



Brève de l'AERIO

AERIO News in Brief

Maintenance par champs électriques traitant la tumeur et témozolomide vs témozolomide seul dans le traitement du glioblastome. Un essai clinique randomisé

Maintenance Therapy with Tumor-Treating Fields plus Temozolomide vs Temozolomide alone for Glioblastoma. A Randomized Clinical Trial

Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. (2015) JAMA 314: 2535–43

C. Gervais pour l'AERIO · L. Feuvret (relecture)

© Lavoisier SAS 2016

Introduction

Après résection chirurgicale maximale ou biopsie diagnostique, le traitement standard du glioblastome comprend une radiothérapie (60 Gy en 30 fractions) associée à une chimiothérapie concomitante par témozolomide puis de maintenance pendant 6 à 12 mois [1]. Avec le traitement de première ligne, les médianes de survie sans progression et de survie globale sont respectivement de 6,2 à 7,5 mois et de 14,6 à 16,7 mois [1–4].

La récurrence locale de ces tumeurs particulièrement infiltrantes explique leur pronostic sombre. Afin d'améliorer le contrôle local, les auteurs se sont intéressés aux *tumor-treating fields* (TTFields). Ce sont des champs électriques alternatifs de faible intensité et de fréquence intermédiaire (200 kHz), délivrés à partir de quatre électrodes appliquées sur le crâne rasé du patient. Des modèles précliniques ont montré un effet antimitotique de ce dispositif par une perturbation de la formation du fuseau mitotique

durant la métaphase [5] (Fig. 1). Lors d'un essai de phase III conduit avec 237 patients souffrant d'un glioblastome récidivant, les TTFields comparés à la chimiothérapie laissée au choix du clinicien n'amélioraient pas la survie globale (objectif primaire) ni la survie sans progression, mais permettaient une meilleure qualité de vie [6]. Toutefois, cette étude ne portait que sur les patients ayant suivi le traitement expérimental par TTFields pendant trois mois au minimum. L'analyse effective de qualité de vie a été faite pour seulement 27 % des patients de la cohorte. L'intérêt de ce dispositif a aussi été évalué en première ligne de traitement dans des études rétrospectives à faibles effectifs. L'objectif de cet essai de phase III, multicentrique, ouvert était donc d'évaluer l'efficacité et la tolérance des TTFields en association avec le témozolomide en traitement de maintenance du glioblastome après radiochimiothérapie standard.

Patients et méthodes

Les patients inclus présentaient un glioblastome supratentorial confirmé histologiquement, ne progressant pas après la chirurgie ou la biopsie, traité par radiochimiothérapie sans interruption. Ils devaient avoir plus de 18 ans, un index de Karnofsky supérieur ou égal à 70 %,

C. Gervais (✉)
AERIO
e-mail : claire.gervais@yahoo.fr

L. Feuvret
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, F-75013 Paris, France

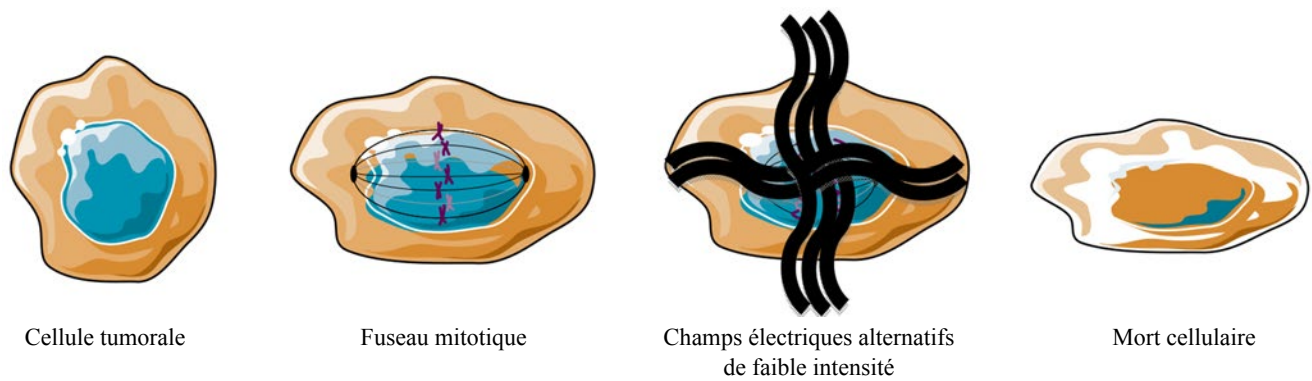


Fig. 1. Effets sur le cycle cellulaire des *TTFIELDS*

des fonctions hépatiques, rénales et médullaires normales. L'implant de carmustine était permis (5,3 % des patients).

Après la fin du traitement initial par radiochimiothérapie, les patients étaient randomisés (2:1) entre maintenance par *TTFIELDS* (en continu si possible, au moins 18 heures par jour) + témozolomide (150–200 mg/m² pendant cinq jours tous les 28 jours, pour 6–12 cycles) et témozolomide seul. Une stratification était faite sur le type de la chirurgie et le statut MGMT (disponible pour 72 % des patients). Une IRM d'évaluation était réalisée tous les deux mois. En cas de progression, les patients pouvaient recevoir une deuxième ligne de chimiothérapie au choix du clinicien. Le traitement par *TTFIELDS* pouvait être poursuivi jusqu'à seconde progression, pour une durée totale maximale de 24 mois.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (analyse en intention de traiter). Les critères de jugement secondaires étaient la survie globale (analyse per-protocole), la tolérance et la qualité de vie.

