



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

En vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Amélie Darlix

Le 7 juin 2013

**TRAITEMENT PROLONGÉ PAR TEMOZOLOMIDE APRES
RADIOCHIMIOThERAPIE DANS LES GLIOBLASTOMES DE
L'ADULTE. UNE ETUDE RETROSPECTIVE BICENTRIQUE.**

Hervé Vespignani	Professeur	Président
Luc Taillandier	Professeur	Directeur de thèse
Bruno Chauffert	Professeur	Juge
Patrick Beauchesne	Docteur en Médecine	Juge
Philippe Quetin	Docteur en Médecine	Juge
Marie Blonski	Docteur en Médecine	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Pédagogie » : **Mme la Professeure Karine ANGIOI**
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : **Mme la Professeure Annick BARBAUD**
Vice-Doyen Mission « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
 Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
 Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
 Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
 Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX
 Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET
 Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET
 Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
 Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
 Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
 Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
 Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
 Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
 Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER
 Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
 Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert
 UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel
 WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLÉ – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,

HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Hervé Vespignani
Professeur de Neurologie
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Nous avons été sensibles à votre accueil bienveillant au sein de votre service et à la confiance que vous nous avez témoignée au cours de notre formation.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Luc Taillandier
Professeur de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Vous nous avez guidés vers la neuro-oncologie et transmis vos connaissances, nous vous en remercions.

Votre force de travail et votre dévouement sont une source d'inspiration pour nous.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude pour votre soutien et votre confiance tout au long de notre formation.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Bruno Chauffert
Professeur de Cancérologie

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur Patrick Beauchesne
Praticien hospitalier de Neurochirurgie

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse.
Vous nous avez enseigné la neuro-oncologie au quotidien.
Nous avons été sensibles à votre disponibilité et à vos conseils.
Nous vous remercions de la confiance et l'amitié que vous nous avez témoignées tout au long de notre cursus.
Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements sincères.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Philippe Quetin
Praticien hospitalier de Radiothérapie

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de nos vifs remerciements pour l'intérêt porté à ce travail.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur Marie Blonski
Assistante-chef de clinique de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.
Vos conseils, votre disponibilité et votre amitié nous sont précieuses.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre affection.

A NOS MAITRES

Monsieur le Professeur Hugues Duffau
Professeur de Neurochirurgie

Vous nous avez fait l'honneur de nous accueillir au sein de votre laboratoire et de votre service.

Vos connaissances et votre force de travail sont pour nous une source d'inspiration. Nous sommes sensibles au soutien et à la confiance que vous nous témoignez, nous allons nous employer à ne pas les décevoir.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de toute notre estime.

Monsieur le Docteur Luc Bauchet
Praticien hospitalier de Neurochirurgie

Nous vous remercions de nous avoir fait confiance et de nous avoir donné la chance de participer aux travaux que vous conduisez.

Votre disponibilité et vos conseils bienveillants nous sont précieux.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Serge Bracard
Professeur de Neuro-radiologie

Vous nous avez fait l'honneur de nous accueillir dans votre service.

Nous avons été sensibles à la confiance que vous nous avez témoignée.

Veillez recevoir ici l'expression de notre reconnaissance et de notre estime.

Monsieur le Professeur Azria
Professeur de Radiothérapie

Nous vous remercions de nous avoir permis d'apprendre l'oncologie au sein de votre service.

Nous avons été sensibles à votre accueil chaleureux, à votre disponibilité, et à votre confiance.

Votre dynamisme et votre motivation sont pour nous une source d'inspiration.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect, et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur Labauge
Professeur de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur de nous accueillir au sein de votre service et de nous faire (re)découvrir notre spécialité sous un œil nouveau.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez témoignée.

Veillez recevoir ici l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur Etienne Godet
Praticien hospitalier de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur de nous accueillir au sein de votre service.

Veillez recevoir ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Marc Debouverie

Pour ton écoute bienveillante, tes conseils, et tout le reste. MERCI mille fois.

A Sophie Pittion-Vouyovitch

Merci pour ton soutien, tes conseils et ta bonne humeur !

A Mathilde Sauvée

Pour avoir été là en novembre 2008... Merci !

A Sébastien Richard, Jean-Christophe Lacour, Razvan Gospodaru, Sarah Leonard-Louis et tous les médecins du service de Neurologie du CHU de Nancy

Apprendre à vos côtés a été des plus agréable. Merci.

A Emmanuelle Schmitt, René Anxionnat, Sylvain Foscolo, Anne-Laure Derelle, Domitille Millon, Marie Tisserand et à tous les médecins du service de Neuroradiologie du CHU de Nancy

Merci de m'avoir si gentiment accueillie au sein de votre service, et de votre patience ! J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

A Aline Henry et Nathalie Cretineau

J'ai beaucoup appris de mon métier à vos côtés.

Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre gentillesse.

A Christine Kerr et Marie Charissoux

Pour votre accueil et votre disponibilité... Merci !

A Véronique Lorgis

Merci pour ton accueil bienveillant, ta disponibilité, et pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

A Monsieur Claude Constant

Parce que sans un bon départ rien n'aurait été possible... Merci.

A toutes les infirmières, manipulateurs radio, aides-soignantes nancéiens, montpelliérains

A Carole, Olivier, Christophe

Ces six mois à vos côtés ont été parfaits... A très bientôt !

A Mirela

A tous les weekends nancéiens, parisiens, lyonnais passés... et futurs, je l'espère !

A Pierrot

Tu restes et resteras toujours mon Co-interne Préféré !

A Jacques

Pour le soutien logistique... et tout le reste ! N'oublie pas de revenir !

A Laure, à Hubert

Merci pour votre accueil et votre joie de vivre !

A Anne, à David

Vos notes de musique ont adouci la rédaction de cette thèse ! Vous me manquez déjà.

A Vincent

Que je ne comprends pas toujours, mais j'essaie. Merci d'être (encore) là.

A Katia

Merci pour tous les bons moments passés en ta compagnie.

A Marie-Lo

Que de chemin parcouru ! Ton bonheur illumine notre petit bureau...

A Guillaume

Merci pour ton amitié.

A Anne-Laure

Sans toi ces quelques années n'auraient pas été les mêmes. Tu as enfin ce que tu mérites, et elle est magnifique.

A Marana

Merci d'avoir été toujours là.

A Mado

Même de loin j'ai toujours reçu ton soutien, merci.

A Gilles

Qui me supporte (ma vie ne sera probablement jamais moins décousue !) et qui s'occupe si bien de ma sœur.

A ma sœur Estelle

Sans toi cette thèse serait écrite à la main.

Merci d'être toujours là pour moi.

A ma sœur Camille

Tu finiras aussi par trouver ton petit coin de soleil !

Hier à Shanghai... demain à Buenos-Aires ?

A mes parents

Pour votre soutien inconditionnel, merci.

Je vous aime.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1 Données actuelles - Généralités sur les glioblastomes -----	20
1. Introduction : gliomes de grade IV OMS ou glioblastomes-----	20
2. Données épidémiologiques -----	20
2.1. Données d'incidence et de prévalence-----	20
2.2. Facteurs de risque-----	21
3. Données biologiques -----	22
3.1. Définition anatomopathologique, critères OMS -----	22
3.2. Caractéristiques biologiques et moléculaires -----	24
3.2.1. Méthylation du promoteur du gène de la O6-MéthyGuanine-DNA MéthylTransférase (MGMT)-----	25
3.2.2. Mutation du gène TP53 -----	28
3.2.3. Mutation du gène de l'Isocitrate DésHydrogénase (IDH1 et IDH2) -----	28
3.2.4. Classification moléculaire des glioblastomes -----	29
4. Données neuroradiologiques -----	30
4.1. Tomodensitométrie-----	30
4.2. Imagerie par résonance magnétique -----	30
4.2.1. IRM conventionnelle-----	30
4.2.2. IRM de perfusion et de perméabilité -----	31
4.2.3. IRM de diffusion-----	32
4.2.4. Spectroscopie -----	32
4.3. Tomographie par émission de positons (TEP)-----	33
5. Facteurs pronostiques -----	34
6. Prise en charge thérapeutique -----	37
6.1. Apport de la chirurgie -----	37
6.2. Apport de la radiothérapie -----	38
6.3. Apport de la chimiothérapie-----	38
6.3.1. Historique -----	38
6.3.2. Témzolomide (TMZ)-----	39
6.3.2.1. Mode d'action du TMZ -----	39
6.3.2.2. Toxicité du TMZ -----	39
6.3.2.3. TMZ à la récurrence-----	40
6.3.2.4. TMZ en première ligne-----	40
6.4. Protocole dit « de Stupp »-----	41
6.4.1. Données initiales, essai EORTC-NCIC 2005 -----	41
6.4.2. Protocole de Stupp en population-----	43
7. Problématique-----	44
7.1. Quel intérêt théorique à un traitement prolongé par TMZ adjuvant ? -----	44
7.2. Données de la littérature -----	44
CHAPITRE 2 " Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult glioblastoma patients. A retrospective study." -----	45
1. Objectifs -----	45
2. Matériels et méthodes-----	45
2.1. Patients -----	45

2.1.1. Critères d'inclusion -----	45
2.1.2. Critères d'exclusion -----	46
2.2. Prise en charge thérapeutique des patients-----	46
2.3. Evaluation clinique et radiologique des patients -----	46
2.4. Analyse statistique-----	47
3. Résultats -----	47
3.1. Caractéristiques des patients-----	47
3.2. Données de tolérance -----	52
3.2.1. En cours de radiochimiothérapie concomitante -----	52
3.2.2. Pendant la phase adjuvante -----	53
3.3. Analyse de survie -----	54
3.3.1. Survie globale-----	54
3.3.2. Survie sans progression -----	55
CHAPITRE 3 Discussion, perspectives -----	71
1. Discussion des résultats -----	71
1.1. Bénéfice en survie d'un traitement prolongé par TMZ adjuvant-----	71
1.2. Survie prolongée des patients de notre série-----	72
1.3. Absence de majoration de la toxicité liée au TMZ-----	73
1.4. Effet de la prise de corticoïdes à la fin du 6 ^{ème} cycle de TMZ adjuvant-----	74
2. Limites-----	74
2.1. Faible proportion de patients inclus -----	74
2.2. Données de biologie moléculaire non disponibles -----	75
2.3. Définition de la progression tumorale, absence de relecture des IRM-----	75
3. Perspectives -----	76
3.1. Modalités d'administration du TMZ-----	76
3.2. Dose du TMZ adjuvant : intérêt d'une intensification de dose ?-----	76
3.3. Association au Bévacicumab-----	78
3.4. Modalités de la radiothérapie-----	79
3.5. Drogues en développement -----	80
3.5.1. Thérapies ciblées -----	80
3.5.2. Vaccinothérapie -----	80
CONCLUSION-----	82
BIBLIOGRAPHIE -----	83
LISTE DES ABREVIATIONS-----	98
ANNEXES -----	99
Articles publiés -----	99

CHAPITRE 1

Données actuelles - Généralités sur les glioblastomes

1. Introduction : gliomes de grade IV OMS ou glioblastomes

Les gliomes constituent un des groupes de tumeurs primitives du système nerveux central (TPSNCs) les plus fréquents chez l'adulte [1], après les méningiomes dans les données américaines [2]. Leur incidence est estimée à $6/10^5$ [2].

Le glioblastome (GBM), ou gliome de grade IV selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [3] constitue le plus fréquent et le plus sévère des gliomes [1,4].

Le diagnostic est le plus souvent porté chez des patients âgés d'environ 60 ans se présentant avec un tableau d'épilepsie, un déficit neurologique focal ou un syndrome d'hypertension intracrânienne faisant découvrir en imagerie une lésion tumorale mal limitée prenant le contraste de façon hétérogène [4].

2. Données épidémiologiques

2.1. Données d'incidence et de prévalence

Les données épidémiologiques relatives aux TPSNCs sont rares. L'hétérogénéité de ces tumeurs, le nombre important de sous-types histologiques différents (plus de 140 décrits dans la classification de l'OMS), la diversité des classifications neuro-pathologiques, rendent l'obtention de données exhaustives et homogènes difficile [3].

Parmi les tumeurs neuro-épithéliales, les gliomes représentent la majorité des cas, avec une incidence proche de $6/10^5$ [2,5]. Les GBMs représentent 16% de toutes les TPSNCs et 50% des gliomes diffus [1,2]. En France, leur incidence a été estimée par le registre girondin à $4.96/10^5$ [5]. Aux Etats-Unis, elle est estimée à $3.19/10^5$ dans le dernier rapport du « Central Brain Tumor Registry of the United States » (CBTRUS) [2].

Figure 1. Distribution des TPSNCs par histologie (n=311202) aux Etats-Unis, période 2005-2009. D'après Dolecek et al, 2012.

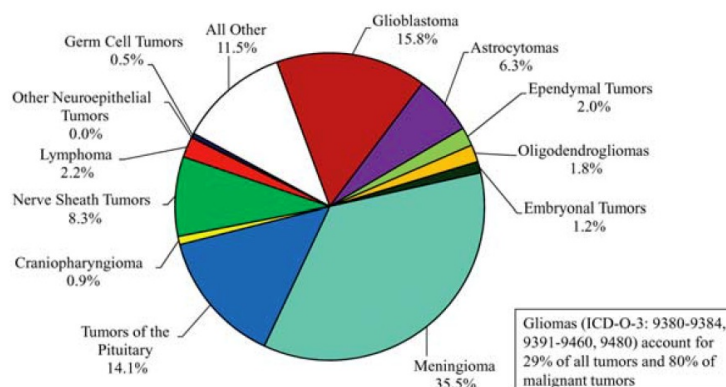
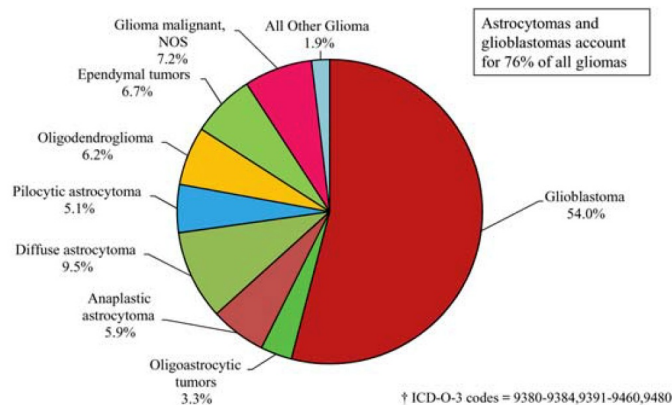


Figure 2. Distribution des gliomes par sous-type histologique (n=90828) aux Etats-Unis, période 2005-2009. D'après Dolecek et al, 2012.



Les GBMs touchent préférentiellement les sujets de sexe masculin (ratio 3/2 environ). Ainsi, leur incidence était estimée à $5.71/10^5$ et $3.98/10^5$ chez les hommes et à $4.27/10^5$ et $2.53/10^5$ chez les femmes dans le registre girondin et les données du CBTRUS, respectivement (incidence ratio 1.58) [2,5]. Parmi les 6053 GBMs enregistrés par le Recensement national histologique des TPSNC (RnhTPSNC) [6], 59.4% étaient des hommes.

L'âge médian était de 63 ans dans l'analyse du RnhTPSNC sur plus de 6000 cas [1] et de 64 ans dans les données du CBTRUS [2].

A noter que les données issues du CBTRUS semblent mettre en évidence des différences d'incidence en fonction de l'ethnie. Ainsi, l'incidence des GBMs était retrouvée à $3.44/10^5$ dans la population caucasienne (« whites ») contre $1.67/10^5$ dans la population afro-américaine (« blacks ») et $1.50/10^5$ parmi les sujets amérindiens ou natifs d'Alaska [2].

2.2. Facteurs de risque

La cause des GBMs, comme des gliomes en général, est à ce jour inconnue, en dehors de quelques rares cas [4].

Une exposition excessive aux radiations ionisantes est à l'heure actuelle le seul facteur de risque environnemental connu [7,8]. Les champs magnétiques émis par les téléphones portables ont été suspectés de favoriser la survenue de gliomes chez les utilisateurs excessifs, mais l'association entre l'utilisation du téléphone portable et les gliomes reste à ce jour incertaine [9].

Il existe en revanche des facteurs génétiques de prédisposition aux gliomes, tels que la neurofibromatose de type 1 et de type 2 (gène NF1 et NF2), le syndrome de Li Fraumeni (gène TP53), le syndrome mélanome-astrocytome (CDKN2A), la sclérose tubéreuse de Bourneville (gène TSC1 ou TSC2), le syndrome de Turcot (gènes de « mismatch repair »), le syndrome de Cowden (gène PTEN) [4]. Cependant ces syndromes génétiques n'expliquent que moins de 10% de l'ensemble des gliomes. A côté de ces syndromes avec mutation

génique identifiée, deux *single nucleotide polymorphisms* (ou SNPs) ont été associés avec un risque majoré de gliome [10,11].

3. Données biologiques

3.1. Définition anatomopathologique, critères OMS

Les gliomes peuvent provenir de cellules souches neurales [12], de cellules progénitrices [13] ou de cellules neurales matures dé-différenciées [14]. Ils peuvent se développer « de novo » (GBM primaire) ou être issus de l'évolution de gliomes de plus bas grade (GBM secondaire), ces deux entités partageant certaines caractéristiques morphologiques et moléculaires mais se distinguant par d'autres [15-17].

Les GBMs appartiennent au groupe des tumeurs neuro-épithéliales qui comprennent, outre les gliomes diffus, les gliomes non diffus de grade I (astrocytome pilocytique, astrocytome à cellules géantes sous épendymaire) et II (astrocytome pilomyxoïde, xantho-astrocytome pléomorphe), les tumeurs épendymaires, les tumeurs des plexus choroïdes, les tumeurs neuronales et neuro-gliales mixtes, les tumeurs de la région pinéale, les tumeurs embryonnaires ainsi que d'autres tumeurs neuro-épithéliales rares [3].

La classification de l'OMS [3] distingue les astrocytomes, les oligodendrogliomes et les tumeurs mixtes oligoastrocytaires, en se basant sur les similarités morphologiques entre les cellules tumorales et les cellules gliales matures normales.

L'analyse de la différenciation tumorale, de la cellularité, de l'activité mitotique, de la présence d'atypies cyto-nucléaires, de prolifération micro-vasculaire ou de nécrose permet de grader les gliomes en gliomes de grade II (gliomes diffus de bas grade), de grade III (gliomes anaplasiques) et de grade IV (GBMs), avec une agressivité croissante.

Les GBMs se présentent macroscopiquement comme une tumeur infiltrante, mal limitée, comportant une partie charnue et une zone centrale nécrotique.

Figure 3. Glioblastome : structure spatiale macroscopique.

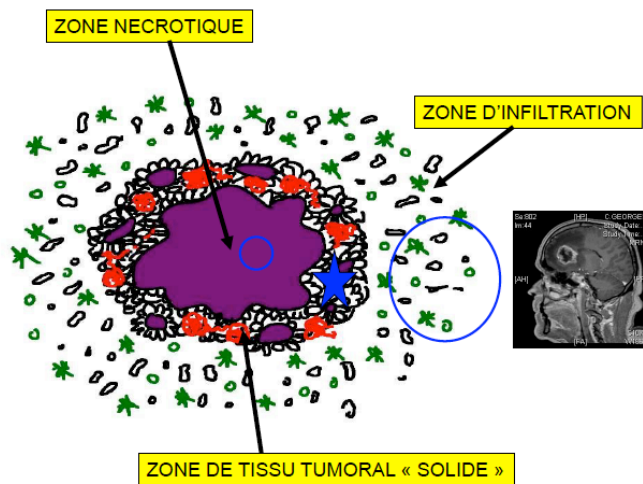
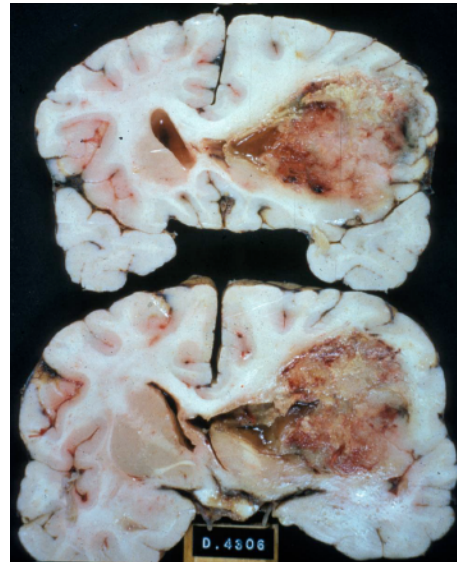


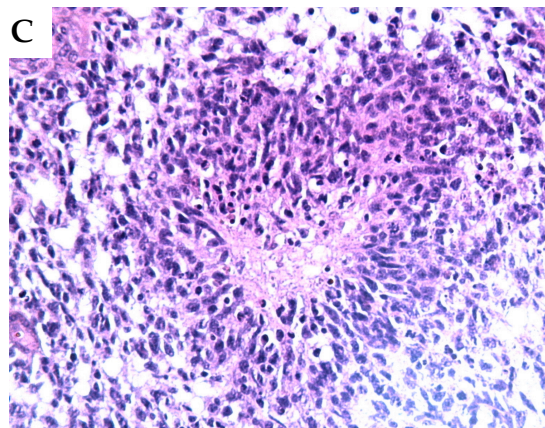
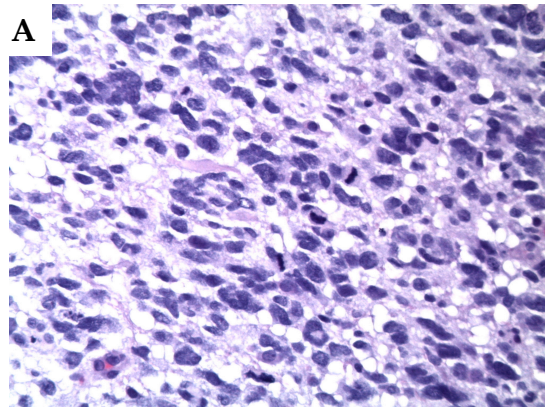
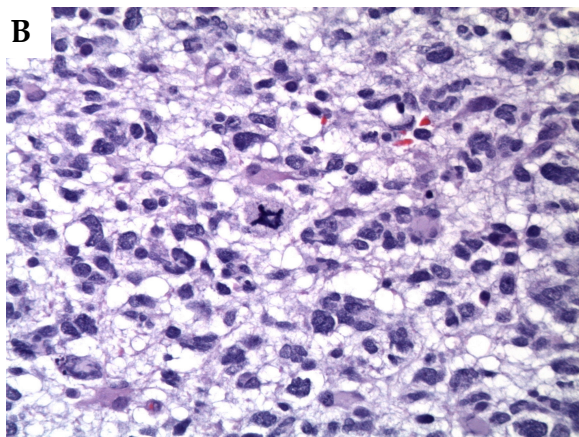
Figure 4. Glioblastome : aspect macroscopique.



Ce sont des astrocytomes diffus de grade IV selon la classification OMS [3], caractérisés microscopiquement par une faible différenciation, une densité cellulaire élevée, la présence d'atypies cyto-nucléaires marquées, une importante activité mitotique, l'existence de nécrose ainsi qu'une prolifération vasculaire.

Figure 5. Glioblastome : aspect microscopique : (A) atypies cytonucléaires, (B) activité mitotique et (C) foyers de micro-nécrose avec agencement palissadique des cellules tumorales en périphérie de la nécrose.

Remerciements au Dr V. Rigau, Montpellier



La classification OMS distingue plusieurs sous-types de GBMs. Les GBMs à cellules géantes présentent un aspect bien limité macroscopiquement et des cellules de grande taille.

Les GBMs à petites cellules se caractérisent par la présence prédominante ou exclusive de petites cellules arrondies à noyaux hyperchromatiques et à fort rapport nucléocytoplasmique. Les GBMs à composante oligodendrogliale présentent des foyers d'oligodendrogliome au sein d'un GBM classique [3].

Malheureusement, il faut noter que cette classification, basée sur des critères subjectifs, manque de reproductibilité [18] et ne prédit que de façon très imparfaite le pronostic individuel.

3.2. Caractéristiques biologiques et moléculaires

Ces dernières années, de nombreuses connaissances nouvelles ont été acquises sur la biologie tumorale (notamment certaines altérations chromosomiques, épi-génétiques ou génétiques) et les voies de signalisation impliquées dans les GBMs. La majorité de ces altérations moléculaires ciblent des voies de signalisation impliquées dans l'invasion, la transduction du signal (voies Ras-MAPK et PI3K-Akt-mTOR), le contrôle du cycle cellulaire (voie du TP53), l'angiogenèse [Jain:2007cv] (voie du VEGF « vascular endothelial growth factor ») et le métabolisme cellulaire (Isocitrate DesHydrogénase IDH) [4].

Figure 6. Principales voies de signalisation et protéines impliquées dans la gliomagenèse. D'après Ricard et al, Lancet 2012.

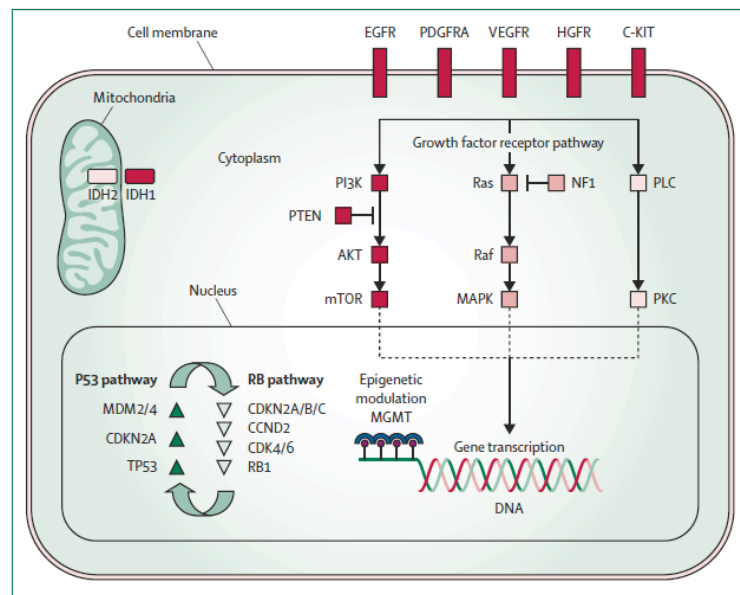


Figure 4: Main signalling pathways and proteins involved in gliomagenesis
Crucial intracellular signalling pathways (growth factor receptors, p53, RB1) and proteins (IDH1 and IDH2, and MGMT) deregulated or involved in gliomagenesis. Targeting of these deregulated proteins is one of the major goals of innovative treatments.^{25,26,49} IDH1= isocitrate dehydrogenase 1. IDH2= isocitrate dehydrogenase 2. MDM2/4=mdm2/4 p53 binding protein homolog (mouse). CDKN2A=cyclin-dependent kinase inhibitor 2A. TP53=tumour protein p53. CDKN2A/B/C=cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B/C. RB1=retinoblastoma 1. CDK4/6=cyclin-dependent kinase 4/6. CCND2=cyclin D2. PI3K=phosphoinositide-3-kinase. PTEN=phosphatase and tensin homolog. AKT=V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1. mTOR=mechanistic target of rapamycin. RAS=rat sarcoma viral oncogene homolog. NF1=neurofibromin 1. RAF=V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog. MAPK=mitogen-activated protein kinase. PLC=phospholipase C. PKC=protein kinase C. EGFR=epidermal growth factor receptor. PDGFRα=platelet-derived growth factor receptor α. VEGFR=vascular endothelial growth factor receptor. HGFR=hepatocyte growth factor receptor. C-KIT=v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog. MGMT=O6-methylguanine-DNA methyltransferase.

Il est probable que dans un avenir proche ces données moléculaires soient intégrées aux données histologiques afin de permettre une classification histo-moléculaire plus pertinente des gliomes.

Nous allons voir plus en détails certaines des anomalies moléculaires décrites dans les GBMs, en particulier les modifications épi-génétiques sur le promoteur du gène de la O⁶-MéthyGuanine-DNA MéthylTransférase (MGMT) qui est un marqueur d'ores et déjà utilisé en pratique clinique pour choisir la meilleure prise en charge de chaque patient individuellement [19-23], les mutations du gène de l'isocitrate déshydrogénase (IDH1 et 2) [15-17,24-26], les mutations du gène TP53 [26-28].

D'autres altérations génétiques sont associées aux gliomes anaplasiques ou aux GBMs, telles que la perte du chromosome 10q (retrouvée dans 69% des GBMs dans une série publiée en 2005 {Ohgaki:2005vff}), la délétion de CDKN2A, l'amplification EGFR [29] (jusqu'à 45% des GBMs primaires), les mutations du gène PTEN [30]. Dans 50% des cas l'amplification de EGFR est associée avec l'expression d'un mutant constitutivement actif, appelé EGFRvIII, qui est caractéristique des GBMs primaires [31]. De nouvelles altérations moléculaires ont récemment été identifiées, telles que les mutations du gène H3F3A codant pour une histone (variant H3.3 de l'histone 3, variant indépendant de la réplication impliqué dans la modulation de la chromatine et l'expression génique) présentes dans environ un tiers des GBMs pédiatriques et dont la présence est corrélée à un profil transcriptomique distinct [32].

Nous n'aborderons pas la codélétion 1p19q qui est une translocation réciproque déséquilibrée de 19p sur 1q associée à un phénotype oligodendrogial et à un meilleur pronostic dans les gliomes diffus de grade II et de grade III OMS [33]. Cette anomalie chromosomique n'est que très rarement retrouvée dans les GBMs.

3.2.1. Méthylation du promoteur du gène de la O⁶-MéthyGuanine-DNA MéthylTransférase (MGMT)

Le gène de la MGMT, situé en 10q26, code pour une enzyme de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dont l'action s'oppose à celle des agents alkylants tels que le Témzolomide (TMZ, TEMODAL®) [23]. Son expression est ubiquitaire et régulée par l'état de méthylation de son promoteur au niveau d'îlots CpG. Lorsque le promoteur est non méthylé, le gène est exprimé, s'opposant ainsi à l'action de la chimiothérapie alkylante. Lorsqu'il est méthylé, en revanche, le gène n'est pas exprimé, conduisant à une diminution de la résistance de la tumeur aux agents alkylants.

Figure 7. Mode d'action de l'enzyme MGMT. D'après Quillien *et al*, 2011.

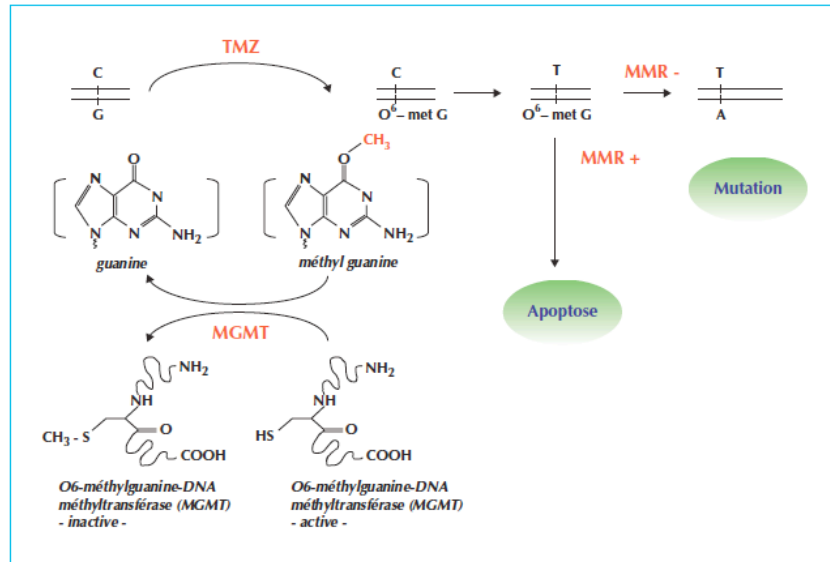


Figure 1. Mode d'action de l'enzyme O⁶-méthylguanine méthyltransférase (MGMT) et du témozolomise (TMZ) au niveau cellulaire. Le TMZ ajoute des groupements de type alkyl au niveau de l'ADN, notamment des groupements méthyles au niveau des guanines. Si la cellule ne contient pas de MGMT, la guanine méthylée va s'apparier à une thymine lors de la duplication de l'ADN, ce qui va être reconnu comme une erreur et activer le système MMR (*mismatch repair*). L'inefficacité de la réparation va aboutir à l'apoptose cellulaire. En cas de système MMR inactif, lors de la réplication la thymine va s'apparier à une adénine, d'où l'apparition de mutations de type GC vers AT. S'il y a de la MGMT dans la cellule, l'enzyme va permettre à la guanine méthylée de retrouver son état natif et va donc ainsi contrecarrer l'action du TMZ.

La méthylation du promoteur de la MGMT serait plus fréquente dans les gliomes diffus de bas grade ou anaplasiques avec une composante oligodendrogliale (oligodendrogliomes ou oligoastrocytomes), où elle serait présente dans 70% des cas environ [19], que dans les gliomes astrocytaires dont les GBMs.

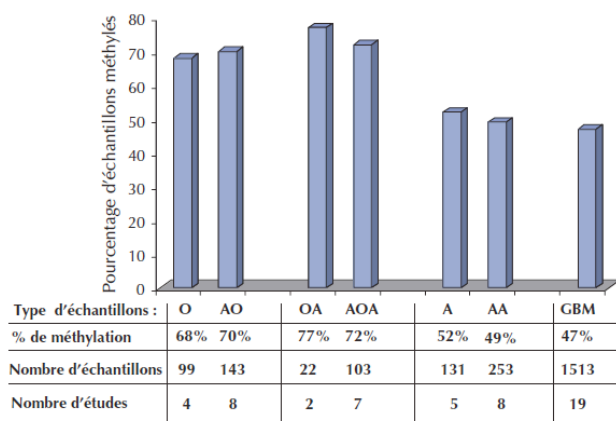
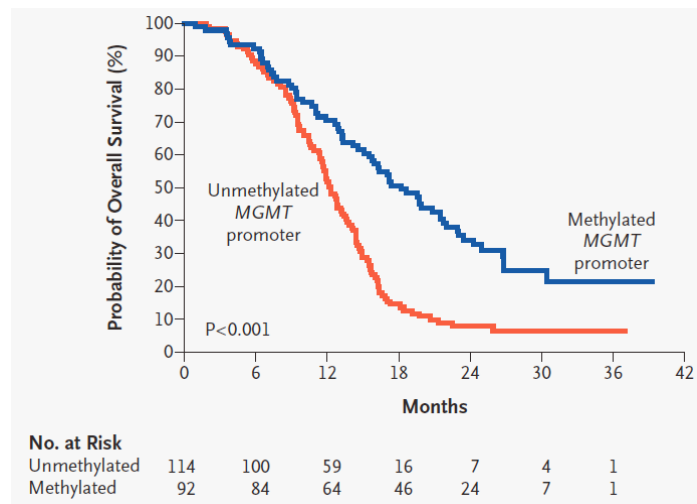


Figure 8. Pourcentage de tumeurs ayant un promoteur de la MGMT méthylé, suivant l'histologie (O : oligodendrogliome ; AO : oligodendrogliome anaplasique ; OA : oligoastrocytome ; AOA : oligoastrocytome anaplasique ; A : astrocytome ; AA : astrocytome anaplasique). Chaque calcul a été réalisé à partir des résultats recensés dans la littérature, dans différentes études. D'après Quillien *et al*, 2010.

La méthylation du promoteur de la MGMT semble être associée à une meilleure survie dans les GBMs. Dans l'essai EORTC-NCIC 2005 comparant la radiothérapie (RT) seule à un schéma thérapeutique associant à la RT une chimiothérapie concomitante et adjuvante par Témzolomide (TMZ) [34], l'étude de la méthylation de la MGMT était réalisée dans un sous-groupe de patients (n=206) [20]. Les patients présentant une méthylation du promoteur

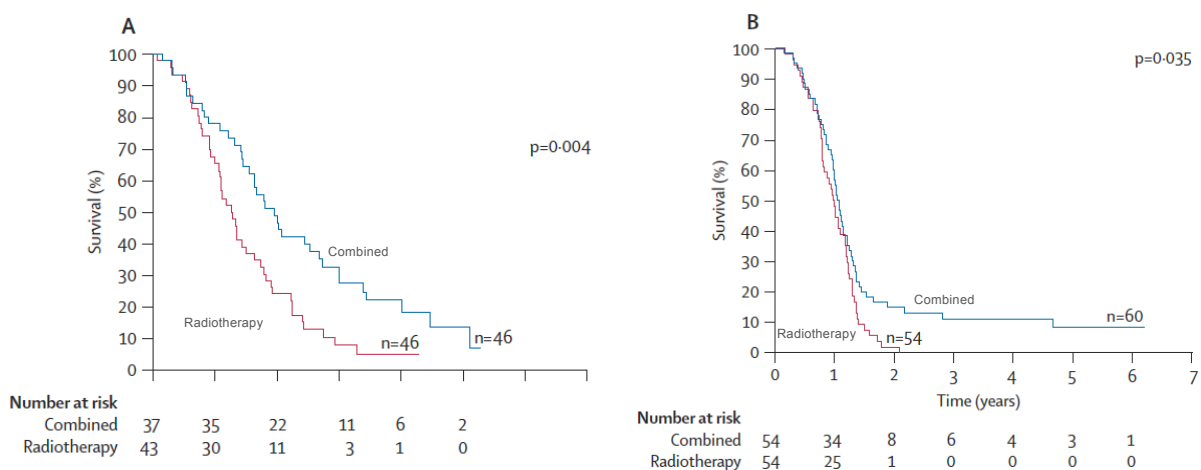
de la MGMT répondaient mieux au traitement par TMZ et avaient une survie globale augmentée de façon significative.

