

Options thérapeutiques pour les gliomes malins de degré III et IV OMS

S. Hofer^{a, b}, A. Merlo^b

En plus du contrôle local de la tumeur (chirurgie et radiothérapie), le principal défi est l'action sur les éléments tumoraux infiltratifs (fig. 1a, 1b). Un traitement idéal est prédictif de la réponse tumorale et non toxique pour le cerveau sain. Une première étape dans ce sens est la valeur prédictive d'un déficit génétique spécifique dans les oligodendrogliomes, qui permet de prévoir de manière assez précise la réponse à la chimiothérapie. Cairncross a montré en 1998 [1] que l'absence de l'allèle sur les chromosomes 1p et 19q dans les tumeurs oligodendrogliales implique de manière significative une chimiosensibilité et une plus longue survie sans récurrence. Esteller et al. [2] pensent quant à eux que la réponse des gliomes malins aux agents alkylants dépend du status de méthylation du gène de réparation de l'ADN MGMT (O⁶-méthylguanine-ADN-méthyltransférase). Ces deux études sont à prendre comme les premiers pas vers un traitement antitumoral plus rationnel. Le profil génétique de ces tumeurs déterminera probablement le choix des traitements spécifiques à l'avenir.

Facteurs pronostiques

L'un des travaux les plus importants sur les facteurs pronostiques a été publié en 1993 [3, 4], et il est actuellement généralement accepté pour la stratification en sous-groupes. Les facteurs pronostiques de survie ont été évalués chez plus de 1500 patients (gliomes III et IV OMS). Il s'est avéré qu'une tumeur après 50 ans est grevée d'un pronostic nettement moins bon qu'à un plus jeune âge. L'index de Karnofsky est la variable pronostique la plus importante pour les plus de 50 ans (index de Karnofsky: 100% = bon état général sans limitations, chutant jusqu'à 0% avec déficits progressifs et finalement le décès). Pour les plus jeunes patients, c'est l'histologie qui a été déterminante (astrocytome anaplasique contre glioblastome polymorphe). La survie moyenne a été de 4,7 à 58,6 mois indépendamment du traitement, ce qui témoigne à l'évidence de l'hétérogénéité biologique des gliomes malins (OMS III et IV). Mais ces facteurs pronostiques ne permettent nullement de prédire l'efficacité d'un traitement.

Chirurgie

Suite au diagnostic de probabilité neuroradiologique, la confirmation du diagnostic histologique se fait par prélèvement d'un échantillon de tissu, soit par biopsie stéréotaxique soit par craniotomie avec résection tumorale. Nul ne peut affirmer que la réduction tumorale chirurgicale offre un avantage en matière de survie. Bien qu'il n'y ait aucune donnée prospective randomisée, il semble que le volume de la résection soit en corrélation avec le pronostic. Les différentes localisations tumorales et sélections des patients sont probablement responsables des résultats contradictoires des études. Les gliomes malins sont le plus volontiers situés dans les lobes frontaux ou temporaux, et s'ils sont dans l'hémisphère non dominant, ils sont relativement bien abordables par la chirurgie. Les gliomes à croissance lente situés dans des aires fonctionnellement muettes peuvent atteindre un volume considérable avant d'être symptomatiques. Plus la configuration de la tumeur est irrégulière, plus la résection large est difficile, même avec la MRT à ciel ouvert comme contrôle peropératoire de la résection. Les gliomes en papillon (avec infiltration du corps calleux et de l'hémisphère controlatéral) sont chirurgicalement d'un abord très difficile, tout comme les gliomes du tronc cérébral et des ganglions du tronc, sans oublier les gliomes multifocaux. Il est difficile de distinguer le tissu tumoral du tissu cérébral sain, car la zone d'infiltration œdémateuse est très difficile à séparer de la zone de croissance tumorale plus fortement vascularisée. La proximité d'aires cérébrales à grand intérêt fonctionnel ne permet généralement pas de pratiquer de résection tumorale étendue, sauf s'il est possible de contrôler l'intervention en anesthésie locale sous neuromonitoring continu, chez un patient coopérant (craniotomie d'éveil). Dans aucun cas le traitement chirurgical ne peut être curatif pour un gliome malin, en raison de l'infiltration tumorale invisible, que ce soit au microscope, à la MRT ou à la PET. Les récurrences surviennent dans plus de 90% des cas à l'intérieur d'un cercle de 2 cm hors des bords de résection (fig. 1a, 1b). La réponse à la question de la réopération d'une récurrence tumorale ne

