

Fotémustine (Muphoran®) chez 22 patients présentant des récurrences de gliomes cérébraux de haut grade

Bulletin du Cancer. Volume 86, Numéro 3, 289-94, Mars 1999, Articles originaux

■ Résumé  Summary

Auteur(s) : Jean-Pierre Malhaire, Brigitte Lucas, Hélène Simon, Hervé Person, Phong Dam-Hieu, Jean-Paul Labat, Service de radiothérapie et d'oncologie médicale, CHU, Hôpital Morvan, 29609 Brest Cedex.

Résumé : La fotémustine est une nitroso-urée de troisième génération caractérisée par l'adjonction au radical nitroso-urée d'un groupe amino-phosphonique permettant un coefficient de partage optimal et une meilleure pénétration cellulaire. Entre septembre 1988 et décembre 1997, 22 patients ont été traités par fotémustine au CHU de Brest pour des récurrences inopérables ou incomplètement réséquées de tumeurs gliales de haut grade de l'encéphale. Le traitement comprenait trois injections de fotémustine à une semaine d'intervalle (100 mg/m² à J1, J8 et J15) et, en cas de réponse ou de stabilisation, la poursuite de la fotémustine à la même dose mais tous les 21 jours seulement. Quatre patients ont présenté une réponse au traitement (18 %) et 6 une stabilisation de l'évolution (32 %). La toxicité essentielle a été hématologique (leucopénie et surtout thrombopénie) avec seulement une interruption de traitement pour leuconéutropénie et aucun décès toxique. La durée moyenne de réponse et/ou de stabilisation a été de 6,5 mois et la médiane de survie de 9,4 mois chez les patients répondeurs et/ou stabilisés et seulement de 5,0 mois en cas de progression sous chimiothérapie (médiane de survie pour l'ensemble des patients : 7,5 mois). Il existe par ailleurs une différence de survie en faveur des patients jeunes (âge < 50 ans avec médiane de survie = 11,8 mois) par rapport aux patients d'âge intermédiaire (50 à 60 ans avec médiane de survie = 6,8 mois ; p = 0,0282) ou aux patients âgés (> 60 ans avec médiane de survie = 5,8 mois ; p = 0,0634). Nous n'avons pas retrouvé, dans notre série, de différence de survie en fonction de l'état général des patients au départ. La fotémustine semble donc représenter une possibilité thérapeutique bien tolérée chez les patients présentant des récurrences inopérables de tumeurs gliales malignes.

Mots-clés : chimiothérapie, fotémustine, récurrence, tumeurs cérébrales malignes.

Illustrations

ARTICLE

Le pronostic des glioblastomes et des astrocytomes malins de haut grade est sombre avec des taux de mortalité de l'ordre de 50 % à 6 mois et de 90 % à 18 mois.

La chirurgie demeure le traitement de base lorsqu'elle est possible, complétée par une radiothérapie qui, sans augmenter le taux de guérison final qui demeure désespérément bas, permet cependant un allongement de la survie significatif par rapport à la chirurgie seule [1-3].

En revanche, la chimiothérapie est décevante sur ce type de tumeurs qui lui sont relativement peu sensibles, du fait de la barrière hémato-encéphalique [4] et de la chimiorésistance intrinsèque.

Les produits qui semblent les plus à même de contourner cet obstacle sont les molécules liposolubles et, notamment, les nitroso-urées, dont les molécules de référence sont la carmustine et la lomustine [5-7]. La fotémustine (ou [(chloro-2-éthyl) -3 nitroso -3 uréido -1 éthyle] phosphonate de diéthyle (RS)), nitroso-urée de troisième génération, possède des propriétés pharmacologiques lui assurant des meilleures pénétration et concentration dans le tissu cérébral tumoral. Cette chloroéthyle nitroso-urée est caractérisée par l'adjonction d'un groupe amino-phosphonique au radical nitroso-urée, permettant ainsi l'obtention d'un coefficient de partage optimal (log P = 1,25) lui assurant une liposolubilité maximale et une meilleure pénétration cellulaire [8].

