

Evaluation rétrospective du protocole Stupp dans les gliomes du tronc cérébral de l'adulte en France entre 2013 et 2023

Romain COTTA (1), Carole RAMIREZ (1), Jean-Philippe CAMDESSANCHE (1), Florence LAIGLE-DONADEY (2), Olivier CHINOT (3), François DUCRAY (4)

(1) Service de Neurologie du CHU de Saint Etienne ; (2) Service de Neuro-oncologie de La Pitié Salpêtrière AP-HP ; (3) Service de Neuro-oncologie de La Timone AP-HM ; (4) Service de Neuro-oncologie Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer HCL

INTRODUCTION

Les gliomes du tronc cérébral sont des tumeurs du système nerveux central (SNC) qui se développent aux dépens des cellules gliales dont l'épicentre se trouve dans le tronc cérébral. Ces tumeurs présentent une **double incidence** en fonction de l'âge, un premier pic aux alentours de 6 ans et un second pic aux alentours de la quatrième décennie. En France environ **100 personnes sont touchées chaque année** tous âges confondus, avec un sex-ratio équilibré légèrement pour les hommes (jusqu'à 2,3). La **survie médiane** de gliomes diffus du tronc cérébral se situe généralement **aux alentours des 15 mois**. Ces tumeurs sont classifiées selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2021. On distingue donc 3 sous-types tumoraux majoritaires :

- Les **glioblastomes IDH wild type**, conservant la triméthylation de la lysine 27 de l'histone H3 (H3K27me3). Ils sont moins fréquents dans le tronc cérébral par rapport aux autres régions du cerveau.
- Les **astrocytomes IDH muté**, qui peuvent être de grade 2, 3 ou 4 selon la classification de l'OMS. Ils présentent une mutation de l'IDH, sans codéletion p19q. Le grade 4 se caractérise par la présence de prolifération endothélio-capillaire, de nécrose, de délétion homozygote de CDKN2A. Le grade 3 se distingue du grade 2 par une augmentation de la cellularité, des atypies et une activité mitotique plus élevée, tandis que le grade 2 est moins prolifératif.
- Les **gliomes diffus de la ligne médiane H3K27 altéré**, grade 4 de l'OMS 2021. Ils se caractérisent par une perte de l'immunomarqueur H3K27me3 dans les cellules tumorales, tandis que ce marqueur est conservé dans les cellules normales.

Il n'existe pas de recommandations établies concernant le traitement des gliomes du tronc cérébral chez l'adulte et toutes les décisions thérapeutiques sont prises en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le protocole Stupp, qui constitue la première ligne de prise en charge des patients atteints d'un glioblastome supratentoriel, repose sur l'association concomitante de **radiothérapie et de chimiothérapie**, suivi d'une phase adjuvante par chimiothérapie seule. La radiothérapie est généralement administrée par une dose totale variant de 50,4 à 60 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy. La chimiothérapie concomitante est le temozolomide à la dose de 75 mg/m² de manière quotidienne. Cette chimiothérapie est poursuivie après la phase concomitante en phase adjuvante à la dose de 150 à 200 mg/m² pendant 5 jours tous les 28 jours. Il s'agit du seul traitement ayant à l'heure actuelle montré une efficacité dans les glioblastomes, mais il n'a jamais été testé dans le cadre des gliomes du tronc cérébral.

Depuis 2013, il existe en France des **RCP mensuelles nationales, les RCP GLITRAD** qui permettent une homogénéisation des pratiques, et d'avoir une expertise concernant ces tumeurs rares sur l'ensemble du territoire. Fort de 10 ans d'expérience avec les RCP GLITRAD, ainsi que des évolutions dans la caractérisation moléculaire de ces tumeurs et l'amélioration des techniques thérapeutiques, il nous a semblé pertinent de réaliser une évaluation du protocole Stupp dans gliomes du tronc cérébral de l'adulte en France entre 2013 et 2023.

METHODES

Pour réaliser cette **étude observationnelle rétrospective**, nous avons utilisé base de données GLITRAD des patients ayant reçu en première ligne de traitement une radio-chimiothérapie concomitante selon le protocole Stupp pour un gliome du tronc cérébral. Nous avons contacté les centres où ces patients ont été pris en charge, afin de récupérer les données de ces patients, mais aussi récupérer les données d'éventuels patients n'ayant pas été présentés en RCP nationale. **Quatorze centres** ont répondu à nos sollicitations dans le délai que l'on s'était fixé pour le recueil.

