS préopératoire est de 0 pour 8 patients, 1 pour 17 patients et 2 pour 5 patients. Aucun patient ne présentait un score OMS de 3 ou 4.

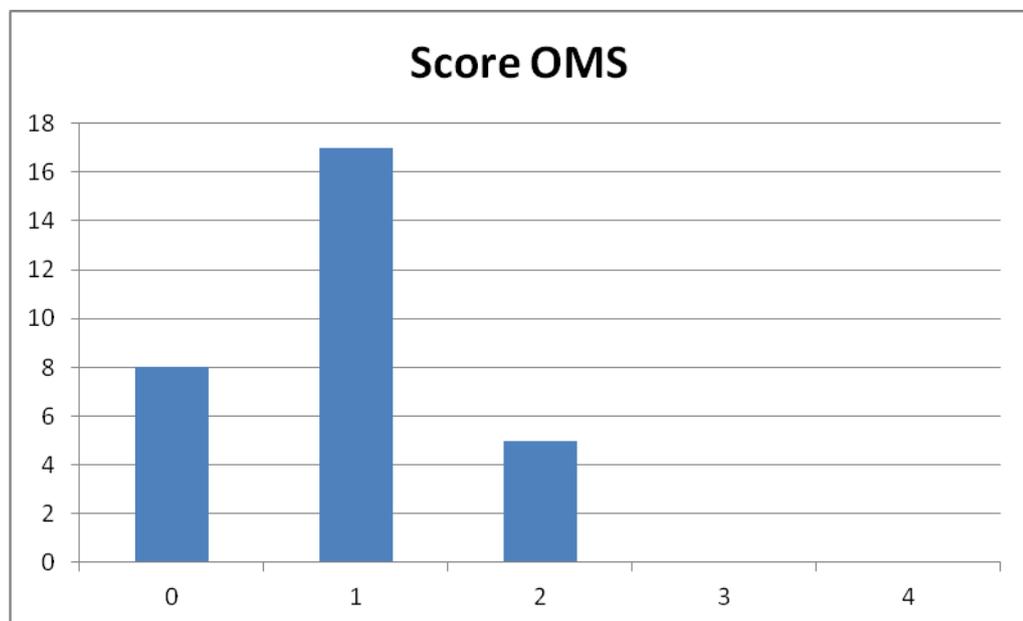


Figure 7 : Score OMS préopératoire.

Le premier symptôme a été dans 13 cas/30 des troubles cognitifs, dans 12 cas/30 un déficit neurologique, dans 6 cas/30 une d'épilepsie et dans un 1 cas/30 une hypertension intracrânienne.

### Groupe radiothérapie exclusive :

- Sex ratio H/F=1,33
- Age médian au diagnostic=73 ans (de 70 à 83ans).
- Etat général= OMS 0 : 5 patients ; OMS 1 : 11 patients ; OMS 2 : 5 patients

## II. Chirurgie

Le type de chirurgie initiale est classé en biopsie, exérèse partielle (<90%), subtotale (>90%) ou macroscopiquement complète. Il s'appuie sur l'imagerie postopératoire lorsqu'elle a été réalisée (9 cas/30), mais dans la majorité des cas il s'appuie sur l'impression du chirurgien (analyse du compte rendu opératoire). La répartition dans le groupe radiochimiothérapie est la suivante : biopsie 18 patients (60%), exérèse partielle 5 patients (17%), exérèse subtotale ou macroscopiquement complète 7 patients (23%).

Dans le groupe radiothérapie exclusive la répartition est la suivante : biopsie : 13 patients (62%), exérèse partielle : 5 patients (24%), exérèse subtotale ou macroscopiquement complète : 3 patients (14%).