Les publications concernant l'emploi de la fotémustine dans ces tumeurs ne sont pas très nombreuses. Nous avons voulu rapporter ici notre expérience concernant 22 patients traités pour récurrences non opérables de tumeurs gliales de haut grade.

Résultats

Tous les patients sont évaluables : 4 ont présenté une réponse au traitement et 7 une stabilisation des images tomographiques, 50 % ont donc été considérés comme répondeurs ou stabilisés.

Parmi ces 11 patients, 8 étaient également sous corticothérapie. Six ont présenté une amélioration de la symptomatologie clinique, 2, asymptomatiques cliniquement, le sont restés, tandis que 3 ont conservé sans modification leur atteinte clinique avec une stabilisation de l'imagerie tomographique.

Parmi les 3 patients qui n'ont pas reçu de corticothérapie, un seul présentait une atteinte neurologique qui s'est nettement améliorée sous fotémustine.

En ce qui concerne le type histologique des tumeurs des patients répondeurs ou stabilisés, 8 correspondaient à des glioblastomes et 3 à des astrocytomes de grade 3. Parmi les patients ayant progressé sous chimiothérapie, tous avaient des glioblastomes. La tolérance à la chimiothérapie a été bonne. Une chimiothérapie a dû être interrompue après 5 cures pour cause de toxicité hématologique (leucopénie de grade 2 et surtout thrombopénie de grade 3) ([tableau 1](#)). À noter qu'il n'a été observé aucune toxicité pulmonaire au traitement.

Dans le groupe des patients stabilisés ou répondeurs après 3 cures, le nombre total de cures effectuées a varié de 5 à 11 avec une moyenne de 7,5 par patient.

La durée moyenne de réponse et/ou de stabilisation a été de 6,5 mois et la médiane de survie de 9,4 mois chez les patients répondeurs et/ou stabilisés et seulement de 5,0 mois chez les patients ayant progressé sous chimiothérapie (non significatif) ([figure 1](#)).

Nous avons aussi recherché s'il existait une différence de survie en fonction de l'état général des patients (stade OMS) et de leur âge. Dans cette série, nous n'avons pas retrouvé de différence de survie en fonction du stade OMS initial ; en revanche, il existe une différence de survie en faveur des patients d'âge inférieur à 50 ans (médiane = 11,8 mois) aussi bien par rapport aux patients de 50 à 60 ans (médiane = 6,8 mois ; p = 0,0282) que par rapport à ceux d'âge supérieur à 60 ans (médiane = 5,8 mois ; p = 0,0634) ([figure 2](#)). Il n'existe, en revanche, aucune différence de survie entre les patients d'âge intermédiaire et ceux de plus de 60 ans.

Discussion

Les publications sur la fôtémustine utilisée en monochimiothérapie dans les gliomes malins ou les récidives de tumeurs cérébrales ont montré des taux de réponses allant de 22 à 33 % ([tableau III](#)) et un pourcentage de réponses + stabilisations de 73 % dans la série de Giroux *et al.* [9-11] et de 70 % dans celle de Mousseau *et al.* [12]. Ces taux de réponses sont voisins de ceux obtenus avec les autres nitroso-urées déjà utilisées antérieurement [7].

Il faut préciser que, contrairement à notre série qui ne comprend que des glioblastomes et des astrocytomes de grade 3, celle de Giroux *et al.* comptait un pinéoloblastome et une tumeur non métastatique d'histologie inconnue, qu'il n'est pas indiqué dans le résumé d'Antico *et al.* [13] si ses patients traités pour gliomes présentaient des tumeurs gliales de haut grade uniquement ou également de bas grade ; enfin, la série de Mousseau *et al.* comprenait, sur 34 patients, 5 astrocytomes de bas grade et 5 autres récidives d'astrocytomes de bas grade sans nouvelle histologie lors de la récidive. Cela peut contribuer à expliquer les taux de réponses un peu plus élevés que ceux de notre série. En revanche, la série de Frenay *et al.* [14] ne comprenait que des glioblastomes, des astrocytomes anaplasiques et des astrocytomes de bas grade initialement mais en transformation maligne.

