

Guide de prescription et de bon usage du témozolomide dans les tumeurs cérébrales

Prescription guidebook for temozolomide usage in brain tumors

P. Tilleul¹, M. Brignone¹, Y. Hassani¹, L. Taillandier², S. Taillibert³, S. Cartalat-Carel⁴, I. Borget⁵, O. Chinot⁶ et les membres du groupe témozolomide SFPO-Anocef*

¹Pharmacie, hôpital Saint-Antoine, 75571 Paris, France
<patrick.tilleul@sat.aphp.fr>

²Service de neurologie, hôpital Saint-Julien, 54000 Nancy, France

³Service de neuro-oncologie, La Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

⁴Service de neurologie, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, 69003 Lyon, France

⁵Département de santé publique et épidémiologie, IGR, 94000 Villejuif, France

⁶Service de neuro-oncologie, CHU La Timone, 13000 Marseille, France

Article reçu le 13 janvier 2009,

accepté le 11 février 2009

Tirés à part : P. Tilleul

Résumé. Les gliomes malins représentent les tumeurs cérébrales malignes primitives les plus fréquentes chez l'adulte. Le témozolomide, agent alkylant cytotoxique de deuxième génération, a démontré son efficacité dans le traitement des gliomes malins de haut grade. L'utilisation du témozolomide s'est largement développée au-delà de son Autorisation de mise sur le marché (AMM), l'indiquant dans les glioblastomes nouvellement diagnostiqués et dans les gliomes malins (glioblastomes multifformes ou astrocytomes anaplasiques) en récurrence ou en progression après un traitement standard. L'objectif principal de ce travail était d'établir des recommandations de bon usage de ce médicament. Une revue de la littérature a été réalisée, et l'avis d'experts de la pathologie étudiée sollicité. Des niveaux de preuve (de A à E) ont ainsi été attribués selon l'échelle des recommandations de la Haute Autorité de santé. Dans les gliomes de haut grade hors AMM et les gliomes de grade II, l'utilisation du témozolomide peut se justifier en fonction du niveau de preuve des données de la littérature (B2). Dans les autres indications, l'utilisation du témozolomide est plus discutable, voire non recommandée (de C à E). Les modalités d'utilisation du témozolomide ont également été évaluées : associations à d'autres molécules (niveau C), schémas posologiques hors AMM (niveau C). ▲

Abstract. Malignant gliomas are the most frequent primary brain tumors in adults. Temozolomide is an oral alkylating cytotoxic agent of second generation, used in the treatment of high-grade gliomas. It is indicated in newly diagnosed glioblastoma multiforme as well as in recurrent or progressive malignant gliomas, such as glioblastoma multiforme or anaplastic astrocytoma. However, temozolomide is also used, off label, in other clinical situations and the main objective of this study was to establish recommendations and guidelines for relevant prescriptions of temozolomide in primary brain tumors and brain metastasis in adults. The literature review was analysed by experts who determined the evidence level (A to E) according to the scale of recommendations adopted by the "Haute Autorité de santé – HAS – (French National Authority for Health)". For high-grade and low-grade gliomas, based on the level of evidence from the literature, the use of temozolomide can be justified, with a B2 score attributed to these indications. In contrast, for the others indications, the use of temozolomide appeared to be more controversial or even not recommended (score C to E). Regarding the dosing schedule and administration scheme, as well as the co-administration with other anticancer drugs, a C score was attributed for the off label situations. ▲

Mots clés : tumeurs cérébrales, gliomes malins, témozolomide, recommandations

Key words: brain tumors, malignant gliomas, temozolomide, guidelines

* Sous l'égide de la SFPO (Société française de pharmacie oncologique) et de l'Anocef (Association des neuro-oncologues d'expression française).

Introduction

Les gliomes malins représentent les tumeurs cérébrales malignes primitives les plus fréquentes chez l'adulte. Leur incidence est environ la moitié de l'incidence de l'ensemble des tumeurs primitives du système nerveux central (soit environ 7/100 000 habitants par an) [1]. Soixante-quinze pour cent des gliomes malins diagnostiqués sont de grades élevés (III ou IV de la classification de l'Organisation mondiale de la santé, OMS) [2]. Malgré les progrès de la chirurgie, de la radiothérapie et l'arrivée du témozolomide, présentant un bon rapport efficacité/tolérance, les gliomes malins demeurent le problème majeur de la neuro-oncologie par leur fréquence, leur gravité et les difficultés de prise en charge [3]. Le témozolomide, agent alkylant cytotoxique de deuxième génération, a démontré son efficacité dans le traitement des gliomes malins de haut grade OMS [4]. Sa bonne tolérance et ses propriétés pharmacocinétiques (passage de la barrière hémato-encéphalique) ont contribué au développement de son utilisation. Il est indiqué dans le traitement des glioblastomes nouvellement diagnostiqués et dans les gliomes malins (glioblastomes multiformes ou astrocytomes anaplasiques) en récurrence ou en progression après un traitement standard. L'étude multicentrique de phase II, comparant le témozolomide à la procarbazine chez 225 patients atteints d'un glioblastome en récurrence, a montré une amélioration de la survie médiane à six mois dans le groupe témozolomide (60 *versus* 44 % dans le groupe procarbazine). L'utilisation du témozolomide était associée à une amélioration de la qualité de vie des patients [5]. Dans les glioblastomes multiformes nouvellement diagnostiqués, l'étude multicentrique EORTC/NCI 26981/22981 (Stupp *et al.*), incluant 573 patients et comparant la radiothérapie associée au témozolomide en traitement concomitant à la radiothérapie seule, a montré une amélioration significative ($p < 0,0001$) de la survie globale (médiane de 14,6 mois dans le bras témozolomide + radiothérapie ($n = 287$ patients) *versus* 12,1 mois dans le bras radiothérapie seule ($n = 286$ patients)) [6]. Les résultats de cette étude ont permis d'améliorer la prise en charge des patients. Une étude observationnelle conduite en France et portant sur 952 patients diagnostiqués en 2004 conforte l'impact favorable de ce schéma en clinique quotidienne [7]. L'étude de la chimiosensibilité au témozolomide a permis de documenter le rôle pro-

nostique sur la survie et le rôle prédictif sur la réponse thérapeutique, de la méthylation du promoteur MGMT (O⁶-méthylguanine-ADN méthyltransférase), malgré l'absence d'études prospectives et de standardisation des analyses génomiques [8, 9]. À ce jour, il n'y a pas de réel consensus pour juger pertinent ce seul critère dans la décision d'instauration d'un traitement par témozolomide.