^a Onkologie,
Claraspital Basel

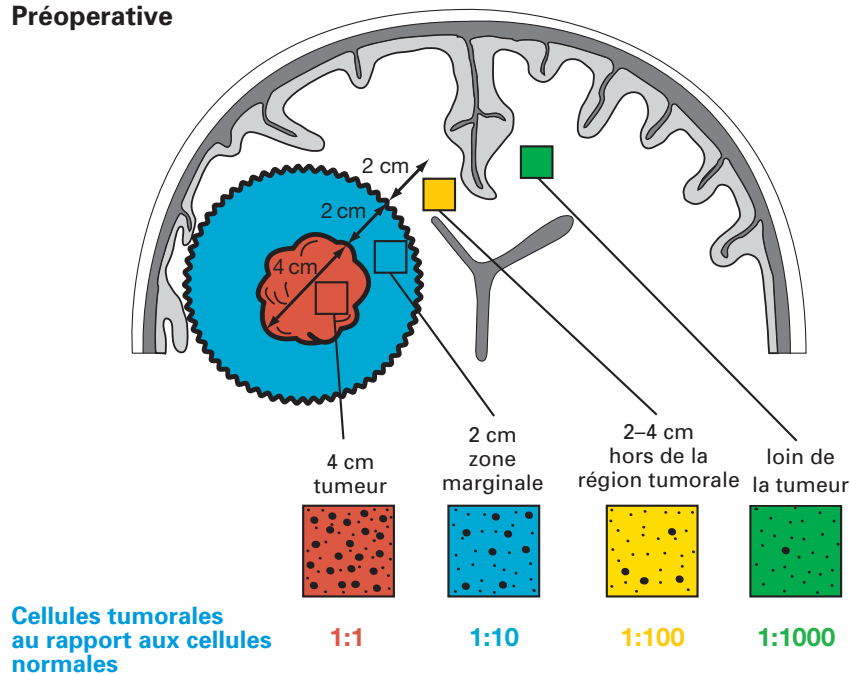
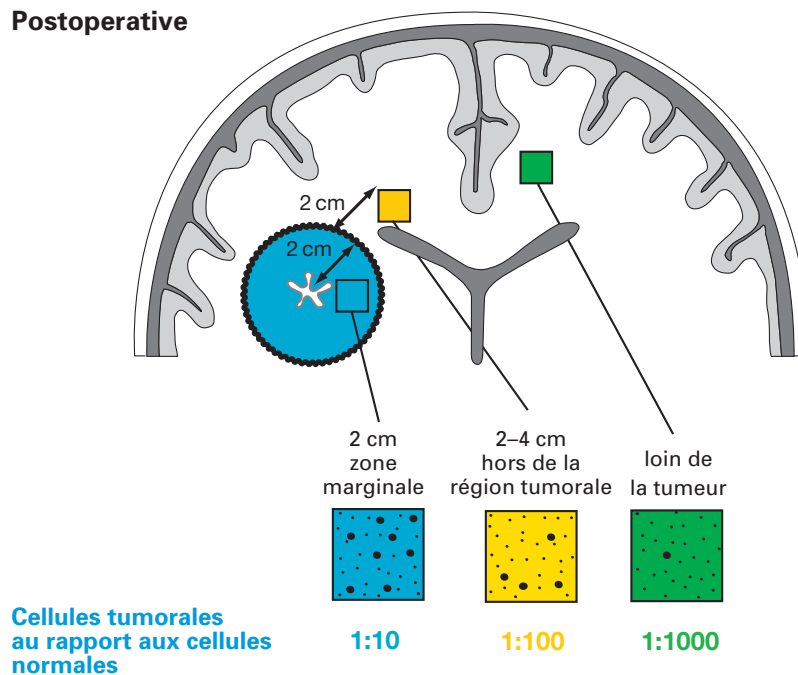
^b Neurochirurgie,
Universitätsklinik Basel

Correspondance:
Dr S. Hofer
St. Claraspital
Kleinriedenstrasse 30
CH-4016 Basel

silviahofer@hotmail.com

Figure 1a.

Image pré- et postopératoire de cellules tumorales de gliomes restant *in situ*. Une importante densité cellulaire reste en postopératoire (fig. 1b) et dans la zone marginale infiltrée (en bleu), qui diminue en fonction de la résection de la tumeur primitive (en jaune). Mais des cellules tumorales ont été découvertes jusque de l'autre côté (en vert) sur les coupes anatomiques [d'après P. Burger et al.].