Frenay *et al.* [14, 15] ont par ailleurs rapporté les résultats obtenus avec deux autres modalités d'administration de la fôtémustine, à haute dose et par voie artérielle, sans obtenir d'amélioration significative ni du taux de réponses, ni du taux de survie par rapport au schéma d'utilisation standard.

La fôtémustine a également été utilisée en association, notamment avec la procarbazine [16] et le cisplatine [17], avec des taux de réponses similaires à ceux obtenus avec la fôtémustine seule.

En ce qui concerne les autres molécules utilisées en monochimiothérapie à dose conventionnelle, la molécule la plus utilisée a été le BCNU, avec, par voie veineuse périphérique, des taux de réponses plus stabilisations de l'ordre de 29 % [5, 18] à 61 % (dont 22,5 % de réponses), mais avec une partie des patients traités par voie intra-artérielle et un certain nombre d'astrocytomes de grade II [19].

Cependant, il faut mentionner le risque de complications graves, notamment une fibrose pulmonaire [20-24] semblant en bonne partie liée à la dose totale administrée, et, par voie intra-artérielle, des encéphalopathies irréversibles et des atteintes ophtalmiques [25-27].

Avec le CCNU, Levin [5], dans une rétrospective sur les chimiothérapies pour tumeurs cérébrales, comptabilise 42 % de réponses plus stabilisations sur des glioblastomes et des astrocytomes anaplasiques ; Bleeher *et al.* [28], dans une étude plus récente, sans parvenir à définir le taux de réponses sur l'imagerie, retrouvent, chez les patients traités par CCNU seul pour des récidives de gliomes de grades 3 et 4 une médiane de survie de 30 semaines.

Pour la procarbazine, Rodriguez *et al.* [29], dans le même type de récidives, retrouvent 27 % de réponses plus stabilisations pour les glioblastomes multifocaux et 28 % pour les gliomes anaplasiques, tandis que Laws *et al.* [30] comptabilisent 50 % de réponses plus stabilisations, mais avec des astrocytomes de plus bas grade, et que Newton *et al.* [19] retrouvent 35 % de réponses et 55 % de réponses plus stabilisations, soit des taux de réponses supérieurs à ceux obtenus dans la même étude avec le BCNU. Enfin, en association avec le tamoxifène à haute dose, Brandes *et al.* [31] obtiennent, parmi 35 patients atteints de récidives de gliomes de haut grade (10 astrocytomes anaplasiques et 25 glioblastomes), 10 réponses partielles (28,5 %).

Le VM26 a également été étudié en monochimiothérapie avec, pour Kessinger *et al.* [32], 35 % de réponses plus stabilisations sur des récidives de tumeurs gliales malignes de l'encéphale, et pour Gerosa *et al.* [33], sur 20 patients évaluable, 7 (35 %) réponses et 7 (35 %) stabilisations également pour des récidives supratentorielles de gliomes malins.

Avec le VP16, Tirelli *et al.* [34] obtiennent 3 réponses et 6 stabilisations sur 18 patients évaluable, et Feun *et al.* [35], en intracarotidien direct, retrouvent sur des récidives de tumeurs cérébrales mais aussi sur des métastases, 1 réponse sur 15 patients évaluable et 5 stabilisations. Chamberlain [36] compte 4 réponses et 2 stabilisations parmi 12 patients évaluable, et Fulton *et al.* [37], avec du VP16 donné *per os* de façon continue à faible dose (50 mg/j), obtiennent, sur des gliomes de haut grade, 42 % de réponses plus stabilisations.

