

## MGMT et sensibilité au temozolomide

**Emeline Tabouret MD PhD**

*MCU-PH service de neuro-oncologie, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille*

Le glioblastome est la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente et la plus agressive. A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif et la médiane de survie globale des patients varie de 12 à 16 mois<sup>1</sup>. Le tableau clinique correspond principalement à des symptômes neurologiques tandis que l'examen radiologique de référence est l'IRM cérébrale mettant typiquement en évidence une lésion nécrotique prenant le contraste de façon hétérogène. D'un point de vue histologique, les gliomes de l'adulte regroupent trois entités : les oligodendrogliomes, définis d'un point de vue moléculaire par la présence d'une codélétion 1p19q et d'une mutation des gènes *IDH1/2*, les astrocytomes avec mutations d'*IDH1/2* et les astrocytomes sans mutation d'*IDH* (*IDHwt*) qui sont les plus fréquents et incluent les glioblastomes *IDHwt*<sup>2</sup>.

Le traitement de première ligne des patients porteurs d'un glioblastome correspond à une résection chirurgicale lorsqu'elle est faisable, suivie d'une association de radiothérapie et de temozolomide concomitant et adjuvant<sup>1</sup>. Le temozolomide est un agent alkylant dont l'un des principaux mécanismes d'échappement implique l'enzyme MGMT (O<sup>6</sup> methylguanine-DNA methyl-transferase). Cette enzyme permet d'éliminer les radicaux alkyles formés par la chimiothérapie et donc de restaurer les capacités de prolifération de la cellule tumorale. La transcription de cette enzyme est sous la dépendance de son promoteur qui peut subir des modifications épigénétiques comme une méthylation. En cas de méthylation de son promoteur, la transcription de MGMT est inhibée et l'enzyme n'est plus exprimée, restaurant la pleine sensibilité de la tumeur aux agents alkylants<sup>3</sup>.

Une étude rétrospective du statut de méthylation du promoteur du gène *MGMT* a été réalisée dans le cadre de l'essai de phase 3 publié par Stupp *et al.*<sup>1</sup> Cet essai évaluait le bénéfice de l'ajout du temozolomide à la radiothérapie pour des patients de moins de 70 ans porteurs d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué. Cette étude a confirmé l'existence d'un bénéfice net de l'association du temozolomide à la radiothérapie pour les patients avec promoteur méthylé<sup>4</sup>. En l'absence de méthylation, le bénéfice du temozolomide était plus limité. Des résultats superposables ont été rapportés dans l'essai de phase 3 dédié aux sujets âgés<sup>5</sup> dans lequel le statut de méthylation du promoteur de *MGMT* représentait un critère de stratification. Ainsi, si les patients avec un promoteur méthylé semblent tirer un bénéfice significatif à l'ajout des alkylants à la radiothérapie, ce bénéfice reste débattu pour les sujets non méthylés qui pourraient en bénéficier dans une moindre mesure.

Concernant les sujets fragiles ne pouvant bénéficier d'un traitement par radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante, le statut de méthylation du promoteur de *MGMT* représente une aide décisionnelle intéressante. En effet, l'essai NOA-08<sup>6</sup> a comparé un traitement par temozolomide en monothérapie *versus* radiothérapie seule pour des patients porteurs de gliome de haut grade âgés ne pouvant bénéficier d'une combinaison thérapeutique. Si le statut de méthylation n'affectait pas la réponse à la radiothérapie, celui-ci impactait significativement la survie des patients sous temozolomide. En effet, les patients avec un promoteur méthylé avaient une meilleure survie avec un traitement par temozolomide que par radiothérapie. A l'inverse, les patients avec un promoteur non-méthylé bénéficiaient plus de la radiothérapie seule. Ainsi, dans le contexte des sujets fragiles, le statut

de méthylation du promoteur de *MGMT* peut aider à déterminer le traitement optimal : radiothérapie seule pour les patients non méthylés *versus* temozolomide en monothérapie pour les patients méthylés.

Il persiste à ce jour certaines limitations à l'utilisation du statut de méthylation du promoteur de *MGMT*<sup>7</sup>. Les méthodes de détermination varient encore d'un centre à l'autre et la limite discriminante reste sujet à discussion. De plus, la détermination de ce statut reste délicate en cas d'échantillon tumoral de petite taille comme une biopsie et reste contraint à une possible hétérogénéité spatiale.

En conclusion, l'enzyme *MGMT* limite l'action des agents alkylants mais la méthylation de son promoteur inhibe sa transcription et donc son impact sur la prolifération tumorale. L'existence d'une méthylation du promoteur de *MGMT* est associée à une plus forte efficacité du temozolomide utilisé seul ou en combinaison à la radiothérapie. A ce jour son utilisation prédictive reste limitée aux seuls sujets fragiles.

### **Références :**

1. Stupp, R. *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **352**, 987–996 (2005).
2. Louis, D. N. *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **131**, 803–820 (2016).
3. Esteller, M. *et al.* Inactivation of the DNA-repair gene *MGMT* and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N. Engl. J. Med.* **343**, 1350–1354 (2000).
4. Hegi, M. E. *et al.* *MGMT* gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **352**, 997–1003 (2005).
5. Perry, J. R. *et al.* Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1027–1037 (2017).
6. Wick, W. *et al.* Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **13**, 707–715 (2012).
7. Mansouri, A. *et al.* *MGMT* promoter methylation status testing to guide therapy for glioblastoma: refining the approach based on emerging evidence and current challenges. *Neuro-Oncol.* **21**, 167–178 (2019).