Figure 9. Survie globale des patients (méthode de Kaplan-Meier) en fonction du statut de méthylation du promoteur de la MGMT. D'après Hegi et al, 2005.



Ces résultats étaient confirmés lors de l'analyse à cinq ans, avec un bénéfice en survie plus important de la radiochimiothérapie (RCT) dans le groupe de patients méthylés [22]. La survie globale médiane avec le traitement combiné était de 23.4 mois dans le groupe avec méthylation contre 12.6 mois dans le groupe sans méthylation.

Figure 10. Survie globale des patients (méthode de Kaplan-Meier) en fonction du statut de méthylation du promoteur de la MGMT. (A) Patients avec méthylation de la MGMT. (B) Patients sans méthylation de la MGMT. D'après Stupp et al, 2009.



Ces résultats ont conduit à proposer des nomogrammes prenant en compte le statut de méthylation de la MGMT pour prédire la survie individuelle des patients [21]. Ils ont été confirmés par d'autres études montrant un bénéfice en survie de la méthylation du promoteur de la MGMT chez les patients traités par RCT [35,36].

Les données actuellement disponibles sont en faveur non seulement d'un rôle prédictif sur la réponse au TMZ de la méthylation du promoteur de la MGMT, mais aussi, très probablement, d'un rôle pronostique indépendant [21]. Ainsi par exemple dans l'essai EORTC-NCIC 2005 il existait un bénéfice modéré en survie pour les patients méthylés dans le bras RT seule (15.3 mois versus 11.8 mois) [22].

Le statut de méthylation du promoteur de la MGMT est donc à l'heure actuelle un paramètre important à prendre en compte dans les essais thérapeutiques sur les GBMs.

3.2.2. Mutation du gène TP53

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur essentiel dans le contrôle du cycle cellulaire. La protéine p53, localisée dans le noyau cellulaire, a une expression ubiquitaire. Lorsque l'ADN est endommagé, elle est activée, conduisant soit à la réparation de l'ADN (en induisant la transcription de nombreux gènes impliqués dans la réparation de l'ADN), soit à l'apoptose lorsque la réparation de l'ADN n'est pas possible.

La mutation du gène TP53 et l'hyper-expression de p53 sont typiquement associées à un phénotype astrocytaire [28]. Une mutation de TP53 a été retrouvée dans 43% des astrocytomes de bas grade et 21% des oligodendrogliomes de bas grade dans une série publiée en 2002 [27], et dans 31% des cas dans les GBMs [28].

L'impact pronostique de la présence d'une mutation de TP53 dans les GBMs n'est pas clair [36,37] mais elle semble être un facteur de mauvais pronostic dans les astrocytomes diffus [26].

3.2.3. Mutation du gène de l'Isocitrate DésHydrogénase (IDH1 et IDH2)

La protéine IDH1 est une enzyme impliquée dans le métabolisme cellulaire (cycle de Krebs). Elle transforme l'isocitrate en α -cétoglutarate, en réduisant le NADP⁺ en NADPH qui est impliqué dans la protection cellulaire contre le stress oxydatif. Une mutation du gène IDH1 (ou plus rarement de son iso-forme mitochondriale IDH2) induit une perte de fonction de la protéine et une accumulation de 2-hydroxyglutarate (onco-métabolite) en même temps qu'une diminution du NADPH responsable d'une sensibilité majorée de la cellule au stress oxydatif.

La mutation du gène de IDH1 survient le plus fréquemment sur le codon 132 et remplace un arginine par une histidine (R132H) dans 90% des cas. A noter qu'un anticorps monoclonal ciblant cette mutation R132H a été développé, permettant la détection de la mutation par des méthodes plus simples d'immunohistochimie [38].

Une mutation du gène de IDH1 est retrouvée dans plus de deux tiers des gliomes diffus de bas grade [39] mais n'est retrouvée que dans 12% des GBMs [15]. La présence d'une

mutation d'IDH1 est associée au caractère secondaire du GBM [15-17] et 80% des GBMs secondaires présentent une mutation IDH1/2 [26] alors que ces mutations ne sont présentes que dans moins de 10% des GBMs primaires.

La présence d'une mutation IDH1 est corrélée à un âge plus jeune [15,16]. Dans la série publiée en 2008 par Parsons *et al.*, l'âge moyen était de 33 ans parmi les sujets IDH1 muté contre 53 ans parmi les sujets IDH1 non muté ($p < 0.001$) [15]. C'est par ailleurs un facteur de meilleur pronostic quel que soit le type histologique ou le grade OMS [24]. Parmi 183 patients avec un gliome de grade IV OMS, la survie était de 27.4 mois et 14.0 mois chez les patients IDH1 muté et IDH1 non muté, respectivement ($p < 0.01$) [24]. La présence d'une mutation IDH1 a été associée à une survie prolongée dans plusieurs autres études [16,25].

3.2.4. Classification moléculaire des glioblastomes

Les méthodes d'étude génomique à haut débit (puces à ADN) permettront probablement dans un avenir proche une classification moléculaire globale des gliomes. Dans les GBMs, différents profils transcriptomiques ont d'ores et déjà été identifiés : classique, neural, pro-neural, mésenchymateux, caractérisés par des anomalies chromosomiques et/ou génétiques spécifiques [40]. Dans cette étude le profil pro-neural était associé à un âge plus jeune. Il serait caractérisé par un meilleur pronostic.

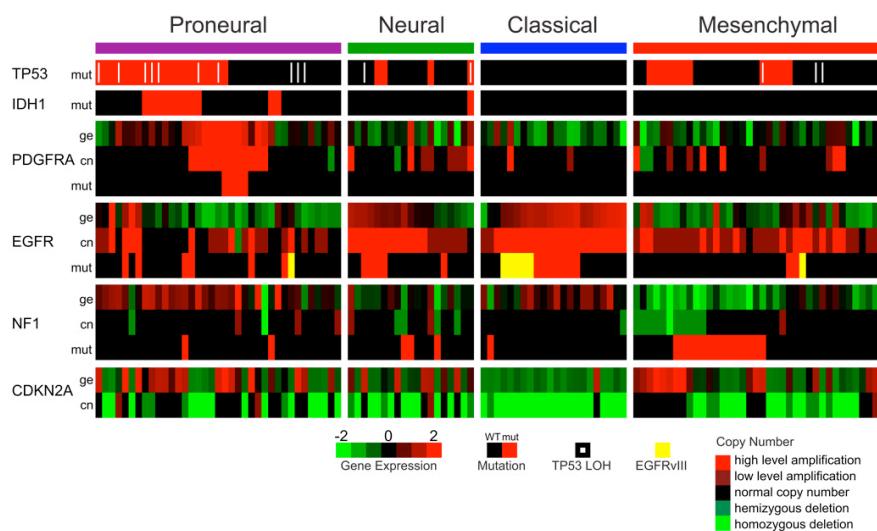


Figure 11. Quatre profils différents d'expression génique et d'altérations génomiques dans les GBMs. D'après Verhaak *et al*, *Cancer Cell* 2010.

La classification moléculaire des gliomes est amenée à évoluer dans les années à venir, en prenant en compte de nouvelles altérations génétiques ou épi-génétiques [41] et en intégrant les données histologiques pour tendre vers une classification histo-moléculaire.

4. Données neuroradiologiques

4.1. Tomodensitométrie

En tomodensitométrie (TDM), le GBM apparaît comme une masse tumorale hypo- ou isodense, mal limitée, entourée d'un œdème péri-lésionnel et responsable d'un effet de masse sur les structures adjacentes. Après injection de produit de contraste iodé, il existe une prise de contraste hétérogène, périphérique, et une image de nécrose intra-tumorale centrale.

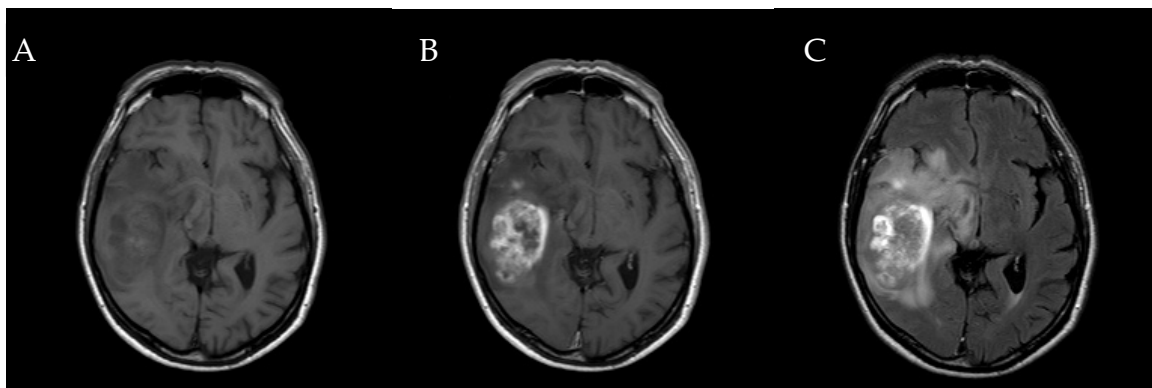
4.2. Imagerie par résonance magnétique

Dans le bilan à la découverte d'une tumeur cérébrale suspecte de glioblastome, le bilan en imagerie par résonance magnétique (IRM) associe des séquences dites « anatomiques », permettant l'analyse morphologique de la tumeur, à des séquences complémentaires apportant des informations sur la cellularité, le métabolisme et l'angiogenèse de la tumeur (imagerie « multimodale ») [4].

4.2.1. IRM conventionnelle

En IRM conventionnelle, le GBM apparaît comme une lésion en hyposignal sur les séquences pondérées T1 et en hypersignal sur les séquences pondérées T2 et T2-FLAIR (« Fluid Attenuated Inversion Recovery »). Après injection de Gadolinium, la prise de contraste est hétérogène. La lésion tumorale est entourée d'une plage en hyposignal T1, hypersignal T2, correspondant à l'œdème péri-lésionnel mais aussi à l'infiltration tumorale.

Figure 12. Aspect d'un GBM en IRM conventionnelle : séquence T1 avant (A) et après (B) injection de Gadolinium, et séquence FLAIR (C).



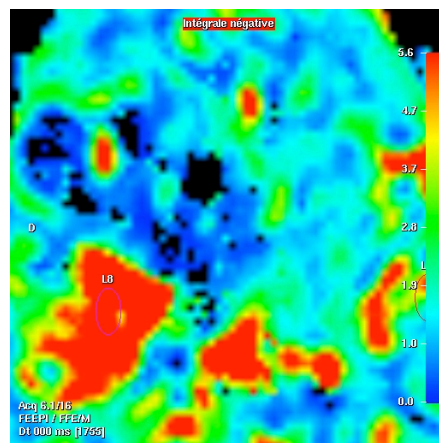
Remerciements au Dr N. Menjot de Champfleury, Montpellier

4.2.2. IRM de perfusion et de perméabilité

L'IRM de perfusion permet d'obtenir des informations sur l'angiogenèse tumorale, de façon quantitative (perfusion) et qualitative (perméabilité). Elle est disponible en routine dans la plupart des centres.

Les gliomes de haut grade sont caractérisés par une augmentation de la macro-vascularisation et de la micro-vascularisation par rapport au tissu normal. L'importance de l'hyperperfusion est un marqueur d'agressivité tumorale et peut être évaluée par le volume sanguin cérébral relatif (« relative cerebral blood volume » ou rCBV) qui est un paramètre semi-quantitatif corrélé à la densité micro-vasculaire [42]. Il est élevé dans les gliomes de haut grade (rCBV moyen 5.15 ± 2.7 dans une série de 52 GBMs) [43]. Un *cut-off* à 1.75 permettait de distinguer les gliomes de haut grade et les gliomes de bas grade avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité (95% et 57.5%, respectivement) dans une cohorte de 160 patients [44].

Figure 13. Aspect d'un GBM en IRM de perfusion.



Remerciements au Dr N. Menjot de Champfleur,
Montpellier

Dans une série de 185 gliomes de grade II à IV OMS, les patients ayant un rCBV < 1.75 présentaient un délai médian à la progression de 3585 jours contre 265 jours pour ceux ayant un rCBV > 1.75 [43]. Les gliomes de haut grade avec rCBV < 1.75 étaient associés à une survie sans progression significativement meilleure par rapport aux gliomes de haut grade avec rCBV > 1.75 ($p < 0.0001$).

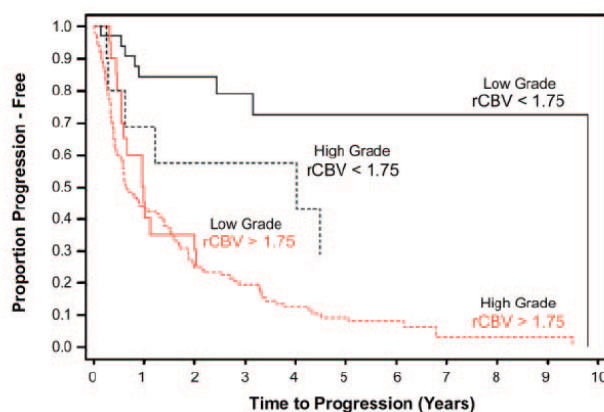


Figure 14. Survie sans progression en fonction du grade (gliomes de bas grade vs gliomes de haut grade) en fonction du rCBV. D'après Law et al., Radiology 2008.

Par ailleurs, une autre caractéristique de l'angiogenèse tumorale est une perméabilité micro-vasculaire anormale (vaisseaux immatures dont les parois endothéliales sont poreuses), suggérée par l'extravasation de produit de contraste dans le compartiment extravasculaire [45]. Les techniques IRM évaluant cette perméabilité sont en développement (coefficient K^{trans}) [45-47]. Il semble exister une corrélation entre le niveau de perméabilité et l'agressivité tumorale.

4.2.3. IRM de diffusion

La séquence de diffusion, disponible en routine, permet d'évaluer la mobilité des molécules d'eau au sein du parenchyme cérébral (mouvement brownien). La mesure du coefficient apparent de diffusion (« Apparent Diffusion Coefficient » ou ADC) apporte des informations sur les propriétés de diffusion de l'eau et la densité cellulaire dans les tissus au niveau du voxel. Ces valeurs d'ADC au niveau de chaque voxel peuvent être utilisées pour créer une cartographie ADC.

La séquence de diffusion est utile pour déterminer le grade tumoral dans les gliomes, la valeur d'ADC étant inversement corrélée à la densité cellulaire tumorale [48-50]. Une valeur d'ADC inférieure à $98.50\text{mm}^2/\text{seconde}$ a été définie comme le *cut-off* permettant de distinguer gliomes de haut grade et gliomes de bas grade, dans une série de 51 patients [50]. Cependant il existe un chevauchement important des valeurs d'ADC pour les gliomes de bas grade et de haut grade (peut-être en rapport avec la présence de nécrose focale dans les gliomes de haut grade), ce qui rend l'utilisation de ce paramètre pour l'évaluation préopératoire du grade tumoral difficile [49]. La diffusion est probablement utile également dans le suivi des gliomes sous traitement [45]. Elle a montré une valeur prédictive de la réponse dans plusieurs essais cliniques [51].

4.2.4. Spectroscopie

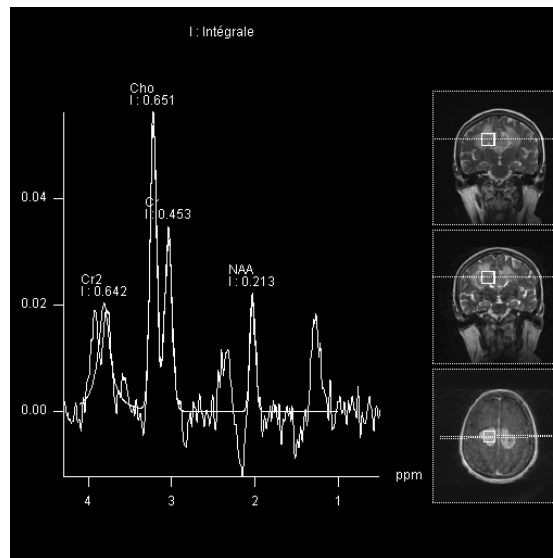
La spectroscopie IRM apporte des informations sur la composition métabolique des tissus, en permettant une évaluation quantitative de la distribution spatiale des métabolites tissulaires tels que la choline (Cho, marqueur du métabolisme membranaire), la créatine (Cr, marqueur du métabolisme énergétique), le N-Acétyl-Aspartate (NAA, marqueur de la fonction neuronale), les lipides et les lactates (tous deux marqueurs de la nécrose tissulaire) [45]. Ces métabolites sont définis par un déplacement chimique en ppm (partie par million) par rapport à un pic de référence.

Les caractéristiques spectroscopiques des gliomes de haut grade sont un pic élevé de choline (turn-over membranaire augmenté) et une diminution du pic de NAA (densité cellulaire diminuée). Ainsi, un rapport Cho/NAA > 2-2.5 signifierait une agressivité tumorale

plus importante [44]. Une élévation du pic de choline permet de distinguer gliomes de bas grade et gliomes de haut grade [52]. Par ailleurs il semble exister une corrélation entre la valeur du pic de choline et l'index de prolifération (Ki67) [53,54] et donc le grade tumoral.

Figure 15. Aspect d'un GBM en spectroscopie IRM.

Remerciements au Dr N. Menjot de Champfleury, Montpellier



La spectroscopie pourrait être utile dans la détection de la récurrence tumorale [55] et dans le suivi de la réponse sous traitement. Ainsi, la décroissance du pic de choline était corrélée à la réduction tumorale en imagerie chez un patient rapporté par Lichy *et al* [56]. Cependant l'apport de la spectroscopie dans l'évaluation de la réponse au traitement doit être évalué dans de plus grandes études.

4.3. Tomographie par émission de positons (TEP)

L'imagerie TEP avec des radio-traceurs permet d'obtenir des informations quantitatives sur l'état métabolique des tissus. En fonction du grade tumoral, le ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG), la ^{11}C -Méthionine (^{11}C -MET), la ^{18}F -fluoroéthylthirosine (^{18}F -FET), la ^{18}F -FDOPA, le ^{18}F -FLT sont incorporés dans les gliomes du fait de l'activité augmentée des transporteurs membranaires pour le glucose (^{18}F -FDG), pour les acides aminés (^{11}C -MET, ^{18}F -FET, ^{18}F -FDOPA), les nucléosides (^{18}F -FLT) [45].

Le TEP au ^{18}F -FDG évalue la quantité de glucose consommée par la tumeur, quantité qui est théoriquement corrélée au grade tumoral (index de fixation tumeur / substance blanche), à la densité cellulaire, à l'agressivité biologique et à la survie. Son utilisation est rendue difficile du fait de la captation de glucose par le cerveau sain. Il est cependant utile pour faire la distinction entre une récurrence tumorale et une radionécrose [57]. Dans une série rétrospective portant sur 331 gliomes de tous grades, il existait une association inverse significative entre la captation de glucose et la survie globale [58].

L'imagerie TEP basée sur la captation d'acides aminés (^{11}C -MET, ^{18}F -FET) est plus spécifique que le TEP au ^{18}F -FDG pour la détection et la délimitation des tumeurs cérébrales (captation par le cerveau sain faible), et son utilité a été largement décrite. La ^{11}C -MET pourrait être un marqueur de la prolifération tumorale et de la néo-vascularisation. En effet, la consommation de ^{11}C -MET est corrélée avec la prolifération cellulaire *in vitro*, l'indice de prolifération Ki67, la densité micro-vasculaire. Par ailleurs la captation de ^{11}C -MET apporte des informations intéressantes pour permettre le *grading* tumoral [59], la réponse aux traitements [60], la détection d'une récurrence tumorale [61] ainsi que le diagnostic différentiel avec une radionécrose [62]. Cependant l'utilisation de cette technique est limitée par la nécessité de disposer d'un cyclotron à proximité (demi-vie courte). La captation de ^{18}F -FET semble être corrélée à la densité vasculaire et la densité cellulaire. L'imagerie TEP au ^{18}F -fluoro-dopa (^{18}F -FDOPA) est utile pour le diagnostic de récurrence de gliome [63], ainsi que pour le *grading* tumoral [64].

Enfin, l'incorporation de nucléosides dans l'ADN des cellules tumorales peut également être évaluée par l'imagerie PET. Ainsi, la thymidine radio-marquée est utile pour l'évaluation de la prolifération en culture cellulaire (^3H -Thymidine) ou en pratique clinique chez des patients (^{18}F -FLT) [65,66]. Le TEP au ^{18}F -FLT pourrait être utile dans le suivi des patients et pour prédire la survie globale [67]. Ainsi, dans une série de 19 patients avec un gliome malin en récurrence recevant un traitement par Bévécizumab et Irinotécan, les patients répondeurs en imagerie TEP- ^{18}F -FLT avaient une survie prolongée par rapport aux non-répondeurs (10.8 mois versus 3.4 mois ; $p=0.003$) [67].

5. Facteurs pronostiques

Les données concernant l'histoire naturelle des GBMs sont rares. Dans une série française publiée en 2004, la survie médiane des patients non traités ($n=118$) était de 55 jours (IC95% 46-71 jours), cependant ces patients étaient plus âgés (âge médian 72 ans) et avaient un statut fonctionnel moins bon ($\text{KPS} \leq 60$ dans 43% des cas) que la population classique des GBMs, ce qui fait que cette donnée de survie est difficilement extrapolable à l'ensemble des patients [68]. Dans l'essai de phase III EORTC 26981/22981-NCIC testant l'adjonction de TMZ concomitant et adjuvant à la RT, les patients qui bénéficiaient de cette stratégie avaient une survie médiane de 14,6 mois, et 9,8% d'entre eux étaient encore vivants après cinq ans contre 1,9% seulement dans le groupe de patients traités par radiothérapie seule [34]. L'analyse des données américaines pour la période 2005-2009 retrouvait, tous traitements confondus, une survie 1 an, 2 ans, 5 ans et 10 ans de 35.7%, 13.6%, 4.7%, et 2.3%, respectivement [2].

Un âge plus jeune au diagnostic, un statut fonctionnel et cognitif préservé (MMSE \geq 27) et l'absence de prise de corticoïdes au diagnostic sont autant de facteurs de bon pronostic chez les patients traités par RCT ou RT seule [21,69].

Différentes classes pronostiques ont été définies en fonction de la survie à partir des données sur plus de 1500 patients inclus dans les essais du « Radiation Therapy Oncology group » (RTOG), par une analyse de type « recursive partitioning analysis » (RPA) [70]. Cette analyse concernait des patients porteurs d'un GBM ou d'un astrocytome anaplasique. Les caractéristiques des six classes pronostiques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Définition des classes RPA selon les données du RTOG. *D'après Scott et al., 1998.*

Class	Definition
I	Age < 50, Anaplastic Astrocytoma, and normal mental status.
II	Age \geq 50, KPS 70–100, Anaplastic astrocytoma, and at least 3 months from time of first symptoms to initiation treatment.
III	—Age < 50, Anaplastic astrocytoma and abnormal mental status. —Age < 50, Glioblastoma multiforme and KPS 90–100.
IV	—Age < 50, Glioblastoma multiforme, KPS < 90. —Age \geq 50, KPS 70–100, anaplastic astrocytoma and 3 months or less from time of first symptoms to start of treatment. —Age > 50, Glioblastoma multiforme, surgical resection, and good neurologic function.
V	—Age \geq 50, KPS 70–100, glioblastoma multiforme, either surgical resection and neurologic function that inhibits the ability to work or biopsy only followed by at least 54.4 Gy of RT. —Age \geq 50, KPS < 70, normal mental status.
VI	—Age \geq 50, KPS < 70, abnormal mental status. —Age \geq 50, KPS 70–100, glioblastoma multiforme, biopsy only, receiving less than 54.4 Gy of RT.

L'analyse de la survie en fonction du groupe RPA chez les patients inclus dans l'essai EORTC-NCIC 2005 retrouvait des différences de survie significatives pour les classes III, IV et V [71].

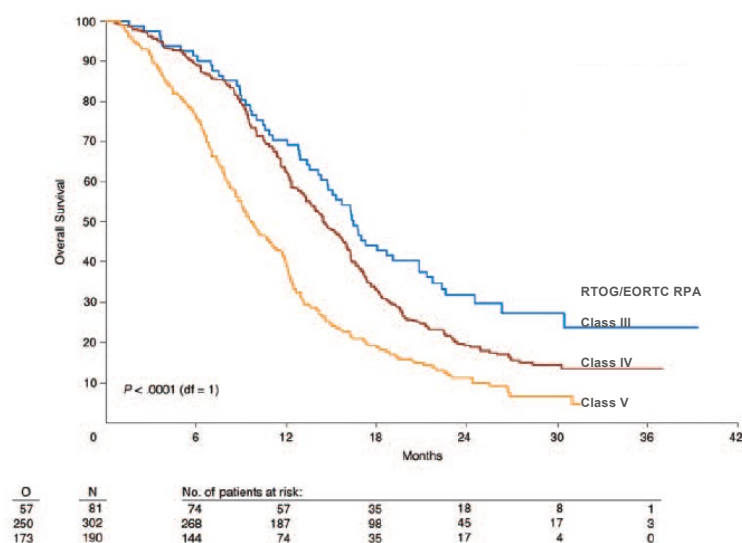


Figure 16. Survie globale en fonction du groupe RPA (Kaplan-Meier). *D'après Mirimanoff et al., 2006.*

Plus récemment ont été publiées quatre classes pronostiques définies selon le même type d'analyse (RPA) sur une série de 832 GBMs (exclusivement) inclus dans des essais cliniques prospectifs et recevant un traitement par RT +/- chimiothérapie [69]:

- Les groupes 1 et 2 incluent des patients jeunes ≤ 40 ans avec une tumeur de localisation frontale exclusive (groupe 1) ou d'autre localisation (groupe 2). Ces deux groupes ont le pronostic le plus favorable: survie médiane de 97 semaines (77-121) et 46% de survie à 2 ans.
- Le groupe 3 inclut des patients âgés de 40 à 65 ans, avec un indice de Karnofsky (IK) au diagnostic > 70 et ayant bénéficié d'une résection subtotalaire ou totale. Leur survie médiane est de 63 semaines (58-69) et leur survie à 2 ans de 17%.
- Enfin le groupe 4 inclut tous les patients âgés de plus de 65 ans, ainsi que les patients âgés de 40 à 65 ans avec un IK au diagnostic ≤ 70 et/ou n'ayant bénéficié que d'une biopsie. Dans ce groupe la survie médiane est de 37 semaines (32-42), la survie à 2 ans de 4%.

Figure 17. Analyse par RPA pour les 832 patients, avec pour chaque groupe la survie médiane avec l'intervalle de confiance à 95%. D'après Lamborn et al., 2004.

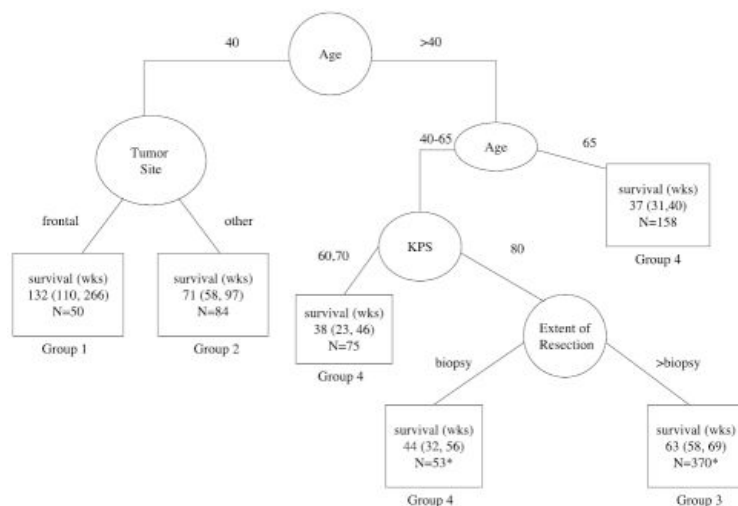
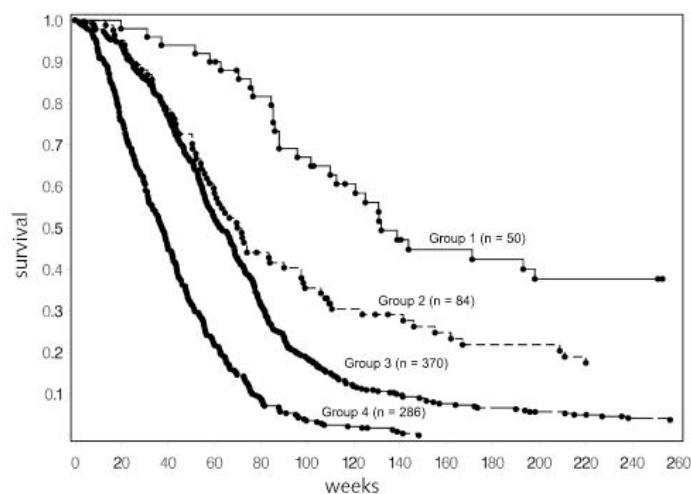


Figure 18. Survie des patients en fonction du groupe pronostique. D'après Lamborn et al., 2004.



Le même type de méthodologie a été utilisé chez les patients âgés de plus de 70 ans afin de définir des groupes pronostiques dans cette population [72]. Quatre groupes pronostiques ont ainsi été définis :

- Le groupe RPA I inclut les patients âgés de moins de 75.5 ans ayant bénéficié d'une résection chirurgicale.
- Le groupe RPA II inclut les patients de plus de 75.5 ans ayant bénéficié d'une résection chirurgicale.

- Le groupe RPA III inclut les patients avec un bon statut fonctionnel (KPS 70-100) ayant bénéficié d'une biopsie seule.
- Le groupe RPA IV inclut les patients avec un KPS < 70 ayant bénéficié d'une biopsie seule.

Dans l'article de Scott *et al* portant sur 437 patients ≥ 70 ans, la survie médiane était significativement différente entre les sous-groupes ($p < 0.0001$) : 9.3 mois, 6.4 mois, 4.6 mois et 2.3 mois pour les groupes RPA I, II, III et IV, respectivement [72].

6. Prise en charge thérapeutique

Les GBMs ont un pronostic très pauvre malgré un traitement associant la chirurgie, la RT et la chimiothérapie. La radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante par TMZ et suivie de 6 cycles adjuvants de TMZ constitue à l'heure actuelle le traitement standard après la résection chirurgicale ou la biopsie. Dans l'essai de phase III EORTC 26981/22981-NCIC 2005, les patients qui bénéficiaient de cette stratégie avaient une survie médiane de 14.6 mois, et 9,8% d'entre eux étaient encore vivants après 5 ans contre 1,9% seulement dans le groupe de patients traités par RT seule [34].

6.1. Apport de la chirurgie

Une résection chirurgicale la plus complète possible est recommandée à chaque fois que cela est possible, car elle permet de réduire les symptômes en lien avec l'effet de masse, d'améliorer la survie [34,73-78] et pourrait améliorer l'efficacité des thérapies adjuvantes. Dans l'essai EORTC-NCIC 2005, la survie médiane parmi les patients du bras expérimental était de 9.4 mois pour les patients biopsiés contre 15.8 mois chez ceux ayant bénéficié d'une résection tumorale (et 7.9 mois versus 12.9 mois parmi les patients du bras RT seule) [34]. Par ailleurs il existe un lien entre la qualité de la résection et la survie [73-75,77,79,80]. Dans l'essai EORTC-NCIC 2005, le gain absolu médian en survie dans le bras RCT versus RT seule était plus important pour les résections complètes (+ 4.1 mois ; $p=0.0001$) comparativement aux résections partielles (+ 1.8 mois ; $p=0.0001$) ou aux biopsies (+ 1.5 mois ; $p=0.088$) [77].

Certaines méthodes per-opératoires, telles que la chirurgie guidée par fluorescence [74] (acide 5-amino-levulinique) ou l'IRM per-opératoire [81] pourraient améliorer la qualité de la résection.

En France, l'analyse des données sur plus de 6000 cas de GBMs a montré une prédominance des résections (61.9%) [1].

A noter qu'une autre approche thérapeutique consiste en l'implantation per-opératoire de pastilles de carmustine. Cette stratégie a permis une amélioration de la survie chez des patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale complète de leur gliome malin dans un essai de phase III [82]. Cependant ce bénéfice en survie n'était pas retrouvé à deux

ans et trois ans [83], et par ailleurs cette stratégie peut se compliquer d'effets secondaires locaux (réaction inflammatoire, abcès cérébraux), ce qui fait qu'elle est actuellement plutôt proposée dans les GBMs en récidive.

6.2. Apport de la radiothérapie

Faisant suite à la résection chirurgicale ou à la biopsie, la RT constitue le traitement le plus largement utilisé en première ligne dans la prise en charge des GBMs de l'adulte au diagnostic [84]. Le traitement standard délivre 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy, sur une période de six semaines.

Plusieurs essais randomisés anciens ont montré un bénéfice en survie pour la RT versus les soins de support seulement [85] ou une chimiothérapie sans RT [86]. Dans une méta-analyse publiée en 2002 sur les données de six essais randomisés, il existait un bénéfice significatif de la RT comparativement à l'absence de RT (RR 0.81 IC95% 0.74-0.88 ; $p < 0.00001$) [84].

Chez les patients âgés de plus de 70 ans, la RT améliore la survie globale de trois mois sans altérer la qualité de vie, par rapport aux simples soins de support [87]. Un schéma court de RT (40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines) est à privilégier dans cette population [88].

6.3. Apport de la chimiothérapie

6.3.1. Historique

Jusqu'au début des années 2000, la chimiothérapie n'était pas utilisée en Europe dans le traitement standard des GBMs au diagnostic, qui recevaient un traitement chirurgical suivi d'une RT adjuvante [84,89]. Aux Etats-Unis en revanche, une chimiothérapie adjuvante par Carmustine pouvait être proposée [85,86].

A l'époque l'adjonction de chimiothérapie à la stratégie thérapeutique n'avait pas fait la preuve de son efficacité. Plusieurs essais avaient recherché un bénéfice éventuel à une chimiothérapie adjuvante, la plupart incluant à la fois des gliomes de grade III et des GBMs [90-94] mais il n'existait aucun essai randomisé de phase III testant la chimiothérapie adjuvante par nitrosourée. Une méta-analyse publiée en 2002, basée sur les résultats de 12 études (certaines incluant des gliomes diffus de bas grade), suggérait un modeste bénéfice en survie chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie adjuvante (HR 0.85 IC95% 0.78-0.91 ; $p < 0.0001$) avec une augmentation de 6% (CI95% 3% à 9%) de la survie à un an [95].

6.3.2. Témzolomide (TMZ)

6.3.2.1. Mode d'action du TMZ

Le TMZ est une molécule de chimiothérapie orale développée dans les années 1980 qui a commencé à être utilisée en neuro-oncologie dans les années 2000 [96]. Il a une bonne biodisponibilité [97] après administration orale et se transforme spontanément en métabolite actif, le 5-(3-méthyl)-1-triazén-1-yl-imidazole-4-carboxamide. Sa pénétration est excellente dans tous les tissus y compris le tissu cérébral [97]. Son excrétion est principalement rénale. La dose préconisée est de 150 à 200 mg/m²/jour pendant cinq jours tous les 28 jours (traitement standard).

Le TMZ est un agent alkylant qui agit en ajoutant des groupes méthyl sur l'ADN, en position N⁷-guanine (le plus souvent), O³-adénine et O⁶-guanine [98], ce qui engendre des *mismatches* au niveau de l'ADN. L'activité cytotoxique du TMZ est imputée principalement à la formation de O⁶-méthylguanine.

Il semble exister plusieurs mécanismes de résistance au TMZ, via des voies de réparation de l'ADN différentes. L'un de ces mécanismes est l'action d'une enzyme de réparation de l'ADN, la MGMT (que nous avons vue précédemment), qui s'oppose à l'action du TMZ en ôtant les groupes méthyl en position O⁶-guanine. Ainsi, il existe une association forte entre le niveau d'expression de la MGMT et la survie [96]. Dans une série de 38 GBMs ou astrocytomes anaplasiques au diagnostic traités par TMZ avant RT, une expression faible de MGMT (< 20% des cellules tumorales) était associée à un taux de réponse au TMZ de 60% contre 10% seulement dans le groupe avec forte expression de MGMT (> 20% des cellules tumorales) [99]. Des doses suffisantes de TMZ sont donc nécessaires afin de saturer la MGMT [100].