Le cisplatine, utilisé en intra-artériel, permet à Lehane *et al.* [38] d'obtenir 8 réponses partielles sur 10 gliomes récidivants mais avec une survie moyenne de seulement 16 semaines pour les 10 patients.

Un certain nombre d'études beaucoup plus récentes concernent le carboplatine. Poisson *et al.* [39], chez 19 patients évaluable atteints de gliomes malins en progression après radiothérapie et chimiothérapie par nitroso-urées, retrouvent 2 réponses (10 %) et 6 stabilisations (31 %). Yung *et al.* [40], sur 29 patients évaluable présentant également des récidives de gliomes malins, obtiennent 14 % de réponses et 34 % de stabilisations. Enfin, Prados *et al.* [41] retrouvent quant à eux 29 % de réponses et stabilisations sur 31 patients présentant des récidives de glioblastomes.

Par voie intra-artérielle, Follezo *et al.* [42] notent 26 % de réponses partielles et 26 % de stabilisations sur 19 patients évaluable présentant des reprises évolutives de gliomes malins et Fujiwara *et al.* [43] 12,5 % de réponses et stabilisations.

Le docétaxel, quant à lui, n'a pas permis, dans une série publiée par Forsyth *et al.* [44], d'obtenir de réponses parmi un groupe de 18 patients présentant des récidives de gliomes malins.

Le topotécan a été essayé avec des taux de réponses de 11,5 % et de stabilisations de 15,4 % sur 26 patients évaluable pour Kyritsis *et al.* [45], 3 % de réponses sur 33 pour Burch *et al.* [46], et 6 % de réponses et 68 % de stabilisations sur 31 patients pour Macdonald *et al.* [47], enfin de 17 % de 18 patients présentant des glioblastomes (11) et astrocytomes anaplasiques (7) nouvellement diagnostiqués et 8 % de 37 patients présentant des récidives de glioblastomes (28) et d'astrocytomes anaplasiques (9) pour Friedman *et al.* [48].

Enfin, Bower *et al.* [49], parmi 103 patients présentant des gliomes de haut grade en récidive ou en poursuite évolutive, retrouvent 11 % de réponses et 47 % de stabilisations avec le témozolomide, réponses cependant de courte durée et sans grand impact sur la survie. En revanche, Levin *et al.* [50], sur les 100 premiers patients atteints de récidives d'astrocytomes anaplasiques et d'oligoastrocytomes anaplasiques (mais pas de glioblastomes) inclus dans une étude de phase II multicentrique, comptent 42 % de réponses (partielles plus complètes) avec une toxicité faible.

Chez des patients, même en état général moyen, voire médiocre, présentant des récidives de tumeurs cérébrales à type de gliomes ou d'astrocytomes malins et ayant déjà été opérés (voire réopérés) et irradiés, la fôtémustine présente l'avantage d'une tolérance clinique en général tout à fait bonne. Comme le rapporte Schmilovich dans une revue récente de littérature sur la fôtémustine, la toxicité limitante est souvent hématologique [51], portant essentiellement sur la lignée plaquettaire et, secondairement, sur les leucocytes, mais permettant cependant le plus souvent de poursuivre la chimiothérapie jusqu'à échappement et reprise de la progression tumorale. La mortalité due au traitement, nulle dans notre série, est très faible, Schmilovich en rapportant cependant 5 cas sur 159 patients traités par fôtémustine dont certains en association avec d'autres cytotoxiques ou avec une radiothérapie.

Les taux de 18 % de réponses et de 50 % de réponses et/ou de stabilisations que nous avons constatés nous ont paru intéressants dans cette population de malades et en relative conformité avec les résultats déjà publiés ([tableau III](#)). L'amélioration de la médiane de survie chez les patients répondeurs et/ou stabilisés avait également été retrouvée dans la série de Frenay *et al.* [10]. Comme ces auteurs, nous pensons que cette différence (qui n'est pas statistiquement significative) dans une série rétrospective comme celle-ci ne peut permettre de conclure à une responsabilité certaine de la fôtémustine dans le gain de survie obtenu, ce dernier pouvant être simplement dû à une évolution naturellement plus lente de ces tumeurs par rapport aux tumeurs ayant progressé sous chimiothérapie.