Critères d'inclusion : les patients âgés de 18 ans ou plus au moment du diagnostic, porteurs d'une lésion du tronc cérébral avec ou sans caractérisation histologique pour laquelle un traitement par radio-chimiothérapie concomitante selon le protocole Stupp a été validé en RCP locale ou nationale entre janvier 2013 et décembre 2023 et pris en charge en France métropolitaine.

Critères de non-inclusion : les patients ayant reçu un traitement selon le protocole Stupp pour lequel la description radiologique était trop incertaine, les patients dont la tumeur initiale était localisée en région supratentorielle avec infiltration secondaire du tronc cérébral et ceux ayant bénéficié d'un diagnostic histologique non compatible avec une tumeur gliale.

Critères d'exclusion : les patients dont la date de première IRM n'était pas disponible, ceux dont les modalités d'irradiation n'étaient pas documentées dans les dossiers, ceux dont l'irradiation n'a pas pu être réalisée faute d'une progression tumorale trop rapide, ceux dont le traitement a été démarré avant le 01/01/2013 et ceux chez qui il s'est terminé après le 31/12/2023, ainsi que les patients qui se sont opposés à l'utilisation de leurs données médicales.

Notre étude a obtenu un **avis favorable à la commission Terre d'éthique** du CHU de Saint Etienne du 11 avril 2024, et le comité juridique du CHU de Saint Etienne a été sollicité visant à garantir la protection de l'anonymat des patients.

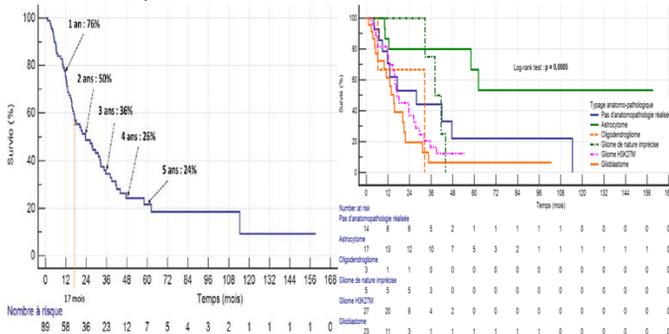
RESULTATS

109 patients ont été retrouvés comme pouvant répondre aux critères d'inclusion, mais après vérification des critères d'éligibilité, nous avons conservé **89 patients**. Cette population présentait un **sex-ratio homme/femme de 1,6**, un âge moyen au diagnostic de **45,6 ans**, et un indice de Karnofsky (IK) initial médian était de **80%**.

Dans 95% des cas la lésion tumorale était découverte à la suite de l'apparition de signes cliniques. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient une atteinte des paires crâniennes, un syndrome cérébelleux ou une atteinte des voies motrices.

85,4% des patients de notre étude ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. Ils l'agissaient d'une biopsie stéréotactique dans plus de la moitié des cas. Les résultats anatomo-pathologiques étaient disponibles pour 75 patients. Notre étude retrouvait **30,3% de gliome H3K27M**, **24% de glioblastome IDH wild type** et **19,1% d'astrocytome IDH muté**. Les derniers patients avaient des gliomes de nature indéterminée, des oligodendrogliomes, ou pas de détermination.

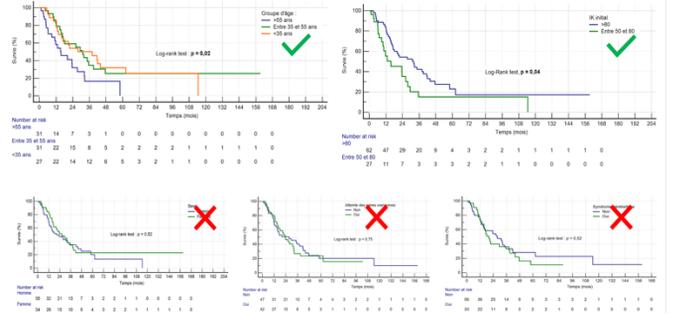
Tous les patients ont reçu une radio-chimiothérapie concomitante selon le protocole Stupp. 18% des patients avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante par temozolomide. Les patients ont reçu une dose moyenne de **54 Gy en 27 séances**. Tous les patients ont reçu durant leur irradiation une dose de 75 mg/m² de temozolomide quotidiennement. **78,7% des patients** ont reçu l'intégralité de la radio-chimiothérapie concomitante et 70 patients ont bénéficié d'un traitement adjuvant après cette radio-chimiothérapie concomitante par temozolomide seul ou temozolomide associé au bevacizumab. Les patients ont effectué en médiane **6 cures adjuvantes**.



La médiane survie sans progression (PFS) était de **11,5 mois**. La survie globale médiane (OS) dans notre étude était de **17 mois**. 75% des patients étaient encore en vie après un an, et **24% après 5 ans**.