En pratique clinique, l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) est le référentiel de base, mais elle ne peut répondre en temps réel à l'évolution des connaissances et à l'ensemble des situations cliniques. En médecine factuelle, le bon usage d'un médicament repose sur les données actualisées de la science. L'utilisation du témozolomide s'est largement développée au-delà de l'AMM, et ce, sur la base d'un certain nombre de travaux documentant son intérêt dans d'autres situations cliniques. Il nous est alors apparu intéressant d'identifier le niveau de preuve sur lequel était fondée l'utilisation du témozolomide hors de son contexte réglementaire. Une réflexion sur la validité des indications hors AMM a ainsi été engagée. À partir des données publiées dans la littérature et de concertations avec des experts en neuro-oncologie, un guide de recommandation a été élaboré. Ce guide s'attache à décrire les niveaux de preuve de l'utilisation du témozolomide dans différents contextes : indications et posologies hors AMM, durée du traitement et suivi, cas particuliers (personnes âgées), tumeurs rares, associations médicamenteuses. Le présent article fait état des conclusions apportées par rapport à ces différents contextes thérapeutiques.

Matériel et méthode

Recherche bibliographique

Une recherche systématique a été entreprise dans plusieurs bases de données à l'aide du mot clé « témozolomide » [Mesh] : Pubmed, Cochrane Library et dans les résumés de congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) sans aucune restriction de langage. L'avis d'experts de la pathologie étudiée a également été sollicité pour étendre le champ des investigations.

Sélection des études

Après analyse des titres et des résumés des références identifiées lors de la recherche systématique, ont été incluses toutes les études évaluant l'efficacité et/ou la tolérance du témozolomide en dehors du cadre de l'AMM. Ont été exclues les études expérimentales (*in vitro*, animal) de pharmacocinétique et les études analysant exclusivement la relation entre l'activité clinique et les déterminants génétiques.

Niveaux de preuve

Pour chacun des thèmes étudiés (indications, schéma d'administration, associations médicamenteuses ou contextes particuliers [enfants, personnes âgées]), des niveaux de preuve ont été établis en fonction de la qualité méthodologique des études cliniques publiées dans la littérature. Ainsi, cinq niveaux de preuve ont été définis pour chaque étude selon les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS), de l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps) et de l'Institut national du cancer (INCa) [10] :

- niveau A : il existe une(des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents ;
- niveau B : il existe des preuves de qualité correcte : essais randomisés B₁ ou études prospectives, ou rétrospectives B₂. Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble ;
- niveau C : les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble ;
- niveau D : il n'existe pas de données pour cette méthode ou seulement des séries de cas ;
- niveau E : accord d'experts : il n'existe pas de données pour la méthode concernée, mais l'ensemble des experts est unanime.

Dans les indications relativement orphelines où, pour lesquelles, il existe peu de données publiées, c'est l'évaluation de l'efficacité clinique par rapport à des stratégies de référence qui a été prise en compte.

Classification des tumeurs cérébrales employée

La classification utilisée pour les tumeurs du système nerveux central est celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) revisitée en 2007.

Résultats

L'ensemble des références bibliographiques des articles évalués par les experts sont synthétisées dans l'Appendice.

Haut grade hors AMM

Aucune étude de phase III n'est actuellement disponible pour conclure à l'efficacité du témozolomide dans les gliomes malins hors glioblastomes multiformes. Pour les astrocytomes et oligoastrocytomes anaplasiques en récurrence, l'AMM avait été obtenue sur la base d'une large étude de phase II multicentrique portant sur 162 patients, et qui rapportait un taux de survie sans progression à six mois de 46 % (IC 95 % : [38-54]). Il faut noter que cette étude incluait 60 % d'astrocytomes anaplasiques [A1].

Le groupe des tumeurs cérébrales (BTG, *Brain Tumor Group*) de l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) a réalisé deux études prospectives multicentriques évaluant l'activité du témozolomide dans les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes mixtes en récurrence après traitement par chirurgie ou radiothérapie, en première ligne de chimiothérapie (étude EORTC 26971) [A2] ou après chimiothérapie par PCV (procarbazine, lomustine et vincristine) [étude EORTC 26972] [A3].

L'étude EORTC 26971 incluait 39 patients atteints d'une tumeur oligodendrogliale ou en oligoastrocytome mixte en récurrence ou progression après radiothérapie, ayant une fonction hématologique, rénale et hépatique adéquate et un *performans status* (PS) selon l'OMS entre 0 et 2. Ces patients ont été traités en première ligne de chimiothérapie par témozolomide à dose standard. Le taux de réponse objective était de 53 % (IC 95 % : [36-69,0]), la survie sans progression à six mois de 71 % et à 12 mois de 40 %. Le bon état général des patients (82 % avec un PS de 0 à 1) a peut-être influencé les résultats de cette étude. Le témozolomide était généralement bien toléré avec aucune toxicité de grades III ou IV observée. Cette étude concluait en faveur de l'utilisation du témozolomide dans le traitement des tumeurs oligodendrogliales en récurrence [A2].