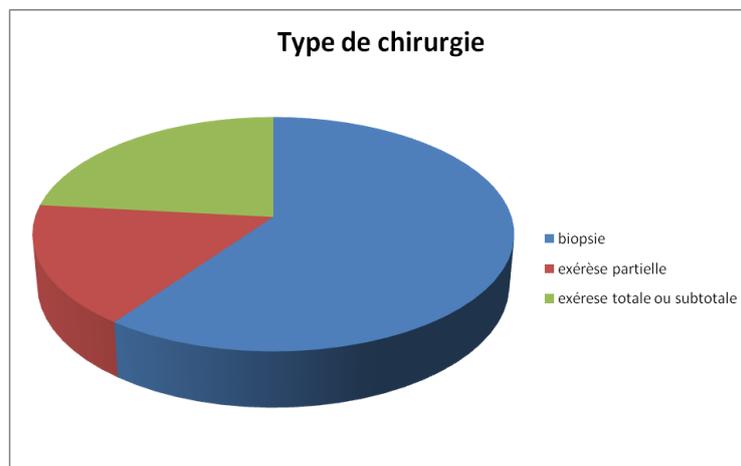


Figure 8 : type de chirurgie initiale groupe radio-chimiothérapie

	<b>Radiothérapie N=21</b>	<b>Radiothérapie plus témzolomide N=30</b>
<b>Age (en années)</b>		
médiane	73	72,5
Extrêmes	70-83	79-81
<b>Sexe –no. (%)</b>		
hommes	12 (57)	13 (43)
femmes	9 (43)	17 (57)
<b>Performance status –no. (%)</b>		
OMS 0	5 (24)	8 (27)
OMS 1	11 (52)	17 (56)
OMS 2	5 (24)	5 (17)
<b>Type de chirurgie –no. (%)</b>		
biopsie	13 (62)	18 (60)
Exérèse partielle	5 (24)	5 (17)
Exérèse >90%	3 (14)	7 (23)

Figure 9 : Caractéristiques démographiques de la population étudiée

### III. traitement complémentaire

30 patients ont donc été traités par radio-chimiothérapie concomitante avec témzolomide selon le schéma de Stupp.

#### 1. traitement effectivement administré

Dans tout les cas le traitement reçu par le patient correspondait au traitement décidé en RCP de neuro-oncologie. 25 patients sur 30 ont terminé la radiothérapie et la chimiothérapie à la phase concomitante comme prévue dans le protocole. 3 patients sont décédés avant la fin de la radiothérapie. 2 patients ont stoppé le témzolomide à phase

concomitante en raison d'une toxicité. Après la radiothérapie 25 patients ont débutés la phase témozolomide en adjuvant. Ils ont reçu une médiane de 3 cures (de 0 à 9).

Sur 25 patients, 12 ont reçu le traitement complet selon le protocole de Stupp (radiochimiothérapie concomitante puis 6 cures de témozolomides en adjuvant). Les causes d'arrêt précoce du traitement à la phase adjuvante ont été : toxicité hématologique (pour un patient) ; progression sous témozolomide (pour 12 patients).

## **2. complications du traitement**

### **a/ complications de la chimiothérapie**

Concernant les effets indésirables le traitement par témozolomide a été stoppé chez trois patients en raison d'une toxicité. Pour deux patients (6,6%) il s'agissait d'une thrombopénie grade III et pour un patient (3,3%) d'une neutropénie grade III. Sur ces trois patients, un seul a pu bénéficier d'une chimiothérapie de deuxième ligne, les deux autres ont bénéficié de soins de confort.

### **b/complications de la radiothérapie**

La tolérance de la radiothérapie a été bonne dans les deux groupes. Il n'y a eu aucun cas de démence secondaire à la radiothérapie.

## **3. Chimiothérapie de deuxième ligne.**

Concernant les chimiothérapies de seconde ligne, deux patients ont reçus une association par avastin et irinotécan. Pour une patiente le traitement par TMZ avait été stoppé en raison d'un effet indésirable, pour l'autre patient il s'agissait d'une progression sous Témozolomide.

	<b>Radiothérapie N=21</b>	<b>Radiothérapie plus Témozolomide N=30</b>
<b>Radiothérapie</b>		
Traitement complet –no.	19	27
Arrêt précoce en raison d'une progression –no.	2	3
<b>Témozolomide phase concomitante</b>		
Toxicité ayant nécessité un arrêt du traitement	-	2
<b>Témozolomide phase adjuvante</b>		
Cycles de TMZ administrés –no.	-	
médiane	-	3
extrêmes	-	0-9
Patients ayant reçu 6 cycles	-	12
Arrêt précoce	-	13
Causes d'arrêts		
Progression	-	12
Toxicité	-	1

Figure 10 : traitements administrés et complications

#### **IV. efficacité : survie globale**

L'efficacité du traitement a calculée sur la survie globale.

Le suivi était pour l'ensemble des patients d'au moins dix huit mois.

Au moment de l'analyse tout les patients, sauf une, étaient décédés.

##### **a/ Groupe radiochimiothérapie.**

La médiane de survie dans ce groupe est de 10,6 mois (IC 95% : 7,6 à 12,5) avec des extrêmes de 2 à 36 mois.

La probabilité de survie à long terme est faible. Le pourcentage de survivants à 1 ; 1,5 et 2 ans sont respectivement de 22,2% ; 14,3% et 3,3%.

**b/ groupe radiothérapie exclusive.**

Dans le groupe radiothérapie exclusive la médiane de survie est de 9,3 mois (IC 95% : 7,3 à 11,2) avec des extrêmes de 2 à 19 mois.

Le pourcentage de survivant à 1 ; 1,5 et 2 ans sont respectivement de 23,1% ; 9,5% et 0%.