Résultats

Au total, 695 patients, sur les 700 prévus, ont été inclus entre 2009 et 2014, dans 83 centres aux États-Unis, Canada, Europe et Israël. Les inclusions ont été interrompues au vu des résultats de l'analyse intermédiaire sur 210 patients. Le suivi médian était de 38 mois. Les résultats rapportés ici correspondent à ceux de l'analyse intermédiaire (210 patients dans le bras expérimental et 105 patients dans le bras de référence).

La survie sans progression médiane était de 7,1 mois (IC 95 % : 5,9–8,2) dans le bras *TTFIELDS* + témozolomide versus 4,0 mois (IC 95 % : 3,3–5,2) dans le bras témozolomide seul (HR : 0,62 ; IC 98,7 % : 0,43–0,89 ; $p = 0,001$). La survie globale médiane était de 20,5 mois (IC 95 % : 16,7–25,0) dans le bras *TTFIELDS* + témozolomide versus 15,6 mois (IC 95 % : 13,3–19,1) dans le bras témozolomide seul (HR : 0,64 ; IC 99,4 % : 0,42–0,98 ; $p = 0,004$) (Fig. 2).

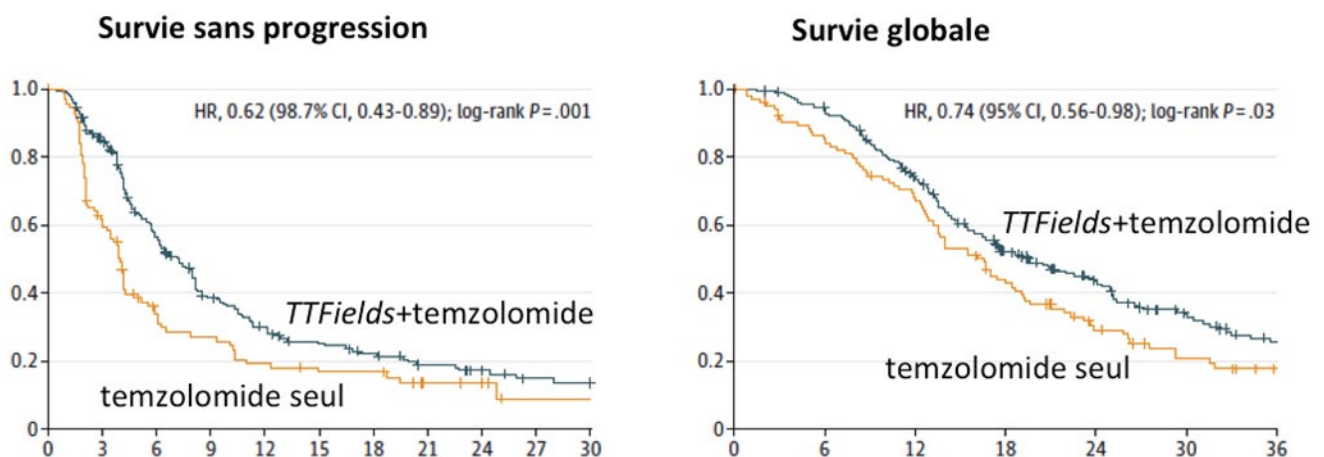


Fig. 2. Courbes de survie. D'après Stupp et al. JAMA 2015

Le traitement par *TTFields* n'était pas associé à des toxicités systémiques supplémentaires en comparaison avec celui par témozolomide seul. Le seul effet indésirable spécifique rapporté était lié aux électrodes avec une toxicité cutanée localisée (érythème modéré pour 43 % des patients et réaction de grade 3 pour 2 % d'entre eux). Une anxiété modérée, une confusion, une insomnie et des céphalées étaient plus fréquentes chez les patients traités par *TTFields* + témozolomide. L'incidence des interruptions de traitement était plus importante dans le groupe expérimental (15 % dans le bras *TTFields* + témozolomide vs 8 % dans le bras témozolomide seul). L'adhésion *TTFields* était de 75 % (c'est-à-dire, plus de 18 heures par jour pendant au moins trois mois). Les scores de qualité n'étaient pas rapportés dans cet article.

Discussion

Cette analyse intermédiaire montre donc un bénéfice en survie du traitement par *TTFields*, en maintenance avec témozolomide dans la prise en charge du glioblastome. Les auteurs ont rapporté dans les suppléments on line les données sur les 695 patients afin de confirmer la robustesse de cette étude à ce jour. Les résultats du bras témoin sont proches de ceux décrits dans la littérature. En revanche, les patients progressant pendant la radiochimiothérapie n'ont pas été inclus et constituent une proportion non négligeable de glioblastomes en pratique clinique.

Les données matures de cette étude sont attendues pour fin 2016 et permettront d'actualiser les résultats de survie

avec une seconde ligne de traitement, et de connaître ceux par groupe de stratification (type de chirurgie et statut MGMT). D'autres sous-groupes seront à définir à l'avenir. En effet, à l'instar des glioblastomes en rechute, selon le statut clinique et l'efficacité des traitements de deuxième ligne (bévacizumab par exemple...), il est montré que les *TTFields* avaient des résultats différents. Il se pose aussi la question de l'adhésion aux *TTFields*. En effet, il est retrouvé dans d'autres études que l'adhésion était un facteur d'efficacité antitumorale.

Références

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987–96.
2. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. (2014) A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370: 699–708.
3. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. (2013) Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 31: 4085–91.
4. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. (2014) Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370: 709–22.
5. Kirson ED, Dbalý V, Tovarýs F, et al. (2007) Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 10152–7.
6. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. (2012) NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 48: 2192–202.