L'étude EORTC 26972 étudiait l'efficacité et la toxicité du témozolomide en deuxième ligne chez des patients atteints d'oligodendrogliomes ou d'oligoastrocytomes mixtes en récurrence après un traitement par PCV

[A3]. Les patients éligibles devaient présenter une fonction hématologique, rénale et hépatique adéquate et un PS entre 0 et 2. Le témozolomide a été administré à la dose de 150 mg/m², de j1 à j5, tous les 28 jours avec un maximum de 12 cycles. Le diagnostic de tumeur oligodendrogliale ou oligoastrocytaire mixte n'ayant pu être confirmé pour quatre patients, le taux de réponse évalué sur 28 des 32 patients inclus était de 25 % (IC 95 % : [11-45]), la survie sans progression à six mois de 29 %, à 12 mois de 11 % et la médiane de la survie globale de 12,3 mois. La tolérance du témozolomide était bonne. Cette étude a permis de conclure à l'efficacité du témozolomide dans cette indication, confirmant les résultats de l'étude monocentrique de Chinot *et al.* [A4].

Les résultats de ces deux études prospectives sont convergents et cohérents. Ainsi, le niveau de preuve attribué pour évaluer l'activité du témozolomide dans le traitement des oligodendrogliomes anaplasiques en récurrence est le niveau B₂.

Taliansky-Aronov *et al.* ont publié les résultats d'une étude observationnelle évaluant la réponse et la survie sans progression des patients atteints d'un oligodendrogliome anaplasique nouvellement diagnostiqué et traité par témozolomide en néoadjuvant (avant irradiation) à doses standard sur une durée maximale de 24 mois [A5]. Cette étude prospective et non comparative incluait 20 patients. Le taux de réponse objective était de 75 % et la survie médiane sans progression de 24 mois. Une amélioration clinique (fonction neurologique et critère de Karnofsky) a été observée pour 60 % des patients, avec une toxicité faible. Le niveau de preuve attribué pour juger de l'activité du témozolomide en première ligne du traitement des oligodendrogliomes anaplasiques est donc le niveau C.

Gliomes de grade II

La place du témozolomide dans le traitement des gliomes de grade II de l'OMS (version 2007) ne repose que sur des études de cohorte ou de phase II, mais elle fait actuellement l'objet d'une comparaison à la radiothérapie dans le cadre d'une étude de phase III, dont les résultats ne seront toutefois disponibles que dans plusieurs années.

Quinn *et al.* ont publié les résultats d'une étude de phase II, évaluant l'efficacité du témozolomide dans les gliomes de bas grade progressifs ou récurrents

[A6]. La population d'étude étant à la fois composée de patients adultes et d'enfants atteints de tumeurs OMS « de bas grade » en progression avec des caractéristiques tumorales hétérogènes (dont des astrocytomes pilocytiques) et antérieurement traités par chirurgie (52 %), radiothérapie (15 %) ou chimiothérapie (22 %), des conclusions fermes ne peuvent être tirées de cette étude méthodologiquement contestable.

Brada *et al.* ont publié une étude basée sur la même thématique, dont le critère de jugement principal était la réponse au traitement. Parmi les 29 patients évaluables ont été observées trois réponses partielles, 14 réponses minimales, 11 stabilisations de la maladie et uniquement une progression de la maladie. Vingt-quatre patients ont reçu 12 cycles de chimiothérapie. Malgré la bonne qualité méthodologique de cette étude et ses résultats encourageants, le faible nombre de patients inclus (30 patients inclus non antérieurement traités par radiothérapie ou chimiothérapie) limite la validité externe de ses résultats [A7]. Il en est de même pour l'étude de phase II prospective de Netta Levin *et al.* n'incluant que 28 patients atteints de gliomes de bas grade en progression non antérieurement traités par radiothérapie [A8]. Cette étude apportait toutefois des résultats prometteurs en observant un taux de réponse objective (réponse partielle et réponse minimale) pour 61 % des patients et une amélioration clinique pour 53 % des patients.

L'étude de phase II prospective de Pace *et al.*, étudiant également l'efficacité du témozolomide dans les gliomes de grade II OMS en progression, ne permet pas d'apporter de conclusions valides en raison de l'inclusion de patients ne répondant pas aux critères d'éligibilité [A9]. Parmi les 43 patients inclus, 60 % d'entre eux présentaient une tumeur prenant le contraste, et 30 patients (70 %) ont été antérieurement traités par radiothérapie. L'évaluation de la réponse tumorale n'était pas homogène pour tous les patients inclus, car elle était évaluée soit sur la prise de contraste, soit sur le volume tumoral. La méthodologie de cette étude ne permet pas d'étudier spécifiquement l'activité du témozolomide pour ces tumeurs.

L'étude rétrospective de Hoang Xuan *et al.* testait l'efficacité du témozolomide, à doses standard, dans le traitement de première ligne des gliomes de grade II OMS à composante oligodendrogliale (oligodendrogliomes et oligoastrocytomes) [A10]. Cette étude analysait 60 patients traités par témozolomide atteints de gli-

mes de grade II OMS avec des caractéristiques tumorales homogènes et un diagnostic confirmé par l'absence de prise de contraste en imagerie par résonance magnétique pour 89 % des tumeurs. Les patients n'avaient pas été antérieurement traités par radiothérapie ou chimiothérapie. La réponse tumorale était basée sur la mesure de la taille tumorale en séquences T1 et T2 par imagerie par résonance magnétique, en prenant en considération l'utilisation éventuelle des corticostéroïdes et les résultats de l'examen neurologique. Sur les 59 patients évalués, le taux de réponse objective était de 31 % (17 % de réponse partielle et 14 % de réponse mineure), 61 % des gliomes étaient stables et 8 % en progression. Une amélioration neurologique a été observée chez 51 % des patients. Le traitement était généralement bien toléré. La survie sans progression à un an était de 73 % (IC 95 % : [61-88]). Cette étude présente une bonne qualité méthodologique avec un critère de jugement objectif et évalué de manière homogène pour tous les patients.