	<b>Radiothérapie N=21</b>	<b>Radiothérapie plus témzolomide N=30</b>
<b>Médiane de survie –mois (IC 95%)</b>	9,3 (7,3-11,2)	10,6 (7,6-12,5)
<b>Pourcentage de survivant à :</b>		
<b>12 mois</b>	23,1%	22,2%
<b>18 mois</b>	9,5%	14,3%
<b>24 mois</b>	0%	3,3%

Figure 11 : données de survie en fonction du traitement.

# DISCUSSION

Cependant il est difficile de conclure en raison de l'inégalité des deux groupes en termes d'effectifs.

## **Caractéristiques de la population :**

Notre étude a porté sur une population de plus de 70 ans. Il n'existe pas dans la littérature de consensus sur la limite d'âge définissant un sujet âgé. La plupart des études sur les glioblastomes du sujet âgé fixent une limite à 70 ans, mais d'autres incluent les patients à partir de 65 ans.

## **Premier symptôme :**

Dans notre série le premier symptôme le plus fréquent était un trouble cognitif suivi par un déficit neurologique. Dans la population générale, de manière comparable, les déficits neurologiques et les troubles cognitifs sont les signes initiaux les plus fréquents. Pour Bauchet et al., les céphalées et les troubles de la mémoire sont les signes les plus fréquents chez les sujets âgés (Bauchet et al. 2010).

Il a été montré que les résultats des tests cognitifs, et notamment de mémoire verbale, étaient corrélés de manière indépendante à la survie (Meyers et al., 2000).

Il nous paraît donc important de réaliser ce type de tests (MMS) de manière systématique, en préopératoire, chez les patients âgés souffrants d'un glioblastome.

## **Etat général :**

L'état général était évalué dans notre série sur le score OMS. L'indice de Karnofsky n'était pas disponible dans les observations médicales ni dans les fiches de RCP. Tout les patients de notre série avaient un état générale satisfaisant (score OMS<3). L'option thérapeutique a été de proposer aux patients atteints d'un glioblastome probable, avec un état général altéré, des soins de confort exclusifs. Pour les patients en mauvais état général, l'utilisation de la témozolomide seule semble être une alternative intéressante au protocole

Stupp (cf infra). A l'heure actuelle, l'indice de Karnofsky est l'indice d'état général de référence en oncologie. Il est utilisé de manière systématique dans toutes les études récentes.

### **Type de chirurgie :**

En France, le ratio de glioblastomes réséqués (tous âges confondus) reste faible, en 2004 sur 952 GBM traités : 56% ont été réséqués et 44% biopsiés. (Bauchet et al., 2010). Dans notre série la majorité des patients (60%) a bénéficié d'une biopsie. La décision chirurgicale, entre biopsie et résection, dans notre série a été affecté par l'état général et l'âge des patients.

Dans notre série la survie globale est influencée par le type de chirurgie : biopsie ou exérèse. En effet elle est de 8,7 mois (IC 95% : 5,2 à 12,2 mois) en cas de biopsie, 12,8 mois (IC 95% : 8,2 à 17,3) en cas d'exérèse partielle et de 11,2 mois (IC 95% : 7,3 à 15,3) en cas d'exérèse totale ou subtotalaire.

Ewelt et al (Ewelt et al., 2010) ont montré, dans une étude rétrospective portant sur des sujets de plus de 65 ans traités par radiochimiothérapie adjuvante, que le principal facteur pronostique était la qualité de l'exérèse chirurgicale. En effet dans cette étude la qualité de la résection (biopsie, exérèse partielle ou exérèse complète) était corrélés à la survie sans progression (2,1/ 3,4/ 6,4 mois) et à la survie globale (2,2/ 7,0/ 13,9 mois).

Kelly et al. (Kelly et al., 1994) ont également montré dans une série rétrospective de 128 patients atteints de glioblastomes qu'il existait une prolongation de la survie globale après résection (plus qu'après biopsie) dans la population des patients âgés de plus de 65 ans, mais que ce bénéfice était modeste.

### **Méthylation de MGMT.**

Le statut de méthylation de MGMT (O6-Methylguanine-DNA-methyltransferase) n'est pas renseigné dans cette étude. Il n'était pas disponible dans notre centre jusqu'à maintenant.