Préopératoire**Figure 1b.****Postopératoire**

peut être qu'individuelle. Pour les tumeurs à progression lente, la réduction tumorale peut encore améliorer la qualité de vie, mais dans les tumeurs à croissance explosive le gain en durée de vie d'une nouvelle résection n'est que très faible. Il faut en général s'attendre à une mortalité opératoire inférieure à 2% et à une morbidité postopératoire à long terme pouvant aller jusqu'à 5%.

Radiothérapie

La radiothérapie est à l'heure actuelle le traitement palliatif le plus efficace des gliomes malins. Lors de son introduction en 1940, c'est le cerveau entier qui était irradié par environ 30 Gy. Les résultats n'étaient alors pas plus efficaces que prolongés. Les marges thérapeutiques ont tôt été reconnues comme très étroites, c.-à-d. que les doses antitumorales étaient rapidement toxiques. Dans les années

qui ont suivi, la limite de tolérance pour le tissu cérébral normal a été fixée à une valeur empirique de 60 Gy. En 1978 a été décrite une prolongation significative de la survie après une radiothérapie postopératoire de gliomes malins [5]. La survie moyenne a passé de 14 à 42 semaines. Ce sont surtout les jeunes patients (<45 ans) qui ont profité de l'irradiation externe. 55–60 Gy ont donné des résultats meilleurs que <55 Gy [6]. A doses supérieures, surtout des doses uniques très élevées, il y a eu davantage de lésions actiniques. Les connaissances de base des anciennes études randomisées sont valables actuellement encore, mais la qualité de la radiothérapie et du volume irradié ont changé. Aujourd'hui la région de la tumeur primitive et ses marges infiltratives sont irradiées. Pour vaincre la radiorésistance inhérente aux gliomes, plusieurs radiosensibilisateurs ont été testés. Dont notamment les pyrimidines halogénées (BUdR, IUdR). Les données sur leur effet sont toujours controversées. L'irradiation interstitielle par nucléides radioactifs (ou brachythérapie, p.ex. par «seeds») ou l'irradiation stéréotaxique à hautes doses sont limitées en clinique par la taille de la tumeur et le risque de nécroses symptomatiques, et les éléments tumoraux infiltratifs ne peuvent être touchés.

Radiothérapie des récives

Il n'est généralement plus possible d'effectuer une nouvelle radiothérapie externe conventionnelle après une première. Mais une radiothérapie stéréotaxique focalisée peut être envisagée dans des cas bien choisis, qui permettra de prolonger encore la survie avec une bonne qualité de vie [7].

Techniques

Brachythérapie et radiothérapie stéréotaxique

Elles permettent d'augmenter localement la dose d'irradiation (boost). Par brachythérapie, nous entendons le placement par stéréotaxie d'un radio-isotope sous forme de «seeds» (généralement iode¹²⁵) ou liquide, lié à un vecteur et injecté directement dans le volume à traiter par cathéter (brachythérapie radio-immune ou radiopeptidique) [8]. Les cellules tumorales reçoivent ainsi l'irradiation maximale, et le tissu environnant est mieux protégé avec la diminution physique de la dose. La radiothérapie stéréotaxique (radiosurgery) se fait au «gamma-knife» ou par un accélérateur linéaire spécialement conçu pour cela. Le but de la radiothérapie stéréotaxique non invasive est d'administrer

une dose élevée de rayons dans la tumeur, assisté par ordinateur. L'indication clinique se concentre sur les tumeurs sphériques de petit volume (3–4 cm). Le risque de nécrose actinique est plus élevé avec ces deux techniques, surtout chez les patients survivant plus de 6 mois, si les tumeurs sont de plus grand volume et à des doses >40 Gy. La nécessité d'une réintervention pour nécrose symptomatique est aujourd'hui de quelque 10%. Une radiothérapie hypofractionnée (doses unitaires supérieures) peut être envisagée à titre palliatif chez les patients plus âgés et ceux dont le pronostic est réservé.