6.3.2.2. Toxicité du TMZ

Le TMZ peut être responsable d'une myélosuppression notable, en particulier d'une thrombopénie, qui peut survenir dans 10-20% des cas chez les patients traités par TMZ [101]. Dans l'essai EORTC-NCIC 2005 évaluant l'adjonction de TMZ à la RT, une thrombopénie de grade 3-4 était observée chez 3% des patients pendant la phase concomitante et chez 11% des patients pendant le traitement adjuvant [34].

Des cas d'anémie aplasique [102-104], de leucémie secondaire [104-106], de lymphome [104,107] et de syndrome myélodysplasique [104,108,109] ont également été rapportés.

Enfin l'association de la RCT à la corticothérapie dans les gliomes de haut grade est responsable d'une diminution des lymphocytes et notamment des lymphocytes CD4+, avec

un risque accru d'infection, notamment de pneumocystose [110]. Une prévention primaire de la pneumocystose semble donc nécessaire.

6.3.2.3. TMZ à la récurrence

Le TMZ a montré une efficacité anti-tumorale en monothérapie dans le traitement du GBM en récurrence [96,111,112]. Dans un essai de phase II, 225 patients en récurrence de GBM étaient randomisés pour recevoir soit de la Procarbazine, soit du TMZ (150-200 mg/m²/jour pendant cinq jours tous les 28 jours) [111]. A six mois, 21% des patients dans le groupe TMZ n'avaient pas de progression tumorale, contre 8% dans le groupe Procarbazine, cependant la survie globale entre les deux groupes n'était pas significativement différente. En revanche la tolérance et la qualité de vie étaient significativement meilleures dans le groupe TMZ [113]. Dans un essai de phase II multicentrique non contrôlé, 138 patients avec GBM étaient traités par TMZ (200 mg/m²/j, cinq jours sur 28) au moment de la première récurrence [112]. Le taux de réponse objective était de 8%, la survie sans progression à six mois de 18% (IC95% 11%-26%) et le taux de survie à six mois de 46%.

Sur la base de ces résultats, le TMZ a été approuvé en Europe dans le traitement du GBM en récurrence.

6.3.2.4. TMZ en première ligne

Ce n'est qu'à la fin des années 1990 que le TMZ a été testé pour la première fois sur des GBMs au diagnostic [99,114].

Une des premières études a porté sur 38 patients porteurs d'un astrocytome de haut grade (dont 33 GBMs) avec un résidu tumoral post-opératoire en IRM [99]. Les patients recevaient jusqu'à quatre cycles de TMZ (200 mg/m²/jour pendant cinq jours tous les 28 jours). Une réponse objective était observée chez 17 des 33 patients porteurs d'un GBM (réponse complète dans trois cas), avec une durée de réponse d'au moins quatre mois chez 13 patients. La survie médiane pour les patients répondeurs était de 12 mois, et six patients étaient encore vivants sans progression tumorale 18-24 mois après le diagnostic. Le même type de résultats a été rapporté par Gilbert *et al.* [114]. Cinquante-et-un patients (33 GBMs et 18 astrocytomes anaplasiques) recevaient du TMZ avant la RT. Une réponse complète ou partielle était observée chez 10% et 29% des patients, respectivement, quel que soit le diagnostic histologique.

Des études *in vitro* ont mis en évidence une synergie en terme d'inhibition de la croissance tumorale lorsque le TMZ et la RT sont délivrés concomitamment sur des lignées de GBM [115]. Plusieurs arguments supportent la combinaison du TMZ à la RT [96] : le TMZ pourrait éliminer la maladie microscopique en dehors du champs d'irradiation et majore les

effets de la RT (radio-sensibilisation), les profils de toxicité du TMZ et de la RT sont indépendants. Cette stratégie a été testée en 2002 dans une étude pilote prospective de phase II [116]. Les 64 patients inclus recevaient une RT (60 Gy en fractions de 2 Gy pendant 6-7 semaines) associée concomitamment à du TMZ 75mg/m² du premier jour au dernier jour de la RT. La survie médiane était de 16 mois et la survie à deux ans de 31%, suggérant une activité clinique intéressante de cette stratégie, avec un profil de tolérance satisfaisant.

6.4. Protocole dit « de Stupp »

6.4.1. Données initiales, essai EORTC-NCIC 2005

Les résultats initiaux de l'essai de phase II de 2002 ont conduit à réaliser un essai randomisé de phase III [34]. Les patients âgés de 18 à 70 ans, avec un score OMS ≤ 2, étaient éligibles s'ils avaient un GBM au diagnostic histologiquement prouvé et si le délai depuis la biopsie ou la résection était ≤ 6 semaines. Ils étaient randomisés pour recevoir (voir figure 19):

- soit du TMZ administré pendant (75 mg/m²/jour) et après (150-200mg/m²/jour, cinq jours tous les 28 jours pendant six cycles) la RT conventionnelle (bras expérimental) ;
- soit une RT conventionnelle seule délivrant 60 Gy à la tumeur (bras standard).

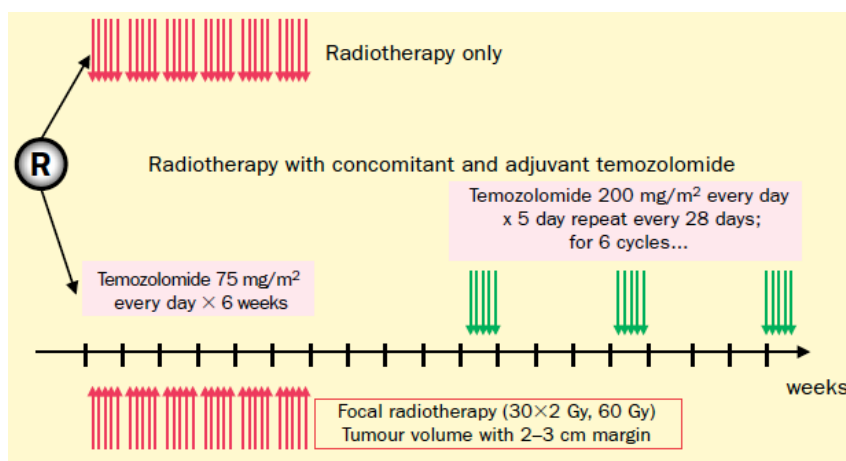


Figure 19. Design de l'étude EORTC-NCIC 2005 dans les GBMs nouvellement diagnostiqués. D'après Stupp et al., *Lancet Oncol* 2001.

Un total de 573 patients d'âge médian 56 ans a été inclus (287 patients dans le bras expérimental et 286 patients dans le bras standard). Après un suivi médian de 28 mois, la survie médiane était de 14.6 mois dans le bras expérimental contre 12.1 mois dans le bras standard. Le risque de décès était significativement plus bas dans le groupe expérimental (HR 0.63 IC95% 0.52-0.75 ; p<0.001) (voir figure 20). La survie à deux ans était de 26.5% dans le bras expérimental et de 10.4% dans le bras standard. Le bénéfice en survie globale de la RCT par rapport à la RT seule a été confirmé à plus long terme [22] (survie à cinq ans 9.8%

dans le bras expérimental et 1.9% dans le bras standard). Ce bénéfice était significatif pour chaque groupe de pronostic (RPA III, IV et V) (voir figure 21) [22].

Figure 20. Survie globale en fonction du groupe de traitement (Kaplan-Meier).
D'après Stupp et al, *Lancet Oncol* 2009.

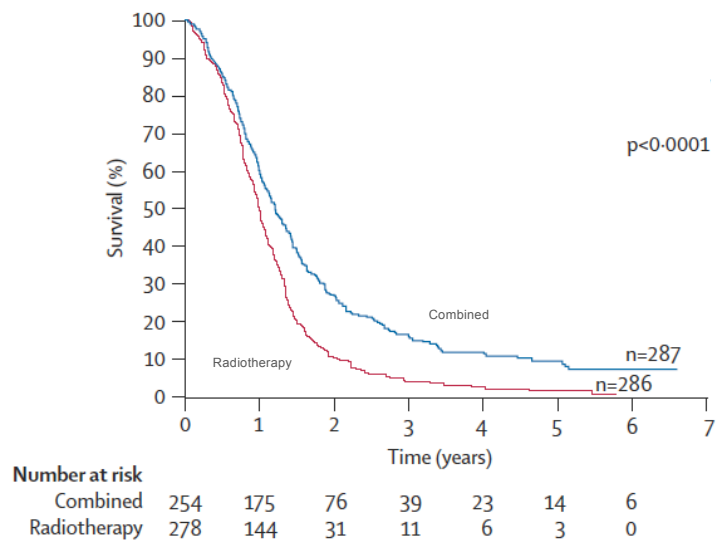
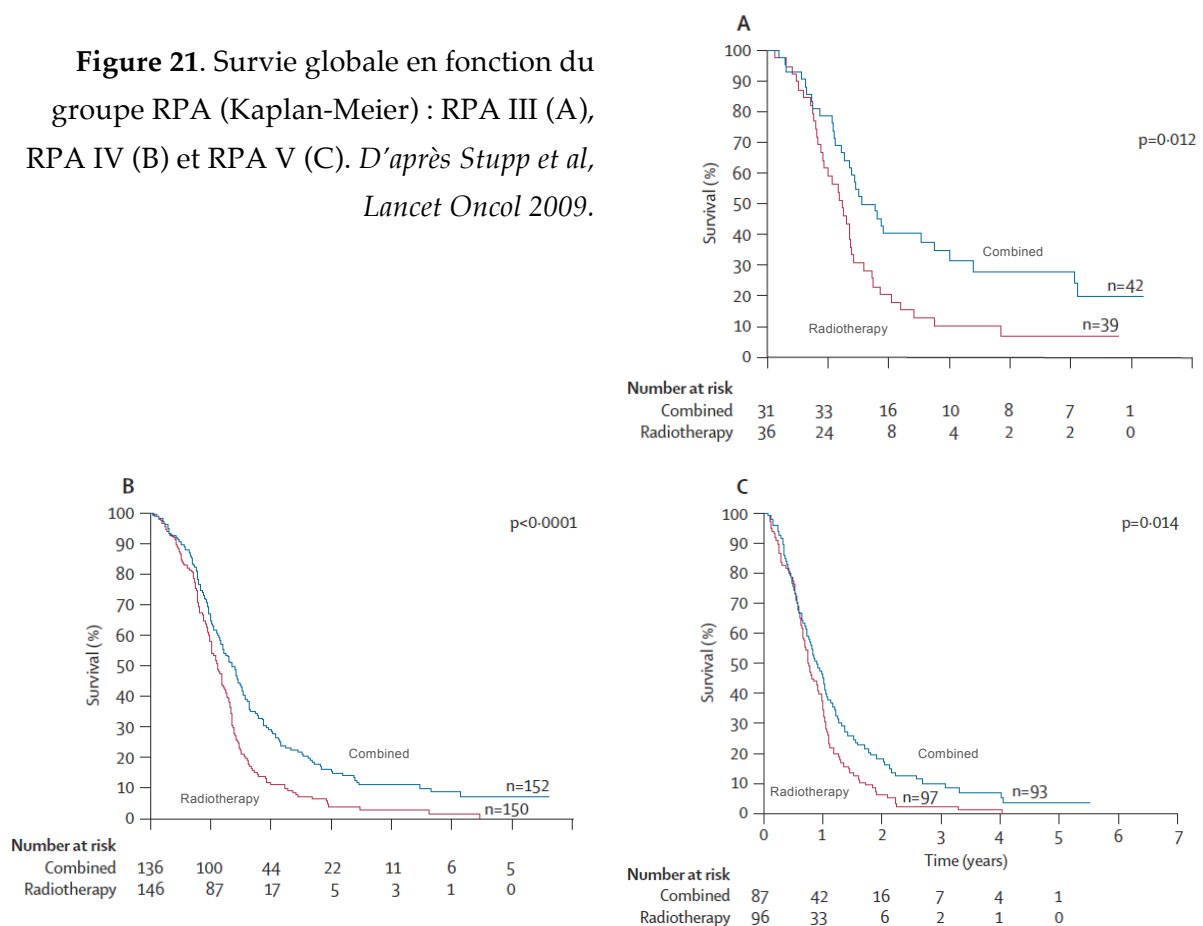


Figure 21. Survie globale en fonction du groupe RPA (Kaplan-Meier) : RPA III (A), RPA IV (B) et RPA V (C). D'après Stupp et al, *Lancet Oncol* 2009.



Les patients avec méthylation du promoteur de la MGMT comme ceux sans méthylation bénéficiaient de la stratégie combinée, même si chez ces derniers le bénéfice semblait moindre (mais significatif) [22].

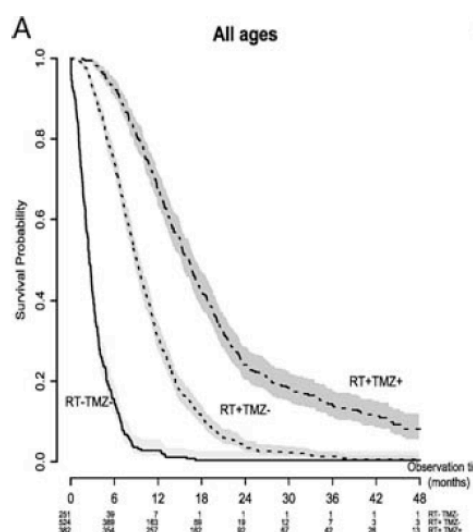
Les résultats de cet essai ont conduit à proposer une RCT concomitante avec TMZ suivie d'un traitement adjuvant par six cycles de TMZ comme traitement de référence chez les patients ≤ 70 ans avec un statut fonctionnel préservé (score OMS ≤ 2).

6.4.2. Protocole de Stupp en population

Le bénéfice sur la survie de la RCT en population a été démontré par plusieurs études [78,79,117].

Les données du registre norvégien du cancer montraient pour la population de GBMs de tout âge (âge médian 58 ans) recevant une RT associée à du TMZ concomitant +/- adjuvant une survie médiane de 16.2 mois et une survie à deux ans de 25% [117]. Ces chiffres étaient comparables à ceux de l'essai EORTC-NCIC 2005 (survie médiane 14.6 mois, survie à deux ans 26.5%), sachant que le point de départ était différent dans l'étude norvégienne (jour du diagnostic) et dans l'essai de 2005 (jour de la randomisation). Il n'était pas retrouvé de différence significative en survie selon que le patient recevait du TMZ en concomitant et en adjuvant ou en adjuvant seulement.

Figure 22. Survie globale en fonction du groupe de traitement. D'après Ronning et al, 2012.



Dans une série rétrospective italienne portant sur plus de 1000 patients, ceux traités par RT associée à du TMZ concomitant et adjuvant présentaient une survie à 1 an, 2 ans et 4 ans de 78.0%, 41.7% et 6.7%, respectivement (contre 40.6%, 11.7% et 1.0% dans le groupe ayant reçu de la RT seule) [79]. Dans une série rétrospective espagnole portant sur des patients traités entre 2008 et 2010 dans 19 hôpitaux, les patients traités par RCT (n=435) avaient une survie sans progression médiane de 8.9 mois (IC 95% 8.0-9.7) et une survie globale médiane de 16.4 mois (IC 95% 15.0-17.8) [78]. 25.5% d'entre eux étaient encore vivants à deux ans.

7. Problématique

7.1. Quel intérêt théorique à un traitement prolongé par TMZ adjuvant ?

Dans l'essai EORTC-NCIC 2005, le TMZ adjuvant était interrompu après six cycles. Cependant la durée optimale du traitement par TMZ demeure incertaine. Il n'est pas illogique de penser que, en particulier chez les patients pour lesquels l'IRM après le 6^{ème} cycle montre un résidu tumoral, la poursuite du traitement pourrait retarder la progression ou la récurrence [118]. Ainsi, certains praticiens proposent de façon empirique la poursuite du traitement lorsque celui-ci a été bien toléré et que l'IRM montre un résidu tumoral. Selon certaines recommandations [119], cette stratégie devrait être envisagée chez des patients présentant une réponse partielle ou une poursuite de l'amélioration radiologique à la fin du 6^{ème} cycle de TMZ adjuvant.

7.2. Données de la littérature

A ce jour il n'existe que peu de données évaluant cette stratégie en terme de survie [120-122]. Seiz *et al* ont conduit une étude rétrospective mono-centrique sur 114 patients porteurs d'un GBM et traités par TMZ prolongé jusqu'à la progression (ou la survenue d'une toxicité) après la RCT [121]. Cinquante-cinq patients recevaient six cycles de TMZ alors que 59 patients en recevaient davantage. Dans cette étude le nombre de TMZ adjuvants était associé significativement au temps jusqu'à progression et à la survie globale. Par ailleurs l'équipe de Baurain *et al* (données non publiées) a conduit un essai de phase II multicentrique dans lequel les patients qui étaient stables sur le plan clinique et radiologique après le 6^{ème} cycle de TMZ adjuvant étaient randomisés. Les patients dans le bras expérimental poursuivaient alors le TMZ jusqu'à progression tandis que les patients dans le bras contrôle étaient surveillés. Une analyse intermédiaire portant sur 21 patients dans chaque bras a été présentée au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2010. La survie sans récurrence à six mois est de 70% dans le bras expérimental et de 57% dans le bras contrôle. Enfin très récemment une équipe canadienne a publié une étude rétrospective sur 52 patients, mettant en évidence une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale (survie médiane 24.6 mois versus 16.5 mois, $p = 0.03$) pour les patients traités par plus de six cycles de TMZ adjuvant (nombre médian de cycles = 11, de 7 à 13) par rapport à ceux ne recevant que six cycles [122].

Comme nous l'avons vu le TMZ peut être responsable de toxicités telles qu'une myélosuppression. Une thrombopénie est observée chez 12-20% des patients [101]. La faisabilité et la tolérance d'un traitement prolongé par TMZ ont été étudiées dans plusieurs travaux, les plus récents ne montrant pas de majoration significative de la toxicité avec la durée du traitement [120,123,124].

CHAPITRE 2

“ Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult glioblastoma patients. A retrospective study.”

Traitement prolongé par témozolomide après radiochimiothérapie dans les glioblastomes de l'adulte. Une étude rétrospective bicentrique.

1. Objectifs

Nous avons vu qu'actuellement le traitement standard du GBM de l'adulte consiste en une RCT concomitante avec du TMZ suivie d'un traitement adjuvant par TMZ, selon le protocole dit « de Stupp », et que la durée optimale de la phase adjuvante du traitement reste à ce jour controversée.

Il se trouve que l'habitude des deux praticiens du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy est différente vis-à-vis de la poursuite du TMZ après six cycles, l'un ayant tendance à poursuivre le traitement de façon prolongée (sous réserve d'une bonne tolérance) et l'autre ayant tendance à interrompre de façon systématique le traitement après le 6^{ème} cycle. Nous avons donc décidé de faire une étude rétrospective de ces deux populations de patients et de les comparer en terme de survie et de toxicité. Afin d'augmenter notre effectif nous avons également étudié les patients pris en charge au Centre de Lutte Contre le Cancer de Dijon.

Notre objectif était de comparer le risque de récurrence et la survie globale en fonction de la durée du traitement adjuvant par TMZ, et d'étudier la toxicité potentielle d'un traitement prolongé.

2. Matériels et méthodes

2.1. Patients

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective bicentrique portant sur les patients traités dans deux unités de neuro-oncologie français : CLRCC de Dijon (centre 1) et CHU de Nancy (centre 2).

2.1.1. Critères d'inclusion

Les patients étaient inclus dans l'étude s'ils remplissaient les conditions suivantes :

- Age \geq 18 ans
- Diagnostic histologique de gliome de grade IV selon l'OMS entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010.

- Traitement par RCT concomitante selon le protocole dit « de Stupp » avec réalisation d'au moins six cycles de TMZ adjuvant.
- Stabilité clinique et radiologique lors de l'évaluation après six cycles de TMZ adjuvant.

2.1.2. Critères d'exclusion

Les critères de non-inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- Absence de diagnostic histologique.
- Administration per-opératoire de pastilles de Carmustine (GLIADEL®).
- Traitement initial autre que le protocole dit « de Stupp ».
- Inclusion dans un essai clinique.
- Interruption prématurée du protocole dit « de Stupp » du fait d'une progression tumorale, du décès ou d'une toxicité du traitement.
- Perte de vue au cours du protocole dit « de Stupp ».
- Administration de sept ou huit cycles de TMZ adjuvant (nous avons considéré que le fait de comparer ces patients avec ceux ayant reçu les six cycles standard n'était pas pertinent).

2.2. Prise en charge thérapeutique des patients

Les patients bénéficiaient d'un geste chirurgical (exérèse chirurgicale ou biopsie) suivi d'une RT encéphalique avec prise concomitante de TMZ (75 mg/m²/jour), puis d'au moins six cycles de TMZ adjuvant (cinq jours tous les 28 jours, 150 à 200 mg/m²/jour).

Le nombre de cycles de TMZ adjuvant était basé sur le choix du neuro-oncologue en charge du patient. Les patients ayant reçu les six cycles standards de TMZ adjuvant seront désignés dans la suite de ce manuscrit comme appartenant au groupe 6C, et les patients ayant reçu au moins neuf cycles comme appartenant au groupe 9C.

Le choix des traitements ultérieurs lors des récurrences relevait également de la décision du neuro-oncologue. L'existence ou l'absence d'un traitement par Bévacicumab lors d'une récurrence était notée pour chaque patient. Seuls les patients pour lesquels le traitement par Bévacicumab avait été débuté au moins un mois avant la fin de la période de collection des données (29 février 2012) étaient inclus dans le groupe ayant reçu du Bévacicumab.

2.3. Evaluation clinique et radiologique des patients

Les données initiales (âge et IK au moment du diagnostic, sexe, traitement par corticothérapie et antiépileptiques) étaient collectées pour chaque patient. Une évaluation clinique (IK, corticothérapie, antiépileptiques) et radiologique (IRM encéphalique avec

injection de produit de contraste) étaient réalisées après le geste chirurgical, après la radiothérapie avec prise concomitante de TMZ, et après le 6^{ème} cycle de TMZ adjuvant. Les patients étaient ensuite évalués (de la même façon) tous les trois mois, quelque soit leur groupe de traitement. Une IRM encéphalique avec injection de produit de contraste était réalisée à la progression clinique dans les deux groupes.

La progression tumorale était définie sur une IRM encéphalique avec injection de produit de contraste selon les critères de Mac Donald [125]. L'interprétation du radiologue responsable de l'examen associée à celle du neuro-oncologue en charge du patient était utilisée.

Les données ont été collectées jusqu'au 29 février 2012.

2.4. Analyse statistique

La comparaison des caractéristiques des patients selon le groupe de traitement était réalisée grâce à un test du Chi-2 pour les variables qualitatives et un test de Student pour les variables quantitatives. La survie globale et la survie sans progression étaient définies à partir de la date du diagnostic histologique (date du geste chirurgical). La progression était définie par la date à laquelle l'IRM montrant la progression tumorale était réalisée. Les facteurs associés avec un $p < 0.05$ dans l'analyse univariée étaient inclus dans l'analyse multivariée (modèle de régression de Cox). Les données de survie étaient analysées grâce à la méthode de Kaplan Meier (test du Log-rank) avec les intervalles de confiance à 95%. L'analyse statistique était réalisée en utilisant le logiciel SAS (Statistical Application System) v9.3.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des patients

Les dossiers cliniques de 448 patients au total ont été consultés (centre 1: n=139; centre 2: n=309). Parmi eux, 390 patients n'ont pas été inclus dans l'analyse (figure 23).

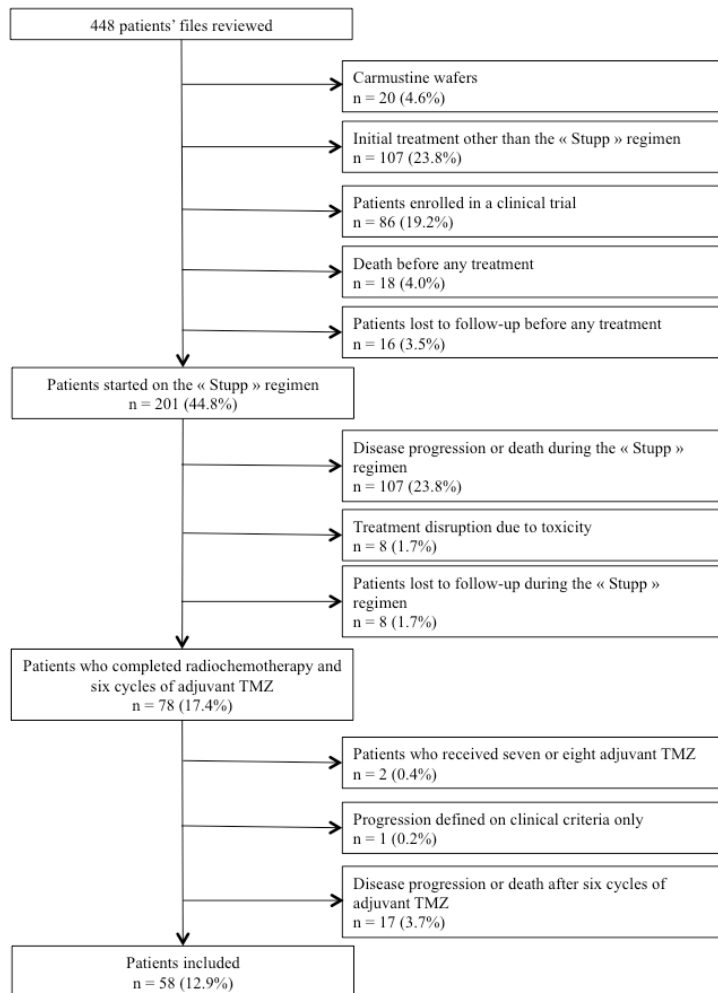


Figure 23. Description des patients non inclus dans l'étude.

Trente-huit des 58 patients inclus étaient des hommes (65.5%). L'âge médian et l'IK médian au moment du diagnostic étaient de 58.2 ans [18.7-76.0] et 80 [20-100], respectivement. L'examen neuropathologique retrouvait 57 GBMs et un gliosarcome. Du fait de la période d'inclusion, le statut de méthylation du promoteur de la MGMT était indisponible pour la majorité des patients. Les caractéristiques de la prise en charge thérapeutique des patients sont résumées dans le tableau 1. Quarante-huit patients (82.8%) ont bénéficié d'une résection chirurgicale et 10 patients (17.2%) d'une biopsie. Tous les patients ont bénéficié d'une RT encéphalique avec prise concomitante de TMZ. Le délai médian entre le geste chirurgical et la RCT était de 41 jours [17-116]. La dose médiane de RT était de 60 Gy [55-66]. Le traitement adjuvant par TMZ était débuté quatre semaines après la fin de la RT (délai médian 31 jours [23-77]) et poursuivi pour au moins six cycles. Trente-huit patients (centre 1: n=8; centre 2: n=30) recevaient six cycles de TMZ adjuvant (dose moyenne 315 ± 61 mg/jour) avant d'être simplement surveillés cliniquement et radiologiquement. Vingt patients (centre 1: n=8; centre 2: n=12) recevaient au moins neuf cycles de TMZ adjuvant (dose moyenne 338 ± 63 mg/jour), avec une médiane de 14 cycles [9-26]. Vingt-cinq patients allaient recevoir par la suite un traitement par Bévacicumab au moment de la

première, deuxième ou troisième récurrence tumorale. Aucun des 58 patients ne bénéficiait d'un traitement antiépileptique inducteur enzymatique.

Tableau 2. Prise en charge thérapeutique initiale des 58 patients inclus.

Traitement	Total, n (%)
Chirurgie (n=58)	
Biopsie	10 (17.2)
Résection:	48 (82.8)
Résection totale ou subtotal	35 (60.3)
Résection partielle	10 (17.2)
Etendue de la résection inconnue	3 (5.2)
Radiochimiothérapie (n=58)	
Délai médian entre la chirurgie et la RCT, en jours	41 [17-116]
Dose totale médiane de RT, en Gy (n=52)	60 [55-66]
Durée médiane de la RT, en jours	43 [30-59]
Traitement par TMZ adjuvant (n=58)	
Délai médian entre la RCT et le 1er cycle de TMZ	31 [23-77]
Nombre de cycles adjuvants de TMZ:	
6 cycles	38 (65.5)
≥ 9 cycles	20 (34.5)
9 à 11	4
12 à 14	7
15 à 17	5
18 à 20	0
21 à 23	2
24 à 26	2
Dose médiane de TMZ adjuvant, en mg/j	340 [160-400]

A la première récurrence tumorale ou à la progression, six patients ont bénéficié d'une nouvelle chirurgie d'exérèse (associée à l'administration per-opératoire de pastilles de Carmustine pour un patient), sept patients étaient traités par radiothérapie, 19 patients par chimiothérapie et sept patients par soins de support exclusifs (voir tableau 3).

Tableau 3. Prise en charge thérapeutique à la première récurrence tumorale.

Traitement	Total, n (%)	Groupe 6C, n (%)	Groupe 9C, n (%)
Nombre de patients	39	30	9
Chirurgie	6 (15.4)	5 (16.6)	1 (11.1)
Seule	5 (12.8)	4 (13.3)	1 (11.1)
Pastilles de Carmustine	1 (2.5)	1 (3.3)	0 (0.0)
Radiothérapie	7 (17.9)	4 (13.3)	3 (33.3)
Chimiothérapie	19 (48.7)	14 (46.6)	5 (55.5)
Bévacizumab	8 (20.5)	6 (20.0)	2 (22.2)
TMZ	8 (20.5)	6 (20.0)	2 (22.2)
Fotémustine	2 (5.1)	2 (6.6)	0 (0.0)
PCV*	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (11.1)
Traitement de support	7 (17.9)	7 (23.3)	0 (0.0)

* PCV : Procarbazine, Lomustine et Vincristine

Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes de traitement en terme de sexe, d'âge, d'IK au moment du diagnostic ou à la fin des six premiers cycles de TMZ adjuvant, de traitement initial ou de dose de TMZ adjuvant (voir tableau 4). Dix patients (50.0%) dans le groupe 9C étaient traités par corticothérapie à la fin des six premiers cycles de TMZ adjuvant alors que seulement huit patients (21.6%) l'étaient dans le groupe 6C. Par ailleurs les patients du groupe 6C recevaient une plus haute dose de radiothérapie (59.7 ± 1.9 Gy versus 58.3 ± 3.1 Gy dans le groupe 9C, $p=0.04$) et avaient un plus grand risque de toxicité pendant la RCT (toxicité observée chez 60.5% des patients versus 30.0% des patients du groupe 9C, $p=0.02$).

Tableau 4. Description des caractéristiques des patients au diagnostic et à la fin des six premiers cycles de TMZ adjuvant, et de la prise en charge thérapeutique initiale selon le groupe de traitement (groupe 6C versus groupe 9C).

Caractéristiques	Groupe 6C (n=38)	Groupe 9C (n=20)	p**
	n (%) / médiane / moyenne (ET*)	n (%) / médiane / moyenne (ET*)	
Sexe:			0.07
Féminin	10 (26.3)	10 (50.0)	
Masculin	28 (73.7)	10 (50.0)	
Age moyen au diagnostic (en années)	56.3 ± 12.6 (n=38)	52.6 ± 15.0 (n=20)	0.32
IK médian au diagnostic	80 [20-100] (n=35)	85 [30-90] (n=18)	0.59
IK médian après six cycles de TMZ	90 [60-100] (n=37)	90 [60-100] (n=20)	0.68
Délai moyen entre la chirurgie et la RCT, en jours	43.6 ± 21.5 (n=38)	46.3 ± 11.9 (n=20)	0.60
Délai moyen entre la RCT et le 1er cycle de TMZ adjuvant, en jours	34.4 ± 11.5 (n=38)	31.4 ± 8.5 (n=20)	0.31
Chirurgie:			0.06
Biopsie	4 (10.5)	6 (30.0)	
Résection :	34 (89.5)	14 (70.0)	0.14
Totale ou subtotale	26 (83.9)	9 (64.3)	
Partielle	5 (16.1)	5 (35.7)	
Bévacizumab à la progression			0.36
Non	20 (52.6)	13 (65.0)	
Oui	18 (47.4)	7 (35.0)	
Dose totale moyenne de RT (Gy)	59.7 ± 1.9 (n=34)	58.3 ± 3.1 (n=18)	0.04
Dose totale moyenne de TMZ adjuvant (mg/d)	314.6 ± 60.8 (n=37)	338.8 ± 62.0 (n=16)	0.19
Corticothérapie à la fin du 6 ^{ème} TMZ			0.02
Non	29 (78.4)	10 (50.0)	
Oui	8 (21.6)	10 (50.0)	
Dose moyenne (EP)	9.6 ± 24.0 (n=37)	21.3 ± 31.1 (n=20)	0.12
Prise d'antiépileptique inducteur enzymatique	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

* écart-type

** Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives

3.2. Données de tolérance

3.2.1. En cours de radiochimiothérapie concomitante

Les données concernant la toxicité en cours de RCT sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5. Toxicité pendant la RCT en fonction du groupe de traitement.

Toxicité	Total (n=58)	Groupe 6C (n=38)	Groupe 9C (n=20)
Oui, n (%)	29 (50.0)	23	6
Non, n (%)	29 (50.0)	15	14
Thrombocytopénie, n	4	2	2
Grade 1-2	2	1	1
Grade 3-4	2	1	1
Anémie, n	1	0	1
Grade 1-2	0	-	-
Grade 3-4	1	0	1
Leuco/neutropénie	1	0	1
Grade 1-2	0	-	-
Grade 3-4	1	0	1
Toxicité cutanée	25	20	5
Grade 1-2	25	20	5
Grade 3-4	0	-	-
Toxicité gastro-intestinale	2	2	0
Grade 1-2	2	2	0
Grade 3-4	0	-	-
Asthénie	12	10	2
Grade 1-2	12	10	2
Grade 3-4	0	-	-

Une toxicité était observée chez 29 patients (50.0%) en cours de RCT. Quatre patients présentaient une toxicité hématologique de grade 3-4 (thrombocytopénie chez deux patients, leucopénie avec neutropénie chez un patient et anémie chez un dernier patient). Les autres toxicités observées étaient des toxicités hématologiques, cutanées ou gastro-intestinales de grade 1-2 ou une asthénie de grade 1-2. Aucun cas de pneumocystose n'était observé. Les patients du groupe 6C présentaient un risque plus élevé de toxicité en cours de RCT que les

patients du groupe 9C (p=0.02) mais il est à noter que trois des quatre toxicités hématologiques de grade 3-4 sont survenues chez des patients du groupe 9C.

3.2.2. Pendant la phase adjuvante

Les données concernant la toxicité en cours traitement par TMZ adjuvant sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6. Toxicité pendant le traitement adjuvant par TMZ en fonction du groupe de traitement.

Toxicité	Total (n=58)	Groupe 6C (n=38)	Groupe 9C (n=20)
Oui, n (%)	22	14	8
Non, n (%)	35	23	12
Donnée indisponible	1	1	0
Thrombocytopénie, n	15	9	6
Grade 1-2	12	7	5
Grade 3-4	3	2	1
Anémie, n	0	-	-
Leuco/neutropénie	4	1	3
Grade 1-2	1	1	3
Grade 3-4	0	-	-
Lymphopénie	2	1	1
Grade 1-2	1	1	0
Grade 3-4	1	0	1
Toxicité cutanée	0	-	-
Toxicité gastro-intestinale	6	6	0
Grade 1-2	6	6	0
Grade 3-4	0	-	-
Asthénie	3	3	0
Grade 1-2	2	2	0
Grade 3-4	1	1	0

Une toxicité était retrouvée en cours de traitement adjuvant par TMZ chez 22 patients: 14 patients (36.8%) dans le groupe 6C et huit patients (40.0%) dans le groupe 9C. Trois patients du groupe 6C présentaient une toxicité de grade 3-4 (thrombocytopénie pour deux

patients, asthénie pour un patient). Une toxicité de grade 3-4 était retrouvée chez deux patients du groupe 9C. Dans ce groupe un patient a présenté une thrombocytopénie de grade 3 survenue après le premier cycle de TMZ adjuvant. De ce fait, un patient seulement a présenté une toxicité sévère (lymphopénie de grade 4) au cours des cycles supplémentaires de TMZ adjuvant (après le 8^{ème} cycle), sans conséquence clinique. Aucune autre toxicité de grade 3 ou 4 n'a été observée dans chacun des groupes. Aucun cas de leucémie secondaire ou de syndrome myélodysplasique n'a été observé. Une diminution de la dose de TMZ adjuvant a été nécessaire du fait d'une toxicité hématologique chez 16 patients (neuf patients dans le groupe 6C et sept patients dans le groupe 9C), cette diminution ayant eu lieu après le 6^{ème} cycle chez deux patients seulement (au 9^{ème} cycle et au 12^{ème} cycle, respectivement).