Le gène O6-MGMT, localisé en 10q26, code pour une enzyme clé dans le mécanisme de réparation des lésions de l'ADN (Esteller et al., 2004). Les agents alkylants utilisés en chimiothérapie (les nitrosurées, la procarbazine ou le témozolomide) provoquent l'ajout d'un groupe alkyl sur une guanine. La protéine MGMT transfère ce groupe alkyl sur elle-même, ce

complexe étant ensuite dégradé. MGMT répare les lésions causées par les alkylants utilisés en chimiothérapie dans les cellules tumorales, favorise la survie de ces cellules et confère donc à la tumeur une chimiorésistance. Une inhibition de MGMT empêche cette réparation et rend la tumeur chimiosensible. Dans les glioblastomes, le mécanisme d'inactivation de MGMT le plus fréquent est la méthylation de la région promotrice (Esteller et al., 1999), retrouvée dans 38 à 68% des cas (Balana et al., 2003 ; Blanc et al., 2004 ; Weller et al., 2009).

Dans une étude prospective randomisée étudiant radiothérapie plus TMZ *versus* radiothérapie seule (Hegi et al., 2005) la chimiothérapie a été évaluée en fonction de la méthylation de MGMT. Le délai sans progression après traitement par radiothérapie plus TMZ était significativement plus long en cas de méthylation mais ne différait pas en cas de traitement par radiothérapie seule. Dans cette étude, la survie était également significativement plus longue en cas de méthylation de MGMT dans le groupe traité par TMZ.

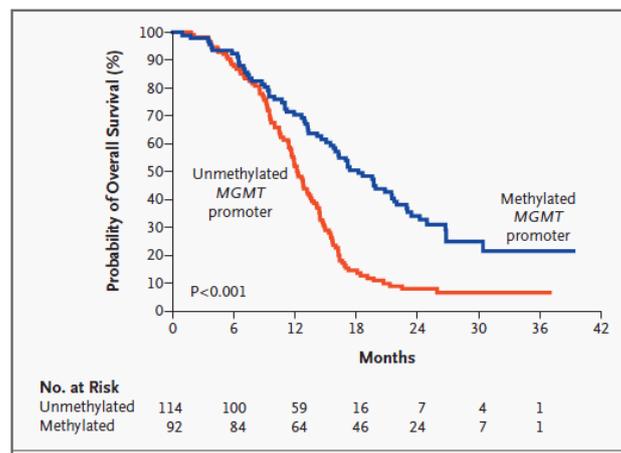


Figure 11: Estimation de la survie en fonction du statut de méthylation du promoteur de MGMT.

D'après Hegi et al., 2005.

Chez le sujet âgé, une étude confirme ces résultats avec une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale en cas de méthylation de MGMT (Callego et al., 2011).

Cependant, la relation entre méthylation de MGMT et réponse à la chimiothérapie n'est pas systématique, ce qui suggère l'existence d'autres mécanismes de réparation des lésions de l'ADN et de chimiorésistance, indépendants de MGMT (Bocangel et al., 2002 ; Nutt et al., 1999).

Le statut de MGMT est donc une aide précieuse lors de la discussion d'une chimiothérapie adjuvante chez un patient donné.

## **Le traitement**

- Protocole dit de Stupp:

Nos résultats sur la survie (médiane de 10,6 mois) sont comparables aux données de la littérature récente.

En effet, une série rétrospective portant sur 51 sujets de plus de 65 ans (Gerstein et al., 2010) ayant bénéficié d'une radiochimiothérapie concomitante retrouve une médiane de survie de 11,5 mois.

Coombs et al. (Coombs et al., 2008) ont réalisé une étude rétrospective qui a inclus 43 patients atteints de glioblastomes de 65 ans ou plus (67 en médiane). Les patients ont reçu une radiothérapie classique de 60 Gy et une chimiothérapie concomitante par témozolomide. La durée médiane de survie était de 11 mois et 38 des 43 patients ont achevé leur chimiothérapie. La durée médiane de survie sans progression était de quatre mois. Dans cette étude la tolérance de la combinaison thérapeutique s'est avérée satisfaisante avec seulement quatre cas de toxicité supérieur à 2.

La radiochimiothérapie concomitante a été moins bien tolérée dans notre étude : elle a été stoppée chez 10% des patients en raison d'une cytopénie sévère.

- Radiothérapie :

Roa et al. (Roa et al., 2004) ont démontré dans une prospective randomisée qu'une radiothérapie sur une période de 3 semaines (40 Gy en 15 fractions) et la radiothérapie standard sur 6 semaines (60 Gy en 30 fractions) ont une efficacité similaire sur la survie médiane (24,3 semaines contre 22,1 semaines) avec un taux d'arrêt prématuré de la radiothérapie inférieur (10% vs 26%).

KEIME-Guibert et al. (Keime-Guibert et al., 2007) ont montré que la radiothérapie à une dose modérée sur une période de 5 semaines (fractions quotidiennes de 1,8 Gy 5 jours par semaine, pour une dose totale de 50 Gy) associé à des soins de confort a été supérieur aux soins de confort seuls.

Les patients avec un mauvais état général ont été exclus de ces deux études.