Ces études présentent toutefois des résultats concordants. La toxicité du témozolomide était comparable à celle du témozolomide dans les recommandations de l'AMM. L'étude de Hoang Xuan *et al.* [A10] et celle de Brada *et al.* [A7], de bonne qualité méthodologique, pourraient justifier l'utilisation du témozolomide dans les gliomes de bas grade, en particulier en situation d'échec après la radiothérapie, et, de façon plus discutée, en première intention pour les gliomes étendus. Le niveau de preuve attribué dans cette indication est le niveau B₂. Toutefois, la radiothérapie reste actuellement le traitement de référence dans l'indication, et il faudra attendre les résultats de l'étude comparant ces deux modalités thérapeutiques et conduite par l'EORTC pour préciser la place relative de ces deux traitements dans la prise en charge initiale des gliomes de grade II.

Gliomes mixtes de grade IV

Dans la classification de l'OMS (version 2007), un certain nombre de gliomes mixtes sont classés en grade IV de par la présence d'une nécrose (ischémique ou en pseudorosettes) [11]. Ces gliomes mixtes, parfois appelés glioblastomes à composante oligodendrogliale, pourraient être traités par le protocole EORTC/NCI (radiothérapie et témozolomide concomitant, puis témozolomide en monothérapie) sur la base du pro-

nostic commun avec les gliomes de grade IV. Pour cette indication, le niveau de preuve E a été attribué.

Gliomatoses cérébrales

Dans l'étude multicentrique rétrospective de Sanson *et al.*, évaluant l'efficacité et la toxicité de la chimiothérapie par témozolomide ou PCV (procarbazine, lomustine et vincristine) dans le traitement des gliomatoses cérébrales, les 63 patients inclus présentaient des tumeurs de caractéristiques hétérogènes (49 gliomatoses cérébrales primaires et 14 gliomatoses cérébrales secondaires) [A11]. Le caractère rétrospectif et hétérogène du point de vue thérapeutique rendait difficile l'interprétation des résultats de cette étude malgré l'inclusion d'un grand nombre de patients.

L'équipe de Levin *et al.* a mené en parallèle une étude évaluant la réponse au témozolomide dans les gliomatoses cérébrales initialement traitées par chimiothérapie [A12]. L'inclusion de 11 patients avec des caractéristiques histologiques hétérogènes (sept oligodendrogliomes, trois astrocytomes et un oligoastrocytome) montre que la définition de la pathologie étudiée n'était pas uniforme. Ainsi, les résultats de cette étude ne sont pas concluants. Au-delà de ce résultat, le diagnostic de ces gliomatoses reste insuffisamment standardisé au plan clinique pour établir des recommandations dans l'indication.

Les deux études disponibles étant surtout critiquables d'un point de vue méthodologique, le niveau attribué dans cette indication est le niveau C, en sachant néanmoins que les autres thérapeutiques proposées (radiothérapie, chimiothérapie par PCV) ne possèdent pas un niveau de preuve supérieur.

Autres indications

Ont été regroupées sous ce chapitre différentes pathologies rares pour lesquelles la prescription de témozolomide est réalisée après chirurgie et/ou radiothérapie (en première ligne de chimiothérapie) et jamais en première intention. Le témozolomide est prescrit généralement sur des critères de tolérance parmi d'autres chimiothérapies utilisables dans ces indications. La rareté des indications implique l'absence d'études de phase III, voire de phase II, comme pour la plupart des autres chimiothérapies prescrites dans ces indications.

Dans les lymphomes cérébraux, un niveau de preuve C a été attribué à partir de l'analyse des quelques résul-

tats de la littérature en première ligne et E à la récurrence chez les sujets âgés.

Pour les autres tumeurs rares (carcinomes hypophysaires, astrocytomes pilocytiques, épendymomes, gliosarcomes, xanthoastrocytomes pléiomorphes, tumeurs glioneuronales, sarcome d'Ewing, médulloblastomes et adénocarcinome sphénoïdal, etc.), il n'existe que peu d'études qui sont généralement des séries de cas de faibles effectifs pour lesquels il est difficile de conclure quant à l'efficacité du témozolomide. Les experts ont conclu à l'attribution du niveau de preuve D en première ligne de traitement et du niveau E à la récurrence en l'absence de données, justifiant l'utilisation du témozolomide dans ce contexte.

Métastases cérébrales

Ont été exclues de ce cadre les métastases cérébrales des mélanomes malins ayant donné lieu à de nombreuses publications mais qui ne font pas l'objet du présent référentiel.

Antonadou *et al.* ont publié les résultats d'une étude prospective randomisée de phase II comparant l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'utilisation du témozolomide, 75 mg/m² par jour associé à la radiothérapie, 40 Gy fractionnés en 2 Gy, 5 jours par semaine (TMZ + RT) par rapport à la radiothérapie seule (RT, 40 Gy) chez des patients adultes atteints d'un cancer pulmonaire ou du sein avec métastases cérébrales [A13]. Vingt-cinq patients ont été randomisés dans le bras TMZ + RT et 23 dans le bras RT seule. Le taux de réponse objective était significativement supérieur ($p = 0,017$) dans le bras TMZ + RT (96 %), comparativement au bras RT seule (67 %). Cependant, il n'y avait pas d'avantage statistiquement significatif en termes de survie avec une survie globale de 8,6 mois dans le groupe TMZ + RT et de 7,0 mois dans le groupe RT seule.

Verger *et al.* ont également publié les résultats d'une étude de phase II randomisée évaluant la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'irradiation cérébrale associée au témozolomide [A14]. Le critère de jugement principal de cette étude était la toxicité neurologique. L'efficacité du témozolomide a été mesurée au travers de la survie sans progression à 90 jours et de la réponse radiologique à 30 et 90 jours. Quatre-vingt-deux patients ont été inclus ; 41 dans le groupe irradiation cérébrale + témozolomide (WBRT + TMZ) et 41 dans

le groupe irradiation cérébrale seule (WBRT seule). Aucune toxicité neurologique n'a été observée. Le taux de réponse objective à 30 et 90 jours était similaire dans les deux groupes. La survie sans progression à 90 jours était significativement supérieure dans le groupe WBRT + TMZ par rapport au bras WBRT seule (72 *versus* 54 %, $p = 0,03$).