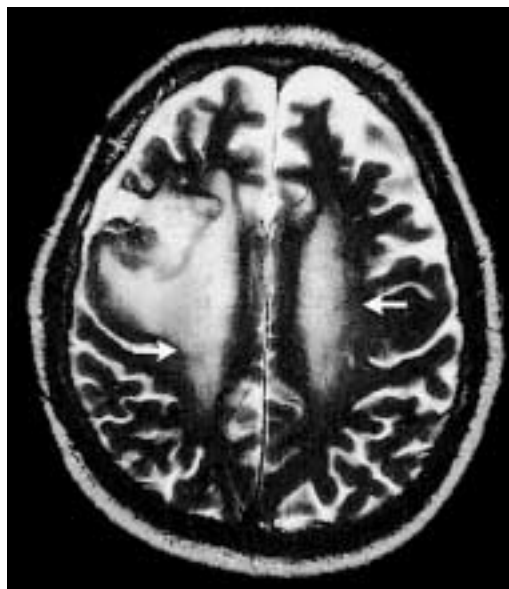
Réactions actiniques

La leucoencéphalopathie est une lésion structurelle de la substance blanche, de la myéline surtout. Plusieurs toxines en sont responsables. L'irradiation et plusieurs chimiothérapies (méthotrexate, BCNU) sont à mentionner à cet égard (fig. 2) [9].

Une **réaction actinique précoce** se produit au cours de la radiothérapie déjà (et dans les 4–6 semaines qui suivent). Elle se limite en général à une augmentation de l'œdème pérítumoral, et se manifeste par des céphalées, nausées et vomissements, rarement par des crises convulsives. Une augmentation de la dose du stéroïde est la plupart du temps rapidement efficace. A la MRT nous voyons un œdème en tache dans la substance blanche. Quelques semaines à mois après la fin de la radiothérapie peuvent se manifester nausée, vomissement, léthargie et déficits neurologiques, attribuables à une **encéphalopathie subaiguë** la plupart du temps transitoire. Pathomorphologiquement il y a un œdème marqué avec démyélinisation. Ces symptômes répondent aux stéroïdes (généralement pendant des mois). Le diagnostic différentiel est celui d'une récive tumorale.

Les **conséquences tardives** irréversibles, après un temps de latence de 6 mois à des années, sont les nécroses circonscrites, très difficiles à différencier d'une récive, cliniquement et à la radiologie conventionnelle. La PET peut alors être utile. Pathomorphologiquement, il y a une déperdition de myéline et d'axones sur thrombose et nécrose vasculaire. L'hypofractionnement, c.-à-d. l'importance de la dose unitaire, la dose totale et une irradiation du cerveau tout entier augmentent le risque de nécrose. Les patients survivant plus d'une année (gliomes à faible degré de malignité) et les plus âgés (>65 ans) en sont plus volontiers atteints. Des troubles neuropsychologiques peuvent se voir chez un tiers des patients survivant

Figure 2. Image d'une leucoencéphalopathie à la MRT en T₂ chez un patient ayant un glioblastome polymorphe frontal droit après radio- et chimiothérapie (nitrosurée) [Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Toxic Leukoencephalopathy. NEJM 2001;345: 425-32, fig. 1].



assez longtemps après irradiation. Cliniquement, il s'agit surtout de déficits mnésiques et cognitifs, et à l'extrême d'une démence progressive. Le langage n'est touché que tardivement, et l'importance des dégâts est souvent longtemps masquée. Il peut y avoir des troubles moteurs, avec problèmes à la marche et de coordination. Il y a rarement aussi des tests neuropsychologiques pathologiques sans corrélation radiologique.

Chimiothérapie

Préambule

L'intérêt d'une chimiothérapie dans le cadre du traitement standard des gliomes malins (à l'exception des tumeurs oligodendrogiales) est controversé.

La majorité des gliomes malins est peu sensible à une chimiothérapie, et ceci pour plusieurs raisons: un premier obstacle à un traitement systémique est la **barrière hémato-encéphalique** (BHE). Bien qu'elle ne soit plus parfaitement intacte à proximité de la masse tumorale, elle intervient surtout dans la zone marginale infiltrative. Elle limite sérieusement le choix des agents chimiothérapeutiques. Les modulateurs de la BHE, comme l'analogue de la bradykinine vasoactif RMP-7, peuvent temporairement la perméabiliser, et laisser passer les substances hydrophiles telles que le carboplatine. Les corticostéroïdes diminuent eux aussi la perméabilité de la BHE et limitent donc l'efficacité des agents chimiothérapeutiques. Un agent chimiothérapeutique «idéal» doit avoir le profil suivant: petit, lipophile, non ionisé et peu lié aux protéines plasmatiques. L'avantage est de plus qu'il n'a pas d'interaction avec le cyto-

chrome hépatique P450, ce qui est bien par contre le cas de certains antiépileptiques et des stéroïdes.