La meilleure survie constatée chez les patients jeunes est classique et Levin en 1985 [5], dans un article de synthèse sur la chimiothérapie dans les tumeurs primitives du cerveau, rappelait déjà, à propos des astrocytomes malins, que les patients jeunes, à grade tumoral égal, présentaient à la fois des rémissions plus prolongées et une meilleure survie. Curran *et al.* [52], plus récemment, analysant les facteurs pronostiques dans trois séries de patients traités par radiothérapie pour des gliomes malins, retrouvaient également l'âge comme facteur pronostique majeur, associé à l'indice de performance.

En revanche, et comme dans notre série, l'étude grenobloise publiée récemment par Mousseau *et al.* [12] n'a pas non plus retrouvé de différence de survie en fonction de l'état neurologique de départ.

Patients et méthodes

Entre septembre 1988 et décembre 1997, 22 patients ont été traités par fôtémustine en monochimiothérapie pour 21 récidives inopérables ou incomplètement réséquées de tumeurs gliales de haut grade (18 glioblastomes et 3 astrocytomes de grade III) et un glioblastome initial dont l'exérèse n'avait pu être que partielle. Tous les patients, à l'exception de ce dernier, avaient déjà été irradiés antérieurement en postopératoire lors du traitement de la tumeur initiale sans avoir reçu d'autre chimiothérapie auparavant. Le délai moyen entre la chirurgie initiale (suivie d'une radiothérapie) et le diagnostic de la récidive était de 13 mois.

Les caractéristiques des patients lors de la récidive tumorale sont résumées dans le [tableau III](#).

Le protocole de traitement comprenait trois injections de fôtémustine à la dose de 100 mg/m^2 (en perfusion d'une heure, protégée de la lumière, dans 250 ml de glucosé à 5 %) toutes les semaines pendant 3 semaines, suivies d'un nouveau contrôle tomodynamométrique et, en cas de réponse ou de stabilisation, d'une reprise de la fôtémustine, après 5 semaines de repos, à raison cette fois d'une injection de 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines.

Le critère de réponse considéré a été une diminution supérieure ou égale à 50 % du produit des deux diamètres de la tumeur sur coupe tomodynamométrique avec disparition ou diminution de la prise de contraste et de l'effet de masse présents antérieurement, associées à une amélioration sur le plan clinique. Les patients considérés comme stabilisés présentaient soit une réponse inférieure à celle décrite, soit une stabilisation,

soit enfin une progression des images correspondant à moins de 25 % du produit des deux diamètres de la tumeur. Cette réponse était évaluée 2 à 3 semaines après la troisième injection de fotémustine par scanner, associé à un examen clinique du patient.

La tolérance hématologique a été appréciée par bilans sanguins hebdomadaires. La classification choisie a été celle de l'OMS.

Les survies ont été calculées à partir du premier jour de la chimiothérapie et les survies actuarielles selon la méthode de Kaplan-Meier par logiciel Medlog (Medlog Software, Clinical Data Management and Analysis System, Information Analysis Corporation, Mountain View, CA, USA).

Étant donné la difficulté de quantifier de façon précise le pourcentage de réponse dans ce type de tumeurs infiltrantes, avec souvent une importante participation œdémateuse, nous avons choisi, pour les calculs de survie, de regrouper les patients répondeurs et ceux ayant été seulement stabilisés sous chimiothérapie par comparaison à ceux ayant progressé sous traitement.