D'autres études de phase II non randomisées, évaluant spécifiquement le rôle du témozolomide seul ou associé à d'autres molécules telles que le cisplatine ou la doxorubicine pégylée, ont été publiées dans cette indication avec des résultats peu encourageants. Aucune étude de phase III n'a été publiée, à ce jour, dans cette indication. Le niveau attribué dans cette indication est le niveau C.

Associations d'autres molécules de chimiothérapie au témozolomide

D'autres chimiothérapies sont associées au témozolomide, notamment en cas de non-réponse à une première ligne de témozolomide. Ces associations sont généralement fondées sur un rationnel de complémentarité d'action pharmacologique.

Parmi les molécules associées au témozolomide, on rencontre le plus souvent :

- le thalidomide [A15-18] plus ou moins associé à d'autres molécules [A19] (tamoxifène, cisplatine) ;
- le cisplatine [A20-22] ;
- l'irinotécan [A23-25] ;
- la carmustine (BCNU) [A26-27] ;
- d'autres molécules (lomustine [A28], procarbazine [A29], mitoxantrone [A30], cetuximab [A31], doxorubicine liposomale [A32], vépéside [A33], tamoxifène [A34], etc.).

Ces associations ont fait l'objet de séries de cas et d'études de phase II mais n'ont donné lieu à aucune étude de phase III. Aucune étude clinique concernant ces associations n'a établi clairement la supériorité en termes d'efficacité clinique par rapport à la monothérapie. Cela a conduit à l'attribution du grade C de niveau de preuve pour l'ensemble de ces associations.

Enfants et personnes âgées

Enfants

L'histologie des tumeurs et leur évolution chez l'enfant justifient la nécessité d'une réflexion autour d'un référentiel spécifiquement pédiatrique. Aucun niveau de

preuve n'a été attribué en conséquence à l'indication du témozolomide en pédiatrie.

Personnes âgées (> 70 ans)

Les mentions légales du témozolomide ne contre-indiquent pas l'utilisation de la molécule chez les personnes âgées (> 70 ans) mais recommandent une surveillance particulière chez ces sujets présentant un risque plus élevé de neutropénie et de thrombocytopénie par rapport aux patients plus jeunes. Sur la base des résultats de pharmacocinétiques, la clairance du témozolomide n'est pas affectée par l'âge.

Plusieurs études de phase II ont analysé l'efficacité du témozolomide dans cette population. Brandes *et al.* ont comparé la survie sans progression et la survie globale des patients âgés (≥ 65 ans) atteints d'un glioblastome multiforme opéré et possédant un KPS supérieur ou égal à 60 dans une étude prospective comparant trois groupes de traitement : la radiothérapie seule (groupe A, 24 patients), la radiothérapie associée au PCV (groupe B, 32 patients) et la radiothérapie associée au témozolomide (groupe C, 22 patients) [A35]. La survie sans progression était significativement supérieure dans le groupe C par rapport aux groupes A et B ($p = 0,0002$), et la survie globale améliorée dans le groupe C par rapport au groupe A mais non significativement différente du groupe B. La toxicité hématologique de grades III-IV était plus élevée dans le groupe B.

Dans l'étude rétrospective de Glantz *et al.*, 86 patients âgés de plus de 70 ans et atteints d'un gliome de haut grade (glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique) ont été suivis ; 63 % avaient été traités par radiothérapie et 37 % par témozolomide (150-200 mg/m² tous les cinq jours pendant 28 jours) en première ligne [A36]. La survie globale n'était pas significativement différente dans les deux groupes (4,1 mois dans le groupe radiothérapie, six mois dans le groupe témozolomide, $p = 0,198$). Le témozolomide ne se révélait pas supérieur à la radiothérapie chez les patients âgés.

Chinot *et al.* ont réalisé une étude de phase II prospective et monocentrique incluant des patients âgés de plus de 70 ans atteints de glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué, avec un KPS supérieur ou égal à 60 et naïfs de chimiothérapie ou de radiothérapie [A37]. Trente-deux patients ont été inclus et ont reçu au moins une dose de témozolomide (150-200 mg/m² pendant cinq jours sur 28 jours). Les médianes de survie globale et de survie sans pro-

gression étaient respectivement de 6,4 et de 5,0 mois ; les taux de survie à 6 et 12 mois respectivement de 60 % (IC 95 % : [42-78]) et de 25 % (IC 95 % : [9-41]). Le traitement était en général bien toléré.

Le standard de prise en charge pour les patients en bon état général reste la radiothérapie. Le témozolomide constitue une alternative thérapeutique en cas de récurrence après radiothérapie ou en première ligne si contre-indication à la radiothérapie. Pour ces patients, le niveau de preuve de la littérature attribué est le niveau C.

Durée de traitement et suivi

Dans les glioblastomes multiformes nouvellement diagnostiqués, la durée du cycle de témozolomide recommandée en monothérapie est de six mois (niveau A). Dans les gliomes malins présentant une récurrence ou une progression après un traitement standard, il n'existe pas de recommandations légales. Le traitement est généralement poursuivi jusqu'à progression ou arrêté au bout de 12 mois pour les rares malades n'ayant pas progressé (pratique clinique n'ayant fait l'objet d'aucune étude spécifique).

Certains auteurs ont pu proposer des durées de traitement allant jusqu'à 18 à 24 mois. Il importe, toutefois, de mettre en rapport le bénéfice de tels schémas avec le risque, notamment leucémogène, d'une administration prolongée d'une molécule alkylante.