Résultats anatomo-pathologiques : les patients atteints d'astrocytomes IDH mutés présentaient une médiane de survie significativement plus longue que les patients atteints de glioblastome. Ces patients présentaient moins de risque d'avoir une survie réduite que les patients atteints d'un gliome de nature indéterminée, d'un gliome H3K27M, d'un glioblastome ou n'ayant pas bénéficié d'un examen anatomo-pathologique. Notre étude n'a pas mis en évidence de différence de survie significative entre les courbes des patients atteints d'oligodendrogliomes, de glioblastomes, de gliomes H3K27M, de gliomes de nature indéterminée et de ceux n'ayant pas eu d'examen anatomo-pathologique.

Survies en sous-groupe : notre étude a mis en évidence que les patients âgés de 55 ans et plus avaient 2 fois plus de risque d'avoir une survie plus courte que les patients plus jeunes. Les patients avec un indice de Karnofsky entre 50 et 80 avaient 1,89 fois plus de risque d'avoir une survie plus courte que ceux avec un IK supérieur à 80. Les antécédents des patients, le mode de découverte de la maladie, la symptomatologie initiale, le volume sur l'IRM de référence, ainsi que le sexe du patient n'avaient pas d'influence sur le pronostic.



REMARQUES ET DISCUSSION

Notre étude représente l'une des plus vastes cohortes de gliomes du tronc cérébral chez l'adulte en France, avec un fort taux de biopsie.

Caractéristiques de la population : l'âge médian était de 44 ans ce qui est légèrement plus vieux que l'âge médian des autres études, mais nous n'avons inclus aucun patient mineur. Le sex-ratio, l'indice de Karnofsky initial, et la symptomatologie initiale des patients de notre étude sont comparables à ce qui est décrit dans la littérature.

Résultats anatomo-pathologiques : comparaison plus complexe du fait des changements dans les classifications histologiques de l'OMS sur la période d'inclusion des patients. Dans notre étude les astrocytomes représentaient 19% des patients ce qui en faisait un des plus bas taux retrouvés dans nos articles de comparaisons. Les gliomes H3K27M représentaient 30% de notre série, mais était difficilement comparable puisque nettement moins recherché dans les études comparatives. Le taux habituel de gliomes H3K27M dans une population adulte atteinte de gliomes du tronc cérébral varie entre 2 et 58% dans la littérature. Les glioblastomes représentaient environ 25% de notre population, une valeur comparable à celles retrouvées dans la littérature.

Survie médiane et sans progression : La PFS était de 11,5 mois dans notre étude, une valeur comparable à celles des études comparatives allant de 5,8 mois pour les tumeurs les plus agressives à 38,1 mois pour les tumeurs de bas grade avec une valeur médiane à 14,5 mois tout grade confondu. Pour la survie globale, celle-ci était retrouvée dans 15 des 16 études comparatives. Elle était de 17 mois dans notre étude, et allait de 7 à 85 mois dans les autres études tout grade de tumeur confondu, et de 13,8, 11,5 et 16 mois dans celle ne considérant que les tumeurs de haut grade. L'étude de Kerezoudis, qui est la plus vaste à l'heure actuelle et la plus proche de la nôtre en termes d'âge médian, de sex-ratio, d'indice de Karnofsky initial, et d'histologie retrouvait une survie globale de 14,2 mois pour les patients traités selon le protocole Stupp.

Facteurs pronostiques : notre étude n'est pas la seule à mettre en évidence que l'âge et l'indice de Karnofsky sont des facteurs pronostiques dans les gliomes du tronc cérébral et d'autres études mettent en évidence que les patients jeunes et ceux avec un indice de Karnofsky supérieur à 80 semblent avoir un meilleur pronostic que les patients plus âgés. Aucune étude n'a mis en évidence de différence significative de survie en fonction du sexe des patients. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de survie en fonction des antécédents des patients, du mode de découverte de la maladie ou de la symptomatologie initiale. Deux études rapportent de manière isolée la dysphagie et l'ataxie comme éléments de mauvais pronostics.

Survie selon anatomo-pathologie : nos observations se rapprochaient de celles retrouvées dans la littérature. En effet la médiane de survie des patients atteints d'astrocytome était meilleure que celle des patients atteints de glioblastome IDH wild type ou de gliomes H3K27M. Pour les glioblastomes IDH wild type, notre médiane de survie était à 11,1 mois, soit plus courte que tous les autres types tumoraux. Dans la littérature les valeurs sont comparables à celle-ci tout comme dans l'étude originale de Roger Stupp de 2005 où la médiane de survie était de 14,6 mois chez des patients ayant des tumeurs supra-tentorielles avec une résection chirurgicale optimale.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En conclusion, notre étude représente la **plus grande cohorte d'adultes** atteints de gliomes du tronc cérébral en France, avec des **caractéristiques comparables** à celles des grandes études réalisées sur ce sujet. Elle se distingue des autres cohortes en ne portant que sur des patients ayant reçu une radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante en première ligne de traitement.