CONCLUSION

La fotémustine apparaît donc comme une possibilité thérapeutique intéressante chez les patients présentant des récives inopérables de tumeurs cérébrales malignes. Elle est bien tolérée et relativement peu contraignante avec un rapport bénéfice/risque qui semble favorable (en particulier si on la compare à la molécule de référence qu'est le BCNU). Compte tenu de la très grande majorité de glioblastomes multiformes dans cette étude, dont on connaît le niveau élevé de résistance aux traitements, le taux important de contrôles locaux (50 %) explique l'intérêt pour cette chimiothérapie et peut justifier des études prospectives de confirmation, voire une étude de phase III.

REFERENCES

1. Uihlein A, Colby MY, Layton DD, Parsons WR, Carter TL. Comparison of surgery and surgery plus irradiation in the treatment of supratentorial gliomas. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1966 ; 5 : 67-78.
2. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, *et al.* A randomized comparison of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of gliomas after surgery. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 1323-9.
3. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 16 : 1405-9.
4. Boaziz C, Breau JL, Morere JF, Israel L. La barrière hémato-encéphalique : implications dans la chimiothérapie des tumeurs cérébrales. *Pathol Biol* 1991 ; 39 : 789-95.
5. Levin VA. Chemotherapy of primary brain tumors. *Neurologic Clinics* 1985 ; 3 : 855-66.
6. Shapiro WR. Therapy of adult malignant brain tumours : what have the clinical trials taught us ? *Sem Oncol* 1986 ; 13 : 38-45.
7. Kornblith PL, Walker M. Review article. Chemotherapy for malignant gliomas. *J Neurosurg* 1988 ; 68 : 1-17.
8. Meulemans A, Giroux B, Hannoun P, Robine D, Henzel D. Comparative diffusion study of two nitrosoureas : carmustine and fotémustine in normal rat brain, human and rat brain biopsies. *Chemotherapy* 1991 ; 37 : 86-92.
9. Giroux B. Chimiothérapie palliative des gliomes malins sustentoriels. Intérêt d'une nouvelle nitroso-urée : la fotémustine. *Cahiers Cancer* 1990 ; 2 : 220-5.
10. Frenay M, Giroux B, Khoury S, Derlon JM, Namer M. Phase II study of fotémustine in recurrent supratentorial malignant gliomas. *Eur J Cancer* 1991 ; 27 : 852-6.
11. Khayat D, Giroux B, Berille J, Cour V, Gerard B, Sarkany M, *et al.* Fotémustine in the treatment of brain primary tumors and metastases. *Cancer Investigation* 1994 ; 12 : 414-20.
12. Mousseau M, Swiercz V, Rougny M, Boutonnat J, Méchin I, Chinal J, *et al.* Fotémustine in recurrent supratentorial malignant gliomas. *Drugs of Today* 1996 ; 32 (suppl. E) : 43-50.
13. Antico J, Pascon G, Turjansky L, Gidekel A, Bogado J, Peirano N, *et al.* Phase II study of fotémustine (F) in gliomas : preliminary report. *Proc Am Soc Clin Oncol [Abstract]* 1995 ; 151 : 300.
14. Frenay M, Biron P, Chiras J, Janvier M, Mornex F, Davila G, *et al.* Three modalities of chemotherapy with fotémustine in supratentorial malignant gliomas. 4th International Congress on Anti-Cancer Chemotherapy, Paris 2-3 feb 1993 ; [Abstract] P 264 : 203.
15. Frenay M, Biron P, Poisson M, Giroux B. Tumor exposure to fotémustine in malignant gliomas. The higher the better ? *Eur J Cancer* 1993 ; 29A (suppl. 16) : S189.
16. Trandafir L, Da Costa L, Borel C, Giroux B, Cioloca C, Haie Meder C, *et al.* Fotémustine and oral procarbazine combination in the treatment of recurrent gliomas. *Proc Am Soc Clin Oncol [Abstract]* 1995 ; 293 : 149.
17. Rodier JM, Da Costa L, Adams D, Berger E, Haie C, Parker F, *et al.* Fotémustine (F) and cisplatin (P) association in patients with recurrent malignant glioma. *Proc Am Soc Clin Oncol [Abstract]* 1996 ; 292 : 157.
18. Wilson CB, Gutin PH, Boldrey EB, Drafts D, Levin VA, Ernst KJ. Single-agent chemotherapy of brain tumors. A 5-year review. *Arch Neurol* 1976 ; 33 : 739-44.
19. Newton HB, Bromberg J, Junck L, Page MA, Greenberg HS. Comparison between BCNU and procarbazine chemotherapy for treatment of gliomas. *J Neurooncol* 1993 ; 15 : 257-63.
20. Liebermann A, Ruoff M, Estey E, Seidman I, Wise A. Irreversible pulmonary toxicity after single course of BCNU. *Am J Med Sci* 1980 ; 279 : 53-6.