Un autre obstacle au traitement systémique est la **résistance** des cellules tumorales elles-mêmes. Elle résulte de plusieurs mécanismes indépendants, en partie encore mal compris. L'enzyme de réparation de l'ADN, l'alkyltransférase et la protéine de réparation DNA-mismatch jouent un rôle. Après administration de nitrosurées ou d'agents alkylants, l'ADN défectueux peut être réparé par l'alkyltransférase. Des concentrations élevées de cet enzyme dans les cellules tumorales provoquent donc une chimiorésistance. La plupart des problèmes génétiques dans les gliomes contribuent également à la résistance, tout comme les facteurs inhibant l'apoptose ou «survival» (p.ex. Bcl-2, EGFR, PTEN, p53).

En plus de la question de fond de l'intérêt d'une chimiothérapie dans les gliomes malins, le **moment** idéal et le **schéma de traitement** sont également controversés. Nous ne connaissons pour l'heure des marqueurs prédictifs d'une réponse au traitement que pour les oligodendrogliomes de degré II et III. Pour les oligodendrogliomes purement anaplasiques, qui présentent une anomalie chromosomique sur 1p et 19q, jusque 70% répondent à une chimiothérapie (et même 38% avec une rémission complète). La durée de la réponse est en corrélation avec l'importance de la rémission tumorale atteinte: les patients en rémission complète ont vécu 3 ans et plus jusqu'à une nouvelle progression de leur tumeur [1, 10].

Il n'y a aucun argument voulant qu'il faille proposer d'emblée à tous les patients une chimiothérapie suite à la radiothérapie. Avec la plus importante étude prospective randomisée effectuée jusqu'ici, qui a porté sur plus de 600 patients, il est justifié de ne faire qu'une radiothérapie, surtout sur les tumeurs de degré IV [11]. Une méta-analyse ayant porté sur plus de 3000 patients de 12 études randomisées a montré un bénéfice minime de la chimiothérapie d'emblée, soit une survie améliorée de 6% après une année [12]. Une réanalyse d'études plus anciennes montre en outre qu'une chimiothérapie combinée (PCV) n'est pas meilleure qu'une monothérapie (BCNU) sur les gliomes malins [13].

Cytostatiques utilisés dans les gliomes malins (sélection)

Nitrosurées: les nitrosurées agissent comme des alkylants à différents loci de l'ADN (surtout guanine, adénine, cytosine), ce qui donne des cross-links et des ruptures d'hélices simple ou double. Les mieux étudiés sont le BCNU lipophile intraveineux et le CCNU oral. Aucune sub-

stance ne s'est avérée supérieure au BCNU à l'heure actuelle. Les nitrosurées sont bien tolérées, mais ont des toxicités cumulées (myélosuppression, fibrose pulmonaire, leucoencéphalopathie).

Témazolomide: Temodal® est un nouvel agent alkylant oral ayant un profil d'effets indésirables favorable. Il passe bien la barrière hémato-encéphalique. Aucune myélotoxicité cumulée n'a été constatée jusqu'à maintenant, et le métabolisme n'est pas modifié lors d'une co-médication avec des substances ayant une influence sur le cytochrome P450. Des études de phase II dans les récurrences d'astrocytomes et d'oligodendrogliomes anaplasiques, de même que sur les glioblastomes ont été publiées [15, 16]. Pour les tumeurs anaplasiques, les rémissions ont été de 35% et la survie moyenne chez les gliomes de degré III et IV de 13 mois. Pour le GBM, les rémissions ont été de 5,4% (plus une stabilisation tumorale de 40%) et la survie moyenne de 7,3 mois. La qualité de vie sous ce traitement a été bonne. D'autres études contrôlées vérifieront le rôle de cette substance avant, pendant et après radiothérapie, de même qu'en association à d'autres chimiothérapies. La durée optimale du traitement de Temodal doit encore être précisée (fig. 3).

PCV: au milieu des années '80 déjà, l'association procarbazine, CCNU et vincristine a été utilisée dans les gliomes malins. Pour la vincristine, qui ne traverse pratiquement pas la

BHE, nous ne savons que très peu de choses sur son effet sur le SNC. La procarbazine, un alkylant, traverse la BHE, mais elle est neurotoxique (troubles cognitifs). La PCV est généralement bien tolérée, ses principaux effets indésirables étant des infections sur myélosuppression cumulative. La PCV et le BCNU sont recommandés comme traitement de référence pour de nouvelles substances [13].