3.3. Analyse de survie

3.3.1. Survie globale

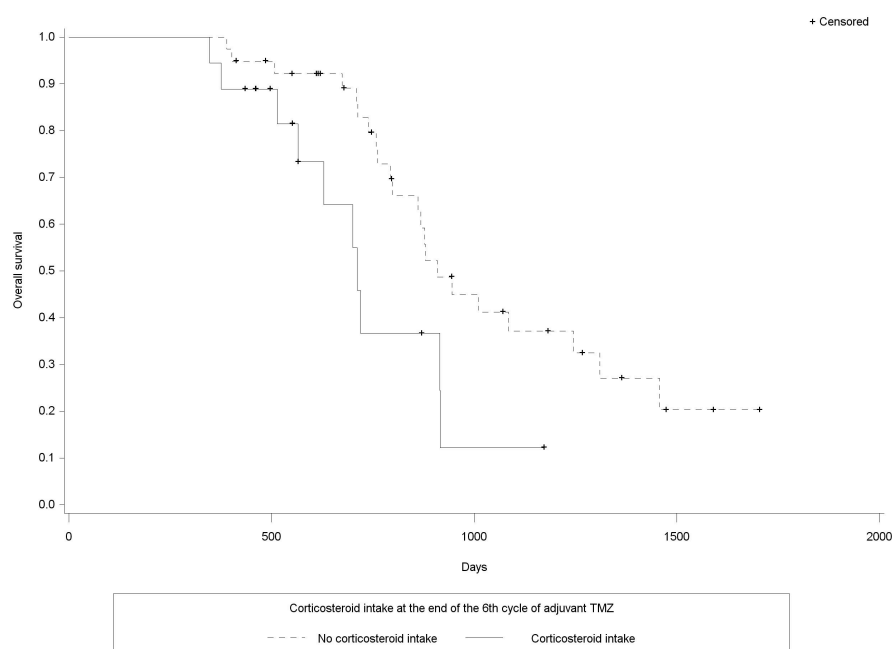
Au cours de la période de suivi, 33 patients sont décédés après une durée médiane de 28.8 mois [11.4-55.9] après le diagnostic. Dans le groupe 6C, 26 patients (68.4%) sont décédés après une durée médiane de 28.2 mois [11.4-52.1], tandis que sept patients (35.0%) sont décédés dans le groupe 9C ($p=0.01$), après une durée médiane de 30.0 mois [15.1-55.9]. La survie globale 12, 18, 24 et 36 mois après le diagnostic histologique pour l'ensemble des 58 patients était de 96.5%, 87.5%, 69.4% and 30.6%, respectivement. La survie dans le groupe 6C et celle dans le groupe 9C étaient de 94% et 100% à 12 mois, 84% et 93% à 18 mois, 65% et 76% à 24 mois, 22% et 48% à 36 mois, respectivement.

Une prise de corticoïdes à la fin du 6^{ème} cycle de TMZ adjuvant était associée de façon significative au décès (HR=2.40, IC95% [1.10-5.24]; $p=0.02$) en analyse univariée et cette donnée a donc été incluse dans l'analyse multivariée. En analyse multivariée la prise de corticoïdes à la fin du 6^{ème} cycle de TMZ adjuvant était associée avec un plus grand risque de décès (HR=3.88, IC95% [1.66-9.09]; $p=0.001$) (figure 24). La survie globale était significativement plus élevée dans le groupe 9C par rapport au groupe 6C (HR=3.22, IC95% [1.30-8.00]; $p=0.01$) en analyse multivariée.

Tableau 7. Hazard-ratios en analyses univariée et multivariée pour le nombre de cycles de TMZ adjuvant (6C/9C) et la prise de corticoïdes à la fin du 6^{ème} cycle de TMZ adjuvant.

Variable	HR en analyse univariée	HR en analyse multivariée
Nombre de cycles de TMZ adjuvant TMZ (6C/9C)	HR=2.13, IC95%[0.915-4.990]; p=0.07	HR=3.22, IC95% [1.30-8.00]; p=0.01
Prise de corticoïdes à la fin du 6 ^{ème} cycle de TMZ adjuvant	HR=2.40, 95%IC [1.10-5.24]; p=0.02	HR=3.88, 95%IC [1.66-9.09]; p=0.001

Figure 24. Survie globale en fonction de la prise de corticoïdes à la fin du 6^{ème} cycle de TMZ adjuvant.

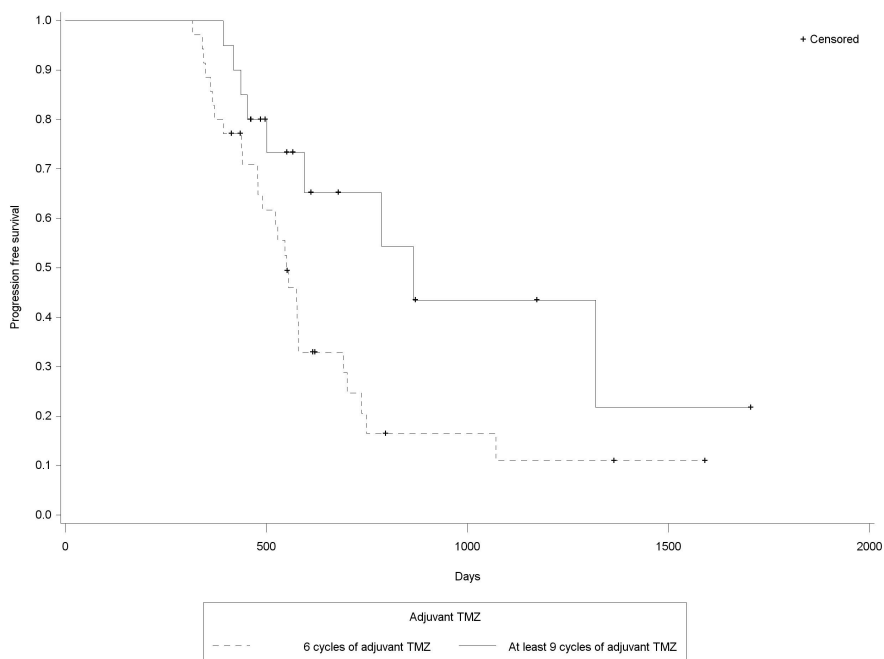


3.3.2. Survie sans progression

Au cours de la période de suivi, 39 patients (67.2%) ont présenté une récurrence tumorale, avec un délai médian de 19.0 mois [10.4-55.9] après le diagnostic histologique initial. Dans le groupe 6C, 30 patients (78.9%) ont présenté une récurrence tumorale, avec un délai médian de 18.0 mois [10.4-35.1], tandis qu'ils étaient neuf (45.0%) dans le groupe 9C (p=0.008), avec un délai médian (survie sans progression médiane) de 28.4 mois [12.8-43.2]. Le délai moyen entre la fin du 6^{ème} cycle de TMZ adjuvant et la récurrence était de 8.4 mois (\pm 5.7; n=27) dans le groupe 6C contre 12.1 mois (\pm 9.9; n=9) dans le groupe 9C. L'analyse de la survie sans progression a été réalisée sur les données correspondant à 55 patients seulement car la date de récurrence était inconnue pour trois patients. La survie sans progression dans le groupe 6C et celle dans le groupe 9C étaient de 82.9% versus 100% à 12 mois, 52.5% versus 73.3% à 18 mois, 25.7% versus 65.9% à 24 mois et 11.0% versus 43.5% à 36 mois, respectivement. Les patients du groupe 6C avaient un risque de récurrence significativement

plus élevé par rapport aux patients du groupe 9C (HR=2.25, IC95% [1.05-4.82]; p=0.03) en analyse univariée (l'analyse multivariée n'a pas été réalisée puisque toutes les variables testées avec le test du Log-rang étaient associées à un $p > 0.05$) (figure 25). La différence en terme de survie sans progression restait significative même lorsque l'analyse était conduite sur les 58 patients, en incluant les trois patients pour lesquels la date de récurrence était inconnue et en les considérant comme des censures (HR=2.249, IC95% [1.052-4.81]; p=0.03).

Figure 25. Survie sans progression en fonction du groupe de traitement (6C/9C)



A noter qu'il existait une différence significative entre les deux groupes de traitement en terme de dose de RT ($p=0.04$), mais cette différence n'avait aucun impact sur la survie globale ($p=0.51$) ou la survie sans progression ($p=0.49$). Par ailleurs une différence significative était mise en évidence en terme de toxicité au cours de la RCT ($p=0.02$) mais sans impact sur la survie globale ($p=0.48$) ou la survie sans progression ($p=0.56$).

Title: Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult glioblastoma patients. A retrospective study.

A. Darlix^{1,8}, C. Baumann², V. Lorgis^{3,8}, F. Ghiringhelli^{3,8}, M. Blonski^{1,8}, B. Chauffert^{4,8}, S. Zouaoui^{5,6}, C. Pinelli^{7,8}, F. Rech^{7,8}, P. Beauchesne^{1,8} and L. Taillandier^{1,8}

1 Neuro-oncology Unit, Department of Neurology, Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital Central, Nancy, France

2 Department of Clinical Epidemiology and Evaluation, Centre Hospitalier Universitaire, Nancy, France

3 Department of Medical Oncology, Georges François Leclerc Cancer Center, Dijon, France

4 Department of Medical Oncology, Centre Hospitalier Universitaire, Amiens, France

5 French Brain Tumor DataBase, GNOLR, Registre des Tumeurs de l'Hérault, Regional Cancer Institute Val d'Aurelle, Montpellier, France

6 Department of Neurosurgery, Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, France

7 Department of Neurosurgery, Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital Central, Nancy, France

8 NENO Groupe de Neurooncologie du Nord Est, France

Corresponding Author Information:

Dr Amélie Darlix, Neuro-oncology unit, Department of Neurology, Centre Hospitalier Universitaire, 29 Avenue du Maréchal Lattre de Tassigny, Nancy, 54035 Cedex, France, phone : +33 383851688, fax : +33 383851914, email a.darlix@gmail.com

Abstract

Purpose: Glioblastoma (GBM) is the most common primary malignant brain tumor in adults. Radiotherapy (RT) with concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) (six cycles) is the standard treatment after surgery in patients with a good performance status. To date, few data have assessed the impact of additional cycles of TMZ in terms of survival.

Methods: We conducted a bicentric retrospective study of GBM patients diagnosed between 2007 and 2010. Patients considered at least with a stable disease after six cycles of adjuvant TMZ received either additional cycles of TMZ or a simple monitoring. We aimed at comparing overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and toxicity between groups of treatment.

Results: Fifty-eight patients were included. Median age and Karnofsky Performance Scale (KPS) at diagnosis were 58.2 and 80, respectively. Surgery consisted of resection for 48 patients (82.0%). All patients received RT with concomitant TMZ. Thirty-eight patients (65.0%) received six cycles of adjuvant TMZ while 20 patients (35.0%) received nine or more cycles of TMZ (median 14 cycles). The risk of recurrence was significantly higher in the group receiving six cycles of adjuvant TMZ compared to the other group (HR=2.25, IC95% [1.05-4.82]; $p=0.03$). Prolonged treatment improved PFS as well as OS in multivariate analysis (HR 3,22 95% IC 1,30 to 8,00) without significant increase in toxicity.

Conclusion: Prolonged administration of TMZ improves PFS and seems to improve OS, without increased toxicity. Prospective studies in larger populations are needed to better define the population to whom it can be proposed and its optimal duration.

Keywords : Glioblastoma, Temozolomide, Radiochemotherapy, Prolonged adjuvant therapy.

Introduction

Glioblastoma (GBM) is the most common primary malignant brain tumor in adults. It has a poor prognosis despite surgery, radiation therapy (RT) and chemotherapy (Ricard *et al.* 2012). RT with concomitant temozolomide (TMZ) followed by six cycles of adjuvant TMZ is the standard treatment after surgical resection or biopsy in patients with a good performance status. In the EORTC-NCIC phase III trial, patients who underwent this regimen after resection had a median survival of 14.6 months (versus 12.1 months for RT alone) and 9.8% of them were still alive after five years compared with 1.9% in the radiation therapy only group (Stupp *et al.* 2005; Stupp *et al.* 2009). In this trial, adjuvant TMZ was stopped after six cycles, but its optimal duration remains uncertain. There is a certain rationale to additional cycles of TMZ if a residual disease is observed on imaging. This strategy could delay recurrence (Holdhoff and Grossman, 2011) but there is to date few data concerning its impact on survival (Hau *et al.* 2007; Seiz *et al.* 2010; Roldán Urgoiti *et al.* 2012). However some physicians propose treatment maintenance when magnetic resonance imaging (MRI) shows residual tumor despite clinical stability, and if the treatment has been well tolerated so far. Moreover, some guidelines suggest this strategy could be considered in patients with a partial response or with continuing radiological improvement at the end of the sixth cycle (Mason *et al.* 2007).

TMZ can be responsible for toxicities such as myelosuppression, and significant thrombocytopenia is observed in 12-20% of patients (Gerber *et al.* 2007). The feasibility and safety of prolonged treatment has been investigated in several studies that suggest no significant increase in toxicity (Hau *et al.* 2007; Khasraw *et al.* 2009; Malkoun *et al.* 2012).

We aimed at comparing the risk of recurrence and the survival between patients for whom the adjuvant TMZ was stopped after six cycles and those for whom it was prolonged, and to investigate the toxicity of additional cycles of TMZ.

Patients and methods

We conducted a bicentric observational retrospective study in two French neurooncological centers: Dijon (center 1) and Nancy (center 2).

Patients were included if they fulfilled the following criteria: age ≥ 18 , histological diagnosis of WHO grade IV glioma between January 1st 2007 and December 31st 2010, stable disease on clinical and radiological levels after the 6th cycle of TMZ. Non-inclusion criteria were: treatment with carmustine wafers, treatment other than the standard « Stupp » regimen, inclusion in a clinical trial, treatment discontinuation (tumor progression, death, or toxicity), patients lost to follow-up, patients who received seven or eight TMZ cycles (comparing them with those who received six adjuvant TMZ did not seem relevant).

Patients underwent surgical resection or biopsy followed by RT with concomitant TMZ (75 mg/m²/day) and six or more cycles of adjuvant TMZ (5 days every 28 days, 150 to 200 mg/m²/day), based on the decision of the neuro-oncologist in charge of the patient. Patients who received six cycles of adjuvant TMZ will be referred to as the “6C group” in the rest of the article while the group receiving at least nine cycles will be referred to as the “9C group”.

Pre-treatment data (age at diagnosis, gender, KPS at diagnosis, corticoid treatment and anti-epileptic drug intake) was collected for each patient. Clinical (KPS, corticoid treatment and anti-epileptic drug intake) and radiological (MRI with contrast enhancement) evaluation was performed after surgery, after RT with concomitant TMZ, and after completing the first six cycles of adjuvant TMZ. Patients were then evaluated (clinical and MRI status) every three months. MRI with contrast-enhancement was performed at clinical progression. Tumor progression was defined on MRI with the MacDonald criteria (MacDonald *et al.* 1990). MRIs were not reviewed. The interpretation of the radiologist and the neuro-oncologist in charge of the patient was used. Data was collected until February, 29th 2012.

Statistical analysis

Baseline patients' characteristics were described using mean, standard deviation, median and range for continuous variables, percentages for categorical variables, and compared between groups of patients using Chi-2 and Man-Withney tests. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were defined from the day of the pathological diagnosis. Progression was defined as the day when the MRI showing the progression or recurrence was performed. Univariate survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method and the Log-rank test. Factors associated with a $p < 0.05$ were included in a multivariate Cox regression model. Statistical analysis was performed using the SAS (Statistical Application System) v9.3 software.

Results

Patients' characteristics

The clinical files of 448 patients were reviewed in both centers (center 1: n=139; center 2: n=309). Among them, 390 were not included in the study (figure 1). Among the 58 patients included, 38 were males (65.5%) and 20 were females (34.5%). The sex ratio was 1.90. Median age and Karnofsky Performance Status (KPS) at diagnosis were 58.2 years [18.7-76.0] and 80 [20-100], respectively. Neuropathological examination found 57 GBMs and one gliosarcoma. Due to the period of inclusion, MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) promoter methylation status was not available. The characteristics of patients' treatments are summarized in table 1. Surgery consisted of tumor resection for 48 patients (82%). Thirty-five patients had a gross total resection. All patients received RT with concomitant TMZ. The median delay between surgery and radiochemotherapy was 41 days (range 17-116). The median total dose of RT was 60 Gy (range 55-66). Adjuvant TMZ was started four weeks after the end of radiochemotherapy (median 31 days, range 23-77) and carried on for at least six cycles. Thirty-eight patients (center 1: n=8; center 2: n=30) received six cycles of adjuvant TMZ (mean dose 315 ± 61 mg/day) and were then followed-up. Twenty patients (center 1: n=8; center 2: n=12) received nine or more cycles of adjuvant TMZ (mean dose 338 ± 63 mg/day), with a median of 14 cycles (range 9-26). Twenty-five (43.1%) patients received bevacizumab as a treatment of the first, second or third tumor recurrence while 33 patients did not. None of the patients received enzyme-inducer antiepileptic drug. At tumor progression or recurrence, six patients underwent a new surgery (with carmustine wafers for one patient) (table 1). Seven patients were treated with radiation therapy, 19 with chemotherapy and seven with best supportive care.

There was no significant difference between groups regarding gender, age, KPS at diagnosis or at the end of the first six cycles of TMZ, initial treatment (surgery, radiochemotherapy), and dose of adjuvant TMZ (table 2). Ten patients (50.0%) in the 9C group were taking corticosteroids at the end of the 6th cycle of TMZ while only eight patients (21.6%) in the 6C group did. Patients in the 6C group received a higher dose of RT (59.7 ± 1.9 Gy versus 58.3 ± 3.1 Gy, $p=0.04$) and were at a higher risk of toxicity during radiochemotherapy (toxicity observed in 60.5% of patients versus 30.0%, $p=0.02$).

Treatment delivery, safety and tolerability

Toxicity was observed in 29 patients (50%) during radiochemotherapy. Four patients had a grade 3-4 haematological toxicity (two thrombocytopenias, one leukopenia with neutropenia and one anemia). Other toxicities consisted of grade 1-2 hematological, skin, gastrointestinal toxicity or asthenia. There was no case of pneumocystis observed. Patients in the 6C group had a higher risk of toxicity during radiochemotherapy ($p=0.02$) but three out of the four grade 3-4 hematological toxicities were observed in the 9C group (one thrombocytopenia, one anemia and one leukopenia in the 9C group versus one thrombocytopenia in the 6C group).

Twenty-two patients presented with toxicity during adjuvant TMZ: 14 patients (36.8%) in the 6C group and eight patients (40.0%) in the 9C group. Three patients in the 6C group presented with grade 3-4 toxicity (two thrombocytopenias, one asthenia) while two patients did in the 9C group. In that group one patient presented with thrombocytopenia grade 3 after the first cycle of adjuvant TMZ. Thus only one patient presented with severe toxicity (lymphopenia grade 4) during the additional cycles of TMZ (after the 8th), with no clinical consequence. No other grade 3 or 4 toxicity, secondary leukemia or myelodysplastic syndrome was observed in either groups. A decrease of the TMZ dose was necessary because of haematological toxicity in 16 patients (nine patients in the 6C group and seven patients in the 9C group). In the 9C group this decrease was made after the sixth cycle for two patients only (at the 9th and 12th cycles).

Survival analysis

During the period of follow-up, 33 patients died at a median interval of 28.8 months (range 11.4-55.9). In the 6C group, 26 patients died (68.4%) at a median interval of 28.2 months (range 11.4-52.1), while seven patients (35.0%) died in the 9C group ($p=0.01$), at a median interval of 30.0 months (range 15.1-55.9). The median overall survival 12, 18, 24 and 36 months after diagnosis for all 58 patients was 96.5%, 87.5%, 69.4% and 30.6%, respectively. The survival in the 6C group compared to the 9C group was 94% and 100% at 12 months, 84% and 93% at 18 months, 65% and 76% at 24 months, 22% and 48% at 36 months, respectively. In multivariate analysis, OS was significantly higher in the 9C group (HR=3.22, 95%IC [1.30-8.00]). A corticosteroid intake at the end of the 6th cycle of TMZ was associated with a higher risk of death in univariate (HR=2.40, 95%IC [1.10-5.24]; $p=0.02$) and multivariate analysis (HR=3.88, 95%IC [1.66-9.09]; $p=0.001$) (figure 2).

During the period of follow-up, 39 patients (67.2%) presented with a tumor recurrence at a median interval of 19.0 months (range 10.4-55.9): 30 patients (78.9%) in the 6C group, at a median interval of 18.0 months (range 10.4-35.1), and nine patients (45.0%) in the 9C group ($p=0.008$), at a median interval of 28.4 months (range 12.8-43.2). The mean delay between the end of the 6th cycle of TMZ and recurrence was 8.4 months (± 5.7 ; $n=27$) in the 6C group and 12.1 months (± 9.9 ; $n=9$) in the 9C group. Progression-free survival analysis was performed on data for 55 patients only because the date of recurrence was unknown for three patients. The progression-free survival in the 6C group compared to the 9C group was 82.9% versus 100% at 12 months, 52.5% versus 73.3% at 18 months, 25.7% versus 65.9% at 24 months and 11.0% versus 43.5% at 36 months, respectively. The median PFS was 28.4 months in the 9C group. Patients in the 6C group had a

significantly higher risk of recurrence compared to the 9C group (HR=2.25, 95%IC [1.05-4.82]; $p=0.03$) in univariate analysis (multivariate analysis was not performed since all the variables tested with Log-rang test were associated with a $p>0.05$) (figure 3). This difference in PFS was still significant when the analysis was performed on all 58 patients, including the three patients with an unknown date of recurrence and considering them as censored.

The difference between groups concerning the dose of RT ($p=0.04$) and the toxicity of radiochemotherapy ($p=0.02$) had no impact on OS ($p=0.51$ and $p=0.48$, respectively) or PFS ($p=0.49$ and $p=0.56$, respectively).

Discussion

The “Stupp” regimen remains the standard treatment in GBM patients with a good performance status. However, in our study, only few of our patients completed the full protocol. Two-hundred-and-one patients out of the 448 reviewed (44.9%) were started on the “Stupp” regimen after surgery. A bicentric retrospective study on glioma patients showed similar results, with 45.7% of GBM patients treated with this regimen after surgery (Delion *et al.* 2010). In our series 107 (23.8%) patients had tumor progression or died during radiochemotherapy or adjuvant TMZ. The treatment was stopped because of toxicity in eight patients. Eight patients were lost to follow up during the initial treatment. Only 38.8% of patients completed the full protocol ($n=78$). Among them 17 patients had a tumor progression after the first six cycles of adjuvant TMZ, while only 61 (30.3%) patients were considered in response at that time (three of them were excluded from the study because they received seven or eight adjuvant TMZ). Our results are consistent with the existing data. In the EORTC-NCIC 2005 trial, only 36.5% (105/287) of patients who started on radiochemotherapy completed the scheduled plan (Stupp *et al.* 2005). In recent studies, 40.3% to 42% of patients completed six cycles of adjuvant TMZ (Jeon *et al.* 2009; van Genugten *et al.* 2010).

In the study published by Hau *et al.*, patients receiving TMZ as a first line treatment (median number of cycles: 13) had a median progression free survival of 14 months (Hau *et al.*, 2007). In our study the median PFS was 28.4 months in the 9C group. In a retrospective study investigating 114 GBM patients treated with radiochemotherapy followed by adjuvant TMZ until progression or toxicity, 55 patients received six cycles or less and 59 received more than six cycles (Seiz *et al.* 2010). There was a significant correlation between the number of adjuvant TMZ cycles and both the PFS and the OS. In a phase II randomized multicentric trial, GBM patients who were progression free after the standard “Stupp” regimen were randomized (Baurain J., unpublished data). Twenty-one patients underwent additional TMZ cycles until progression while patients in the other group were followed-up. Interim analysis showed a six-month PFS of 70% and 57%, respectively, suggesting a potential benefit of additional cycles of TMZ. A recent retrospective study on 52 GBM patients found a significant increase in PFS and OS (median survival 24.6 months versus 16.5 months, $p=0.03$) for patients treated with more than six cycles of adjuvant TMZ (median number of cycles 11) compared with those treated with six cycles (Roldán Urgoiti *et al.* 2012). However a phase II trial investigating the addition of bevacizumab to the “Stupp” regimen showed no difference in survival for patients who received more than six adjuvant cycles compared to those who received six cycles (Vredenburgh *et al.* 2011).

Patients in our series, whatever the treatment group they belong to, seem to have a good prognosis, with 69.4% alive 24 months after diagnosis compared with 27.2% in the RT-TMZ arm of the EORTC-NCIC trial

(Stupp *et al.* 2005). In both cases, most patients underwent tumour resection (82.8% and 83.0%, respectively). However resection was complete in only 39% of patients in the RT-TMZ arm compared to 60.3% in our series, which could partly explain the better prognosis. Moreover, we selected patients who not only completed the full Stupp regimen but were considered at least stable at the end of the 6th cycle, whereas 63.5% of patients did not complete the full regimen in the 2005 trial (with 35% of them never starting on adjuvant TMZ).

Only one patient presented with grade 4 toxicity (lymphopenia) during the prolonged treatment with TMZ (after the 8th cycle) with no clinical consequence. Hau *et al.* investigated the feasibility of prolonged adjuvant TMZ in newly diagnosed or recurrent high grade glioma patients treated with at least 12 cycles, thanks to a questionnaire sent to neuro-oncologists (Hau *et al.* 2007). They showed that the additional cycles were well tolerated (few grade 3-4 toxicities). In a retrospective study based on a prospective cohort of 46 GBM patients treated with prolonged TMZ, no treatment disruption for toxicity was registered (Malkoun *et al.* 2012). Three patients who underwent prolonged treatment with TMZ up to 90 months for recurrence of a low-grade or high-grade glioma have been reported, with no significant toxicity (Khasraw *et al.* 2009). Severe hematological toxicity seems to most often occur in early treatment with TMZ, as suggested in a recent study (Villano *et al.* 2012).

Interestingly enough, patients in the 9C group were more often treated with corticosteroids at the end of the 6th cycle of TMZ than those in the 6C group. An explanation could be that patients in that group were more likely to have a residual disease on the MRI performed at the end of the 6th cycle. We showed that corticosteroid intake after six cycles of TMZ had a significant impact on OS, with patients treated with corticosteroid having a higher risk of death. Patients in the 9C group, even though they were more often treated with corticosteroids after the first 6 cycles of TMZ, were found to have a better OS, suggesting a strong effect of the number of TMZ cycles on survival.

Our results have to be interpreted with great caution since our study is retrospective, not randomized (possible selection bias) and has a small number of patients. Conclusions on OS are difficult to make since patients had different treatments at recurrence.

MRIs were not reviewed which is another limit of our study. It would be interesting to find out if the patients for whom treatment maintenance was decided all had a residual disease after the first six cycles of TMZ. To date no study has investigated this strategy in this specific population of patients. Patients with a residual tumor are probably those for whom prolonged treatment should be proposed, but to date no study has investigated this strategy in this population.

We were not able to compare survival according to the MGMT methylation status, which is predictive of the response to TMZ and a favorable prognostic factor in GBMs (Hegi *et al.* 2005). It should be included in the multivariate model in future studies.

Conclusion

Prolonged administration of TMZ after radiochemotherapy in GBM patients is feasible and seems to be well tolerated. There is growing data, including the present study, which suggests a beneficence of this strategy on PFS and OS. Further prospective studies in larger populations of patients are needed to assess the potential benefit of this strategy and to better define the population to whom it can be proposed (presence of a residual tumor on MRI, good tolerance of TMZ, MGMT methylation status) and its optimal duration.

References

- Delion M, Moraru C, Almayrac F, Von Langsdorff D, Paquis P, Menei P (2010) Glioblastoma incident studies from May 2006 to May 2007 in Angers and Nice, France. *Neurochirurgie* 56:499-502.
- Gerber DE, Grossman SA, Zeltzman M, Parisi MA, Kleinberg L (2007) The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 9:47-52.
- Hau P, Koch D, Hundsberger T, Marg E, Bauer B, Rudolph R *et al.* (2007) Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma. *Neurology* 68:688-690.
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M *et al.* (2005) MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997-1003.
- Holdhoff M, Grossman SA (2011) Controversies in the Adjuvant Therapy of High-Grade Gliomas. *The Oncologist* 16:351-358.
- Jeon HJ, Kong DS, Park KB, Lee JI, Park K, Kim JH, Kim ST *et al.* (2009) Clinical outcome of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastomas : single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg* 111:679-682.
- Khasraw M, Bell D, Wheeler H (2009) Long-term use of temozolomide : could you use temozolomide safely for life in gliomas ? *J Clin Neurosci* 2009, 16:854-855.
- Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG (1990) Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8:1277-1280.
- Malkoun N, Chargari C, Forest F, Fotso MJ, Cartier L, Auberdic P *et al.* (2012) Prolonged temozolomide for treatment of glioblastoma : preliminary clinical result and prognostic value of p53 overexpression. *J Neurooncol* 106:127-133.
- Mason WP, Del Maestro R, Eisenstat D, Forsyth P, Fulton D, Laperrière N *et al.* (2007) Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Oncol* 14:110-117.
- Ricard D, Idhah A, Ducray F, Lahutte M, Hoang-Xuan K, Delattre JY (2012) Primary brain tumours in adults. *The Lancet* 379:1984–1996.
- Roldán Urgoiti GB, Singh AD, Easaw JC (2012) Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 108:173-177.
- Seiz M, Krafft U, Freyschlag CF, Weiss C, Schmieder K, Lohr F *et al.* (2010) Long-term adjuvant administration of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme : experience of a single institution. *J*

Cancer Res Clin Oncol 136:1691-1695.

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB *et al.* (2005) Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987-996.

Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent M, Taphoorn MJB, Janzer RC *et al.* (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study : 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10:459-66.

van Genugten JAB, Leffers P, Baumert BG, Tjon-a-Fat H, Twijnstra A (2010) Effectiveness of temozolomide for primary glioblastoma multiforme in routine clinical practice. *J Neurooncol* 96:249-257.

Villano JL, Letarte N, Yu JM, Abdur S, Bressler L (2012) Hematologic adverse events associated with temozolomide. *Cancer Chemother Pharmacol* 69:107-113.

Vredenburgh JJ, Desjardins A, Reardon DA, Peters KB, Herndon JE, Marcello J *et al.* (2011) The addition of bevacizumab to standard radiation therapy and temozolomide followed by bevacizumab, temozolomide, and irinotecan for newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res* 17:4119-4124.

Table 1. Characteristics of patients' treatments (initial treatment and treatment at first recurrence).

Treatment	N (%) / median (range)
INITIAL TREATMENT:	
Number of patients	58
Surgery	
Number of patients	58 (100)
Biopsy	10 (17.2)
Resection:	48 (82.8)
Gross total resection	35 (60.3)
Partial resection	10 (17.2)
Unknown	3 (5.2)
Chemoradiotherapy	
Number of patients	58 (100)
Delay between surgery and radiochemotherapy in days, median (range)	41 (17-116)
Total dose of radiation therapy in Gy, median (range) <i>n</i> =52	60 (55-66)
Duration of the radiation therapy in days, median (range)	43 (30-59)
Adjuvant TMZ	
Number of patients	58 (100)
Delay between radiochemotherapy and first cycle of adjuvant TMZ in days, median (range)	31 (23-77)
Number of adjuvant TMZ cycles:	
6 cycles	38 (65.5)
9 cycles or more	20 (34.5)
9 to 11	4
12 to 14	7
15 to 17	5
18 to 20	0
21 to 23	2
24 to 26	2
Dose of adjuvant TMZ in mg/day, median (range)	340 (160-400)
AT FIRST RECURRENCE:	
Number of patients	39
Surgery:	
Alone	6 (15.4)
With carmustine wafers	5 (12.8)
	1 (2.5)
Radiation therapy	
	7 (17.9)
Chemotherapy	
	19 (48.7)
Bevacizumab (alone or in association)	8 (20.5)
TMZ	8 (20.5)
Fotemustine	2 (5.1)
PCV	1 (2.5)
Best supportive care	
	7 (17.9)

Table 2. Description of patients' baseline characteristics and comparison between 6C group and 9C group.

Characteristics	6C group N=38 (65.5%) <i>N (%) / median (range) / mean (SD*)</i>	9C group N=20 (34.5%) <i>N (%) / median (range) / mean (SD*)</i>	p**
Gender:			0.07
Female	10 (26.3)	10 (50.0)	
Male	28 (73.7)	10 (50.0)	
Mean age at diagnosis in years	56.3 ± 12.6 (n=38)	52.6 ± 15.0 (n=20)	0.32
Median KPS at diagnosis	80 (20-100) (n=35)	76,7 ± 18,1 (n=18)	0.59
Median KPS after six cycles of TMZ	90 (60-100) (n=37)	90 (60-100) (n=20)	0.68
Mean delay between surgery and radiochemotherapy (days)	43.6 ± 21.5 (n=38)	46.3 ± 11.9 (n=20)	0.60
Mean delay between radiochemotherapy and adjuvant TMZ (days)	34.4 ± 11.5 (n=38)	31.4 ± 8.5 (n=20)	0.31
Surgery:			0.06
Biospy	4 (10.5)	6 (30.0)	
Resection:	34 (89.5)	14 (70.0)	0.14
Gross total	26 (83.9)	9 (64.3)	
Partial	5 (16.1)	5 (35.7)	
Bevacizumab at progression / recurrence:			0.36
No	20 (52.6)	13 (65.0)	
Yes	18 (47.4)	7 (35.0)	
Mean total dose of radiation therapy (Gy)	59.7 ± 1.9 (n=34)	58.3 ± 3.1 (n=18)	0.04
Mean dose of adjuvant TMZ (mg/d)	314.6 ± 60.8 (n=37)	338.8 ± 62.0 (n=16)	0.19
Corticosteroid intake after six TMZ:			0.02
No	29 (78.4)	10 (50.0)	
Yes	8 (21.6)	10 (50.0)	
Mean dose (prednisone-equivalent)	9.6 ± 24.0 (n=37)	21.3 ± 31.1 (n=20)	0.12
Enzyme-inducer antiepileptic drug intake	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

* standard deviation ** p-value of Chi-2 test for categorical variables, and Man Withney for continue variables

Figure 1. Description of patients not included in the study.

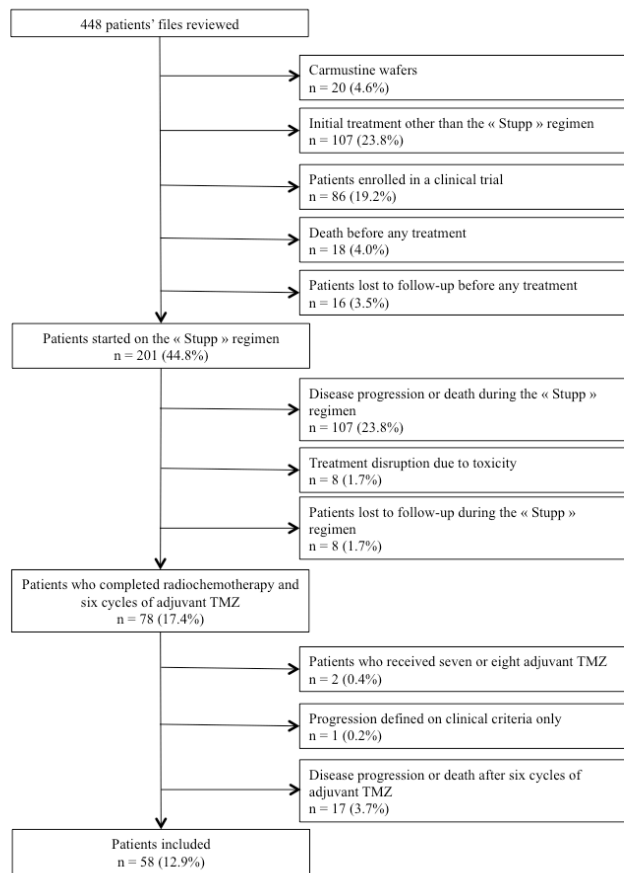


Figure 2. OS according to the corticosteroid intake at the end of the sixth cycle of adjuvant TMZ.