Ces résultats plaident en faveur de l'efficacité d'un schéma de radiothérapie hypofractionnée et accélérée pour les glioblastomes du sujet âgé avec un bon indice de Karnofsky. Le raccourcissement de la durée de la radiothérapie, outre un moindre désagrément pour le patient, a l'avantage de générer moins de fatigue secondaire aux déplacements successifs, fatigue qui s'accroît habituellement à partir de la quatrième semaine. Il faut ajouter que les nouvelles possibilités de la radiothérapie conformationnelle vont faciliter la délivrance d'une radiothérapie hypofractionnée de qualité (Blondiau et al., 2007 ; De Crevoisier et al., 2007).

- Témzolomide seul :

Dans notre centre l'option thérapeutique du témzolomide seul n'a pas été utilisée dans la période d'inclusion.

Un essai de phase II (Gallego et al., 2011) a récemment montré que le traitement par témzolomide seul a une tolérance acceptable chez les patients âgés avec un glioblastome nouvellement diagnostiqué et un mauvais état général (KPS<70). Elle est associée à une amélioration significative de l'état fonctionnel dans un tiers des patients (amélioration de l'indice de KPS de 10 points ou plus) et semble augmenter la survie par rapport aux soins de confort seuls (25 semaines vs 16 semaines). Les patients avec une méthylation du promoteur de MGMT semblent bénéficier le plus de ce traitement.

### **Quelles sont les conséquences pratiques de ce travail sur nos pratiques?**

Ce travail souligne plusieurs points qui peuvent modifier nos pratiques locales :

- Evaluation de l'état général préopératoire par indice de Karnofsky.
- Evaluation de l'exérèse chirurgicale par une IRM dans les 48 heures postopératoires systématique.
- Rechercher la méthylation de MGMT, aide précieuse à la décision thérapeutique.
- Faut-il réaliser une radiothérapie hypofractionnée ?
- Evaluation de la qualité de vie au cours de l'évolution.

# CONCLUSION

Ce travail démontre que l'association radiochimiothérapie témozolomide selon le protocole de Stupp a une tolérance acceptable en terme de toxicité chez le sujet âgé. Son efficacité en terme de survie globale semble apporter un bénéfice par rapport au traitement par radiothérapie exclusive (10,6 mois vs 9,3 mois).

L'utilisation de la l'association radiothérapie et chimiothérapie par Témzolomide est donc une option thérapeutique intéressante pour la prise en charge des patients âgés atteints de glioblastomes avec un état général conservé, mais elle reste à valider dans une étude prospective randomisée.

Ce type de traitement ne doit donc être exclu uniquement en raison de l'âge du patient et doit être considéré en tenant compte de son état général et de ses souhaits.

L'analyse de la littérature récente montre que la radiothérapie hypofractionnée peut être utilisée avec une efficacité similaire à la radiothérapie « classique » et avec une meilleure tolérance.

# BIBLIOGRAPHIE

Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery*. 1994;34:45-60.

Bailey P, Cushing H. A classification of tumors of the glioma group on a histogenic basis with a correlation study of prognosis. Philadelphia: Lippincott, 1926.

Balaña C, Ramirez JL, Taron M, Roussos Y, Ariza A, Ballester R, Sarries C, Mendez P, Sanchez JJ, Rosell R. O6-methyl-guanine-DNA methyltransferase methylation in serum and tumor DNA predicts response to 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea but not to temozolamide plus cisplatin in glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res*. 2003;9:1461-8.

Batchelor TT, Betensky RA, Esposito JM, Pham LD, Dorfman MV, Piscatelli N, Jhung S, Rhee D, Louis DN. Age-dependent prognostic effects of genetic alterations in glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:228-33.

Bauchet L, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, Rigau V, Fabbro M, Chinot O, Pallusseau L, Carnin C, Lainé K, Schlama A, Thiebaut A, Patru MC, Bauchet F, Lionnet M, Wager M, Faillot T, Taillandier L, Figarella-Branger D, Capelle L, Loiseau H, Frappaz D, Campello C, Kerr C, Duffau H, Reme-Saumon M, Trétarre B, Daures JP, Henin D, Labrousse F, Menei P, Honnorat J; with the participation of Société Française de Neurochirurgie (SFNC) and the Club de Neuro-Oncologie of the Société Française de Neurochirurgie (CNO-SFNC), Société Française de Neuropathologie. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro Oncol*. 2010 Apr 2

Bellail AC, Hunter SB, Brat DJ, Tan C, Van Meir EG. Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:1046-69.

Blanc JL, Wager M, Guilhot J, Kusy S, Bataille B, Chantereau T, Lapierre F, Larsen CJ, Karayan-Tapon L. Correlation of clinical features and methylation status of MGMT gene promoter in glioblastomas. *J Neurooncol*. 2004;68:275-83.