Options expérimentales

Chimiothérapie intra-artérielle et à hautes doses

Ces deux options thérapeutiques ont été étudiées ces dernières années, mais elles n'ont démontré aucun avantage notable sur les gliomes malins et leur toxicité a été considérable.

Antiangiogénèse

Les gliomes malins (IV OMS) sont richement vascularisés, ce qui justifie l'étude clinique des inhibiteurs de l'angiogénèse. La non-dépendance d'un tel traitement par rapport à la BHE serait un avantage. Mais les données actuelles sont encore insuffisantes.

Thérapie génique

Le GBM, tumeur rapidement proliférative dans le compartiment neuronal mitotiquement inactif, offre en principe une bonne condition

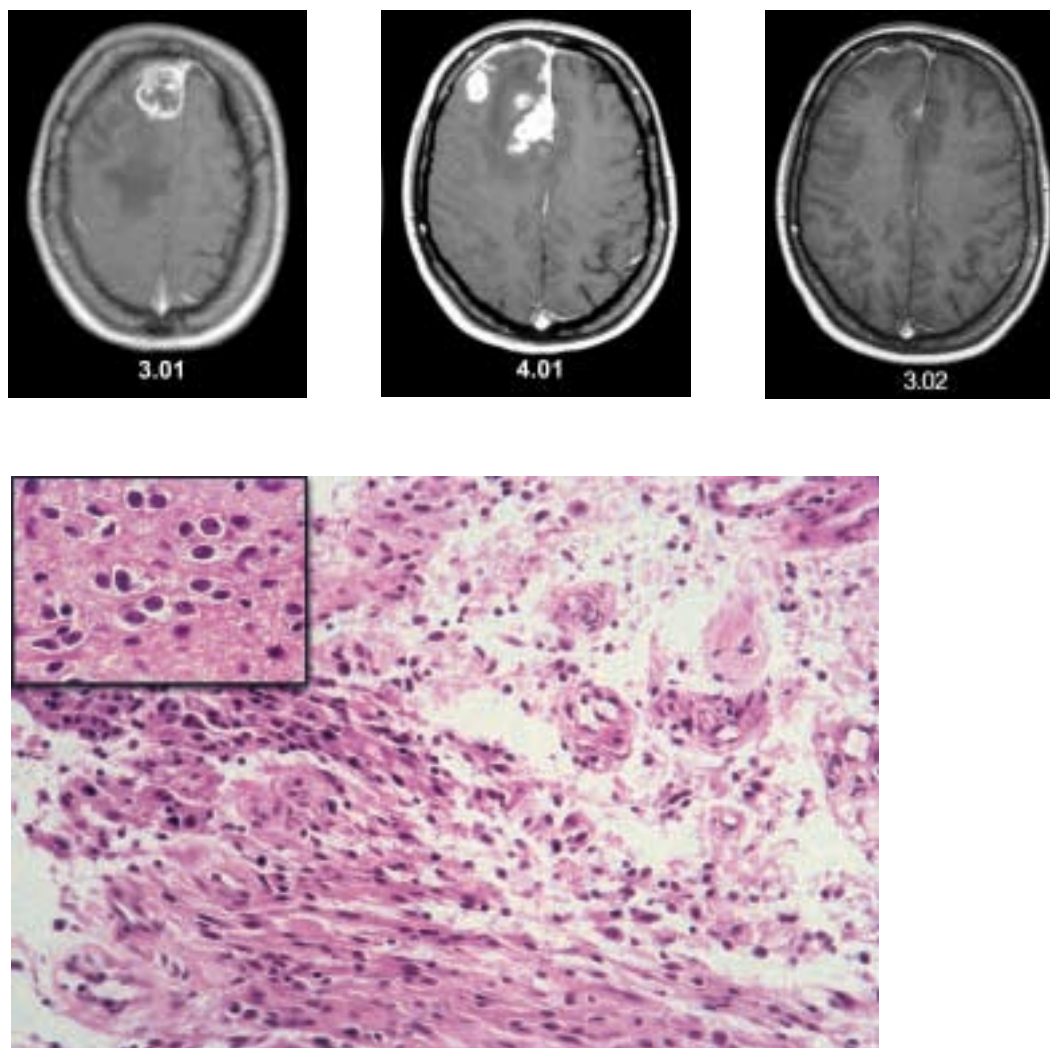
Moments d'une chimiothérapie dans les gliomes malins de degré III et IV