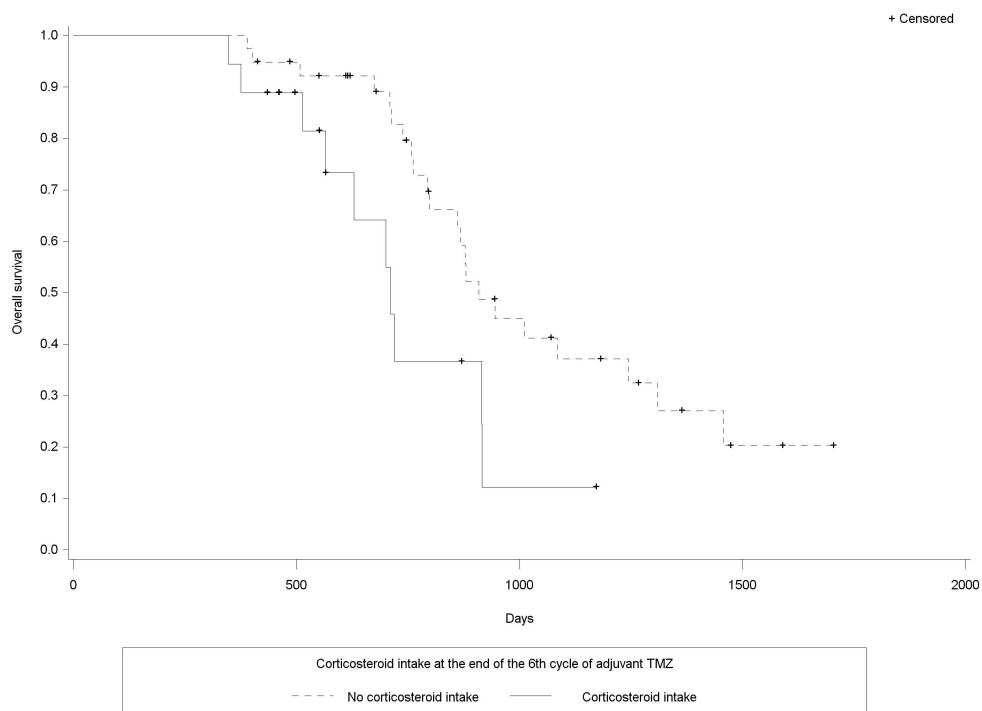
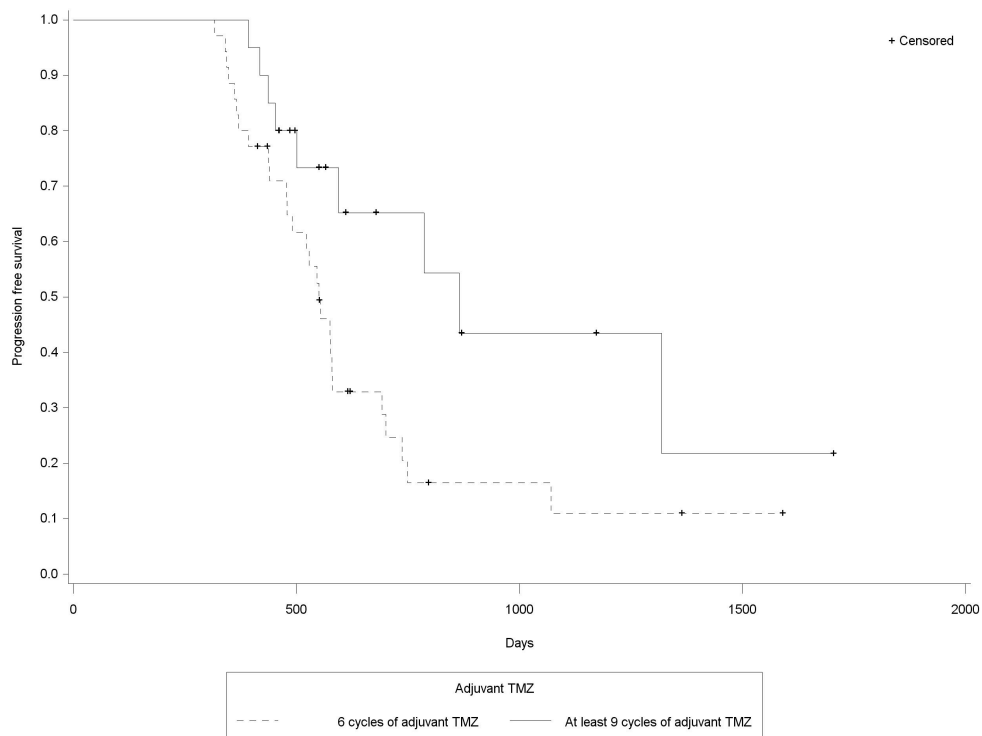


Figure 3. PFS according to the number of cycles of adjuvant TMZ.



CHAPITRE 3

Discussion, perspectives

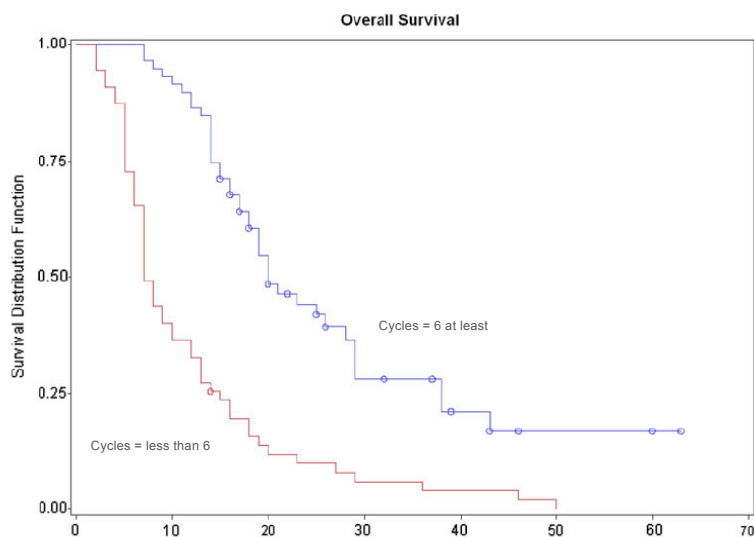
1. Discussion des résultats

1.1. Bénéfice en survie d'un traitement prolongé par TMZ adjuvant

Dans notre série la poursuite du TMZ au delà de six cycles apportait un bénéfice significatif sur le risque de récurrence (HR = 2,25, IC 95% 1,05 à 4,82; p=0,03). La survie sans progression médiane dans le groupe 9C était de 28.4 mois. La survie sans récurrence médiane dans le groupe 6C et dans le groupe 9C était de 82,9% contre 100% à 12 mois et de 25,7% contre 65,9% à 24 mois. La poursuite du TMZ adjuvant apportait également un bénéfice sur la survie globale (HR 3,22 IC 95% 1,30 à 8,00 ; p = 0.01) en analyse multivariée. La survie médiane dans le groupe 6C et dans le groupe 9C était de 94% contre 100% à 12 mois et de 65% contre 76% à 24 mois.

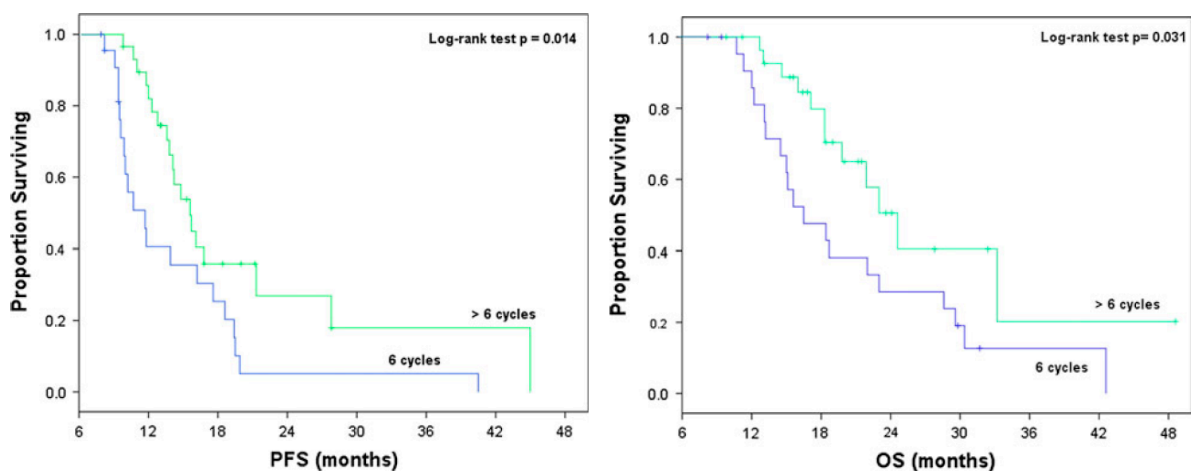
Ces résultats rejoignent ceux des quelques travaux récents [120-122]. Dans un travail publié par Hau *et al.* étudiant la faisabilité d'un traitement prolongé par TMZ (au moins 12 cycles) chez des patients pris en charge pour un gliome de haut grade de malignité au diagnostic ou à la récurrence, les patients recevant du TMZ en première ligne, avec une médiane de 13 cycles, avaient une survie sans progression de 14 mois [120]. Seiz *et al* ont étudié 114 patients adultes porteurs d'un GBM qui bénéficiaient d'une RCT suivie d'un traitement par TMZ adjuvant qui était poursuivi jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité (nombre médian de cycle: 6) [121]. Dans cette étude cinquante-cinq patients recevaient six cycles ou moins et 59 patients recevaient plus de six cycles. Il existait une association positive significative entre le nombre de cycles de TMZ adjuvant et à la fois la survie sans progression et la survie globale.

Figure 26. Survie globale pour les patients recevant au moins six cycles de TMZ comparée à celle des patients recevant moins de six cycles (p<0.0001). D'après Seiz *et al.*, 2010.



Baurain *et al* ont conduit une étude de phase II randomisée multicentrique sur des patients atteints de GBM (Baurain J., données non publiées). Après un traitement standard par RCT puis six cycles de TMZ adjuvant, les patients qui n'étaient pas en progression tumorale étaient randomisés. Vingt-et-un patients dans le bras expérimental bénéficiaient alors de cycles supplémentaires de TMZ, et ce jusqu'à progression, tandis que les patients randomisés dans le bras standard étaient simplement surveillés. L'analyse intermédiaire, présentée au congrès de l'ASCO en 2010 montrait un taux de survie sans progression à six mois de 70% et 57% dans chacun des deux groupes, respectivement, suggérant un bénéfice potentiel à la poursuite du traitement au delà de six cycles. Cependant l'analyse finale n'a à ce jour pas été publiée. Enfin une équipe canadienne a récemment publié une étude rétrospective portant sur 52 patients atteints de GBM, mettant en évidence une augmentation significative de la survie sans progression et de la survie globale (survie globale médiane 24.6 mois versus 16.5 mois) pour les patients bénéficiant de plus de six cycles de TMZ adjuvant (nombre médian de cycles : 11 [7-13]) comparativement aux patients traités par six cycles seulement [122].

Figure 27. Survie sans progression et survie globale pour 52 patients avec GBM bénéficiant d'au moins six cycles de chimiothérapie (courbes de Kaplan-Meier). La survie des patients pour lesquels le traitement est arrêté après six cycles est comparée à celle des patients pour lesquels le traitement est poursuivi au-delà de six cycles. D'après *Urigoiti et al., 2012*.



Cependant, il faut noter qu'un essai de phase II testant l'adjonction de Bévacicumab et d'Irinotécan à la RCT avec TMZ puis au TMZ adjuvant n'a montré aucune différence en terme de survie globale ou de survie sans progression chez les patients recevant plus de six cycles de TMZ adjuvant versus ceux n'en recevant que six [126].

1.2. Survie prolongée des patients de notre série

Il est intéressant de noter que les patients inclus dans notre étude, quel que soit le groupe de traitement auquel ils appartiennent (6C versus 9C), semblent présenter un bon

pronostic, avec 69.4% de patients encore vivants 24 mois après le diagnostic. Dans l'essai EORTC-NCIC 2005, seulement 27.2% des patients inclus étaient encore vivants à 24 mois [22]. Dans notre série comme dans le bras RT - TMZ de l'essai de 2005, la proportion de patients jeunes < 50 ans avoisinait les 30 % (29.3% dans notre série versus 31.3% dans l'essai de 2005). L'âge médian (58.2 ans [18-76] dans notre série versus 56 ans [19-70] dans l'essai de 2005) et la proportion d'hommes (65.5% versus 64%) étaient comparables. En revanche seulement 65.5% (38/58) des patients de notre étude avaient un IK au diagnostic ≥ 70 , alors que 86.6% (249/287) des patients du bras RT-TMZ de l'essai de 2005 avaient un score OMS ≤ 1 . La majorité de nos patients et de ceux de l'essai EORTC-NCIC 2005 bénéficiaient d'une résection tumorale (82,8% et 83%, respectivement). Cependant seulement 39% des patients du bras radiothérapie - TMZ de l'essai de 2005 bénéficiaient d'une résection complète, alors que c'était le cas pour 60.3% des patients de notre série. Cela pourrait en partie expliquer le pronostic plus favorable de nos patients. Par ailleurs, nous avons sélectionné des patients qui non seulement avaient pu bénéficier de la totalité de protocole dit « de Stupp » standard, à savoir la RCT suivie de six cycles de TMZ adjuvant, mais qui par ailleurs étaient considérés au moins comme en maladie stable lors de l'évaluation à la fin des six premiers cycles de TMZ adjuvant. Dans l'essai de 2005, seulement 36.5% des patients qui débutaient la RCT bénéficiaient au final du protocole de traitement complet. Parmi les autres patients, 35.0% ne pouvaient jamais commencer la phase adjuvante du traitement, tandis que cette phase adjuvante devait être interrompue dans 65.0% des cas (du fait d'une progression tumorale dans presque la moitié des cas).

1.3. Absence de majoration de la toxicité liée au TMZ

En terme de toxicité, nous n'avons observé qu'une seule toxicité de grade 4 au cours des cycles additionnels de TMZ (après le 8^{ème} cycle), sans conséquence clinique. Chez ce patient la poursuite du traitement était bien tolérée par la suite. Par ailleurs deux patients seulement ont présenté une toxicité hématologique au cours des cycles additionnels de TMZ nécessitant une diminution de dose.

Quelques travaux récents se sont intéressés à la toxicité d'un traitement prolongé par TMZ. Leurs résultats suggèrent qu'une telle stratégie est faisable et relativement bien tolérée, sur le plan hématologique notamment [120,123,124]. Ainsi, Hau *et al* ont étudié la faisabilité d'un traitement prolongé par TMZ chez des patients traités pour un gliome de haut grade de malignité, au diagnostic ou à la récurrence, par au moins 12 cycles de TMZ, grâce à un questionnaire envoyé aux neuro-oncologues [120]. Les cycles additionnels de TMZ étaient bien tolérés. Dans une étude rétrospective basée sur une cohorte prospective de 46 GBM traités par TMZ adjuvant prolongé, aucune interruption de traitement pour toxicité n'était enregistrée [124]. Dans l'étude de Khasrow *et al*, trois patients qui ont bénéficié d'un traitement prolongé par TMZ, jusqu'à 90 mois, pour la récurrence d'un gliome de bas ou de

haut grade ont été rapportés [123]. Aucun d'entre eux n'a présenté de toxicité significative. Une étude récente suggère que les toxicités hématologiques sévères surviendraient plus fréquemment au cours des premiers mois de traitement par TMZ [104].

1.4. Effet de la prise de corticoïdes à la fin du 6^{ème} cycle de TMZ adjuvant

De façon intéressante, les patients du groupe 9C étaient plus fréquemment traités par corticothérapie à la fin du 6^{ème} cycle de TMZ adjuvant que les patients dans le groupe 6C. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les patients de ce groupe avaient plus de chances d'avoir un résidu tumoral sur l'IRM réalisée à la fin du 6^{ème} cycle, expliquant en partie le choix du neuro-oncologue de poursuivre le traitement. Nous avons montré qu'une prise de corticoïdes à la fin des six premiers cycles de TMZ adjuvant avait un impact significatif sur la survie, les patients sous corticoïdes ayant un risque significativement plus élevé de décès. Les patients du groupe 9C, bien que plus fréquemment traités par corticoïdes à la fin du 6^{ème} cycle de TMZ adjuvant, avaient une meilleure survie sans progression. Cela suggère un impact fort du nombre de cycles de TMZ sur la survenue de la récurrence.

2. Limites

Notre étude a bien sûr des limites, et nos résultats doivent être interprétés avec une grande prudence. Il s'agit en effet d'un travail rétrospectif et non randomisé ce qui fait que l'existence de biais de sélection ne peut être exclue. Par ailleurs, et pour les raisons que nous allons développer, l'effectif de notre série est limité (58 patients). Le déséquilibre en terme d'effectif entre les deux groupes contribue à la faible puissance statistique de l'étude.

Enfin il paraît difficile de tirer de nos résultats des conclusions fermes sur la survie globale puisque les patients ont bénéficié de traitements différents au moment de la première récurrence comme des suivantes.

2.1. Faible proportion de patients inclus

Le protocole dit « de Stupp », associant une RT encéphalique avec prise concomitante de TMZ et une phase de chimiothérapie adjuvante par TMZ, reste actuellement le traitement standard pour les patients avec un statut fonctionnel préservé.

Cependant, dans notre étude, le nombre de patients bénéficiant de ce protocole en totalité est faible. Parmi les 448 dossiers cliniques consultés, 201 patients (44.9%) ont débuté le dit protocole après le geste chirurgical. Une étude rétrospective bicentrique française s'intéressant à des gliomes malins diagnostiqués entre mai 2006 et mai 2007 a montré des résultats similaires, avec 45.0% des patients seulement traités par protocole dit « de Stupp » après chirurgie [127]. Dans notre série 107 patients (23.8%) ont présenté une progression

tumorale ou sont décédés en cours de RCT ou pendant la chimiothérapie adjuvante. Le traitement a dû être interrompu avant le 6^{ème} cycle de TMZ adjuvant pour raisons de toxicité chez huit patients. Huit patients ont été perdus de vue pendant le traitement initial. Seulement 78 patients (38.8%) de notre série ont fini le protocole, c'est à dire la RCT puis les six cycles de TMZ adjuvant. Parmi eux 17 patients (21.8%) étaient en progression tumorale à la fin du 6^{ème} cycle, ce qui fait que *in fine* seulement 61 patients (30.3%) traités par protocole dit « de Stupp » terminaient le protocole complet et étaient stables au décours.

Ces résultats sont concordant avec les données de la littérature. Dans l'essai EORTC-NCIC de 2005, seulement 36.5% (105/287) des patients bénéficiaient du protocole complet [34]. Ils étaient 40.3% à 42% dans les études récentes [128,129].

2.2. Données de biologie moléculaire non disponibles

Du fait de la période d'inclusion, les données de biologie moléculaire (dont le statut de méthylation du promoteur de la MGMT) sont indisponibles pour la majorité des patients inclus dans notre étude. Ainsi, nous n'avons pas pu comparer la survie chez les patients présentant une méthylation du promoteur de la MGMT versus ceux ne présentant pas de méthylation. Nous avons vu que ce statut est prédictif de la réponse du TMZ et constitue un facteur de meilleur pronostic dans les GBMs [20]. Il devrait donc être inclus dans le modèle multivarié dans de futures études.

2.3. Définition de la progression tumorale, absence de relecture des IRM

Une des principales limites de notre travail est la définition de la progression et l'absence de relecture radiologique, même si les critères utilisés par les neuro-oncologues et les radiologues en charge des patients sont ceux de MacDonald [125]. Par ailleurs la présence d'un résidu tumoral à la fin des six premiers cycles est un élément à prendre en compte dans la réflexion et cette donnée n'a pas été analysée. Les patients pour lesquels l'IRM à la fin des six premiers cycles de TMZ adjuvant montre un résidu tumoral constituent probablement la population de choix à laquelle la poursuite du traitement pourrait être proposée, mais à ce jour aucune étude spécifique à cette population n'a été publiée. Cela soulève la question du diagnostic de résidu tumoral en imagerie. L'imagerie conventionnelle avec injection de produit de contraste n'est probablement pas suffisante pour poser avec fiabilité le diagnostic de résidu tumoral. Des séquences additionnelles, telles que les séquences de perfusion ou de spectroscopie, devraient être discutées, de même que les techniques d'imagerie nucléaire [130,131]. Chez des patients sans résidu tumoral après les six premiers cycles de TMZ adjuvant, un traitement prolongé pourrait également être discuté, mais il n'existe à ce jour aucune donnée spécifique dans cette population.

3. Perspectives

3.1. Modalités d'administration du TMZ

Les modalités optimales de l'administration de TMZ en adjuvant après la RCT posent de multiples questions qui ont fait l'objet ces dernières années de nombreuses études et publications.

Comme nous l'avons vu, la question de la durée optimale du TMZ adjuvant dans les GBMs est une question essentielle qui concerne un nombre important de patients. Même si plusieurs travaux rétrospectifs suggèrent un bénéfice de cette stratégie en terme de survie sans récurrence et de survie globale, il n'existe à l'heure actuelle aucun travail prospectif randomisé montrant un quelconque bénéfice en terme de survie. C'est pourquoi nous envisageons de conduire, dans le cadre du groupe de Neuro-oncologie du Nord-Est (NENO), un essai prospectif randomisé évaluant ces deux stratégies, intégrant l'analyse des données d'imagerie (IRM et critères de RANO), de biologie moléculaire, et de qualité de vie.

3.2. Dose du TMZ adjuvant : intérêt d'une intensification de dose ?

Mais cette question de la durée n'est pas la seule à se poser concernant le traitement adjuvant par TMZ, et il existe de vraies interrogations sur la dose et les schémas d'administration du traitement.

Certains auteurs proposent des schémas d'administration du TMZ différents du schéma standard de 150-200 mg/m²/jour cinq jours tous les 28 jours, avec intensification de dose [118]. Ainsi, les modalités proposées sont une administration de faibles doses de TMZ (75 mg/m²/jour) 21 jours sur 28, une administration continue de TMZ à plus faible dose (50 mg/m²/jour, schéma « métronomique »), une administration « dose-dense », avec du TMZ à 150 mg/m²/j une semaine sur deux.

De tels schémas d'administration permettraient une exposition plus longue et une dose cumulée supérieure. L'imprégnation plus continue de l'organisme pourrait ainsi saturer les capacités de réparation de la MGMT, rendant les cellules tumorales plus sensibles aux effets cytotoxiques du TMZ [100]. Ce type de schéma d'administration devrait donc avoir un bénéfice théorique plus important pour les patients ne présentant pas de méthylation de la MGMT.

L'administration de TMZ 75 mg/m²/jour 21 jours sur 28 a été testée dans un essai italien de phase II incluant 33 patients avec un GBM au diagnostic ou en récurrence n'ayant jamais reçu de chimiothérapie (après chirurgie et radiothérapie) [132]. La survie sans progression à six mois était de 30%, et il n'existait pas de différence significative en terme de survie selon le statut méthylé ou non du promoteur de la MGMT. Dans un essai de phase II testant l'administration « dose-dense » de TMZ chez 90 patients traités pour un gliome en récurrence, il n'était pas non plus retrouvé de différence significative entre les patients méthylés et non méthylés [133]. Dans un essai publié en 2007 testant l'administration de

TMZ une semaine sur deux avant radiothérapie chez des patients nouvellement diagnostiqués d'un GBM non opérable, les patients avec méthylation du promoteur de la MGMT bénéficiaient davantage de cette stratégie que les patients non méthylés, avec un taux de réponse augmenté (55% versus 7% ; $p=0.004$), une meilleure survie sans progression (médiane 5.5 mois versus 1.9 mois ; $p=0.009$) et une meilleure survie globale (médiane 16 mois versus cinq mois ; $p=0.003$) [134]. Ce résultat était concordant avec ceux d'un autre essai, dans lequel les patients non méthylés ne bénéficiaient pas du schéma intensifié vis-à-vis de la survie sans progression et de la survie globale, contrairement aux patients MGMT méthylés [135]. La question de savoir si l'intensification de dose apporte un bénéfice chez les patients non méthylés reste à ce jour posée.

Un essai de phase II comparant un schéma « dose-dense » (150 mg/m²/jour, une semaine sur deux) à un schéma « métronomique » (50 mg/m²/j tous les jours) pendant six mois chez 85 patients avec GBM au diagnostic était en faveur du bras « métronomique », avec un taux de survie à un an de 80% dans ce bras contre 69% dans le bras « dose-dense » [136].

Le bénéfice potentiel d'une administration intensifiée de TMZ en adjuvant comparé au schéma standard cinq jours sur 28 reste à ce jour incertain. A l'heure actuelle un seul essai randomisé a comparé le schéma d'administration standard à un schéma intensifié [137]. Dans cet essai les patients recevaient après randomisation soit une chimiothérapie par PCV (Procarbazine, Lomustine et Vincristine), soit du TMZ 5/28, soit du TMZ 21/28. Parmi les 223 patients ayant reçu du TMZ, le schéma 5/28 était supérieur au schéma 21/28 en terme de survie sans progression (HR 1.38, IC95% 1.05-1.82 ; $p=0.023$), de survie globale (HR 1.32, IC95% 0.99-1.75 ; $p=0.056$) et de qualité de vie (amélioration > 10 points à six mois du questionnaire QLQC30 chez 49% versus 19% des patients ; $p=0.005$). Les résultats initiaux de l'essai de phase III randomisé RTOG 0525 comparant pour des GBM au diagnostic un traitement adjuvant standard par TMZ 5/28 à un schéma TMZ 21/28, présentés à l'ASCO en 2011, ne montraient pas de bénéfice du schéma intensifié en terme de progression tumorale ou de survie globale (Gilbert *et al*, ASCO 2011).

Concernant la toxicité des schémas intensifiés, une lymphopénie était rapportée chez 15 patients (45.4%, avec huit cas soit 24.2% de lymphopénie de grade III) dans l'essai italien de phase II [132]. Une complication infectieuse de grade 1-3 était associée chez cinq patients (pas de cas de pneumocystose). A noter que dans une autre étude testant le même schéma d'administration chez 19 patients pris en charge pour un gliome anaplasique en récurrence (astrocytome ou oligoastrocytome), un taux de lymphopénie élevé était également rapporté (53% et 47% pour les lymphopénies de grade III et IV, respectivement) [138]. Dans l'essai publié par Clarke *et al*, la toxicité de l'administration de TMZ selon un schéma « dose-dense » et celle d'un schéma « métronomique » était comparable [136].

3.3. Association au Bévacicumab

Le Bévacicumab (AVASTIN®) est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF qui présente un taux de réponse radiologique de 30-60% dans les GBMs, avec un taux de survie sans progression à six mois à 50%. Son efficacité en récurrence dans les GBMs a été démontrée par deux essais de phase II [139,140]. Le premier essai retrouvait un taux de réponse radiologique (réponse complète + réponse partielle) de 57% (IC95% 39-74%), une survie sans progression à six mois de 46% (IC95% 32-66%) et une survie médiane de 9.6 mois avec un traitement associant Bévacicumab et Irinotécan [139]. Le deuxième essai (comparant l'association Bévacicumab - Irinotécan au Bévacicumab seul) retrouvait quant à lui, dans le bras Bévacicumab seul une survie médiane de 9.3 mois et une survie à 12 et 24 mois de 38% et 16%, respectivement [140]. Ces résultats, confirmés par l'essai publié par Kreisl *et al* en 2009 [141] ont conduit à l'approbation du médicament dans les GBMs en récurrence par la FDA (« US Food and Drug Administration ») mais à ce jour pas par l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments, ce qui fait qu'il n'a pas l'AMM actuellement en France.

L'utilisation du Bévacicumab en première ligne dans les GBMs au diagnostic a été évaluée par un essai de phase II multicentrique non randomisé publié en 2011 [142]. Le Bévacicumab y était associé à la RCT avec TMZ dans le traitement des GBMs au diagnostic (n=70). La survie globale était de 19.6 mois (14.6 mois dans l'essai EORTC-NCIC 2005) et la survie sans progression de 13.6 mois (6.9 mois dans l'essai EORTC-NCIC 2005). Plus récemment, l'essai français de phase III (multicentrique, randomisé, en double aveugle) AVAGLIO a testé en première ligne l'adjonction de Bévacicumab à la RCT avec TMZ dans les GBMs au diagnostic. Les résultats initiaux ont été présentés au congrès de la « Society for Neuro-Oncology » (SNO) en 2012 et montrent une amélioration significative de la survie sans progression (HR 0.64 IC95% 0.55-0.74 ; p<0.0001), avec un allongement significatif de la survie sans progression médiane de 6.2 mois à 10.6 mois, ainsi qu'un allongement de la durée de vie avec IK ≥ 70 et une diminution de la consommation de corticoïdes. Les résultats définitifs concernant la survie globale devraient être communiqués courant 2013 mais l'analyse intermédiaire ne retrouvait pas de bénéfice significatif à l'adjonction de Bévacicumab à la RCT (possible effet du « cross-over ») et la question de savoir si cette stratégie améliore ou non la survie globale par rapport à un traitement par Bévacicumab administré à la récurrence restera très vraisemblablement posée.

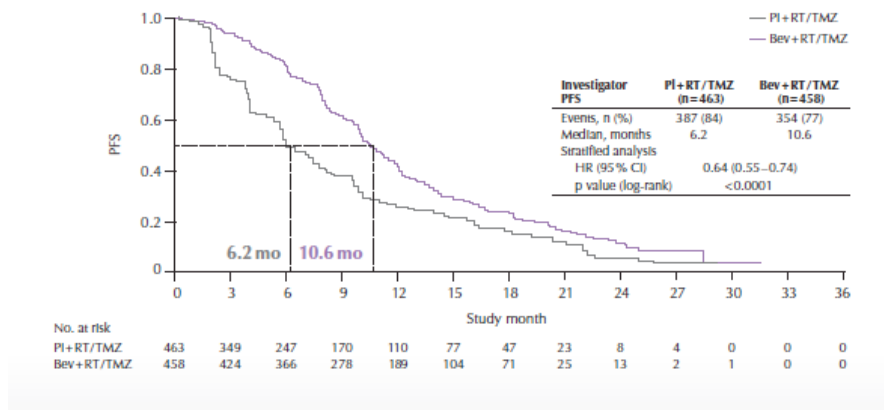


Figure 28. Analyse de la survie sans progression (évaluée par l'investigateur) en fonction du bras de traitement dans l'essai AVAGLIO. D'après Chinot et al, communication orale SNO 2012.

A noter que les difficultés en terme d'évaluation radiologique de la réponse tumorale sous Bévécizumab (difficultés d'interprétation de la réduction de prise de contraste qui pourrait n'être que le reflet de modifications vasculaires ; progressions sous la forme d'une infiltration diffuse « gliomatose-like » sans modification de la prise de contraste) ont conduit à une révision des critères de réponse et à la publication en 2010 de nouveaux critères, dits critères de RANO (« Response Assessment in Neuro-Oncology ») prenant en compte non plus seulement la taille de la prise de contraste mais la taille des anomalies en séquence T2-FLAIR [143].

3.4. Modalités de la radiothérapie

Comme nous l'avons vu, la RT a une certaine efficacité dans les GBMs, et fait partie intégrante du traitement standard à ce jour, associée à une chimiothérapie concomitante et adjuvante par TMZ. Cependant on sait qu'il existe au sein de la tumeur des foyers de radiorésistance. Ces foyers se traduisent par une rechute locale systématique qui s'observe dans 95% des cas dans les champs d'irradiation [144]. Les approches actuelles pour surmonter cette radiorésistance sont l'utilisation de thérapies ciblées radiosensibilisantes [145] ou l'augmentation de la dose de RT, préférentiellement sur les zones les plus métaboliquement actives. L'élévation du rapport Cho/NAA est prédictive du site de rechute après RT [146] et pourrait donc correspondre aux zones de radiorésistance. Un PHRC national en cours (protocole « SPECTROGLIO ») comparant dans un essai de phase III randomisé multicentrique la RT conventionnelle à une RT par modulation d'intensité avec majoration de dose (72 Gy) guidée par l'imagerie spectroscopique IRM (zones d'élévation du rapport Cho/NAA) permettra de savoir si une telle stratégie pourrait apporter un bénéfice significatif en terme de survie globale (objectif principal) et de survie sans récurrence (objectif secondaire), sans majoration significative de la toxicité.

D'autres modalités de RT pourraient également apporter un bénéfice en survie. Un essai de phase II multicentrique testant l'association d'une RT ultra-fractionnée (trois fractions de 0.75 Gy par jour, tous les jours de la semaine, 90 fractions pour une dose totale

de 67.5 Gy) au TMZ concomitant puis adjuvant chez des patients non opérables retrouvait une survie encourageante chez ces patients pourtant de mauvais pronostic (survie sans progression médiane 5.1 mois et survie globale médiane 9.5 mois, sans majoration de la toxicité par rapport au traitement standard) [147].

3.5. Drogues en développement

Sur la base d'une meilleure connaissance de la biologie tumorale et de l'identification de voies de signalisation impliquées dans les GBMs, plusieurs types de thérapies « ciblées » sont actuellement en cours d'évaluation, à des phases plus ou moins avancées de leur développement [4].

3.5.1. Thérapies ciblées

Ces dernières années, de nombreuses thérapies ciblées ont été développées et testées dans les GBMs nouvellement diagnostiqués ou en récurrence.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux dirigés contre le VEGF (Bévacizumab), le PDGFR (Imatinib) [148], l'EGFR (Cetuximab, Erloninib, Gefitinib) [149-151], et les inhibiteurs des intégrines ont été évalués dans plusieurs études randomisées prospectives, seuls ou associés à la RT et/ou à une chimiothérapie cytotoxique, avec un bénéfice en survie modéré.

Parmi les inhibiteurs d'intégrines, le Cilengitide (inhibiteur anti-intégrine $\alpha V\beta 3$ et $\alpha V\beta 5$), a montré des résultats intéressants dans des essais de phase I et II [152], et fait actuellement l'objet d'un essai de phase III dans les GBMs nouvellement diagnostiqués (essai CENTRIC).

Les inhibiteurs de la voie Ras, les inhibiteurs de mTor [153] et les inhibiteurs du protéasome n'ont pas encore été testés dans des essais de phase III mais ont montré des résultats encourageants dans les essais cliniques précoces.

D'autres thérapies ciblant les cellules souches de GBM sont également en développement (inhibiteurs de Hedgehog, inhibiteurs voie Notch).

Tout le challenge dans les années à venir sera de proposer des drogues adaptées en fonction du profil moléculaire tumoral de chaque patient, et d'en optimiser la délivrance.

3.5.2. Vaccinothérapie

Dans les GBMs il existe un échappement de la tumeur au système immunitaire du sujet, via plusieurs mécanismes (production par la tumeur de molécules immunosuppressives, dérégulation de la fonction présentatrice d'antigènes de la microglie, etc.) [31]. Les approches d'immunothérapie adoptive (stimulation du système immunitaire

au sujet) ou active (vaccinothérapie) sont de ce fait séduisantes, comme dans d'autres cancers.

L'immunothérapie active se base sur le système immunitaire du patient qui fournit une réponse immunitaire spécifique dirigée contre des antigènes tumoraux qui peuvent être soit inoculés directement ou présentés au système immunitaire sur des cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques) autologues. Dans ces approches l'antigène est choisi pour être le plus spécifique possible à la tumeur. Il doit être capable d'activer les lymphocytes T lorsqu'il est présenté par une cellule présentatrice d'antigènes et d'induire une expansion clonale de ces derniers.

Une des approches de vaccinothérapie en développement actuellement est basée sur l'expression par la tumeur d'un variant d'EGFR (EGFRvIII) qui est une forme mutée d'EGFR non exprimé par le tissu sain. Ce variant est présent dans 20-30% des GBMs et dans 50-60% des GBMs présentant une amplification de l'EGFR « wild type ». La présence d'EGFRvIII entraîne une activation constitutive de l'activité tyrosine-kinase du récepteur et une activation des voies de signalisation sous la dépendance d'EGFR (voir figure 29).

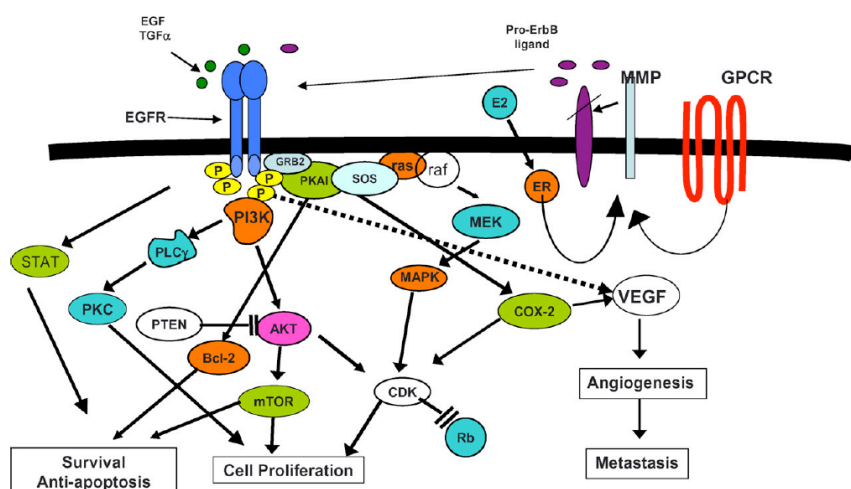


Figure 29. Voies de signalisation sous la dépendance d'EGFR. D'après Bianco et al, *Int J Biochem Cell Biol* 2007 [154].