Il n'existe pas de recommandations de bonnes pratiques concernant le suivi du témozolomide dans ses différentes indications. Toutefois, un certain nombre d'essais cliniques proposent une surveillance tous les deux à trois mois (clinique et IRM), notamment dans les gliomes de haut grade traités par un schéma classique (radiothérapie associée au témozolomide, puis témozolomide en monothérapie).

Schémas posologiques

Une semaine on/une semaine off (j1-j7/j15-j21)

Dans l'étude prospective non randomisée de Wick *et al.*, l'efficacité et la toxicité du témozolomide administré une semaine sur deux à la posologie de 150 mg/m² par jour ont été évaluées. Quarante-vingt-dix patients ont été inclus : 71 % de glioblastomes, 10 % d'astrocytomes anaplasiques, 10 % de gliomes de bas grade et 9 % d'autres tumeurs cérébrales [A38]. La médiane de survie sans progression était de 24 semaines (IC 95 % : [17-26]) pour les patients atteints de glioblasto-

mes ; la survie sans progression à six mois de 43,8 % et à 12 mois de 12,5 %. Parmi les 906 semaines de traitement délivrées, 2,6 % d'hématotoxicité de grade IV ont été observées. Une étude préliminaire, incluant 21 patients atteints de glioblastomes progressifs ou récurrents, avait montré des résultats plutôt encourageants avec une médiane de survie sans progression de cinq mois et un taux de survie sans progression à six mois de 48 %.

L'étude de phase II de Chinot *et al.* a montré, quant à elle, des résultats discordants, puisque chez les 30 patients inclus (dont 29 évaluables) atteints de glioblastomes multiformes, le taux de réponse objective était de 25 % et la survie sans progression à six mois de 21 %. Des réductions posologiques ont été nécessaires pour 23 % des patients en raison d'une toxicité accrue du témozolomide. Étant donné l'absence de concordance entre les résultats de ces études, le niveau de preuve attribué pour ce schéma posologique est le niveau C.

j1-j3/j14-j16 sur 28 jours

Vera *et al.* ont étudié l'efficacité et la toxicité du témozolomide dans un nouveau schéma d'administration j1-j3, puis j14-j16 à différentes posologies : 200 mg/m² par jour (groupe I), 250 mg/m² par jour (groupe II), 300 mg/m² par jour (groupe III) et 350 mg/m² par jour (groupe IV) [A39]. Soixante-dix patients atteints d'une tumeur cérébrale primitive en récurrence ou progression ont été inclus. Trente-huit patients (54 %) ont été traités à la dose de 300 mg/m² par jour. Aucune toxicité cumulative n'a été observée. La médiane de survie sans progression était de 6,2 mois pour les oligodendrogliomes anaplasiques, 5,9 mois pour les glioblastomes et 9,2 mois pour les astrocytomes anaplasiques. Mais les résultats de cette seule étude ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité et la sécurité d'emploi du témozolomide dans ce schéma d'administration. Le niveau de preuve attribué est le niveau C.

j1-j21 sur 28 jours

Dans l'étude de Brandes *et al.*, l'efficacité (survie sans progression à six mois et réponse) et la toxicité d'un schéma prolongé de témozolomide à la dose de 75 mg/m² par jour pendant 21 jours tous les 28 jours ont été étudiées chez des patients atteints de glioblastome [A40]. Parmi les 33 patients inclus, une réponse complète et deux réponses partielles ont été observées.

Le pourcentage de patients sans progression à six mois était de 30 % (IC 95 % : [18-51]) ; la médiane était de 16 semaines (IC 95 % : [12-27]). Le taux de réponse globale était de 9 % (IC 95 % : [0-19]). La survie médiane était de 40 semaines (IC 95 % : [31-63]). La lymphopénie était l'événement indésirable le plus couramment rencontré. La raison d'arrêt du traitement la plus fréquente était la progression. Ces résultats sont relativement modestes et n'ont pas donné lieu à une étude de phase III ultérieure ; le niveau de preuve attribué est le niveau C. Ces séquences de traitement majoraient le risque d'événements indésirables du fait de l'augmentation des quantités administrées. Les résultats de certaines études sont incohérents ; d'autres études tendent à montrer l'efficacité du schéma testé mais généralement sur des faibles séries de cas. Pour l'ensemble de ces schémas, un faible niveau de preuve C a été attribué en l'absence d'études de phase III, confirmant ou non les résultats des études de phase II.

j1-j5 versus j1-j21 sur 28 jours

Les résultats de la première étude randomisée, comparant l'efficacité et la tolérance du témozolomide au PCV dans les gliomes de haut grade en récurrence, ont récemment été présentés par l'équipe de Brada *et al.* [12]. Les patients inclus ont été randomisés dans l'un des trois bras de traitement : PCV, TMZ 200 mg/m² dans un schéma d'administration j1-j5 ou TMZ 100 mg/m² dans un schéma j1-j21. Il n'a pas été démontré d'avantage significatif en termes de survie globale ($p = 0,35$) et de survie sans progression ($p = 0,23$). La comparaison des deux schémas d'administration du TMZ (j1-j5 versus j1-j21) concluait à une efficacité moindre lors de l'administration prolongée d'une dose plus faible de TMZ (survies globales [$p = 0,05$] et sans progression [$p = 0,02$]). Concernant la tolérance au traitement, les pourcentages de toxicités de grades III-IV étaient similaires dans les trois groupes.