- 1. néoadjuvante** (avant radiothérapie): avantages possibles: moins de cellules résistantes, barrière hémato-encéphalique plus perméable, tumeurs oligodendrogliales en profitent éventuellement, radiothérapie repoussée et donc sa toxicité à long terme. Jusqu'ici aucune étude randomisée, différenciation entre effet de la chimio- et de la radiothérapie impossible.
- 2. concomitante** (chimio- et radiothérapie en même temps): avantage possible: effet radiosensibilisateur de la chimiothérapie. Inconvénient possible: toxicité. N'est actuellement étudiée que dans des études randomisées.
- 3. d'emblée ou «adjuvante»** (suite à la radiothérapie): avantage: petit pourcentage de patients survivant plus de 18 mois [12, 14]. Les tumeurs oligodendrogliales chimiosensibles en profitent probablement (encore aucun résultat d'étude).
- 4. en cas de progression ou de récurrence tumorale: avantage:** effet du traitement mesurable, meilleure survie que les témoins historiques, surtout pour les oligodendrogliomes chimiosensibles.
- 5. traitement de seconde ligne** (après récurrence, après une première chimiothérapie): plusieurs études de phase II dans les oligodendrogliomes anaplasiques et les tumeurs astrocytaires ont montré une efficacité.

Figure 3.

MRT préopératoire d'un glioblastome polymorphe frontal droit. Un mois après résection subtotale d'une récurrence étendue, multifocale. Six semaines après le début de la chimiothérapie régression de l'image. Trois, six et douze mois plus tard, rémission complète de ce glioblastome polymorphe. Histologiquement, quelques cellules d'origine oligodendrogiales (<5%) sont visibles sur les bords du glioblastome polymorphe, ce qui peut expliquer la chimiosensibilité de cette tumeur à haut degré de malignité.



pour un traitement par virus manipulés génétiquement. La cible de ce traitement est uniquement les populations tumorales en progression, et le tissu normal est épargné. L'une des premières études sur la thérapie génique chez l'homme est l'injection intratumorale de cellules produisant des vecteurs. Des cellules tumorales humaines sont infectées par un vecteur rétroviral, exprimant le gène de la thymidine-kinase de l'Herpes simplex (gène HSV-tk). Les cellules productrices de vecteurs sont des fibroblastes murins. Le vecteur rétroviral n'est capté *in vivo* que par des cellules en division (= tumorales). Après perfusion intraveineuse de ganciclovir, il se forme sous l'effet de l'HSV-tk un triphosphate toxique provoquant la mort de la cellule [17]. La transduction *in vivo* n'a été que très faible (<1%) dans une étude multicentrique internationale, donc sans résultat thérapeutique. D'autres vecteurs (p.ex. lentivirus ou cellules progénitrices neuronales) et plusieurs gènes thérapeutiques (p.ex. suppresseurs tumoraux) font l'objet de recherches.

Chimiothérapie intralésionnelle

Le concept du dépôt intratumoral ou intralésionnel de polymères enrobés de chimiothérapie est captivant. Les polymères dégradables diffusant des médicaments chimiothérapeutiques par diffusion sont implantés lors de la première intervention neurochirurgicale, ou de la suivante pour récurrence. Les substances thérapeutiques n'ont pratiquement aucune toxicité systémique. Le problème de ce mode d'administration est que la profondeur de diffusion ou le rayon d'action de ces médicaments est encore trop restreint, et qu'une grande partie se perd en direction inverse dans la circulation systémique après avoir traversé la BHE lésée. Mais cette méthode est admise par la FDA aux U.S.A. après un travail publié en 1995 (Gliadel®) [18].

Targeting tumoral biologique

Ces essais visent à prolonger la durée de la présence de l'agent thérapeutique dans la cellule tumorale. Ce qui devrait résulter en un effet cytotoxique de longue durée, en contournant