Bocangel DB, Finkelstein S, Schold SC, Bhakat KK, Mitra S, Kokkinakis DM. Multifaceted resistance of gliomas to temozolomide. *Clin Cancer Res*. 2002;8:2725-34.

Bondiau RJ, Bénézery K, Beckendorf V, Peiffert D et al. Radiothérapie robotisée par Cyberknife : aspects techniques et indications. *Cancer Radiother* 2007 ;11 :338-44.

Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich PY, Dirix LY, Macdonald D, Heimans JJ, Zonnenberg BA, Bravo-Marques JM, Henriksson R, Stupp R, Yue N, Bruner J, Dugan M, Rao S, Zaknoen S. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol.* 2001 ;12:259-66.

Brandes AA, Monfardini S. The treatment of elderly patients with high-grade gliomas. *Semin Oncol.* 2003;30:58-62.

Burger PC, Rawlings CE, Cox EB, McLendon RE, Schold SC Jr, Bullard DE. Clinicopathologic correlations in the oligodendroglioma. *Cancer.* 1987;59:1345-52.

Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *Am J Neuroradiol.* 2006;27:475-87.

Chang SM, Parney IF, McDermott M, Barker FG 2nd, Schmidt MH, Huang W, Laws ER Jr, Lillehei KO, Bernstein M, Brem H, Sloan AE, Berger M; Glioma Outcomes Investigators. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg.* 2003;98:1175-81.

Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA Jr, Asher AL, Bernstein M, Lillehei KO, Brem H, Berger MS, Laws ER; Glioma Outcomes Project Investigators. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *JAMA.* 2005;293:557-64.

Colin C, Baeza N, Bartoli C, Fina F, Eudes N, Nanni I, Martin PM, Ouafik L, Figarella-Branger D. Identification of genes differentially expressed in glioblastoma versus pilocytic astrocytoma using Suppression Subtractive Hybridization. *Oncogene.* 2006;25:2818-26.

Coombs SE, Wagner J, Bischof M, Welzel T et al. Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant temozolomide in elderly patients. *In J Radiat Oncol Biol phys.* 2008; 70:987-92.

Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer.* 1997 ;79:1381-93.

Dammers R, Haitsma IK, Schouten JW, Kros JM, Avezaat CJ, Vincent AJ. Safety and efficacy of frameless and frame-based intracranial biopsy techniques. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150:23-9.

De Crevoisier R, Isambert A, Lisbona A, Bodez V et al. Radiothérapie guidée par l'image. *Cancer Radiother.* 2007 ; 11 : 296-304.

Deltour I, Johansen C, Auvinen A, Feychting M, Klæboe L, Schüz J. Time trends in brain tumor incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974-2003. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1721-4.

Esteller M, Herman JG. Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. *Oncogene*. 2004;23:1-8.

Esteller M, Hamilton SR, Burger PC, Baylin SB, Herman JG. Inactivation of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase by promoter hypermethylation is a common event in primary human neoplasia. *Cancer Res*. 1999;59:793-7.

Ewelt C, Goeppert M, Rapp M, Steiger HJ, Stummer W, Sabel M. Glioblastoma multiforme of the elderly: the prognostic effect of resection on survival. *J Neurooncol*. 2011;103:611-8.

Figarella-Branger D, Bouvier C. Histological classification of human gliomas: state of art and controversies *Bull Cancer*. 2005 Apr;92(4):301-9.

Figarella-Branger D, Colin C, Coulibaly B, Quilichini B, Maues De Paula A, Fernandez C, Bouvier C. Histological and molecular classification of gliomas *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Jun-Jul;164(6-7):505-15.

Figarella-Branger D, Colin C, Tchoghandjian A, Baeza N, Bouvier C. Glioblastomas: gliomagenesis, genetics, angiogenesis, and microenvironment. *Neurochirurgie*. 2010;56:441-8.

Figarella-Branger D, Bouvier C, Moroch J, Michalak S. Morphological classification of glioblastomas. *Neurochirurgie*. 2010;56:459-63.

Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldiroli D, Farina R, Farinotti M, Fariselli L, Finocchiaro G, Giombini S, Pollo B, Savoiaro M, Solero CL, Valsecchi MG; Brain Cancer Register of the Fondazione IRCCS (Istituto Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) Istituto Neurologico Carlo Besta. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2008;10:79-87.

Gallego J, Ducray F, Chinot O, Catry-Thomas I et al. Temozolimide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:3050-5.

Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, Perry A, Neil JJ, Kaufman BA, Hayashi RJ. Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging. *Am J Roentgenol*. 2001;177:449-54.