21. Aronin PA, Mahaley MS, Rudnick SA, Dudka L, Donohue JF, Selker RG, *et al.* Prediction of BCNU pulmonary toxicity in patients with malignant gliomas : an assessment of risk factors. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 183-8.
22. Weinstein AS, Diener-West M, Nelson DF, Pakuris E. Pulmonary toxicity of carmustine in patients treated for malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 1986 ; 70 : 943-6.
23. Patterson DL, Wiemann MC, Lee TH, Byron WA. Carmustine toxicity presenting as a lobar infiltrate. *Chest* 1993 ; 104 : 315-7.
24. Shold SC, Hemdon JE, Burger PC, Halperin EC, Vick NA, Cairncross JC, *et al.* Randomized comparison of diaziquone and carmustine in the treatment of adults with anaplastic glioma. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 77-83.
25. Greenberg HS, Ensminger WD, Chandler WF, Layton PB, Junck L, Knake J, *et al.* Intra-arterial BCNU chemotherapy for treatment of malignant gliomas of the central nervous system. *J Neurosurg* 1984 ; 61 : 423-9.
26. Mahaley MS, Whaley RA, Blue M, Bertsch L. Central neurotoxicity following intra-carotid BCNU chemotherapy for malignant gliomas. *J Neurooncol* 1986 ; 3 : 297-314.
27. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Selker RG, Van Gilder JC, Robertson JT, *et al.* A randomized comparison of intra-arterial versus intra-venous BCNU, with or without 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 1992 ; 76 : 772-81.
28. Bleehen NM, Freedman LS, Stenning SP. A randomized study of CCNU with and without benzimidazole in the treatment of recurrent grade 3 and 4 astrocytoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1989 ; 16 : 1077-81.
29. Rodriguez LA, Prados M, Silver P, Levin VA. Reevaluation of procarbazine for the treatment of recurrent malignant central nervous system tumors. *Cancer* 1989 ; 64 : 2420-3.
30. Laws ER, Taylor WF, Clifton MB. Neurosurgical management of low grade astrocytoma of the cerebral hemisphere. *J Neurosurg* 1984 ; 61 : 665-73.
31. Brandes A, Scelzi E, Ermani M, Rigon A, Zampieri P, Carollo C, *et al.* Procarbazine plus high-dose tamoxifen in recurrent high-grade gliomas : a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol [Abstract]* 1997 ; 1405 : 394a.
32. Kessinger A, Lemon HM, Foley JF. VM26 as a second drug in the treatment of brain gliomas. *Cancer Treat Rep* 1979 ; 63 : 511-2.
33. Gerosa MA, Di Stefano E, Olivi A. VM26 chemotherapy trial in the treatment of recurrent supratentorial gliomas : preliminary report. *Surg Neurol* 1981 ; 15 : 128-34.
34. Tirelli U, D'Incalci M, Canetta R, Tumolo S, Franchin G, Veronesi P, *et al.* Etoposide (VP-16-213) in malignant brain tumors : a phase II study. *J Clin Oncol* 1984 ; 2 : 432-7.
35. Feun LG, Lee YY, Yung WK, Savaraj N, Wallace S. Intracarotid VP-16 in malignant brain tumors. *J Neurooncol* 1987 ; 4 : 397-401.
36. Chamberlain MC. Recurrent brainstem gliomas treated with oral VP-16. *J Neurooncol* 1993 ; 15 : 133-9.
37. Fulton D, Urtasun R, Forsyth P. Phase II study of prolonged oral therapy with etoposide (VP-16) for patients with recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 1996 ; 27 : 149-55.
38. Lehane DE, Bryan RN, Horowitz B, De Santos L, Ehni G, Zubler MA, *et al.* Intraarterial cis-platinum chemotherapy for patients with primary and metastatic brain tumors. *Cancer Drug Deliv* 1983 ; 1 : 69-77.
39. Poisson M, Pereon Y, Chiras J, Delattre JY. Treatment of recurrent malignant supratentorial gliomas with carboplatin (CBDCA). *J Neurooncol* 1991 ; 10 : 139-44.
40. Yung WK, Mechtler L, Gleason MJ. Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma : a phase II study. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 860-4.
41. Prados MD, Warnick RE, Mack EE, Chandler KL, Rabbit J, Page M, *et al.* Intravenous carboplatin for recurrent gliomas. *Am J Clin Oncol* 1996 ; 19 : 609-12.
42. Follezou JY, Fauchon F, Chiras J. Intraarterial infusion of carboplatin in the treatment of malignant gliomas : a phase II study. *Neoplasma* 1989 ; 36 : 349-52.
43. Fujiwara T, Matsumoto Y, Honma Y, Kuyama H, Nagao S, Ohkawa M. A comparison of intraarterial carboplatin and ACNU for the treatment of gliomas. *Surg Neurol* 1995 ; 44 : 145-50.
44. Forsyth P, Cairncross G, Stewart D, Goodyear M, Wainman N, Eisenhauer E. Phase II trial of docetaxel in patients with recurrent malignant glioma : a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Invest New Drugs* 1996 ; 14 : 203-6.
45. Kyritsis A, Newlands ES, Brock CS, Gleason M, Jeackle K, Levin V, *et al.* Phase II trial of topotecan (T) as a continuous