Nos analyses de survie globale montrent des **médianes de survie comparables** à celles rapportées dans la littérature malgré ce biais initial de sélection. Les analyses en sous-groupe identifient l'**âge**, l'**IK initial** et la **nature histologique de la tumeur** comme des paramètres pouvant influencer la survie. Ce sont des indicateurs pronostiques déjà observés dans d'autres études.

Au vu de la comparabilité des résultats obtenus par rapport aux autres études s'intéressant à tout type de prise en charge et tout type de tumeur, le **protocole Stupp semble être une option thérapeutique fiable** pour les gliomes du tronc et surtout accessible à large échelle. Notre travail reste néanmoins largement perfectible du fait des modifications de classification histologique survenues sur notre période d'inclusion, de l'absence de groupes comparatifs pour chaque diagnostic histologique ou encore l'absence de relecture radiologique ou anatomo-pathologique centralisée.

REFERENCES

- Hu, J, Western S, Kesari S. Brainstem Glioma in Adults. *Front Oncol.* 2018;6:180.
- Kesari S, Kim RS, Markov V, Drappatz J, Wen PY, Pruitt AA. Prognostic factors in adult brainstem gliomas: a multicenter, retrospective analysis of 101 cases. *J Neurooncol.* juin 2008;89(2):175-83.
- Reyes-Botero G, Mokhtari K, Martin-Duverneuil N, Delattre JY, Laigle-Donadey F. Adult brainstem gliomas. *OncoTarget.* 2012;1(7):388-97.
- Babu R, Kratz PG, Agarwal V, McLendon RE, Thomas S, Friedman AH, et al. Malignant brainstem gliomas in adults: clinicopathological characteristics and prognostic factors. *J Neurooncol.* août 2014;119(1):177-85.
- Salmaggi A, Fariello L, Milanesi I, Lamperti E, Silvani A, Bizzzi A, et al. Natural history and management of brainstem gliomas in adults. A retrospective Italian study. *J Neurol.* fév 2002;255(2):171-7.
- 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.* 10 mars 2005;352(10):987-96.
- Güllermo JS, Monjour A, Tallandier L, Davaux B, Varlet P, Haie-Meder C, et al. Brainstem gliomas in adults : prognostic factors and classification. *Brain.* Déc 2001;124(Pt12):2528-39.
- Kerezoudis P, Goyal A, Lu VM, Alvi MA, Bydon M, Kizilbash SH, et al. The role of radiation and chemotherapy in adult patients with high-grade brainstem gliomas: results from the National Cancer Database. *J Neurooncol.* janv 2021;146(2):303-10.
- Delattre JM, Reyns N, Touzet G, Dubois F, Gusmão S, Pereira JLB, et al. Diffuse brainstem glioma: prognostic factors. *J Neurosurg.* nov 2012;117(5):810-4.
- Tasic G, Repac N, Nikolic I, Bogosavljevic V, Sopenovic V, Jancijevic A, et al. Adult Brainstem Gliomas : Retrospective Analysis of 51 Patients. *Turk Neurosurg.* 2017;27(4):558-62.
- Day M, Lin Y, Melkonian S, Lam S. Prognostic factors and survival in primary adult high grade brain stem astrocytoma: a population based study from 1973-2008. *J Clin Neurosci.* août 2014;12(8):1298-303.
- Wang Y, Pan C, Wei M, Zuo P, Liu X, Guo G, et al. Adult diffuse intrinsic pontine glioma: clinical, radiological, pathological, molecular features, and treatment of 96 patients. *J Neurosurg.* 1 déc 2022;137(6):1628-38.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord mes remerciements aux patients sans lesquels je n'aurais pas pu effectuer ce travail. Mes remerciements au Docteur Carole RAMIREZ pour avoir encadré cet important travail de thèse et pour ses nombreuses lectures. Mes remerciements au Docteur LAIGLE DONADEY pour ce sujet de travail palpant. Mes remerciements aux Professeurs CAMDESSANCHE, CHINOT, et DUCRAY pour avoir jugé ce travail de thèse et leur bienveillance tout au long de ce projet. Un grand remerciement à l'ensemble des intervenants des RCP GLITRAD m'ayant permis de réaliser ce travail, et m'ayant tous chaleureusement accueilli à travers la France dans ce travail de recueil de données.