Gerstein J, Franz K, Steinbach JP, Seifert V, Fraunholz I, Weiss C, Rödel C. Postoperative radiotherapy and concomitant temozolomide for elderly patients with glioblastoma. *Radiother Oncol*. 2010;97:382-6.

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997-1003.

Hemmati HD, Nakano I, Lazareff JA, Masterman-Smith M, Geschwind DH, Bronner-Fraser M, Kornblum HI. Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:15178-83.

Hess KR, Broglio KR, Bondy ML. Adult glioma incidence trends in the United States, 1977-2000. *Cancer.* 2004;101:2293-9.

Higano S, Yun X, Kumabe T, Watanabe M, Mugikura S, Umetsu A, Sato A, Yamada T, Takahashi S. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. *Radiology.* 2006;241:839-46.

Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. *Neuro Oncol.* 2006;8:27-37.

Gállego Pérez-Larraya J, Ducray F, Chinot O, Catry-Thomas I, Taillandier L, Guillamo JS, Campello C, Monjour A, Cartalat-Carel S, Barrie M, Huchet A, Beauchesne P, Matta M, Mokhtari K, Tanguy ML, Honnorat J, Delattre JY. Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:3050-5.

Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, Guillamo JS, Jadaud E, Colin P, Bondiau PY, Meneï P, Loiseau H, Bernier V, Honnorat J, Barrié M, Mokhtari K, Mazon JJ, Bissery A, Delattre JY; Association of French-Speaking Neuro-Oncologists. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356:1527-35.

Kelly PJ, Hunt C. The limited value of cytoreductive surgery in elderly patients with malignant gliomas. *Neurosurgery.* 1994;34:62-7.

Kernohan JW., Mabon RF. A simplified classification of the gliomas. *Mayo Clin Proc.* 1949 Feb 2;24(3):71-5

Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature.* 1993;362:841-4.

Korshunov A, Sycheva R, Golanov A. The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age < 50 years. *Cancer.* 2005;104:825-32.

Larjavaara S, Mäntylä R, Salminen T, Haapasalo H, Raitanen J, Jääskeläinen J, Auvinen A. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol.* 2007 Jul;9(3):319-25.

Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, Lillehei KO, Bernstein M, Brem H, Sloan A, Berger MS, Chang S; Glioma Outcomes Investigators. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg.* 2003;99:467-73.

Law M, Yang S, Babb JS, Knopp EA, Golfinos JG, Zagzag D, Johnson G. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *Am J Neuroradiol.* 2004;25:746-55.

Lönn S, Klæboe L, Hall P, Mathiesen T, Auvinen A, Christensen HC, Johansen C, Salminen T, Tynes T, Feychting M. Incidence trends of adult primary intracerebral tumors in four Nordic countries. *Int J Cancer.* 2004;108:450-5.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109. Erratum in: *Acta Neuropathol.* 2007;114:547.

McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, Weingart JD, Brem H, Quiñones-Hinojosa AR. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg.* 2009;110:156-62.

McKinley BP, Michalek AM, Fenstermaker RA, Plunkett RJ. The impact of age and sex on the incidence of glial tumors in New York state from 1976 to 1995. *J Neurosurg.* 2000 Dec;93(6):932-9.

Meyers CA, Hess KR, Yung WK, Levin VA. Cognitive function as a predictor of survival in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol.* 2000;18:646-50.

Miller MJ, Martínez A, Unsworth EJ, Thiele CJ, Moody TW, Elsasser T, Cuttitta F. Adrenomedullin expression in human tumor cell lines. Its potential role as an autocrine growth factor. *J Biol Chem.* 1996 Sep 20;271(38):23345-51.

Nutt CL, Loktionova NA, Pegg AE, Chambers AF, Cairncross JG. O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase activity, p53 gene status and BCNU resistance in mouse astrocytes. *Carcinogenesis.* 1999;20:2361-5.

Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, Burkhard C, Schüler D, Probst-Hensch NM, Maiorka PC, Baeza N, Pisani P, Yonekawa Y, Yasargil MG, Lütolf UM, Kleihues P. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004;64:6892-9.

Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64:479-89.

Pace A, Vidiri A, Galiè E, Carosi M, Telera S, Cianciulli AM, Canalini P, Giannarelli D, Jandolo B, Carapella CM. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol.* 2003;14:1722-6.

Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA Jr, Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008;321:1807-12.

Roa W, Brasher PMA, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1583-8.

Sadetzki S, Zach L, Chetrit A, Nass D, Hoffmann C, Ram Z, Zaaroor M, Umansky F, Rappaport ZH, Cohen A, Wald U, Rothman S, Hadani M. Epidemiology of gliomas in Israel: a nationwide study. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):264-9.

Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, Pizzutiello R. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5:1733-40.