Discussion

Le témozolomide, agent alkylant de seconde génération, a fait preuve de son efficacité dans les gliomes de haut grade. Sa bonne tolérance et ses propriétés pharmacocinétiques avantageuses (bon passage de la barrière hémato-encéphalique/tumorale) ont facilité l'extension de son utilisation dans des situations orphelines, dépassant le cadre de l'AMM. L'évaluation des

pratiques basée sur le niveau de preuve scientifique est fondamentale pour la définition du bon usage de ce médicament. Après sélection des études évaluant spécifiquement l'activité du témozolomide dans des indications hors AMM, des experts de la pathologie ont analysé les niveaux de preuve à partir des données de la littérature. Dans les gliomes de grade II, l'utilisation du témozolomide a été jugée conforme malgré l'absence d'études de phase III dans ces indications, du fait de la convergence de résultats d'études cliniques de phase II démontrant l'intérêt du médicament dans ces cadres d'utilisation. Pour les tumeurs de grade III, plus chimiosensibles que les tumeurs de grade IV, il n'a été retenu qu'un niveau de preuve B2 ou C, selon les situations, du fait du caractère limité des études concernant ces indications. Dans les autres indications, l'utilisation du témozolomide est plus discutable, voire non recommandée. Il convient de distinguer les utilisations où il existe peu de données pour conclure à l'intérêt éventuel du témozolomide, comme les indications orphelines, de celles où l'utilisation du témozolomide n'a réellement pas démontré d'efficacité, comme dans les métastases cérébrales (correspondant au niveau 3 de la classification des produits de santé dans le cadre du décret bon usage [13]). Parmi les modalités d'administration évaluées (autre séquence de traitement, variations de posologie, etc.), le niveau de preuve est faible. La synthèse de ces données offre donc un profil de bon usage du témozolomide en termes d'indication et de modalités d'administration, avec une notion de hiérarchisation de la conformité en dehors du cadre de l'AMM. Cette étude présente pour principales limites l'absence de définition de niveau de preuve concernant la dose d'entretien et donc indirectement sur la durée des traitements non codifiée par l'AMM (sauf pour les glioblastomes multiformes) faute de données bibliographiques et de consensus. En pratique clinique, la durée de prescription du témozolomide dépasse souvent le champ de l'AMM. L'absence d'évaluation des niveaux de preuve du témozolomide dans les mélanomes malins métastatiques et chez les enfants se justifie par la nécessité d'élaborer des recommandations spécifiques dans ces deux contextes de prescription.

Des résultats récents et très encourageants ont été rapportés par différentes équipes en phase II avec l'association irinotécan-bevacizumab [14, 15]. La place du bevacizumab devra être définie notamment par rap-

port aux chimiothérapies, auxquelles il sera associé ou non dans de futurs protocoles.

Ces traitements innovants et en phase de développement dans les indications neuro-oncologiques n'ont pas été intégrés à notre référentiel.

Ce guide constitue donc une première étape pour la définition du bon usage du témozolomide. Ce travail de synthèse constitue une aide pour les acteurs de santé et s'inscrit dans le champ de la médecine factuelle. Il nécessiterait une actualisation régulière. Il pourrait également servir de base pour évaluer dans un second temps la conformité des prescriptions en pratique clinique dans un cadre d'évaluation des pratiques professionnelles.

Références

1. Elia-Pasquet S, Provost D, Jaffré A, Loiseau H, Vital A, Kantor G, et al. Incidence of central nervous system tumors in Gironde. *Neuroepidemiology* 2004 ; 23 : 110-7.
2. Fleury A, Menegoz F, Grosclaude P, Daures JP, Henry-Amar JP, Raverdy N. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer* 1997 ; 79 : 1195-202.
3. Stupp R, Pica A, Mirimanoff RO, Michielin O. A practical guide for the management of gliomas. *Bull Cancer* 2007 ; 94 (9) : 817-22.
4. Pilo de la Fuente B, Dalmau J, Rosenfeld M. Actualización del tratamiento de los gliomas. *Neurología* 2007 ; 22 : 159-69.
5. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide versus procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 588-93.
6. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 987-96.
7. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daude H, Fabbro-Peray P, Fabbro M, Chinot O, et al. Patterns of care for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (15S) : 102S [abst: 2052].
8. Hegi ME, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 1871-4.
9. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, De Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 997-1003.
10. Haute Autorité de santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Janvier 2000.
11. Miller CR, Dunham CP, Scheithauer BW, Perry A. Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: a clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 5419-26.
12. Lee SM, Brada M, Stenning S, Thompson L, Gabe R. A randomized trial of procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) versus temozolomide (5-day or 21-day schedule) for recurrent high-grade glioma (MRC BR12, ISRCTN83176944). 8th Meeting of European Association of NeuroOncology (EANO), September 12-14, 2008, Barcelona.
13. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la Sécurité sociale.

14. Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, Li Z, Hejmeland AB, Shi Q, et al. Stem cell-like gliomas cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 7843-8.

15. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4722-9.

Appendice: Références bibliographiques des études analysées.

Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2762-71.

Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, Menten J, Stupp R, Frenay M, et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2525-8.

Van den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W, Bravo MJ, Taphoorn MJ, Kros JM, et al. Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 599-602.

Chinot OL, Honore S, Dufour H, Barrie M, Figarella-Branger D, Muracciole X, et al. Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 2449-55.

Taliansky-Aronov A, Bokstein F, Lavon I, Siegal T. Temozolomide treatment for newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas: a clinical efficacy trial. *J Neurooncol* 2006 ; 79 : 153-7.

Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, Rich JN, Sampson JH, Provenzale JM, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 646-51.

Brada M, Viviers L, Abson C, Hines F, Britton J, Ashley S, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 1715-21.

Levin N, Lavon I, Zelikovitch B, Fuchs D, Bokstein F, Fellig Y, et al. Progressive low-grade oligodendrogliomas: response to temozolomide and correlation between genetic profile and O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression. *Cancer* 2006 ; 106 : 1759-65.

Pace A, Vidiri A, Galie E, Carosi M, Telera S, Cianciulli AM, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 1722-6.

Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3133-8.

Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, Napolitano M, Djafari L, Cognard J, et al. Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology* 2004 ; 63 : 270-5.

Levin N, Gomori JM, Siegal T. Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri: results with temozolomide. *Neurology* 2004 ; 63 : 354-6.

Antonadou D, Paraskevidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3644-50.

Verger E, Gil M, Yaya R, Vinolas N, Villa S, Pujol T, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 61 : 185-91.