Le Rindopepimut est un vaccin peptidique qui suscite une réponse immunitaire humorale et cellulaire spécifique EGFRvIII. Son utilisation semble apporter un bénéfice en survie sans progression et en survie globale dans les études précliniques et des essais de phase I et II [155]. Dans un essai de phase I testant la vaccinothérapie anti-EGFRvIII chez 12 patients opérés, après la RT, une survie globale médiane encourageante de 22.8 mois (CI 95% 17.5-29 mois) était retrouvée [156]. Ces résultats ont conduit à proposer un essai de phase III international, pour lequel les inclusions sont en cours.

CONCLUSION

L'administration prolongée de TMZ après RCT dans les GBMs de l'adulte semble être une stratégie faisable associée à un profil de tolérance satisfaisant.

Il existe des arguments croissants, incluant la présente étude, en faveur d'un bénéfice du traitement prolongé sur la survie sans progression et la survie globale.

Des études prospectives portant sur un nombre plus important de patients sont nécessaires afin d'évaluer le potentiel d'une telle stratégie, de mieux définir la population à même d'en tirer le plus grand bénéfice et de déterminer la durée optimale de traitement.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H et al. French Brain Tumor DataBase: 5 Year Histological Results on 25756 Cases. *Brain Pathology* 2011; 21(6):633–44
- [2] Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncology* 2012; 14(suppl 5):v1–v49
- [3] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica* 2007; 114(2):97–109
- [4] Ricard D, Idbaih A, Ducray F et al. Primary brain tumours in adults. *The Lancet* 2012; 379(9830):1984–96
- [5] Baldi I, Gruber A, Alioum A et al. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007. *Neuro-Oncology* 2011; 13(12):1370–8
- [6] Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H et al. French brain tumor data bank: Methodology and first results on 10,000 cases. *Journal of Neuro-Oncolog* 2007; 84(2):189–99
- [7] Ron E, Modan B, Boice JD et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *New England Journal of Medicine* 1988; 319(16):1033–9
- [8] Yonehara S, Brenner AV, Kishikawa M et al. Clinical and epidemiologic characteristics of first primary tumors of the central nervous system and related organs among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1958-1995. *Cancer* 2004; 101(7):1644–54
- [9] The INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *International Journal of Epidemiology* 2010; 39(3):675–94
- [10] Shete S, Hosking FJ, Robertson LB et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nature Publishing Group* 2009; 41(8):899–904
- [11] Wrensch M, Jenkins RB, Chang JS et al. Variants in the CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma susceptibility. *Nature Publishing Group* 2009; 41(8):905–8
- [12] Singh SK, Clarke ID, Hide T et al. Cancer stem cells in nervous system tumors. *Oncogene* 2004; 23(43):7267–73

- [13] Persson AI, Petritsch C, Swartling FJ et al. Non-Stem Cell Origin for Oligodendroglioma. *Cancer Cell* 2010; 18(6):669–82
- [14] Stiles CD, Rowitch DH. Glioma Stem Cells: A Midterm Exam. *Neuron* 2008; 58(6):832–46
- [15] Parsons DW, Jones S, Zhang X et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008; 321(5897):1807–12
- [16] Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P et al. IDH1 Mutations as Molecular Signature and Predictive Factor of Secondary Glioblastomas. *Clinical Cancer Research* 2009; 15(19):6002–7
- [17] Maher EA, Brennan C, Wen PY et al. Marked Genomic Differences Characterize Primary and Secondary Glioblastoma Subtypes and Identify Two Distinct Molecular and Clinical Secondary Glioblastoma Entities. *Cancer Research* 2006; 66(23):11502–13
- [18] van den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective. *Acta Neuropathologica* 2010; 120(3):297–304
- [19] Möllemann M, Wolter M, Felsberg JR et al. Frequent promoter hypermethylation and low expression of the MGMT gene in oligodendroglial tumors. *International Journal of Cancer* 2004; 113(3):379–85
- [20] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2005; 352(10):997–1003
- [21] Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *The Lancet Oncology* 2008; 9(1):29–38
- [22] Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncology* 2009; 10(5):459–66.
- [23] Quillien V, Vauléon E, Saikali S et al. MGMT analysis in gliomas. *Bulletin du cancer* 2011; 98(3):291–303

- [24] Sanson M, Marie Y, Paris S et al. Isocitrate Dehydrogenase 1 Codon 132 Mutation Is an Important Prognostic Biomarker in Gliomas. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(25):4150–4
- [25] Yan H, Parsons DW, Jin G et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New England Journal of Medicine* 2009; 360(8):765–73
- [26] Ohgaki H, Kleihues P. Genetic profile of astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Brain Tumor Pathology* 2011; 28(3):177–83
- [27] Watanabe T, Nakamura M, Kros JM et al. Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathologica* 2002; 103(3):267–75
- [28] Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2005; 64(6):479–89
- [29] Gan HK, Kaye AH, Luwor RB. The EGFRvIII variant in glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Neuroscience* 2009; 16(6):748–54
- [30] McLendon R, Friedman A, Bigner D et al. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 2008; 455(7216):1061–8
- [31] Pellegatta S, Cuppini L, Finocchiaro G. Brain cancer immunoediting: novel examples provided by immunotherapy of malignant gliomas. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2011; 11(11):1759–74
- [32] Schwartzenuber J, Korshunov A, Liu XY et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 2012; 482(7384):226–31
- [33] Cairncross G, Wang M, Shaw E et al. Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 1(3):337–43
- [34] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2005; 352(10):987–96
- [35] Karayan-Tapon L, Quillien V, Guilhot J. Prognostic value of O6-methylguanine-DNA methyltransferase status in glioblastoma patients, assessed by five different methods. *Journal of Neuro-Oncology* 2009; 97(3):311–22

- [36] Weller M, Felsberg J, Hartmann C et al. Molecular Predictors of Progression-Free and Overall Survival in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Prospective Translational Study of the German Glioma Network. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(34):5743–50
- [37] Watanabe T, Katayama Y, Komine C et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase methylation and TP53 mutation in malignant astrocytomas and their relationships with clinical course. *International Journal of Cancer* 2004; 113(4):581–7
- [38] Capper D, Zentgraf H, Balss J et al. Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation. *Acta Neuropathologica* 2009; 118(5):599–601
- [39] Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P et al. IDH1 Mutations Are Early Events in the Development of Astrocytomas and Oligodendrogliomas. *The American Journal of Pathology* 2009; 174(4):1149–53
- [40] Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E et al. Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010; 17(1):98–110
- [41] Sturm D, Witt H, Hovestadt V et al. Hotspot Mutations in H3F3A and IDH1 Define Distinct Epigenetic and Biological Subgroups of Glioblastoma. *Cancer Cell* 2012; 22(4):425–37
- [42] Sadeghi N, D'Haene N, Decaestecker C et al. Apparent Diffusion Coefficient and Cerebral Blood Volume in Brain Gliomas: Relation to Tumor Cell Density and Tumor Microvessel Density Based on Stereotactic Biopsies. *American Journal of Neuroradiology* 2008; 29(3):476–82
- [43] Law M, Young RJ, Babb JS et al. Gliomas: Predicting Time to Progression or Survival with Cerebral Blood Volume Measurements at Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. *Radiology* 2008; 247(2):490–8
- [44] Law M, Yang S, Wang H et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2003; 24(10):1989–98
- [45] Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H et al. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *The Lancet Neurology* 2010; 9(9):906–20

- [46] Tofts PS, Brix G, Buckley DL et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1999; 10(3):223–32
- [47] Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC et al. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *American Journal of Neuroradiology* 2000; 21(5):891–9
- [48] Gupta RK, Cloughesy TF, Sinha U et al. Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. *Journal of Neuro-Oncology* 2000; 50(3):215–26
- [49] Kono K, Inoue Y, Nakayama K et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *American Journal of Neuroradiology* 2001; 22(6):1081–8
- [50] Arvinda HR, Kesavadas C, Sarma PS et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *Journal of Neuro-Oncology* 2009; 94(1):87–96
- [51] Hamstra DA, Galban CJ, Meyer CR et al. Functional Diffusion Map As an Early Imaging Biomarker for High-Grade Glioma: Correlation With Conventional Radiologic Response and Overall Survival. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(20):3387–94
- [52] Senft C, Hattingen E, Pilatus U et al. Diagnostic Value of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in the Noninvasive grading of Solid Gliomas. *Neurosurgery* 2009; 65(5):908–13
- [53] Shimizu H, Kumabe T, Shirane R et al. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *American Journal of Neuroradiology* 2000; 21(4):659–65
- [54] Herminghaus S, Pilatus U, Möller-Hartmann W et al. Increased choline levels coincide with enhanced proliferative activity of human neuroepithelial brain tumors. *NMR in Biomedicine* 2002; 15(6):385–92
- [55] Prat R, Galeano I, Lucas A et al. Relative value of magnetic resonance spectroscopy, magnetic resonance perfusion, and 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for detection of recurrence or grade increase in gliomas. *Journal of Clinical Neuroscience* 2010; 17(1):50–3

- [56] Lichy MP, Bachert P, Henze M et al. Monitoring individual response to brain-tumour chemotherapy: proton MR spectroscopy in a patient with recurrent glioma after stereotactic radiotherapy. *Neuroradiology* 2004; 46(2):126–9
- [57] Chao ST, Suh JH, Raja S et al. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *International Journal of Cancer* 2001; 96(3):191–7
- [58] Padma MV, Said S, Jacobs M et al. Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas. *Journal of Neuro-Oncology* 2003; 64(3):227–37
- [59] Derlon JM, Chapon F, Noël MH et al. Non-invasive grading of oligodendrogliomas: correlation between in vivo metabolic pattern and histopathology. *European Journal of Nuclear Medicine* 2000; 27(7):778–87
- [60] Herholz K, Kracht LW, Heiss, WD. Monitoring the Effect of Chemotherapy in a Mixed Glioma by C-11-Methionine PET. *Journal of Neuroimaging* 2003; 13(3):269–71
- [61] Ullrich RT, Kracht L, Brunn A et al. Methyl-L-11C-Methionine PET as a Diagnostic Marker for Malignant Progression in Patients with Glioma. *Journal of Nuclear Medicine* 2009; 50(12):1962–8
- [62] Thiel A, Pietrzyk U, Sturm V et al. Enhanced accuracy in differential diagnosis of radiation necrosis by positron emission tomography-magnetic resonance imaging coregistration: technical case report. *Neurosurgery* 2000; 46(1):232–4
- [63] Rachinger W, Goetz C, Pöpperl G et al. Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery* 2005; 57(3):505–11
- [64] Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T et al. Correlation of 6-18F-Fluoro-L-Dopa PET Uptake with Proliferation and Tumor Grade in Newly Diagnosed and Recurrent Gliomas. *Journal of Nuclear Medicine* 2010; 51(10):1532–8
- [65] Jacobs AH, Thomas A, Kracht LW et al. 18F-fluoro-L-thymidine and 11C-methylmethionine as markers of increased transport and proliferation in brain tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 2005; 46(12):1948–58
- [66] Ullrich R, Backes H, Li H et al. Glioma Proliferation as Assessed by 3′-Fluoro-3′-Deoxy-L-Thymidine Positron Emission Tomography in Patients with Newly Diagnosed High-Grade Glioma. *Clinical Cancer Research* 2008; 14(7):2049–55

- [67] Chen W, Delaloye S, Silverman DHS et al. Predicting Treatment Response of Malignant Gliomas to Bevacizumab and Irinotecan by Imaging Proliferation With [18F] Fluorothymidine Positron Emission Tomography: A Pilot Study. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(30):4714–21
- [68] Bauchet L, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P et al. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro-Oncology* 2010; 12(7):725–35
- [69] Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis. *Neuro-Oncology* 2004; 6(3):227–35
- [70] Curran WJ, Scott CB, Horton J et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85(9):704–10
- [71] Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(16):2563–9
- [72] Scott JG, Bauchet L, Fraum TJ et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors for glioblastoma patients aged 70 years or older. *Cancer* 2012; 118(22):5595–600
- [73] Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of Neurosurgery* 2001; 95(2):190–8
- [74] Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncology* 2006; 7(5):392–401
- [75] Felsberg J, Rapp M, Loeser S et al. Prognostic Significance of Molecular Markers and Extent of Resection in Primary Glioblastoma Patients. *Clinical Cancer Research* 2009; 15(21):6683–93
- [76] Helseth R, Helseth E, Johannesen TB et al. Overall survival, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme. *Acta Neurologica Scandinavica* 2010; 122(3):159–67
- [77] Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: new arguments in an old discussion. *Acta Neurochirurgica* 2011; 153(6):1211–8

- [78] Graus F, Bruna J, Pardo J et al. Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008-2010 in Spain. *Neuro-Oncology* 2013 Mar 3. [Epub ahead of print]
- [79] Scoccianti S, Magrini SM, Ricardi U et al. Patterns of Care and Survival in a Retrospective Analysis of 1059 Patients With Glioblastoma Multiforme Treated Between 2002 and 2007. *Neurosurgery* 2010; 67(2):446–58
- [80] Sanai N, Polley MY, McDermott MW et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *Journal of Neurosurgery* 2011; 115(1):3–8
- [81] Hatiboglu MA, Weinberg JS, Suki D et al. Impact of Intraoperative High-Field Magnetic Resonance Imaging Guidance on Glioma Surgery. *Neurosurgery* 2009; 64(6):1073–81
- [82] Westphal M, Hilt DC, Bortey E et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology* 2003; 5(2):79–88
- [83] Westphal M, Ram Z, Riddle V et al. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochirurgica* 2006; 148(3):269–75
- [84] Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G et al. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 2002 ; 64(3):259–73
- [85] Walker MD, Alexander E, Hunt WE et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *Journal of Neurosurgery* 1978; 49(3):333–43
- [86] Walker MD, Green SB, Byar DP et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *New England Journal of Medicine* 1980; 303(23):1323–9
- [87] Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(15):1527–35
- [88] Roa W, Brasher PMA, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(9):1583–8

- [89] Fine HA, Dear KB, Loeffler JS et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71(8):2585–97
- [90] Green SB, Byar DP, Walker MD et al. Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treatment Reports* 1983; 67(2):121–32
- [91] Chang CH, Horton J, Schoenfeld D et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1983; 52(6):997–1007
- [92] Shapiro WR, Green SB, Burger PC et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *Journal of Neurosurgery* 1989; 71(1):1–9
- [93] Langer CJ, Ruffer J, Rhodes H et al. Phase II radiation therapy oncology group trial of weekly paclitaxel and conventional external beam radiation therapy for supratentorial glioblastoma multiforme. *Radiation Oncology Biology* 2001; 51(1):113–9
- [94] Grossman SA, O'Neill A, Grunnet M et al. Phase III Study Comparing Three Cycles of Infusional Carmustine and Cisplatin Followed by Radiation Therapy With Radiation Therapy and Concurrent Carmustine in Patients With Newly Diagnosed Supratentorial Glioblastoma Multiforme: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 2394. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(8):1485–91
- [95] Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *The Lancet* 2002; 359(9311):1011–8
- [96] Stupp R, Gander M, Leyvraz S et al. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. *Lancet Oncology* 2001; 2(9):552–60
- [97] Stevens MF, Hickman JA, Langdon SP et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Research* 1987; 47(22):5846–52

- [98] Clark AS, Stevens MF, Sansom CE et al. Anti-tumour imidazotetrazines. Part XXI. Mitozolomide and temozolomide: probes for the major groove of DNA. *Anti-Cancer Drugs* 1990; 5(1):63–8
- [99] Friedman HS, McLendon RE, Kerby T et al. DNA mismatch repair and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(12):3851–7
- [100] Tolcher AW, Gerson SL, Denis L et al. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *British Journal of Cancer* 2003; 88(7):1004–11
- [101] Gerber DE, Grossman SA, Zeltzman M et al. The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas. *Neuro-Oncology* 2007; 9(1):47–52
- [102] Jalali R, Singh P, Menon H et al. Unexpected case of aplastic anemia in a patient with glioblastoma multiforme treated with Temozolomide. *Journal of Neuro-Oncology* 2007; 85(1):105–7
- [103] Morris EB, Kasow K, Reiss U et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia secondary to temozolomide. *Journal of Neuro-Oncology* 2008; 91(2):237–9
- [104] Villano JL, Letarte N, Yu JM et al. Hematologic adverse events associated with temozolomide. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2012; 69(1):107–13
- [105] Vita S, Matteis S, Laurenti L et al. Secondary Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia after temozolomide. *Annals of Hematology* 2005; 84(11):760–2
- [106] Shaikh AJ, Masood N. Acute lymphoblastic leukemia subsequent to Temozolomide use: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2010 ; 4(1):274
- [107] Sharma A, Gupta D, Mohanti BK et al. Non-Hodgkin lymphoma following temozolomide. *Pediatric Blood & Cancer* 2009, 53(4):661–2
- [108] Su YW, Chang MC, Chiang MF et al. Treatment-related myelodysplastic syndrome after temozolomide for recurrent high-grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology* 2005; 71(3):315–8

- [109] Noronha V, Berliner N, Ballen KK et al. Treatment-related myelodysplasia/AML in a patient with a history of breast cancer and an oligodendroglioma treated with temozolomide: Case study and review of the literature. *Neuro-Oncology* 2006; 8(3):280–3
- [110] Grossman SA, Ye X, Lesser G et al. Immunosuppression in Patients with High-Grade Gliomas Treated with Radiation and Temozolomide. *Clinical Cancer Research* 2011; 17(16):5473–80
- [111] Yung W, Albright RE, Olson J et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *British Journal of Cancer* 2000; 83(5):588-93
- [112] Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Annals of Oncology* 2001 ; 12(2):259–66
- [113] Osoba D, Brada M, Yung WK et al. Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(7):1481–91
- [114] Gilbert MR, Friedman HS, Kuttesch JF et al. A phase II study of temozolomide in patients with newly diagnosed supratentorial malignant glioma before radiation therapy. *Neuro-Oncology* 2002; 4(4):261–7
- [115] Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG et al. In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation. *Anti-Cancer Drugs* 1997; 8(1):92–7
- [116] Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(5):1375–82
- [117] Rønning PA, Helseth E, Meling TR et al. A population-based study on the effect of temozolomide in the treatment of glioblastoma multiforme. *Neuro-Oncology* 2012; 14(9):1178–84
- [118] Holdhoff M, Grossman SA. Controversies in the adjuvant therapy of high-grade gliomas. *The oncologist* 2011; 16(3):351–8

- [119] Mason WP, Del Maestro R, Eisenstat, D et al. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Current Oncology* 2007; 14(3):110–7
- [120] Hau P, Koch D, Hunsberger T et al. Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma. *Neurology* 2007; 68(9):688–90
- [121] Seiz M, Krafft U, Freyschlag CF et al. Long-term adjuvant administration of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme: experience of a single institution. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2010; 136(11):1691–5
- [122] Urgoiti GBR, Singh AD, Easaw JC. Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology* 2012; 108(1):173–7
- [123] Khasraw M, Bell D, Wheeler H. Long-term use of temozolomide: Could you use temozolomide safely for life in gliomas? *Journal of Clinical Neuroscience* 2009; 16(6):854–5
- [124] Malkoun N, Chargari C, Forest F et al. Prolonged temozolomide for treatment of glioblastoma: preliminary clinical results and prognostic value of p53 overexpression. *Journal of Neuro-Oncology* 2012; 106(1):127–33
- [125] Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *Journal of Clinical Oncology* 1990; 8(7):1277–80
- [126] Vredenburgh JJ, Desjardins A, Reardon DA et al. The addition of bevacizumab to standard radiation therapy and temozolomide followed by bevacizumab, temozolomide, and irinotecan for newly diagnosed glioblastoma. *Clinical Cancer Research* 2011; 17(12):4119–24
- [127] Delion M, Moraru C, Almayrac F et al. Etudes des glioblastomes incidents de mai 2006 à mai 2007, Angers-Nice. *Neurochirurgie* 2010; 56(6):499–502
- [128] Jeon HJ, Kong DS, Park KB et al. Clinical outcome of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastomas: Single-center experience. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010; 111(8):679–82
- [129] van Genugten JAB, Leffers P, Baumert BG et al. Effectiveness of temozolomide for primary glioblastoma multiforme in routine clinical practice. *Journal of Neuro-Oncology* 2009; 96(2):249–57

- [130] Soler C, Beauchesne P, Maatougui K et al. Technetium-99m sestamibi brain single-photon emission tomography for detection of recurrent gliomas after radiation therapy. *European Journal of Nuclear Medicine* 1998; 25(12):1649–57
- [131] Ledezma CJ, Chen W, Sai V et al. 18F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: Initial experience. *European Journal of Radiology* 2009; 71(2):242–8
- [132] Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G 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). *British Journal of Cancer* 2006; 95(9):1155–60
- [133] Wick A, Felsberg J, Steinbach JP et al. Efficacy and Tolerability of Temozolomide in an Alternating Weekly Regimen in Patients With Recurrent Glioma. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(22):3357–61
- [134] Chinot OL, Barrie M, Fuentes S et al. Correlation Between O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase and Survival in Inoperable Newly Diagnosed Glioblastoma Patients Treated With Neoadjuvant Temozolomide. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(12):1470–5
- [135] Weiler M, Hartmann C, Wiewrodt D et al. Chemoradiotherapy of Newly Diagnosed Glioblastoma with Intensified Temozolomide. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010; 77(3):670–6
- [136] Clarke JL, Iwamoto FM, Sul J et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Followed by Either Dose-Dense or Metronomic Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(23):3861–7
- [137] Brada M, Stenning S, Gabe R et al. Temozolomide Versus Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in Recurrent High-Grade Glioma. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(30):4601–8
- [138] Neyns B, Chaskis C, Joosens E et al. A Multicenter Cohort Study of Dose-Dense Temozolomide (21 of 28 Days) for the Treatment of Recurrent Anaplastic Astrocytoma or Oligoastrocytoma. *Cancer Investigation* 2008; 26(3):269–77
- [139] Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(30):4722–9

- [140] Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(28):4733–40
- [141] Kreisl TN, Kim L, Moore K et al. Phase II Trial of Single-Agent Bevacizumab Followed by Bevacizumab Plus Irinotecan at Tumor Progression in Recurrent Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(5):740–5
- [142] Lai A, Tran A, Nghiemphu PL et al. Phase II Study of Bevacizumab Plus Temozolomide During and After Radiation Therapy for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(2):142–8
- [143] Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(11):1963–72
- [144] Wallner KE, Galicich JH, Krol G et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Radiation Oncology Biology* 1989; 16(6):1405–9
- [145] Cohen-Jonathan Moyal E, Laprie A, Delannes M et al. Phase I Trial of Tipifarnib (R115777) Concurrent With Radiotherapy in Patients with Glioblastoma Multiforme. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007 ; 68(5):1396–1401
- [146] Laprie A, Catalaa I, Cassol E et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Newly Diagnosed Glioblastoma: Predictive Value for the Site of Postradiotherapy Relapse in a Prospective Longitudinal Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 70(3):773–81
- [147] Beauchesne P, Bernier V, Carnin C et al. Prolonged survival for patients with newly diagnosed, inoperable glioblastoma with 3-times daily ultrafractionated radiation therapy. *Neuro-Oncology* 2010; 12(6):595–602
- [148] Raymond E, Brandes AA, Dittrich C et al. Phase II Study of Imatinib in Patients With Recurrent Gliomas of Various Histologies: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(28):4659–65

- [149] Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A et al. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Neuro-oncology: Hopes and Disappointments. *Clinical Cancer Research* 2008 ; 14(4):957–60
- [150] Prados MD, Chang SM, Butowski N et al. Phase II Study of Erlotinib Plus Temozolomide During and After Radiation Therapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme or Gliosarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 27(4):579–84
- [151] van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(8):1268–74
- [152] Stupp R, Hegi ME, Neyns B et al. Phase I/IIa Study of Cilengitide and Temozolomide With Concomitant Radiotherapy Followed by Cilengitide and Temozolomide Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2010 ; 28(16):2712–8
- [153] Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ et al. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(23):5294–304
- [154] Bianco R, Gelardi T, Damiano V et al. Rational bases for the development of EGFR inhibitors for cancer treatment. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2007; 39(7-8):1416-31
- [155] Choi BD, Archer GE, Mitchell DA et al. EGFRvIII-Targeted Vaccination Therapy of Malignant Glioma. *Brain Pathology* 2009; 19(4):713–23
- [156] Sampson JH, Archer GE, Mitchell DA et al. An epidermal growth factor receptor variant III-targeted vaccine is safe and immunogenic in patients with glioblastoma multiforme. *Molecular Cancer Therapeutics* 2009; 8(10):2773–9

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADC** *Apparent Diffusion Coefficient*
- ADN** Acide DésoxyriboNucléique
- ASCO** *American Society of Clinical Oncology*
- CBTRUS** *Central Brain Tumor Registry of the United States*
- Cho** Choline
- CHU** Centre Hospitalier Universitaire
- Cr** Creatine
- ET** Ecart-type
- FLAIR** *Fluid Attenuated Inversion Recovery*
- GBM** Glioblastome
- HR** *Hazard ratio*
- IDH** Isocitrate DésHydrogénase
- IC** Intervalle de confiance
- IK** Indice de Karnofsky
- IRM** Imagerie par Résonance Magnétique
- MGMT** O⁶-MéthyGuanine-DNA MéthylTransférase
- MMSE** *Minimal Mental State Examination*
- NAA** N-Acétyl-Aspartate
- OMS** Organisation Mondiale de la Santé
- RnhTPSNC** Recensement national histologique des Tumeurs Primitives du Système Nerveux Central
- rCVB** *Relative Cerebral Blood Volume*
- RCT** Radiochimiothérapie
- RPA** *Recursive Partitioning Analysis*
- RT** Radiothérapie
- RTOG** *Radiation Therapy Oncology Group*
- SNO** *Society for Neuro-Oncology*
- TDM** Tomodensitométrie
- TEP** Tomographie par Emission de Positons
- TMZ** Témzolomide
- TPSNC** Tumeur primitive du système nerveux central

ANNEXES

Articles publiés

- 1/ Blonski M, Pallud J, Gozé C, Mandonnet E, Rigau V, Bauchet L, Fabbro M, Beauchesne P, Baron MH, Fontaine D, Peruzzi P, **Darlix A**, Duffau H, Taillandier L. Neoadjuvant chemotherapy may optimize the extent of resection of World Health Organization grade II gliomas : a cas series of 17 patients. *Journal of Neurooncology* 2013 Mar 12. [Epub ahead of print]
- 2/ Bihan C, Foscolo S, Boone M, Blonski M, Coutte A, **Darlix A**, Beauchesne P, Lefranc M, Lorgis V, Taillandier L, Chauffert B. Upfront Bevacizumab and Temozolomide or Fotemustine before Radiotherapy for Patients with Glioblastoma and Severe Neurological Impairment at Diagnosis. *Case Reports in Oncology* 2012; 5(3):530-6
- 3/ **Darlix A**, Mathey G, Sauvée M, Braun M, Debouverie M. Paroxysmal hypothermia in two patients with multiple sclerosis. *European Neurology* 2012; 67(5):268-71
- 4/ Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daudé H, **Darlix A**, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, Bauchet F, Kerr C, Fabbro M, Figarella-Branger D, Taillandier L, Duffau H, Trétarre B, Bauchet L. French brain tumor database : general results on 40,000 cases, main current applications and future prospects. *Neurochirurgie* 2012; 58(1):4-13
- 5/ **Darlix A**, Mathey G, Monin ML, Sauvée M, Braun M, Schaff JL, Debouverie M. Hypothalamic involvement in multiple sclerosis. *Revue Neurologique* 2012; 168(5):434-43
- 6/ Taillandier L, Blonski M, **Darlix A**, Hoang Xuan K, Taillibert S, Cartalat Carel S, Piollet I, Le Rhun E. Supportive care in neurooncology. *Revue Neurologique* 2011; 167(10):762-72
- 7/ Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, **Darlix A**, Maran A, Trétarre B, Bessaoud F, Bauchet F, Attaoua R, Fabbro-Peray P, Fabbro M, Kerr C, Taillandier L, Duffau H, Figarella-Branger D, Costes V, Bauchet L. French brain tumor database : 5-year histological results on 25 756 cases. *Brain Pathology* 2011; 21(6):633-44

Neoadjuvant chemotherapy may optimize the extent of resection of World Health Organization grade II gliomas: a case series of 17 patients

Marie Blonski · Johan Pallud · Catherine Gozé · Emmanuel Mandonnet · Valérie Rigau · Luc Bauchet · Michel Fabbro · Patrick Beauchesne · Marie-Hélène Baron · Denys Fontaine · Philippe Peruzzi · Amélie Darlix · Hugues Duffau · Luc Taillandier

Received: 21 July 2012 / Accepted: 4 March 2013
© Springer Science+Business Media New York 2013

Abstract The involvement of eloquent brain areas may preclude the total/subtotal surgical resection of diffuse low-grade gliomas (DLGGs). The feasibility and functional tolerance of neoadjuvant chemotherapy have been demonstrated in such cases. The present study assesses the clinical and radiological impact of neoadjuvant chemotherapy on the natural course of DLGG. Seventeen patients without feasible surgical resection (infiltration of functional areas and/or large contralateral extension) were retrospectively selected. Temozolomide based neoadjuvant chemotherapy was initiated, inducing a tumor volume decrease and allowing a functional based maximal surgical resection. The median follow-up since initial radiological diagnosis was 5.9 years (range, 1.4–11). The median time

to malignant transformation was 5.9 years. Six patients (35 %) had 1p19q codeletion, 12 patients (70 %) with IDH mutation and MGMT promoter methylation, and eight patients (47 %) had p53 overexpression. Chemotherapy reduced tumor volume (median -35.6 %, range -61.6 to -5.1 %) in contralateral hemisphere through the corpus callosum in seven cases (41 %) and in ipsi-lesional functional areas in ten cases (59 %). Chemotherapy significantly decreased the imaging tumor growth (measured by the velocity of diametric expansion VDE) with a median of -3.2 mm/year (range, -29.8 to -0.9 mm/year) ($p < 0.001$). A tumor volume decrease of more than 20 % was correlated with a lower postoperative residual tumor (median 2 cc, $p = 0.04$), a greater extent of resection (93.1 vs. 89.5 %), a higher probability of total/subtotal removal. Neoadjuvant chemotherapy with Temozolomide could optimize the surgical resection of DLGGs and could impact

This study was conducted on behalf of Réseau d'Étude des Gliomes, REG, France.

M. Blonski (✉) · P. Beauchesne · A. Darlix · L. Taillandier
Neuro-Oncology Unit, Nancy University Hospital, 29, Avenue
du Maréchal Lattre de Tassigny, 54035 Nancy, France
e-mail: blonski-marie@orange.fr

J. Pallud
Department of Neurosurgery, Sainte-Anne Hospital,
1, rue Cabanis, 75674 Paris, France

J. Pallud
University Paris Descartes, Paris, France

C. Gozé
Hormone and Cell Biology Laboratory, Arnaud de Villeneuve
University Hospital, 37, Avenue du Doyen Gaston Giraud,
34295 Montpellier, France

C. Gozé · L. Bauchet · H. Duffau
National Institute for Health and Medical Research (INSERM)—
U1051 Laboratory, Institute for Neurosciences of Montpellier,
University Hospital, Montpellier, France

E. Mandonnet
Department of Neurosurgery, Lariboisière Hospital,
2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France

V. Rigau
Cytology and Anatomical Pathology Laboratory, Gui de
Chauliac University Hospital, 80, rue Augustin Fliche,
34295 Montpellier, France

L. Bauchet · H. Duffau
Department of Neurosurgery, Gui de Chauliac University
Hospital, 80, rue Augustin Fliche, 34295 Montpellier, France

M. Fabbro
Department of Oncology, Val D'Aurelle Center of Cancer
Treatment, 208, rue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France

M.-H. Baron
Department of Radiotherapy, Jean Perrin Center of Cancer
Treatment, 58, rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand,
France

their natural history. Further large prospective studies with long-term follow-up are needed.

Keywords Low grade gliomas · Chemotherapy · Surgery · Molecular biology · Growth kinetics

Introduction

Diffuse low-grade gliomas (DLGGs) are progressive and infiltrating primary brain tumors that frequently involve eloquent areas [1]. DLGGs present a continuous growth and progress to a higher grade of malignancy [2]. Extensive surgical removal has been demonstrated: (1) to improve symptoms, especially seizures [3]; (2) to delay malignant transformation [4]; (3) to improve overall survival [5]. Surgical resection represents the first treatment option according to the guidelines of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and European Association for Neuro-Oncology (EANO) task force [6]. However, surgical removal can be limited when DLGGs infiltrate critical cortical/subcortical areas or contralateral hemisphere. Chemotherapy with temozolomide (TMZ) could be an option as first-line treatment in such cases [6]. Rare studies evaluated this therapeutic scheme combining neoadjuvant chemotherapy followed by surgical removal [7, 8]. We previously assessed its feasibility and functional tolerance (quality of life and cognitive status) [9].

In this study, we reviewed a series of adult patients harboring a DLGG who underwent neoadjuvant TMZ chemotherapy inducing a tumor volume decrease and subsequently allowing a surgical removal. We evaluated their molecular status; the tumor volume and the tumor growth changes during and after TMZ chemotherapy.

Patients and methods

Selection criteria

Patients were selected from two French neuro-oncological centers (Montpellier and Nancy) participating in the French gliomas study network (REG—Réseau d'Étude des Gliomes) between 2000 and 2010. The following inclusion criteria were required: patients older than 18 years at diagnosis; histological diagnosis of WHO grade II glioma

obtained before TMZ chemotherapy; supratentorial hemispheric location; extensive tumor infiltration (diffuse cortico-subcortical tumor infiltrating eloquent areas/subcortical connectivity and/or contralateral hemisphere) precluding subtotal removal (defined as a predictable postoperative tumor residue >15 cc according to a probabilistic map of residual volume previously validated [10, 11]); combined treatment consisting of neoadjuvant TMZ chemotherapy allowing tumor volume decrease followed by maximal safe surgical removal with functional monitoring according to functional boundaries. All patients were operated on after the TMZ chemotherapy. They were informed and provided proof of their written agreement to participate to the present study.

Chemotherapy

Temozolomide was administrated orally from day 1 to 5 at a dose of 200 mg/m²/day, repeated every 28 days. TMZ chemotherapy has been shown to induce a tumor decrease that can be monitored on imaging follow-up [9, 12]. TMZ was continued until chemotherapy induced a tumor volume decrease sufficient for, at least, a subtotal tumor removal (according to a probabilistic map [10, 11]) or when the tumor became stable (before regrowth) on two successive MRI at 3 months. In such cases, a maximal safe surgical removal with functional monitoring was performed. The exact doses, timing, number of cycles, impact on seizures and on professional life were recorded. Toxicity and adverse effects were graded according to the National Cancer Institute–Common Toxicity Criteria (NCI-CTC v4.0).

Neuroimaging

The quantitative analysis of the imaging tumor growth (i.e. the velocity of diametric expansion, VDE) was measured on serial MR examinations for each patient over the follow-up period. A multidisciplinary staff (with radiologists, neurooncologists) reviewed MRI prospectively. One investigator (MB) retrospectively performed measurements on T2-weighted or fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) sequences [13] while blinded to individual prognosis. Tumor volumes were estimated with the three diameters technique by the ellipsoid approximation when only printed images were available [14]. For digitized image, tumors were segmented and volumes computed with the Volume Viewer[®] software, on a 4.4 Advantage Windows workstation (General Electrics GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The mean tumor diameter (MTD) was deduced from the tumor volume (V), through the formula $MTD = (2 \times V)^{1/3}$. The VDE (i.e. the glioma growth curve) was plotted as a function of MTD over time

D. Fontaine
Department of Neurosurgery, Pasteur University Hospital,
30, Avenue de la Voie Romaine, 06000 Nice, France

P. Peruzzi
Department of Neurosurgery, Maison Blanche University
Hospital, 55, rue Cognacq Jay, 51092 Reims, France

Table 1 Characteristics of the study population (*N* = 17)

Clinical features at radiological diagnosis	
Median age (yr)	40.6 (21.9–51)
Sex (M/F)	14/3
Median KPS (%)	100 (80–100)
Symptoms at diagnosis	
Partial seizure	9
Secondarily generalized seizure	7
Status epilepticus	1
Tumor location (right/left)	
Fronto-central	10 (6/4)
Fronto-temporo-insular	3 (1/2)
Temporo-insular	3 (0/3)
Temporo-occipital	1 (0/1)
Previous Surgery (biopsy or partial resection)^a	
Biopsy	11
One surgical procedure	4
Two surgical procedures	2
Histological diagnosis	
Oligodendroglioma II	13 (6 with 1p19q codeletion)
Astrocytoma II	2
Oligoastrocytoma II	2
Median Ki67 proliferation index (%)	2.5 (1–30)

M male, *F* female, *KPS* Karnofsky Performance Status

^a Surgical procedures performed before the combined therapy (chemotherapy following by maximal resection)

using a method previously recommended [2, 14–16]. A negative VDE indicates a tumor volume decrease. VDE was measured before, during and after chemotherapy; before and after surgical removal for each patient, when available. The response to TMZ chemotherapy was assessed by the quantitative radiological changes of tumor volume and VDE, before and after chemotherapy. The percentage shrinkage was calculated using the following formula: $[V_{pre} - V_{post}]/V_{pre}$, where V_{pre} and V_{post}

correspond to the pre- and the post-chemotherapy volumes, respectively. The extent of resection was analyzed on postoperative MRI and defined as total, subtotal or partial resection [17]. Contrast enhancement at radiological diagnosis was noticed as absent or faint and patchy, as previously described [18]. Malignant transformation was proved histologically or suspected when a nodular-like or ring-like contrast enhancement appeared on follow-up MRI examinations [18].