Salcman M. Survival in glioblastoma: historical perspective. *Neurosurgery.* 1980;7:435-9.

Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology.* 2002;59:947-9.

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;21:659-65.

Simmons ML, Lamborn KR, Takahashi M, Chen P, Israel MA, Berger MS, Godfrey T, Nigro J, Prados M, Chang S, Barker FG 2nd, Aldape K. Analysis of complex relationships between age, p53, epidermal growth factor receptor, and survival in glioblastoma patients. *Cancer Res.* 2001;61:1122-8.

Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, Isaacson S, Rotman M, Asbell SO, Nelson JS, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26:239-44.

Singh SK, Clarke ID, Hide T, Dirks PB. Cancer stem cells in nervous system tumors. *Oncogene.* 2004 Sep 20;23(43):7267-73.

Stadlbauer A, Gruber S, Nimsy C, Fahlbusch R, Hammen T, Buslei R, Tomandl B, Moser E, Ganslandt O. Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2006;238:958-69.

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:392-401.

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987-96.

Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 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;10:459-66.

Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, Okuda T, Liang L, Ge Y, Komohara Y, Ushio Y, Takahashi M. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9:53-60.

Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol*. 2004;3:159-68.

Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Wagner M, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007;25:4722-9.

Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979;5:1725-31.

Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Tonn JC, Heese O, Krex D, Nikkhah G, Pietsch T, Wiestler O, Reifenberger G, von Deimling A, Loeffler M. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol*. 2009;27:5743-50.

Wöhler A, Waldhör T, Heinzl H, Hackl M, Feichtinger J, Gruber-Mösenbacher U, Kiefer A, Maier H, Motz R, Reiner-Concin A, Richling B, Idriceanu C, Scarpatetti M, Sedivy R, Bankl HC, Stiglbauer W, Preusser M, Rössler K, Hainfellner JA. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. *J Neurooncol.* 2009;95:401-11.

Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* 2000;83:588-93.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence de mes maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

---

**Introduction.** L'association radiothérapie – temozolomide concomitant et adjuvant est le traitement de référence en première ligne pour les glioblastomes nouvellement diagnostiqués depuis l'étude de Stupp en 2005. Cependant, n'ont été inclus dans cette étude que des patients de moins de 70 ans. Il n'existe pas à l'heure actuelle de standard de traitement chez les sujets âgés.

**Patients et méthode.** Cinquante et un patients de 70 ans et plus ont été traités : 21 ont reçu une radiothérapie exclusive et 30 une association radiothérapie-temozolomide. La chimiothérapie par temozolomide a été administrée de manière concomitante et au décours de la radiothérapie selon le protocole de « Stupp ».

**Résultats.** La médiane de survie était de 10,6 mois dans le groupe radiochimiothérapie et 9,3 dans le groupe radiothérapie exclusive. Le taux de survie à 1,5 an était de 14,3% avec la radiochimiothérapie et de 9,5% avec la radiothérapie seule. Le traitement par temozolomide a été stoppé chez trois patients en raison d'une toxicité hématologique.

**Discussion.** Concernant la radiochimiothérapie, les résultats sont en accord avec les données de la littérature ; il pourrait s'agir d'une option thérapeutique intéressante, en alternative à la radiothérapie exclusive. Ce protocole a une tolérance acceptable en termes de toxicité chez le sujet âgé.

---

## Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma in the elderly : a retrospective study.

---

**Background.** The current standard of care for newly diagnosed glioblastoma is surgical resection to the extent feasible, followed by radiotherapy plus temozolomide, given concomitantly with and after radiotherapy. There is no community standard for the treatment of glioblastoma in patients 70 years of age or older. In this trial we compared, in the elderly, radiotherapy alone with radiotherapy plus temozolomide in terms of efficacy and safety.

**Patients and method.** Fifty-one patients over 70 years were treated: 21 received radiotherapy alone and 30 radiotherapy plus temozolomide. Patients have received radiotherapy alone or radiotherapy plus continuous daily temozolomide, followed by six cycles of adjuvant Temozolomide.

**Results.** The median survival was 10.6 months with radiotherapy plus temozolomide and 9.3 months with radiotherapy alone. The 18-months survival rate was 14.3 percent with radiotherapy plus temozolomide and 9.5 percent with radiotherapy alone. Ten percent of patients concomitant treated with radiotherapy plus temozolomide had grade 3 or 4 hematologic toxic effects.

**Discussion.** The addition of temozolomide to radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma of elderly seems result in a survival benefit with minimal additional toxicity.

---

DISCIPLINE : Neurochirurgie

---

Mots-clés : glioblastome, sujets âgés, temozolomide.

---

Adresse de l'UFR : Faculté de l'université de Limoges  
2 rue du Docteur Marchand  
87025 LIMOGES Cedex