Baumann F, Bjeljac M, Kollias SS, Baumert BG, Brandner S, Rousson V, et al. Combined thalidomide and temozolomide treatment in patients with glioblastoma multiform. *J Neurooncol* 2004 ; 67 : 191-200.

Chang SM, Lamborn KR, Malec M, Larson D, Wara W, Sneed P. Phase II study of temozolomide and thalidomide with radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma multiform. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 60 : 353-7.

Groves MD, Puduvalli VK, Chang SM, Conrad CA, Gilbert MR, Tremont-Lukats IW, et al. A North American brain tumor consortium (NABTC 99-04) phase II trial of temozolomide plus thalidomide for recurrent glioblastoma multiform. *J Neurooncol* 2007 ; 81 : 271-7.

Riva M, Imbesi F, Beghi E, Galli C, Citterio A, Trapani P, et al. Temozolomide and thalidomide in the treatment of glioblastoma multiform. *Anticancer Res* 2007 ; 27 (2) : 1067-71.

Zustovich F, Cartei G, Ceravolo R, Zovato S, Della Puppa A, Pastorelli D, et al. A phase I study of cisplatin, temozolomide and thalidomide in patients with malignant brain tumors. *Anticancer Res* 2007 ; 27 : 1019-24.

Balaña C, López-Pousa A, Berrocal A, Yaya-Tur R, Herrero A, García JL, et al. Phase II study of temozolomide and cisplatin as primary treatment prior to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiform patients with measurable disease. A study of the Spanish Medical Neuro-Oncology Group (GENOM). *J Neurooncol* 2004 ; 70 : 359-69.

Brandes AA, Basso U, Reni M, Vastola F, Tosoni A, Cavallo G, et al. First-line chemotherapy with cisplatin plus fractionated temozolomide in recurrent glioblastoma multiform: a phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1598-604.

Silvani A, Eoli M, Salmaggi A, Lamperti E, Maccagnano E, Broggi G, et al. Phase II trial of cisplatin plus temozolomide, in recurrent and progressive malignant glioma patients. *J Neurooncol* 2004 ; 66 : 203-8.

Houghton PJ, Stewart CF, Cheshire PJ, Richmond LB, Kirstein MN, Poquette CA, et al. Antitumor activity of temozolomide combined with irinotecan is partly independent of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase and mismatch repair phenotypes in xenograft models. *Clin Cancer Res* 2000 ; 6 : 4110-8.

Gruber ML, Buster WP. Temozolomide in combination with irinotecan for treatment of recurrent malignant glioma. *Am J Clin Oncol* 2004 ; 27 : 33-8.

Fountzilas G, Karkavelas G, Kalogera-Fountzila A, Karina M, Ignatiadis M, Koukoulis G, et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy with temozolomide and irinotecan in patients with high-grade astrocytic tumors. A phase II study with biomarker evaluation. *Anticancer Res* 2006 ; 26 : 4675-86.

Prados MD, Yung WK, Fine HA, Greenberg HS, Junck L, Chang SM, et al. Phase II study of BCNU and temozolomide for recurrent glioblastoma multiform: North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro-oncol* 2004 ; 6 : 33-7.

Barrié M, Couprie C, Dufour H, Figarella-Branger D, Muracciole X, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide in combination with BCNU before and after radiotherapy in patients with inoperable newly diagnosed glioblastoma multiform. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 1177-84.

Herrlinger U, Rieger J, Koch D, Loeser S, Blaschke B, Kortmann RD, et al. Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (27) : 4412-7.

Newlands ES, Foster T, Zaknoen S. Phase I study of temozolamide (TMZ) combined with procarbazine (PCB) in patients with gliomas. *Br J Cancer* 2003 ; 89 (2) : 248-51.

Boiardi A, Eoli M, Salmaggi A, Lamperti E, Botturi A, Broggi G, et al. Systemic temozolomide combined with locoregional mitoxantrone in treating recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2005 ; 75 : 215-20.

Combs SE, Heeger S, Haselmann R, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Treatment of primary glioblastoma multiform with cetuximab, radiotherapy and temozolomide (GERT): phases I/II trial: study protocol. *BMC Cancer* 2006 ; 6 : 133-41.

Chua SL, Rosenthal MA, Wong SS, Ashley DM, Woods AM, Dowling A, *et al.* Phase II study of temozolomide and Caelyx in patients with recurrent glioblastoma multiform. *Neuro-oncol* 2004 ; 6 : 38-43.

Korones DN, Smith A, Foreman N, Bouffet E. Temozolomide and oral VP-16 for children and young adults with recurrent or treatment-induced malignant gliomas. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 47 : 37-41.

Spence AM, Peterson RA, Scharnhorst JD, Silbergeld DL, Rostomily RC. Phase II study of concurrent continuous temozolomide (TMZ) and tamoxifen (TMX) for recurrent malignant astrocytic gliomas. *J Neurooncol* 2004 ; 70 : 91-5.

Brandes AA, Vastola F, Basso U, Pasetto LM, Ermani M, Berti F, *et al.* Temozolomide in glioblastoma multiform of the elderly. *Tumori* 2002 ; 88 : S69-70.

Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, Litofsky NS, Recht LD. Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer* 2003 ; 97 : 2262-6.

Chinot OL, Barrie M, Frauger E, Dufour H, Figarella-Branger D, Palmari J, *et al.* Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiform in an elderly populations. *Cancer* 2004 ; 100 : 2208-14.

Wick W, Steinbach JP, Kuker WM, Dichgans J, Bamberg M, Weller M. One-week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2004 ; 62 : 2113-5.

Vera K, Djafari L, Faivre S, Guillamo JS, Djazouli K, Osorio M, *et al.* Dose-dense regimen of temozolomide given every other week in patients with primary central nervous system tumors. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 161-71.

Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, Bertorelle R, Gioia V, Franceschi E, *et al.* Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2006 ; 95 : 1155-60.