Surgical procedure

Patients underwent functional-based surgical removals by the same investigator (HD). Cortical and subcortical mapping was performed by using direct electrical stimulations with a bipolar electrode with 5-mm-spaced tips delivering a biphasic current (pulse frequency, 60 Hz; single-pulse phase duration, 1 ms; amplitude, 1.5–4 mA and ~4 s of tissue contact) (Nimbus; Newmedic, Labège, France) [19, 20]. Sensorimotor and language mapping was performed before resection in order to avoid any damage in eloquent areas (or only motor sites for patients operated under general anesthesia). Then, the resection was performed under systematic subcortical stimulations. The resections were continued until eloquent pathways were encountered around the surgical cavity as specified by the cortico-subcortical stimulations, in order to perform the maximal tumor removal while preserving essential cortical and subcortical functional structures.

Pathological and molecular genetics methods

All tumors were diagnosed according to the 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system [21] and were centrally reviewed by the same neuropathologist (VR). The immune expression of p53 and Ki-67 were analyzed on 5 μm sections of formalin fixed and paraffin-embedded slides using a monoclonal anti-p53 mouse antibody (1/40, PAb1801; Novocastra, Trappes, France) and a monoclonal anti-Ki-67 antibody. For p53 expression,

Table 2 Neuroimaging data

	Volume at diagnosis (cc)	Volume before CT (cc)	Volume after CT (cc)	Volume variation induced by CT (cc)	Interval between end of CT and S (month)	Volume before S (cc)	Volume after S (cc)	Extent of Resection %
Mean ± SD	99.3 ± 70	99.6 ± 63	67.1 ± 49	-33.4 ± 14.9 (-32.5 ± 26)	7.1 ± 6.8	68 ± 53	4.9 ± 4.8	92.6 ± 5.6 (62.9 ± 49)
Median	75.5	75.5	48.2	-35.6 (-28.3)	5.6	48.2	4	92.9 (46.8)
Range	14–279	24–219	11–189	-61.6 to -5.1 (-111.3 to -1.1)	1.2–28	11.6–212	0–20	85.5–100 (10.6–192)

CT Chemotherapy, *S* Surgery, *SD* Standard Deviation

Table 3 Molecular data obtained after the combined treatment (chemotherapy followed by surgical removal)

	Cases (n)
p53	
Detectable	8
Undetectable	9
1p19q	
Codeletion	6
Intact	9
19q loss	1
UNK	1
IDH1	
Mutation	11
No mutation	5
UNK	1
IDH2	
Mutation	1
No mutation	4
MGMT Promoter	
Methylated	12
Unmethylated	3
UNK	2

UNK Unknown

samples were analyzed with a semi-quantitative method and samples were considered as negative when no cell was labeled and positive when more than 10 % of cells were labeled. Proliferation rates were estimated with an index of MIB-1 immunostaining in the tumor area with the highest MIB-1 positive cell density at a magnification of $\times 400$.

Blood and tumor DNA samples were screened for the loss of heterozygosity (LOH) on chromosomes 1p and 19q using the following polymorphic markers: on 1p (D1S2660, D41S450, D1S507, D1S234, D1S2892, D1S230, D1S207, D1S206) and 19q (D19S414, D19S420, D19S903, D19S571) provided by the ABI Prism Linkage Mapping Set 2.5 (Applied Biosystems, Foster City, USA).

DNA methylation status of the MGMT promoter was determined by bisulfite modification with the EpiTect Bisulfite kit (Qiagen, GmbH, D-40724 Hilden) and subsequent nested two-stage PCR approach as previously described [22] followed by separation of PCR products on 4 % agarose gels. In each experiment the CpG Genome Universal Methylated DNA (Chemicon International) was used as a positive control while DNA from peripheral blood of a patient not suffering from cancer as a negative control.

A fragment of 254 bp length spanning wild-type R132 of IDH1 was amplified using the sense primer IDH1f 5'-ACCAAATGGCACCATACGA-3' and antisense primer IDH1r 5'-TTCATACCTTGCTTAATGGGTGT-3' in PCR

conditions previously described [23]. Samples that gave negative results were then investigated for mutation in the codon 172 of the exon 4 of the IDH2 gene using the sense primer 5'-CAAGCTGAAGAAGATGTGGAA-3'-and anti-sense primer 5'-CAGAGACAAGAGGATGGCTA-3' [24]. All patients gave their written informed consent for these analyses.

Statistical analysis

Comparisons between groups were performed using the nonparametric Mann–Whitney rank sum test for continuous data and the Chi-square test for categorical data. The nonparametric Wilcoxon test was used to assess inpatient comparison before, during and after treatments. Comparisons of survival curves according to various parameters were achieved using the log-rang test. A significant level was set at $p < 0.05$. Analyses were performed with JMP 7.2 statistical software (SAS institute, Cary, NC).

Results

Clinical, histological and molecular data

About 300 patients were screened between 2000 and 2010. One hundred and seventy patients (57 %) received temozolomide chemotherapy at diagnosis (after biopsy or after surgery) or at tumor recurrence after one or more surgical removals. Twenty patients of these 170 (12 %) were eligible: one patient was excluded because of previous radiotherapy and the two others because of tumor volume increase under chemotherapy (despite a lower tumor growth rate). Seventeen patients were included in the present analysis. The presenting symptoms were partial seizures (9 patients, 53 %), secondarily generalized seizures (7 patients, 41 %) and an episode of status epilepticus in the remaining patient. Before chemotherapy onset, histological diagnosis was obtained by biopsy (11 cases, 65 %) or by partial removal (6 cases, 35 %) and two patients were operated on twice (with a partial removal at each time). Clinical and pathological findings are summarized in Table 1.

Chemotherapy followed by surgical removal

Temozolomide chemotherapy was proposed for unresectable DLGGs or large residual tumors after initial surgery, whatever their molecular status. Patients received TMZ chemotherapy at initial diagnosis (11 patients, 65 %) or at tumor recurrence (6 patients, 35 %) with a median time from radiological diagnosis of 10.5 months (mean, 20; range, 1.1–62 months). The median number of cycles was

18 (mean, 18; range, 5–24). The regimen was well tolerated: only two patients required a 25 % dose reduction because of a grade 3 and 4 thrombocytopenia. Seven patients (41 %) continued to work during chemotherapy while ten (59 %) did not due to impossible job adaptation or driving, or chemotherapy side effects and the remaining patient was in retirement. Chemotherapy improved seizures in fifteen cases (88 %) (reduction of seizure frequency of 50 % or more) and nine patients (53 %) became seizure-free. After combined treatment, 12 patients (70 %) were seizure free and two (12 %) stopped antiepileptic drugs. Fourteen patients (82 %) were operated on with cortico-subcortical functional mapping, using asleep–awake–asleep technique. Three right-handed patients were operated on under general anesthesia according to right frontal location. The median postoperative KPS was 90 (mean, 90; range, 70–100). Total, subtotal and partial tumor removals were performed in three (18 %), thirteen (76 %) and one (6 %) patients, respectively. The quantitative analysis of tumor removal is summarized in Table 2. The median extent of resection was 92.9 % (mean, 92.6 %; range 85.5–100 %) and the median postoperative residual tumor was 4 cc (mean, 4.9; range 0–20 cc).

Tumor growth rates and neuroimaging

The evolution of tumor volumes over time is detailed in Table 2. Patchy and faint areas of contrast enhancement were noted on initial MRI in seven cases (41 %). The tumor volume was assessed on printed MRI in only four (24 %) patients and on digitized MRI in thirteen (76 %) patients. Chemotherapy induced tumor shrinkage in contralateral hemisphere through the corpus callosum in seven cases (41 %) and in ipsi-lesional functional areas in ten cases (59 %). The median volume decrease during chemotherapy was –35.6 % (mean, –33.4; range –61.6 to –5.1 %). When comparing tumor volumes before and after TMZ chemotherapy in each patient, tumor volumes were significantly lower after TMZ chemotherapy than before ($p < 0.001$). A tumor volume decrease of more than 20 % (observed in thirteen patients, 76 %) was significantly correlated with a lower postoperative residual tumor (median 2 cc) as compared with a volume decrease lower than 20 % (median postoperative residual tumor of 8 cc) ($p = 0.04$). The extent of resection was greater in the subgroup with a volume decrease of more than 20 % (median 93.1 %) than in the subgroup with a volume decrease lower than 20 % (median 89.5 %) without reaching statistical significance. The subgroup with a volume decrease of more than 20 % included all the total removals and the most of subtotal removals. Partial resection was only noticed in the subgroup with a volume decrease lower than 20 % ($p = 0.124$). There was no

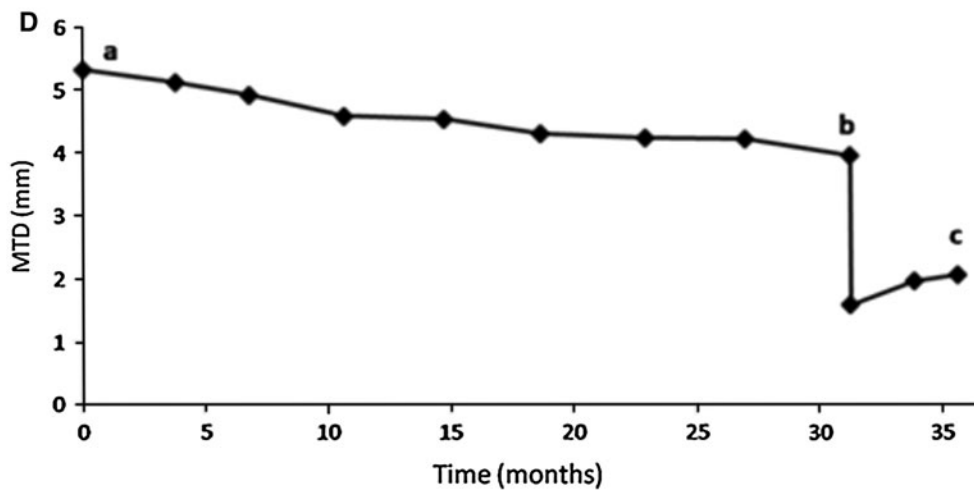
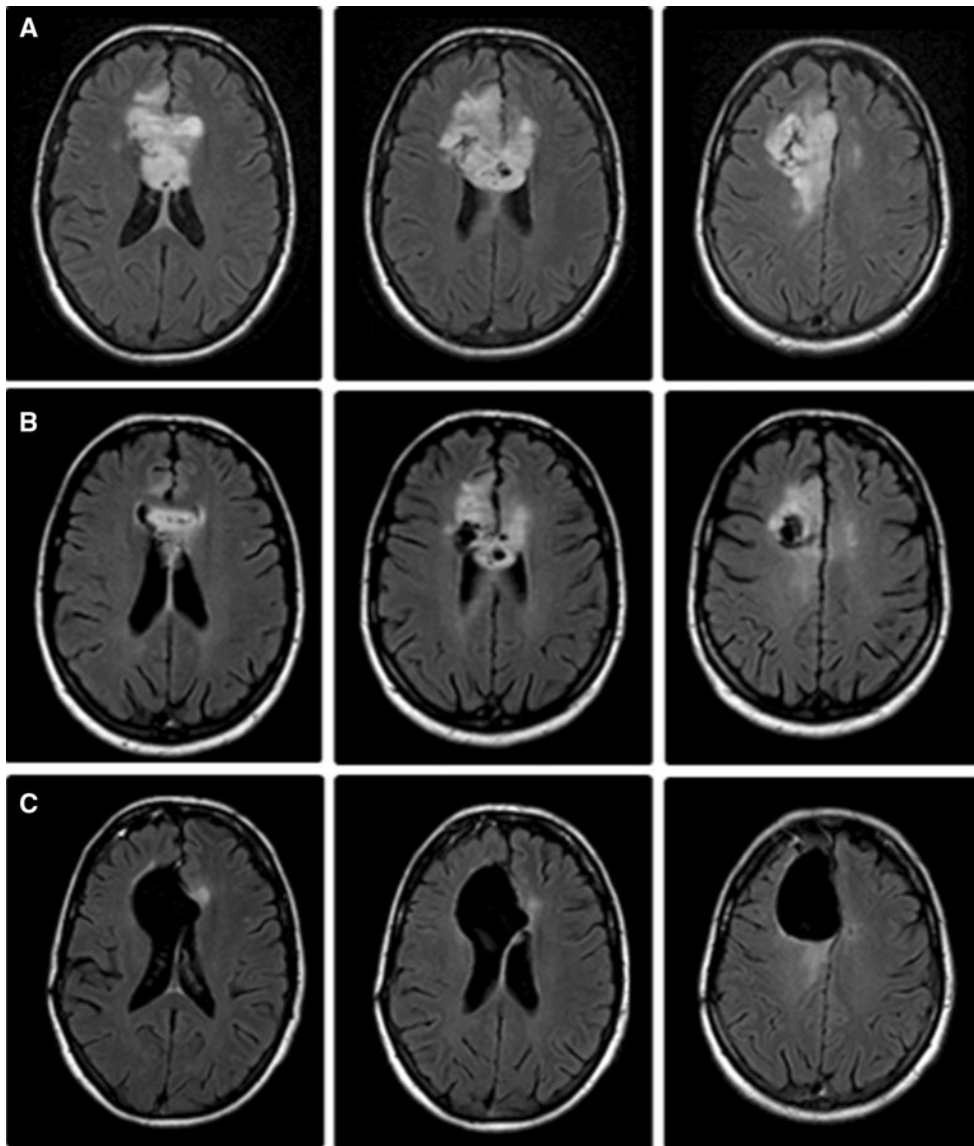
significant difference between these two subgroups concerning age at diagnosis, tumor volume before chemotherapy, 1p19q co-deletion status, p53 immunoeexpression, IDH genotyping, MGMT promoter methylation, proliferation rates, spontaneous VDE before chemotherapy and VDE during chemotherapy. Before chemotherapy, the median spontaneous VDE (available in eleven cases) was 3.7 mm/year (mean, 5.4; range 1.2–19.2). Two patients (12 %) presented a VDE of 8 mm/year or more, the known threshold for DLGGs (high-rate group) [2]. During chemotherapy, the VDE significantly decreased with a median of –3.2 mm/year (mean –5.4; range, –29.8 to –0.9) as compared to VDE before chemotherapy ($p < 0.001$). The negative VDE (indicating a tumor volume decrease) was greater when the volume decrease was more than 20 % (median –4.1 mm/year) compared to the subgroup with a volume decrease lower than 20 % (median –2.2 mm/year). After TMZ discontinuation, the VDE (available in fourteen cases) was significantly higher (median 4.1 mm/year; range, –10.8 to 17.4 mm/year) than the VDE observed during TMZ ($p < 0.001$). A negative VDE was persistent in only three cases (median, –4.9 mm/year; range –3.9 to –10.8 mm/year) after TMZ interruption. Two of these cases had no 1p19q codeletion (status not available for the third case) and two had IDH 1 mutation.

Molecular genetics data

Molecular results were obtained after the combined treatment (after chemotherapy) and are summarized in Table 3. On correlation analysis, molecular status (1p19q, p53, IDH, MGMT) had no significant impact on VDE decrease.

Survival analyses

The median follow-up since radiological diagnosis was 5.9 years (range, 1.4–11). During this period, four patients (24 %) presented malignant transformation (histologically proven in one case, suspected on MRI in three cases) at a median of 6.4 years (mean, 6.3; range 5.7–6.6). No death was observed. The median time to malignant transformation was 5.9 years (mean, 5.6; range 1.4–11.0). In univariate analysis, volume at diagnosis (cut off 100 cc; $p = 0.04$) and response to chemotherapy (tumor volume decrease of more than 20 %; $p = 0.04$) were significantly associated with longer time to malignant transformation. Age at diagnosis (cut off 40 years), spontaneous VDE before chemotherapy (cut off 8 mm/year), 1p19q status, p53 immunoeexpression, IDH genotyping, MGMT promoter methylation, proliferation index (cut off 5 %), extent of resection (cut off 90 %) and postoperative tumor volume (cut off 10 cc) did not reach statistical significance.



◀ **Fig. 1** Case study. **a** Axial FLAIR MRI before chemotherapy showing a right low-grade glioma involving the contralateral hemisphere through corpus callosum, in a right-handed patient. **b** Axial FLAIR MRI after chemotherapy (23 cycles of Temozolomide), showing a reduction of the tumor infiltration. **c** Axial FLAIR MRI 8 months after surgery (subtotal resection), showing no recurrence without any complementary treatment. Molecular analysis revealed no 1p19 codeletion, no IDH mutation and promoter MGMT unmethylated. Histological examination concluded on WHO grade II oligodendroglioma. **d** Kinetics of growth rate over time. (*a*) Onset of chemotherapy (*b*) end of chemotherapy (*c*) 8 months after maximal surgery

Discussion

Impact on tumor growth rates

In the present study, untreated DLGGs present a continuous growth with a median spontaneous VDE at 3.7 mm/year, a range in accordance with previous reports [15]. Two patients had a spontaneous VDE at 8 mm/year and more, which is a known landmark of earlier malignant transformation and poorer survival [2]. However, none of these two patients presented a malignant transformation during the follow-up period. During TMZ chemotherapy, VDE decreased linearly, as previously described for TMZ chemotherapy [12], PCV chemotherapy [25] and radiotherapy [26]. Temozolomide allowed a noteworthy radiological response on tumor volume and tumor growth. Treatment broke down the slope of the tumor growth curve with a significant reduction of the VDE (a minor change in VDE has important consequences concerning tumor volume). Ricard et al. [12] reported similar radiological responses following TMZ chemotherapy: 92 % patients displayed a VDE decrease after TMZ onset. In the present study, the VDE became negative with a median decrease of -3.2 mm/year. It is less than previous reports addressing the radiological changes following chemotherapy with the same methodology: -10.2 mm/year [25] under PCV chemotherapy and -9.2 mm/year [12] under TMZ chemotherapy. This could be explained by the present selection criteria with a minor amount of fast VDE before chemotherapy (all but two tumors have a spontaneous VDE less than 8 mm/year) and by the small size of the population.

Neoadjuvant chemotherapy improves quality of resection

In this selected series, neoadjuvant TMZ chemotherapy optimizes surgical removal. Indeed, a tumor volume decrease more than 20 % was associated with (1) a lower postoperative volume, (2) a greater extent of resection, (3) a higher probability of total/subtotal resection. The opportunity of surgical resection has to be permanently evoked during the course of chemotherapy in patients with “unresectable” DLGGs. The threshold of 20 % of tumor

volume decrease could be a goal to achieve before envisioning surgery. DLGGs are known to infiltrate subcortical fibers [27, 28] which makes maximal surgery difficult. Subcortical fibers are associated in a complex network that underlies anatomo-functional connectivity. Functional plasticity seems to be limited at the subcortical levels [29]. Chemotherapy reduces cortical and subcortical infiltration (notably in functional areas) and tumor volume [7]. We could also speculate that the development of brain plasticity might be facilitated. The potential combination of these two mechanisms (tumor volume decrease and plasticity) could optimize surgical procedure notably for shrinkage up to 20 % (Fig. 1).

Regardless of the 20 % volumetric reduction, we could propose a surgical procedure (1) when we could predict a postoperative residue less than 15 cc according to the probabilistic maps [10, 11]; (2) when we observe a plateau (two stable MRI at 3 months) during chemotherapy suggesting at short term, a tumor regrowth. We cannot, to date, prioritize one of these two options. Even if the probability of growth under chemotherapy is low (less than 10 % of patients) [12], we have to consider this scenario in future studies.

Impact of molecular status

In this case series, molecular status, especially 1p19q co-deletion, was not correlated with the tumor volume decrease under chemotherapy in agreement with previous data [12]. However, tumor regrowth appeared significantly earlier following TMZ discontinuation in non-codeleted 1p19q patients [12]. Molecular status had no impact on radiological response to TMZ in this study, contrarily to other reports [30–33] where 1p19q codeletion [34], IDH mutation [31, 35] and MGMT promoter methylation [36, 37] were associated with longer time to malignant transformation. For instance (in the absence of prospective and larger studies), neoadjuvant TMZ chemotherapy could be proposed for patients with unresectable DLGGs whatever their molecular status. Nevertheless, the population under study was limited and the molecular status was assessed on tumor samples obtained after chemotherapy. To date, the effects of TMZ on molecular status remain unknown. No study has addressed the longitudinal evolution of molecular markers (1p19q, p53, IDH, MGMT promoter) and the potential impact of therapy (surgery, chemotherapy and radiotherapy) in DLGGs. Chemotherapy could reduce the most chemosensitive tumor cells and spare the most chemoresistant, which could be resected. Likewise, DLGGs could have a different molecular signature according to their locations (as demonstrated with insular DLGGs [38]). This molecular signature could provide a varying migration ability determining chemotherapy

sensitivity. Chemotherapy could also be more efficient in some locations. These assumptions have to be demonstrated in future studies.

Impact on natural history

The known prognostic factors for DLGGs (age >40 years, volume and molecular markers) [34, 39–41] were not highlighted in the present study probably due to the small size of the population. No predictor of radiological response under chemotherapy was identified: neither molecular status (1p19q, IDH, MGMT) nor the tumor volume. In these selected patients, neoadjuvant TMZ chemotherapy may have an impact on natural history of DLGGs as it improves surgical resection (for a tumor volume decrease more than 20 %) while the impact of surgical removal has already been demonstrated on overall survival and malignant transformation [4, 5].

Limitations

Despite the retrospective nature and the small size of the series, this study provides a novel approach in the management of DLGGs. We know some limitations in this study: retrospective data, limited and selected population (case series), the unknown proportion of patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy in order to make them operable, the unknown molecular status of the non-responding or insufficiently responding patients. The real percent of patients initially deemed inoperable, treated with neoadjuvant chemotherapy and who would be operated subsequently has to be specified, especially in a prospective study.

This combined treatment needs to be prospectively evaluated with a longer follow-up to assess with accuracy the possible benefits on overall survival and malignant transformation and to evaluate the percent of patients who respond to neoadjuvant chemotherapy.

Conclusion

Neoadjuvant TMZ chemotherapy before surgery is feasible and may help optimizing the extent of surgical removal for tumors initially considered as unresectable. It could modify the natural course of the disease according to the impact of surgery on survival and malignant transformation. Molecular status has to be considered with caution for therapeutic planning at the individual scale. Based on these preliminary studies, a prospective study with long-term follow-up and larger population is required to better define the criteria for selecting the ideal population, the duration of the treatment or the best moment for surgical procedure.

Acknowledgments The REG thanks Etienne Audureau from the Biostatistics and Epidemiology Unit, Hôtel-Dieu, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France, for his assistance and validation of the statistical analyses.

Conflict of interest None.

References

- Duffau H, Capelle L (2004) Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer* 100:2622–2626
- Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, Kujas M, Guillevin R, Galanaud D, Taillandier L, Capelle L (2006) Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 60:380–383
- Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, Berger MS (2008) Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 108:227–235
- Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE (1994) The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 74:1784–1791
- Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS (2008) Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 26:1338–1345
- Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frenay M, Grisold W, Grant R, Graus F, Hoang-Xuan K, Klein M, Melin B, Rees J, Siegal T, Smits A, Stupp R, Wick W (2010) Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* task force. *Eur J Neurol* 17:1124–1133
- Duffau H, Taillandier L, Capelle L (2006) Radical surgery after chemotherapy: a new therapeutic strategy to envision in grade II glioma. *J Neurooncol* 80:171–176
- Spena G, Garbossa D, Barletta L, Prevost C, Versari P (2010) Preoperative chemotherapy for infiltrative low-grade oligoastrocytoma: a useful strategy to maximize surgical resection -case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50:410–413
- Blonski M, Taillandier L, Herbert G, Maldonado IL, Beauchesne P, Fabbro M, Campello C, Goze C, Rigau V, Moritz-Gasser S, Kerr C, Ruda R, Soffietti R, Bauchet L, Duffau H (2012) Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: a study of cognitive status and quality of life. *J Neurooncol* 106(2):353–366
- Mandonnet E, Jbabdi S, Taillandier L, Galanaud D, Benali H, Capelle L, Duffau H (2007) Preoperative estimation of residual volume for WHO grade II glioma resected with intraoperative functional mapping. *Neuro Oncol* 9:63–69
- Ius T, Angelini E, de Schotten MT, Mandonnet E, Duffau H (2011) Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a “minimal common brain”. *Neuroimage* 56:992–1000
- Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, Lejeune J, Marie Y, Mandonnet E, Kujas M, Mokhtari K, Taillibert S, Laigle-Donadey F, Carpentier AF, Omuro A, Capelle L, Duffau H, Cornu P, Guillevin R, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY (2007) Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol* 61:484–490
- Pallud J, Varlet P, Devaux B, Geha S, Badoual M, Deroulers C, Page P, Dezamis E, Daumas-Duport C, Roux FX (2011) Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined abnormalities. *Neurology* 74:1724–1731

14. Mandonnet E, Pallud J, Clatz O, Taillandier L, Konukoglu E, Duffau H, Capelle L (2008) Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm. *Neurosurg Rev* 31:263–269
15. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, Cornu P, Van Effenterre R, Alvord EC Jr, Capelle L (2003) Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol* 53:524–528
16. Pallud J, Mandonnet E, Deroulers C, Fontaine D, Badoual M, Capelle L, Guillet-May F, Page P, Peruzzi P, Jouanneau E, Frenay M, Cartalat-Carel S, Duffau H, Taillandier L (2010) Pregnancy increases the growth rates of World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 67:398–404
17. Berger MS (1995) Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas. *Clin Neurosurg* 42:437–452
18. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillemin R, Bauchet L, Peruzzi P, Laigle-Donadey F, Kujas M, Guyotat J, Baron MH, Mokhtari K, Duffau H (2009) Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 11:176–182
19. Duffau H (2005) Intraoperative cortico-subcortical stimulations in surgery of low-grade gliomas. *Expert Rev Neurother* 5:473–485
20. Duffau H (2007) Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations. *Neurophysiol Clin* 37:373–382
21. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114:97–109
22. Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G, Gilliland FD, Baylin SB, Herman JG, Belinsky SA (2000) Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. *Cancer Res* 60:5954–5958
23. Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, von Deimling A (2008) Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol* 116:597–602
24. Sonoda Y, Kumabe T, Nakamura T, Saito R, Kanamori M, Yamashita Y, Suzuki H, Tominaga T (2009) Analysis of IDH1 and IDH2 mutations in Japanese glioma patients. *Cancer Sci* 100:1996–1998
25. Peyre M, Cartalat-Carel S, Meyronet D, Ricard D, Jouvet A, Pallud J, Mokhtari K, Guyotat J, Jouanneau E, Sunyach MP, Frappaz D, Honnorat J, Ducray F (2010) Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 12(10):1078–1082
26. Pallud J, Llitjos JF, Dhermain F, Varlet P, Dezamis E, Devaux B, Souillard-Scemama R, Sanai N, Koziak M, Page P, Schlienger M, Daumas-Duport C, Meder JF, Oppenheim C, Roux FX (2012) Dynamic imaging response following radiation therapy predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 14:496–505
27. Mandonnet E, Capelle L, Duffau H (2006) Extension of paralimbic low grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. *J Neurooncol* 78:179–185
28. Pallud J, Devaux B, Daumas-Duport C, Oppenheim C, Roux FX (2005) Glioma dissemination along the corticospinal tract. *J Neurooncol* 73:239–240
29. Duffau H (2009) Does post-lesional subcortical plasticity exist in the human brain? *Neurosci Res* 65:131–135
30. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, Taillibert S, Lejeune J, Laigle-Donadey F, Renard MA, Iraqi W, Idbaih A, Paris S, Capelle L, Duffau H, Cornu P, Simon JM, Mokhtari K, Polivka M, Omuro A, Carpentier A, Sanson M, Delattre JY, Hoang-Xuan K (2007) Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology* 68:1831–1836
31. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillemin R, Laffaire J, Paris S, Boisselier B, Idbaih A, Laigle-Donadey F, Hoang-Xuan K, Sanson M, Delattre JY (2011) IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology* 75:1560–1566
32. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, El Hallani S, Boisselier B, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY (2009) Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 27:4150–4154
33. Everhard S, Kaloshi G, Criniere E, Benouaich-Amiel A, Lejeune J, Marie Y, Sanson M, Kujas M, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Thillet J (2006) MGMT methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas. *Ann Neurol* 60:740–743
34. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, Flynn H, Passe S, Felten S, Brown PD, Shaw EG, Buckner JC (2006) A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 66:9852–9861
35. Dubbink HJ, Taal W, van Marion R, Kros JM, van Heuvel I, Bromberg JE, Zonnenberg BA, Zonnenberg CB, Postma TJ, Gijtenbeek JM, Boogerd W, Groenendijk FH, Smitt PA, Dinjens WN, van den Bent MJ (2009) IDH1 mutations in low-grade astrocytomas predict survival but not response to temozolomide. *Neurology* 73:1792–1795
36. Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M, Schramm J, Schnell O, Seidel C, Stein R, Reifenberger G, Pietsch T, von Deimling A, Loeffler M, Weller M (2011) Molecular markers in low-grade gliomas: predictive or prognostic? *Clin Cancer Res* 17:4588–4599
37. Kesari S, Schiff D, Drappatz J, LaFrankie D, Doherty L, Macklin EA, Muzikansky A, Santagata S, Ligon KL, Norden AD, Ciampa A, Bradshaw J, Levy B, Radakovic G, Ramakrishna N, Black PM, Wen PY (2009) Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clin Cancer Res* 15:330–337
38. Goze C, Rigau V, Gibert L, Maudelonde T, Duffau H (2009) Lack of complete 1p19q deletion in a consecutive series of 12 WHO grade II gliomas involving the insula: a marker of worse prognosis? *J Neurooncol* 91:1–5
39. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB (2002) Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20:2076–2084
40. Kujas M, Lejeune J, Benouaich-Amiel A, Criniere E, Laigle-Donadey F, Marie Y, Mokhtari K, Polivka M, Bernier M, Chretien F, Couvelard A, Capelle L, Duffau H, Cornu P, Broet P, Thillet J, Carpentier AF, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY (2005) Chromosome 1p loss: a favorable prognostic factor in low-grade gliomas. *Ann Neurol* 58:322–326
41. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN (1998) Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90:1473–1479

This is an Open Access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 License (www.karger.com/OA-license), applicable to the online version of the article only. Distribution for non-commercial purposes only.

Upfront Bevacizumab and Temozolomide or Fotemustine before Radiotherapy for Patients with Glioblastoma and Severe Neurological Impairment at Diagnosis

Celina Bihan^a Sylvain Foscolo^d Mathieu Boone^a
Marie Blonski^e Alexandre Coutte^c Amélie Darlix^e
Patrick Beauchesne^e Michel Lefranc^b Veronique Lorgis^f
Luc Taillandier^e Bruno Chauffert^a

Departments of ^aMedical Oncology, ^bNeurosurgery and ^cRadiotherapy, University Hospital, Amiens, Departments of ^dRadiology and ^eNeurology, University Hospital, Nancy, and ^fDepartment of Oncology, Centre GF Leclerc, Dijon, France

Key Words

Glioblastoma · Neoadjuvant · Bevacizumab · Temozolomide · Chemoradiotherapy

Abstract

Unresectable glioblastomas with severe neurological impairment at diagnosis have a poor prognosis. The conventional approach using a temozolomide-based chemoradiotherapy has limited efficiency on patients in the RTOG RPA V–VI classes. The activity of the antiangiogenic monoclonal antibody bevacizumab is well defined in recurrent glioblastoma, despite the fact that its impact on survival is not yet established. We wondered if neoadjuvant bevacizumab, used as upfront treatment in combination with a cytotoxic agent, was tolerable and active on neurological signs in patients with severe alteration of the neurological status due to the tumor being located in functional areas. Eight patients received intravenous bevacizumab, 10 mg/kg every 2 weeks, and either oral temozolomide (150–200 mg/m²/day for 5 days every 4 weeks) or intravenous fotemustine (80 mg/m² every 2 weeks). After an average of 5 cycles of bevacizumab, a clinical improvement of neurological functions was recorded in 8/8 patients who could then receive radiotherapy at a conventional dose (60 Gy in 30 fractions) with continuation of bevacizumab and the cytotoxic agent. Four out of the 8 patients benefited from a durable stabilization and experienced an unusually long survival in such a bad situation at diagnosis. In conclusion,

Bruno Chauffert

Department of Medical Oncology, University Hospital
Avenue Laennec, Salouel
FR–80054 Amiens Cedex 1 (France)
E-Mail chauffert.bruno@chu-amiens.fr

neoadjuvant bevacizumab with chemotherapy appears to be feasible and efficient in a category of patients from the RTOG RPA V–VI classes, by allowing the completion of full-dose radiotherapy. A clinical trial is planned to confirm these retrospective observations.

Introduction

Glioblastoma (WHO grade IV gliomas) is the most common primitive brain tumor. Patients are now classified for prognosis using a simplification of the original RPA classification from the RTOG [1]. Three distinct prognostic groups are now defined by age, performance status, extent of resection and neurological function: RPA III, IV, and V + VI classes. The standard treatment for RPA III and IV patients is surgical resection when possible, followed by radiotherapy and concomitant, then adjuvant temozolomide [2]. This regimen prolongs overall survival in comparison with radiotherapy alone. However, many patients had severe neurological or cognitive impairment at diagnosis, and a low Karnofsky score (RPA V + VI classes). Their prognosis remains poor with a median overall survival of 2.3 months despite chemoradiotherapy [3]. New therapies are clearly needed for these patients.

Bevacizumab is a monoclonal antibody that traps VEGF and has an antiangiogenic activity. Bevacizumab has been recently introduced for recurrent glioblastoma after the failure of standard temozolomide-based chemoradiotherapy [4]. Impressive and fast responses are often observed, leading to the accelerated registration of bevacizumab by the FDA in the USA [5] but not in Europe. Several ongoing studies are evaluating the real impact of bevacizumab in first-line treatment when associated with a standard temozolomide and radiotherapy regimen. However, RPA V and VI patients have been excluded from these trials up until now despite the feeling that bevacizumab could be especially efficient in this situation. We hypothesized that the fast improvement of neurological status (NS) by bevacizumab could lead to a better quality of life followed by a more convenient administration of radiotherapy. We report here a short series on compassionate use of upfront (neoadjuvant) bevacizumab and chemotherapy before radiotherapy in 8 consecutive patients with glioblastoma and severe alteration of NS at diagnosis.

Materials and Methods

Retrospective data was collected from 8 patients with glioblastoma and severe alteration of neurological functions at diagnosis whose clinical signs were nonresponsive to a high dose of corticosteroids. Patients were given upfront bevacizumab treatment in 2 independent French institutions (University Hospitals of Amiens and Nancy). Patients also received concomitant neoadjuvant chemotherapy with temozolomide or fotemustine and underwent radiotherapy if they were stable or responsive. The tumor volume had to be compatible with radiotherapy in a curative intent. Treatment was proposed as a compassionate option since no standard treatment is defined for patients with glioblastoma and severe deterioration of neurological functions. All patients and families were informed of the risks of bevacizumab, especially brain hemorrhages, and on the off-license use of bevacizumab in Europe for glioblastoma. All patients gave their informed consent and the Committee on Human Research from the institutions approved the study protocol.

All patients had a stereotactic or surgical biopsy. All had progressive and measurable contrast-enhancing tumor on MRI. Data were collected about patient and tumor characteristics, NS and cognitive functions throughout the evolution. Patients were classified in RPA V or VI class according to age, surgical resection, mini-mental status evaluation and WHO performance status.

Treatment consisted of intravenous bevacizumab 10 mg/kg over 90 min every 2 weeks, and oral temozolomide 150 mg/m²/day for 5 days for the first cycle, then 200 mg/m²/day for 5 days every month in the absence of CTCAE grade 2 or worse toxicity. In 2 patients, intravenous fotemustine 80 mg/m² was given every 2 weeks instead of temozolomide. Neoadjuvant treatment was pursued until maximal clinical and MRI response, and then a conventional radiotherapy (60 Gy in 30 fractions) was given according to current standards.