Quintessence

- En présence d'une lésion suspecte d'être tumorale à la neuroradiologie, il faut à tout prix faire un examen du tissu, par biopsie stéréotactique (surtout dans les aires fonctionnellement critiques) et/ou par résection tumorale à ciel ouvert.
- Si la tumeur est très proche de centres cérébraux importants, la neurochirurgie peut se faire en anesthésie locale avec neuromonitoring continu d'un patient éveillé et coopérant (craniotomie d'éveil).
- Le standard est l'irradiation postopératoire précoce (tumeur, œdème et marge de 2–3 cm) par 1,8–2 Gy jusqu'à une dose totale de 60 Gy pendant 6 semaines sous protection par stéroïdes.
- De très petites récidives (3–4 cm) sont une indication à l'irradiation stéréotactique.
- Il n'y a aucune chimiothérapie standard pour les gliomes malins. Exception: dans les tumeurs oligodendrogiales anaplasiques, chimiosensibles dans un bon pourcentage, une chimiothérapie doit être administrée comme modalité standard.
- En dehors des études, il est possible de proposer aux patients ayant un gliome malin et de bons facteurs pronostiques, et sur une base individuelle, l'une des chimiothérapies bien tolérées.
- Il faut encourager la participation aux études en cours, pour répondre petit à petit aux nombreuses questions ouvertes (informations actuelles auprès des auteurs).
- Les mesures de soutien ont une importance particulière chez les patients ayant un gliome et peuvent considérablement améliorer leur qualité de vie.

les mécanismes de résistance connus et ménageant le tissu sain. Les biomolécules produites dans cette intention ont une affinité de liaison pour les antigènes tumoraux ou matriciels. Les récepteurs des hormones peptidiques sont une cible tout indiquée à la surface des cellules tumorales. Ils sont dirigés, liés et internalisés par un ligand marqué radioactivement, ce qui provoque la mort de la cellule [8].

Références

- 1 Cairncross J, Ueki K, Zlatescu M, Lisle D, Finkelstein D, Hammond R, et al. Specific Genetic Predictors of Chemotherapeutic Response and Survival in Patients with Anaplastic Oligodendroglioma. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1473–9.
- 2 Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman S, Hidalgo O, Vanaclocha V, et al. Inactivation of the DNA repair Gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343:1350–4.
- 3 Curran W, Scott C, Horton J, Nelson J, Weinstein A, Fischbach A, et al. Recursive Partitioning Analysis of Prognostic Factors in Three Radiation Therapy Oncology Group Malignant Glioma Trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:704–10.
- 4 Scott C, Scarantino C, Urtasun R, Movsas B, Jones C, Simpson J, et al. Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: A report using RTOG 90–06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:51–5.
- 5 Walker M, Alexander E, Hunt W, MacCarty C, Mahaley M, Mealey J, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg* 1978;49: 333–43.
- 6 Walker M, Strike T, Sheline G. An analysis of dose-effect relationship of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1725–31.
- 7 Shepherd S, Laing R, Cosgrove V, Warrington A, Hines F, Ashley S, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:393–8.
- 8 Merlo A, Hausmann O, Wasner M, Steiner Ph, Otte A, Jermann E, et al. Locoregional regulatory peptide receptor targeting with the diffusible somatostatin analogue ⁹⁰Y-labeled DOTA⁰-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (DOTA TOC): a pilot study in human gliomas. *Clin Cancer Res* 1999;5:1025–33.
- 9 Filley C, Kleinschmidt-DeMasters B. Toxic leukoencephalopathy, current concepts. *N Engl J Med* 2001; 345:425–32.
- 10 Cairncross J, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, et al. Chemotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 1994; 12:2013–21, update: Cairncross J. Response and Control: lessons from oligodendroglioma. *Lett. J Clin Oncol* 1995;13:2475.
- 11 Medical Research Council Brain Tumour Working Party. Randomized Trial of Procarbazine, Lomustine and Vincristine in the adjuvant treatment of high grade astrocytoma: a medical research council trial. *J Clin Oncol* 2001;19:509–18.
- 12 Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359:1011–8.
- 13 Prados M, Scott C, Curran W, Nelson D, Leibel S, Kramer S. Procarbazine, Lomustine, and Vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: A retrospective review of Radiation Therapy Oncology Group protocols comparing survival with Carmustine or PCV

- adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3389-95.
- 14 DeAngelis L, Burger P, Green S, Cairncross J. Malignant Glioma: Who Benefits from adjuvant Chemotherapy? *Ann Neurol* 1998;44:691-5.
- 15 Yung W, Prados M, Yaya-Tur R, Rosenfeld S, Brada M, Friedman HS, et al. Multicenter Phase II trial of Temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999;17:2762-71.
- 16 Yung W, Albright R, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados M, et al. A Phase II study of Temozolomide vs Procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83:588-93.
- 17 Culver K, Ram Z, Wallbridge S, Ishii H, Oldfield E, Blaese M. In vivo gene transfer with retroviral vector-producer cells for treatment of experimental brain tumors. *Science* 1992; Vol 256:1550-2.
- 18 Brem H, Piantadosi S, Burger P, Walker M, Selker R, Vick N, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet* 1995;345:1008-12.