intravenous infusion (CIV) in patients (pts) with high-grade gliomas. *ASCO* 1993 ; abstr 140.

46. Burch PA, Novotny PJ, Bernath AM, Cascino TL, Addo FK, Keppen MD, *et al.* A North Central Cancer Treatment Group Phase II trial of topotecan in relapsed gliomas. *AACR* 1996 ; 37 : 169, abstr 1164.

47. Macdonald D, Cairncross G, Stewart D, Forsyth P, Sawka C, Wainmann N, Eisenhauer E. Phase II study of topotecan in patients with recurrent malignant glioma. *Ann Oncol* 1996 ; 7 : 205-7.

48. Friedman AH, Ashley DM, Kerby T, Colvin OM, Fields S, Zilisch J, *et al.* Topotecan treatment of adults with primary malignant glioma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998 ; 1503 : 390a.

49. Bower M, Newlands ES, Bleehen NM, Brada M, Begent RJ, Calvert H, *et al.* Multicentre CRC phase II trial of temozolomide in recurrent or progressive high-grade glioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997 ; 40 : 484-8.

50. Levin V, Yung A, Prados M, Poisson M, Rosenfeld S, Brada M, *et al.*, and Temodal Brain Tumor Group. Phase II study of Temodal[®] (temozolomide) at first relapse in anaplastic astrocytoma (AA) patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997 ; 1370 : 384a.

51. Schmilovich A. Contribution of fotemustine in the treatment of primary brain tumors : clinical overview. *Drugs of Today* 1996 ; 32 (suppl. E) : 13-9.

52. Curran WJ, Scott CB, Horton H, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, *et al.* Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials. *J Natl Canc Instit* 1993 ; 85 : 704-10.

[Copyright © 2007 John Libbey Eurotext - Tous droits réservés](#)