NS was recorded using the MRC criteria (NS 0: no alteration; NS 1: minor alteration; NS 2: mild alteration, kept autonomy; NS 3: marked alteration, assistance required; NS 4: severe alteration, complete assistance) [6]. Clinical and MRI responses were assessed according to the RANO criteria [7]. An independent radiologist reviewed responses on MRI. The progression-free survival (PFS) between the start of bevacizumab and the date of progression and/or intolerable toxicity and/or death was measured.

Results

Between August 2010 and May 2011, nine patients were offered bevacizumab as upfront treatment for de novo glioblastoma. All had major inaugural neurological signs (NS 3 or 4). One refused and was treated with temozolomide and radiotherapy. The pretreatment characteristics for the other 8 patients are given in [table 1](#). The mean age was 55.4 years. Two patients had a partial resection and 1 patient a complete resection, but tumor regrowth was rapid after surgery. Five patients had stereotactic biopsy only. According to the RTOG criteria, 5 patients were in RPA class V and 3 in class VI. Methylation of MGMT promoter was not determined. All patients received bevacizumab as upfront adjuvant treatment, but duration and associated cytotoxic drugs were not the same in this retrospective bicentric study ([table 2](#)).

Toxicity

Grade III–IV hematological toxicity was recorded for 2 patients who received temozolomide. In the first patient, the temozolomide dose was reduced; in the other one, temozolomide was stopped. No other toxicity was encountered.

Response to Treatment

The evolution of the NS under treatment is shown in [fig. 1](#). A clinical response was observed in 8/8 patients at the end of neoadjuvant bevacizumab, but only 4/8 were still responders after the completion of radiotherapy. Successive MRI of the most demonstrative response is shown in [fig. 2](#). Response combining MRI analysis and clinical responses according to RANO is shown in [table 2](#). In most patients, corticosteroid dose was tapered or even stopped. No transient radiological imaging abnormalities characteristic of pseudoprogression were seen after the end of concomitant chemoradiation. Overall survival was unusually high for these patients in RPA V–VI classes.

Discussion

In this short study, we have retrospectively evaluated the efficiency of upfront bevacizumab before radiotherapy in 8 patients with glioblastoma and severe impairment of NS at diagnosis.

All patients (8/8) experienced a neurological improvement after an average of 5 (1–6) injections of neoadjuvant bevacizumab and chemotherapy. However, only 4 maintained a clinical benefit after radiotherapy (2 with complete normalization of the neurological performance and 2 with partial improvement). The 4 other patients had no change (3) or deterioration (1). Toxicity was limited to neutropenia and thrombopenia in 2 patients.

The present results indicate that upfront bevacizumab with either temozolomide or fotemustine is feasible and provides a rapid clinical benefit in this population with a poor prognosis. Quality of life was improved and radiotherapy was conducted under better conditions. Bevacizumab is currently being assessed as first-line treatment for glioblastoma in several trials, but results are not yet available. However, patients with severe neurological impairment (WHO performance status 3 or 4) have not been included in these ongoing trials. Few series have been devoted to glioblastoma of RPA V–VI classes. Lou et al. [8] used upfront bevacizumab and temozolomide in 41 patients with unresectable or multifocal glioblastoma. Not all patients received radiotherapy. The authors reported a 25% response rate and a 5.2-month PFS. Treatment was well tolerated and the authors concluded that upfront therapy for unresectable or multifocal glioblastoma was an excellent platform to determine clinical activity. RPA V–VI classes regroup different situations. Some patients have multifocal or bulky disease that could never be irradiated at a curative dose (50–60 Gy) on the tumor field. In the others, tumor volume is compatible with radiotherapy at a curative dose but the tumor is located in a functional area. In such situations, bad general and neurological conditions hamper the planned radiotherapy. However, radiotherapy remains a major weapon against glioblastoma that must be used to obtain an increased survival [9].

Our short series provides a supplementary argument for the rapid use of an antiangiogenic drug when neurological conditions have deteriorated. We are planning a prospective clinical trial in which patients with severe alteration of NS due to a tumor location in a functional area will receive intravenous bevacizumab 10 mg/kg at a 2-week interval and a single course of oral or intravenous temozolomide (150 mg/m²/day for 5 days). If general or neurological conditions are stable or improved at 1 month, conventional radiotherapy (60 Gy in 30 fractions) will start with concomitant daily temozolomide 75 mg/m²/day, and bevacizumab 10 mg/kg every 2 weeks. Adjuvant treatment will consist of 6 monthly courses of temozolomide 200 mg/m²/day for 5 days, and bevacizumab every 2 weeks for 6 months.

Table 1. Characteristics of patients at diagnosis

Characteristics	n
Age, years	
30–39	1
40–49	2
50–59	1
60–69	3
70–79	1
Sex	
Male	3
Female	5
RTOG RPA	
RPA V	5
RPA VI	3
Extent of surgery	
Biopsy	5
Partial	2
Complete	1
Tumor localization	
Frontal	2
Parietal	2
Temporal	2
Parietooccipital	1
Temporoparietal	1
Neurological signs	
Confusional syndrome	1
Hemiplegia	5
Intracranial hypertension	2
Memory disorder	1
Disorder of vigilance	1

Table 2. Characteristics of and response to treatment

Patient, sex	Type of chemotherapy	BVB infusions before radiotherapy	BVB during radiotherapy	TMZ during radiotherapy	RANO response	Time to progression months	Survival months
1, F	TMZ/BVB	6	yes	yes	PR	14+	15+
2, M	TMZ/BVB	6	yes	yes	S	4	9
3, M	TMZ/BVB	1	yes	yes	CR	14	22+
4, M	TMZ/BVB	8	yes	yes	S	5	13+
5, M	TMZ/BVB	2	yes	yes	S	10+	11+
6, F	fote/BVB	5	no	no	S	4	13
7, F	TMZ/BVB	6	no	yes	S	6	11+
8, M	fote/BVB	5	no	yes	S	10	12

TMZ = Temozolomide; BVB = bevacizumab; fote = fotemustine; CR = complete response; PR = partial response; S = stability; + = response or survival ongoing at time of analysis.

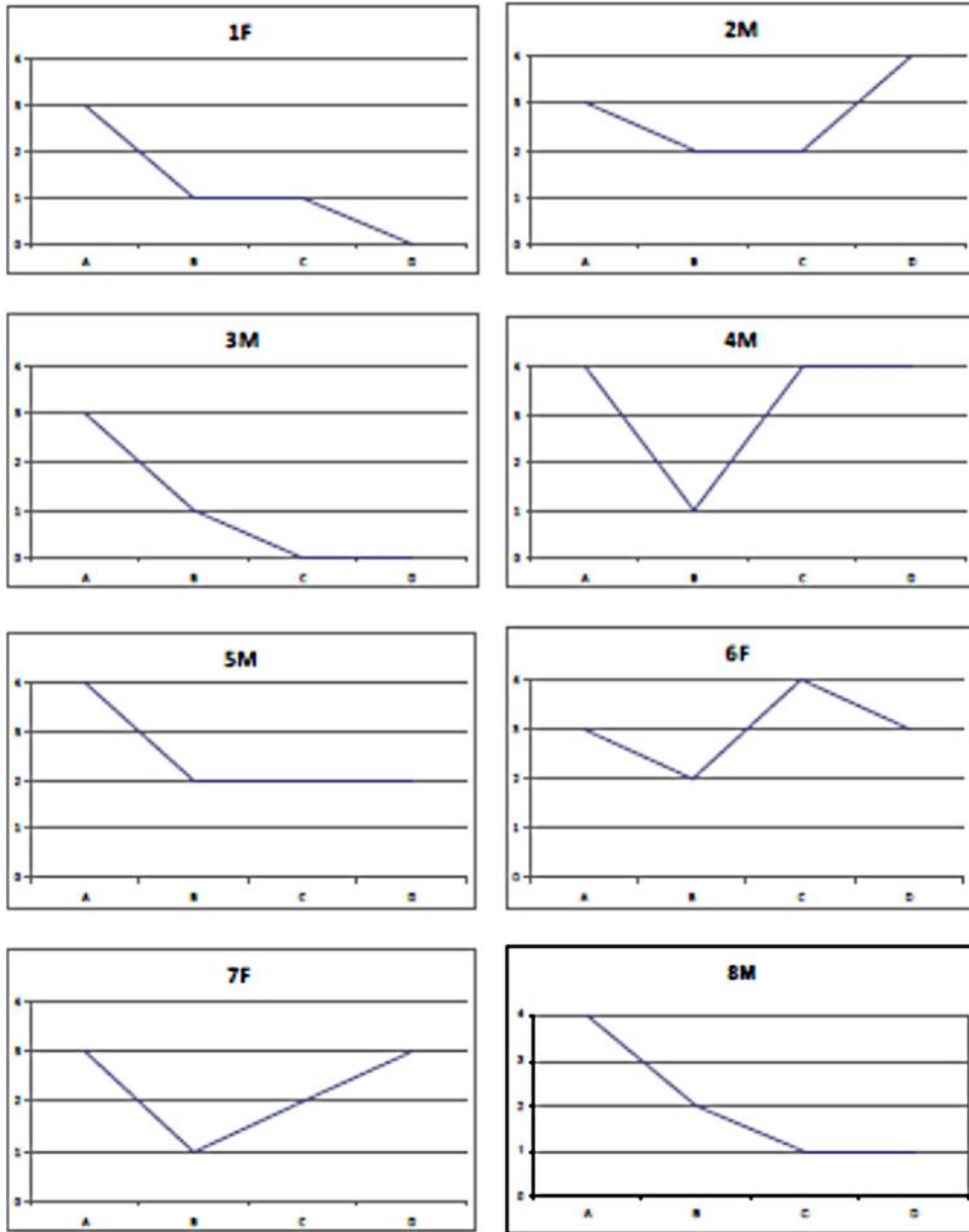


Fig. 1. Evolution of NS according to the MRC score. A = Initial NS, before neoadjuvant bevacizumab and chemotherapy. B = After neoadjuvant treatment and before radiotherapy. C = Immediately after radiotherapy. D = 2 months after the end of radiotherapy.

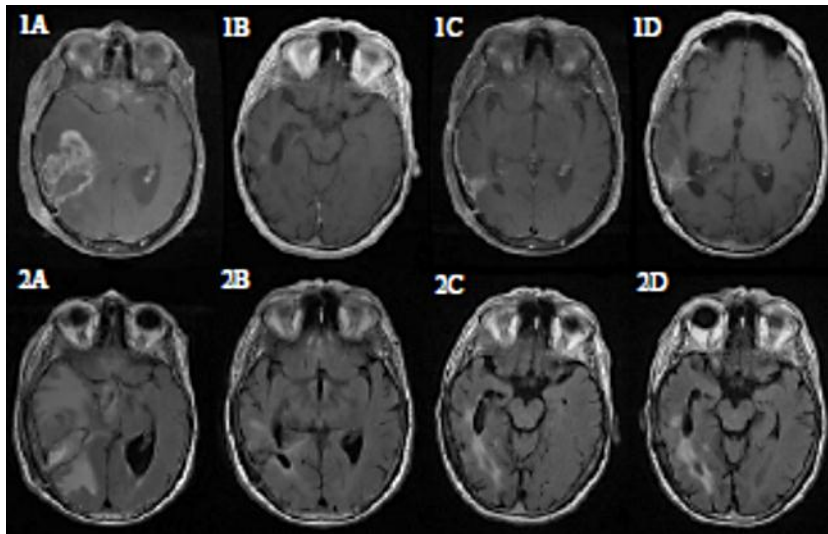


Fig. 2. MRI of patient 1F, who had hemiplegia at diagnosis. Upper panel = T₁ + gadolinium. Lower panel = T₂ FLAIR. 1A, 2A = Before treatment. 1B, 2B = After neoadjuvant bevacizumab and temozolomide. 1C, 2C = 2 months after the end of radiotherapy. 1D, 2D = 12 months after the end of radiotherapy (whereas the neurological examination remained normal).

References

- Li J, Wang M, Won M, Shaw EG, et al: Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:623–630.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459–466.
- Marina O, Suh JH, Reddy CA, Barnett GH, Vogelbaum MA et al, Elinzano H, Chao ST: Treatment outcomes for patients with glioblastoma multiforme and a low Karnofsky Performance Scale score on presentation to a tertiary care institution. *J Neurosurg* 2011;115:220–229.
- Vredenburg JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, et al: Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253–1259.
- Cloughesy T: FDA accelerated approval benefits glioblastoma. *Lancet Oncol* 2010;11:1120.
- Bleehen NM, Stenning SP: A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer* 1991;64:769–774.
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF et al: Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28:1963–1972.
- Lou E, Reardon DA, Peters K, Desjardins A, et al: Upfront bevacizumab with temozolomide or with temozolomide and irinotecan for unresectable or multifocal glioblastoma. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl; abstract 2055).
- Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, et al: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980;303:1323–1329.

Paroxysmal Hypothermia in Two Patients with Multiple Sclerosis

A. Darlix^a G. Mathey^a M. Sauvée^a M. Braun^b M. Debouverie^{a, c}

Departments of ^aNeurology and ^bNeuroradiology, Central Hospital, and ^cNancy-Université, Université Paul Verlaine Metz, Université Paris Descartes, EA 4360 Apemac, Nancy, France

Key Words

Hypothermia · Multiple sclerosis · Hypothalamus

Abstract

Background: Hypothermia is a rare condition in patients with multiple sclerosis (MS). Only 17 patients have been reported so far. **Case Report:** We report 2 patients with a long history of MS who presented with severe acute hypothermia associated with thrombocytopenia and hepatic cytolysis. Both patients presented with an aggravation of their neurological status, psychomotor slowing and confusion. There was no clinical or biological sign of infection. Magnetic resonance imaging (1.5 T) revealed bilateral preoptic T₂-weighted lesions for 1 patient. The neurological status of one patient was worse after the episode of hypothermia than before, which suggests that hypothermia could be a factor of poor prognosis concerning disease progression.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

Introduction

Hypothermia is defined as a reduction of the core temperature below 35°C and can be caused by several neurological disorders. So far, only 17 patients with multiple sclerosis (MS) and severe hypothermia have been report-

ed [1–8]. Previous research suggests that hypothermia in MS patients could be due to hypothalamic dysfunction (particularly in the preoptic area) or to lesions in the mid-line thalamus structures.

We report 2 patients with MS who presented with acute hypothermia.

Case Report

Case 1

A 39-year-old man with a 24-year history of secondary progressive MS and a severe disability (Expanded Disability Status Score EDSS 6.5) was admitted for severe hypothermia associated with psychomotor slowing and confusion. For a few weeks he had presented an aggravation of his neurological status (spasticity and cognitive disorders) leading to several examinations in the emergency room. Each time his core temperature was below 31°C.

His medication included tamsulosine, baclofene and diamino-pyridine.

On admission his core temperature was 31°C, blood pressure was 110/70 mm Hg and heart rate was 80 beats/min. The patient was in stupor and confused. Dysarthria and swallowing disorder were noted. The neurological examination revealed a spastic tetraparesis, mainly involving the legs and the left side of the body. There was no clinical sign of infection.

Blood tests showed thrombocytopenia ($75 \times 10^9/l$ on admission, $30 \times 10^9/l$ at nadir), leucopenia ($0.7 \times 10^9/l$), slightly elevated partial thrombin time at 37 s (control 32 s), and elevated transaminases (ASAT 246 IU/l, ALAT 332 IU/l). CRP was normal (5.8

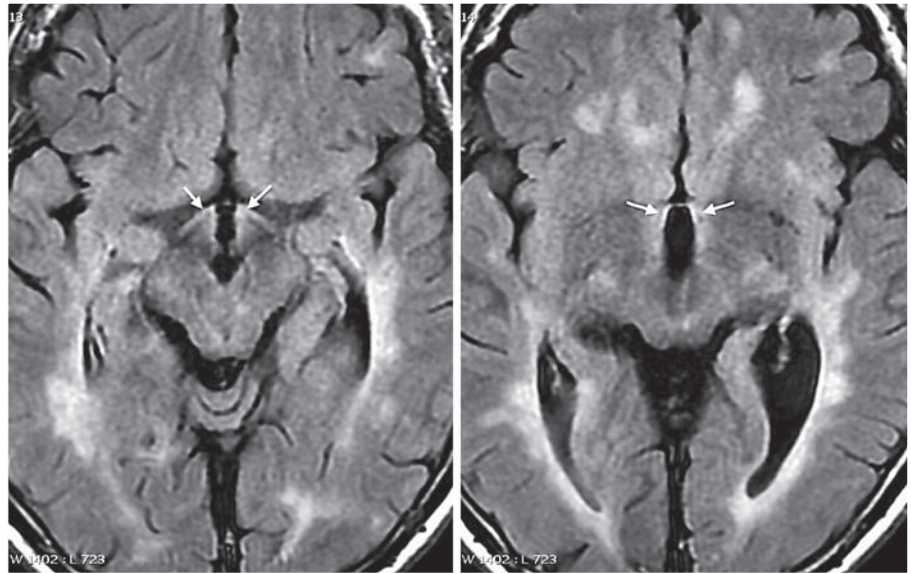


Fig. 1. Axial FLAIR conventional magnetic resonance imaging sequences showing bilateral anterior hypothalamic hyperintense signal.

mg/l). Several blood cultures and the search for urinary tract infection were negative. Serologies for hepatitis A, B or C were negative. EBV, CMV and toxoplasmosis serologic testing suggested old immunity. Natremia and thyroid work-up were normal. There was no adrenal insufficiency. Vitamin B₁ level was not measured. CSF was normal. Electroencephalogram showed diffuse slow-down. T₂-weighted sequences of both brain and spinal magnetic resonance imaging (MRI) showed multiple lesions of the white matter. A juxtacortical left parietal lesion presented a low-density incomplete ring enhancement after gadolinium injection. Brain MRI revealed atrophy of the corpus callosum and bilateral preoptic T₂-weighted lesions that were not enhanced after gadolinium injection (fig. 1). Repeated MRI, including a 3-tesla MRI 1 year later, no longer showed signs of hypothalamic lesion.

After a few days with fluctuating consciousness (Glasgow Scale 11 Y4V2M5 at nadir), the patient presented a progressive improvement of his neurological status. The biological abnormalities spontaneously disappeared.

He was normothermic only 48 h after admission and until discharge without any treatment. He has not presented any other episode of hypothermia since. His EDSS after the episode was 6.5.

Case 2

A 49-year-old man with a 32-year history of primary progressive MS and severe disability (EDSS 7.5) was admitted for severe hypothermia and aggravation of his neurological status.

His medication included baclofene, alfuzosine and clonazepam.

Core temperature on admission was 32.4°C, with normal blood pressure and heart rate. Psychomotor slowing, dysarthria and swallowing disorder were noted. The patient presented with a severe tetraparesis, a bilateral pyramidal syndrome and a right cerebellar syndrome. There was no clinical sign of infection.

Platelets were low ($79 \times 10^9/l$), and hepatic tests showed moderate cytolysis (ASAT 121 IU/l, ALAT 169 IU/l). General tests (including natremia), inflammatory and infectious work-up were

normal and so was the exam of the CSF. Vitamin B₁ level was not measured.

The brain MRI showed T₂-weighted lesions of the white matter, but no hypothalamic signal changes. There was no enhancement after gadolinium injection.

The patient was treated presumptively for sepsis (amoxicillin and clavulanic acid for 10 days), and received three injections of methylprednisolone. Core temperature spontaneously rose to 35.6°C within the first 2 days and returned to normal a few days afterwards. Within a few days after temperature normalization both the neurological status and the biological abnormalities improved leading to the patient's discharge.

The patient has not presented any other episode of hypothermia since. A few months later his EDSS was 8.0.

Discussion

The 17 patients with MS and severe hypothermia reported so far and our two patients share some clinical and biological characteristics [1–8].

The average age is 51.7 years (39–68 years). There are 6 men and 13 women. Most patients have a long history of MS (5–31 years) and a moderate to severe disability (EDSS 6–9).

Hypothermia is mild to severe (29.0–35.2°C) and described as acute (7 patients), relapsing (10 patients) or chronic (2 patients). When acute or relapsing, hypothermia can last from 24 h to several weeks. For one patient the episode was preceded by an infection [1]. Patients all presented with an aggravation of the pre-existing symptoms, associated with nonspecific signs such as confusion

and deterioration of consciousness (17 patients). Three patients presented respiratory complications and required respirator support [2, 3]. Low blood pressure was noted in 2 patients, bradycardia in 4 patients and 1 patient presented with cardiac arrest [1, 2]. Hypothermia was fatal for 3 patients [1, 3]. Respectively, 11 and 7 patients presented dysarthria and swallowing disorders.

After the episode most patients recovered upon normalization of the temperature, but 3 of them, including 1 of our 2 patients, presented a degradation of their neurological status compared to before the episode of hypothermia [2]. On recovery, 4 patients were found to have a tendency to chronic hypothermia [2].

Thrombocytopenia was associated with hypothermia in 12 patients, and disappeared spontaneously in each of them. Thrombocytopenia has been reported in other cases of accidental, spontaneous or experimental (animals) hypothermia and is due to the sequestration of platelets in the portal circulation, the liver and the spleen [9, 10]. Four patients presented with coagulopathy; one had intravascular disseminated coagulopathy [2, 4]. Previous studies suggest that the series of enzymatic reactions of the coagulation cascade might be strongly inhibited by hypothermia [11]. Elevated transaminases were noted in both our patients and in one patient with MS reported in the literature [12].

Two of the 19 patients presented with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and 3 other patients presented with hyponatremia (107–130 mmol/l) [1, 2]. SIADH has already been reported in patients with MS [13, 14].

Thermoregulation is a complex system and relies on peripheral receptors in the skin and the upper gastrointestinal tract, which send afferent signals via the cervical cord, brainstem and thalamocortical system to the cortex for conscious appreciation of ambient temperature. Many neurological disorders can be responsible for thermoregulatory failure, such as sarcoidosis, cranial trauma, lupus, Wernicke encephalopathy, stroke, hematoma and brain tumor [4, 15–17].

Several localizations of the nervous system have been described to be involved in thermoregulation. The first is the hypothalamus. The posterior hypothalamus helps to retain heat by inducing peripheral vasoconstriction and shivering. The anterior part is responsible for heat dissipation by stimulating a caudal hypothalamic region which induces vasodilatation and sweating. As in our first patient, bilateral preoptic T₂-weighted lesions can lead to hypothermia and have been associated with paroxysmic or chronic hypothermia [2, 15, 18]. A lesion in the hypothalamic region was found in four patients at necropsy or on MRI [2, 3, 5].

Other nervous system localizations are also known to regulate core temperature. One patient MRI revealed a lesion in the septal part of the right thalamus which is suspected to play similar roles to that of the anterior and posterior hypothalamus [1, 19]. Plaques of the corpus callosum were found at necropsy for one patient and on MRI for two patients [6]. Hypothermia may also occur when there is damage to the reflex thermoregulatory pathway going through the brainstem or spinal cord [1].

Conclusion

Hypothermia is rare in patients with MS and its pathophysiology remains uncertain. It probably arises from the involvement of a number of disseminated lesions. A few lesions in only one of the many areas involved in thermoregulation might not be enough to develop hypothermia.

The immediate clinical outcome seems to be good if cardiovascular and infectious complications are managed. However, relapses of hypothermia, alteration in neurological status, and even death can occur in the long term.

Disclosure Statement

None declared.

References

- 1 Linker RA, Mohr A, Cepek L, Gold R, Prange H: Core hypothermia in multiple sclerosis: case report with magnetic resonance imaging localization of a thalamic lesion. *Mult Scler* 2006;12:112–115.
- 2 White KD, Scoones DJ, Newman PK: Hypothermia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:369–375.
- 3 Weiss N, Hasboun D, Demeret S, Fontaine B, Bolgert F, Lyon-Caen O, Chabas D: Paroxysmal hypothermia as a clinical feature of multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72:193–195.
- 4 Mouton P, Woimant F, Ille O, Prevot E, Mikol J, Haguenu M: Hypothermie et système nerveux. *Revue de la littérature à partir de 4 observations. Ann Med Interne* 1996; 147:107–114.
- 5 Edwards S, Lennox G, Robson K, Whiteley A: Hypothermia due to hypothalamic involvement in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:419–420.
- 6 Lammens M, Lissoir F, Carton H: Hypothermia in three patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 1898;91:117–121.

- 7 Ghawche F, Destée A: Hypothermie et sclérose en plaque. Un cas avec trois épisodes d'hypothermie transitoire. *Rev Neurol (Paris)* 1990;146:767-769.
- 8 Sullivan F, Hutchinson M, Bahandeka S, Moore RE: Chronic hypothermia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:813-815.
- 9 Hessel EA II, Schmer G, Dillard DH: Platelet kinetics during deep hypothermia. *J Surg Res* 1980;28:23-34.
- 10 Villalobos TJ, Adelson E, Riley PA Jr, Crosby WH: A cause of the thrombocytopenia and leukopenia that occur in dogs during deep hypothermia. *J Clin Invest* 1958;37:1-7.
- 11 Rohrer MJ, Natale AM: Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992;20:1402-1405.
- 12 Geny C, Pradat PF, Yulis J, Walter S, Cesaro D, Degos JD: Hypothermia, Wernicke encephalopathy and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1992;86:632-634.
- 13 Liamis G, Elisaf M: Syndrome of inappropriate antidiuresis associated with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2000;172:38-40.
- 14 Sakai N, Miyajima H, Shimizu T, Arai K: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with multiple sclerosis. *Intern Med* 1992;31:463-466.
- 15 Ratcliffe PJ, Bell JI, Collins KJ, Frackowiak RS, Rudge P: Late Onset post-traumatic hypothalamic hypothermia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:72-74.
- 16 Gaymard G, Cambon H, Dormont D, Richard A, Derouesne C: Hypothermia in a mesodiencephalic haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1014-1015.
- 17 Branch EF, Burger PC, Brewer DL: Hypothermia in a case of hypothalamic infarction and sarcoidosis. *Arch Neurol* 1971;25:245-255.
- 18 Fox RH, Davies TW, Marsh FP, Urich H: Hypothermia in a young man with an anterior hypothalamic lesion. *Lancet* 1970;ii:185-188.
- 19 Travis KA, Bockholt HJ, Zardetto-Smith AM, Johnson AK: In vitro thermosensitivity of the midline thalamus. *Brain Res* 1995;686:17-22.



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central : résultats généraux sur 40 000 cas, principales applications actuelles et perspectives

French brain tumor database: General results on 40,000 cases, main current applications and future prospects

S. Zouaoui^{a,b}, V. Rigau^{c,d}, H. Mathieu-Daudé^{d,e}, A. Darlix^f, F. Bessaoud^g, P. Fabbro-Peray^{h,i}, F. Bauchet^d, C. Kerr^j, M. Fabbro^k, D. Figarella-Branger^{l,m}, L. Taillandier^f, H. Duffau^{a,b}, B. Trétarre^g, L. Bauchet^{a,*,b,d}, avec la participation de : Société française de neurochirurgie (SFNC) et le Club de neuro-oncologie de la SFNC, Société française de neuropathologie (SFNP), Association des neuro-oncologues d'expression française (ANOCEF)

^a Département de neurochirurgie, hôpital Gui-de-Chauliac, CHU de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

^b Inserm, unité 1051, INM Montpellier, 34091 Montpellier, France

^c Laboratoire de pathologie, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier, France

^d Département d'épidémiologie, GNOLR Montpellier, 34298 Montpellier, France

^e Département information médicale, CRLC Montpellier, 34298 Montpellier, France

^f Département de neuro-oncologie, CHU de Nancy, 54037 Nancy, France

^g Département de biostatistiques et d'épidémiologie, registre des tumeurs de l'Hérault, 34298 Montpellier, France

^h Département de biostatistiques, IURC, 34095 Montpellier, France

ⁱ BESPIM, CHU de Nîmes, 30029 Nîmes, France

^j Département de radiothérapie, CRLC Montpellier, 34298 Montpellier, France

^k Département d'oncologie médicale, CRLC Montpellier, 34298 Montpellier, France

^l Département de neuropathologie, CHU de Marseille, 13005 Marseille, France

^m Inserm, unité 911, 13385 Marseille, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 14 décembre 2011

Accepté le 30 janvier 2012

Keywords:

Brain tumor

Database

Neuro-epidemiology

Neuro-oncology

Neuropathology

Neurosurgery

ABSTRACT

Background and purpose. – This work aimed at prospectively record all primary central nervous system tumor (PCNST) cases in France, for which histological diagnosis was available. The objectives were to (i) create a national database and network to perform epidemiological studies, (ii) implement clinical and basic research protocols, and (iii) harmonize the health care of patients affected by PCNST.

Methods. – The methodology is based on a multidisciplinary national network already established by the French Brain Tumor DataBase (FBTDB) (Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central [RnhTPSNC]), and the active participation of the Scientific Societies involved in neuro-oncology in France.

Results. – From 2004 to 2009, 43,929 cases of newly diagnosed and histologically confirmed PCNST have been recorded. Histological diagnoses included gliomas (42,4%), all other neuroepithelial tumors (4,4%), tumors of the meninges (32,3%), nerve sheath tumors (9,2%), lymphomas (3,4%) and others (8,3%). Cryo-preservation was reported for 9603 PCNST specimens. Tumor resections were performed in 78% cases, while biopsies accounted for 22%. Median age at diagnosis, sex, percentage of resections and number of cryopreserved tumors were detailed for each histology, according to the WHO classification.

Discussion/conclusion. – Many current applications and perspectives for the FBTDB are illustrated in the discussion. To our knowledge, this work is the first database in Europe, dedicated to PCNST, including

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : l-bauchet@chu-montpellier.fr (L. Bauchet).

clinical, surgical and histological data (with also cryopreservation of the specimens), and which may have major epidemiological, clinical and research implications.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

R É S U M É

Mots clés :

Base de données
Neurochirurgie
Neuro-épidémiologie
Neuro-oncologie
Neuropathologie
Tumeur cérébrale

Objectif. – Ce travail a pour objectif de recenser de manière prospective l'ensemble des cas de tumeurs primitives du système nerveux central (TPSNC), ayant un diagnostic histologique, en France. Les buts sont de créer une base de données et un réseau national pour favoriser la mise en place d'études épidémiologiques, biologiques et cliniques, et d'harmoniser la prise en charge des patients atteints de TPSNC.

Méthode. – La méthodologie est basée sur l'existence d'un réseau national multidisciplinaire déjà établi par le Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central (RnhTPSNC) (French Brain Tumor DataBase [FBTDB]), et la participation active des sociétés savantes impliquées en neuro-oncologie.

Résultats. – De 2004 à 2009, 43 929 cas incidents de TPSNC ayant une confirmation histologique ont été recensés : gliomes (42,4%), ensemble des autres tumeurs neuroépithéliales (4,4%), tumeurs des méninges (32,3%), tumeurs des nerfs intracrâniens et/ou intrarachidiens (9,2%), lymphomes (3,4%), et autres (8,3%). La cryopréservation a été notée pour 9603 cas de TPSNC. Une intervention d'exérèse a été réalisée dans 78% des cas, et une biopsie dans 22%. L'âge médian au diagnostic, le sexe, le pourcentage de tumeurs réséquées, et le nombre de cas cryopréservés sont détaillés pour chaque histologie.

Discussion/conclusion. – Les principales applications actuelles et futures du RnhTPSNC sont présentées dans la discussion. À notre connaissance, ce travail constitue la première base de données en Europe, dédiée aux TPSNC, qui recense des données cliniques, chirurgicales et histologiques (incluant la cryopréservation), et ses applications et perspectives sont très nombreuses.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Les tumeurs primitives du système nerveux central (TPSNC) représentent un groupe hétérogène d'entités anatomopathologiques, plus de 140 types et sous-types sont décrits dans la classification de l'OMS (Louis et al., 2007). La définition même de TPSNC a évolué avec le temps. Actuellement, les recommandations internationales (ENCR, 1998; McCarthy et al., 2002; McCarthy et Kruchko, 2005), les principaux registres de cancer (Baldi et al., 2011; CBTRUS, 2009, 2011; Deltour et al., 2009; Wöhrer et al., 2009) incluent toutes les tumeurs primitives, bénignes ou malignes, originaires des constituants du système nerveux central (SNC) (tumeurs neuroépithéliales), de ses enveloppes (tumeurs des méninges), ou de la partie intracrânienne ou intrarachidienne des nerfs (neurinomes), les lymphomes primitifs localisés dans le SNC et par convention quelques rares tumeurs d'origine proche du SNC tel que les chordomes, craniopharyngiomes, par exemple. Les tumeurs hypophysaires ne sont pas classées dans les tumeurs primitives du SNC dans la classification de l'OMS, mais sont incluses dans certains registres tel que celui du Central Brain Tumor Registry d'États-Unis (CBTRUS, 2011).

Dans la littérature, la valeur de l'incidence globale des TPSNC varie d'une étude à l'autre en fonction des modalités des types tumoraux choisis et des modalités pratiques du recensement des cas. Actuellement, les données américaines (CBTRUS, 2009, 2011) et européennes (Baldi et al., 2011; Wöhrer et al., 2009) rapportent une incidence dans les pays occidentaux, d'environ 18/100 000 habitants par an. Il est à noter qu'en France, le réseau Francim (réseau des registres français de cancer) estime le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2011 à 4769 cas (2680 chez l'homme et 2089 chez la femme) (InVS, 2011). Compte tenu du nombre de types et sous-types histologiques (> 140), l'incidence spécifique de chaque entité est faible à très faible. Chaque type histologique (et parfois chaque sous-type histologique) constitue une entité tumorale spécifique par son origine cellulaire, sa topographie, son temps de développement, l'âge de survenue, etc. Il est donc indispensable d'analyser séparément chaque type histologique, ou même chaque sous-type histologique et de les regrouper au niveau national pour pouvoir effectuer des études de qualité et de puissance suffisante.

En l'absence de Registre national (Ménégoz et al., 2006) et de base de données française des TPSNC, les neurochirurgiens et les anatomopathologistes, en collaboration avec des épidémiologistes, biostatisticiens et neuro-oncologues, ont initié et développé, depuis 2004, le Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central (RnhTPSNC). Le RnhTPSNC est un enregistrement prospectif et continue des TPSNC ayant un diagnostic histologique en France. L'objectif à long terme du RnhTPSNC est de tendre vers l'enregistrement exhaustif de ces cas ayant une étude histologique. Le RnhTPSNC est un outil mis à la disposition de la communauté scientifique pour aider à la mise en place d'études épidémiologiques, biologiques, cliniques et d'évaluation des pratiques.

La méthodologie, les premiers résultats, et des travaux spécifiques du RnhTPSNC (le RnhTPSNC est appelée French Brain Tumor DataBase [FBTDB]) ont déjà été rapportés dans différentes publications (Bauchet et al., 2007, 2008, 2009, 2010; Lonjon et al., 2010; Rigau et al., 2011).

L'objectif de la présente publication est d'exposer les principaux résultats du RnhTPSNC pour les années 2004–2009 et de discuter ses principales applications actuelles et futures.

2. Matériel et méthodes

L'étude de faisabilité et la méthodologie initiale utilisée par le RnhTPSNC ont déjà été présentées en détails (Bauchet et al., 2007). En résumé, le RnhTPSNC collecte et enregistre les données initiales des patients opérés de TPSNC. Tous les neurochirurgiens et anatomopathologistes participant au RnhTPSNC remplissent une fiche intitulée « fiche de recensement d'anatomopathologie en neurochirurgie » qui est actuellement disponible dans tous les blocs opératoires de neurochirurgie en France. Cette fiche doit être jointe systématiquement avec le bon de demande d'examen anatomopathologique et suivre systématiquement le prélèvement opératoire jusqu'au laboratoire d'anatomopathologie.

Cette fiche est remplie directement au bloc opératoire. Elle est simple et tient sur une seule page. Les items sociodémographiques sont remplis par l'infirmière de bloc, les items cliniques, radiologiques et chirurgicaux sont remplis par le chirurgien (simplement

Version : du 12/03/2007

FICHE DE RECENSEMENT D'ANATOMOPATHOLOGIE EN NEUROCHIRURGIE		
*A joindre systématiquement avec le bon de demande d'examen anatomopathologique		
COLLER ETIQUETTE PATIENT		
NOM :	Date des prélèvements : ___/___/___	
NOM MARITAL :	- Provenance des prélèvements : Chirurgien : _____ Service : _____	
PRENOM :	Hôpital :	Ville :
SEXE : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	- Ville domicile :	Code postal : ___ - ___ - ___
DATE DE NAISSANCE : ___/___/___	- Ville naissance :	Code postal : ___ - ___ - ___
N° HOSPITALISATION :		
- Tumeur Primitive du Système Nerveux Central Possible (remplir l'encadré *); Autre (ne pas remplir mais *)		
Antécédent familial de tumeur du SNC ou de phacomatose, ou de cancer: non connu <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> préciser:		
Antécédent personnel de tumeur du SNC, de phacomatose, ou de cancer: non connu <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> préciser:		
- Délai premier symptôme-chirurgie actuelle : non connu <input type="checkbox"/> connu : délai en mois ___ (si < 3 mois écrire 0)		
- Symptomatologie actuelle ou passée en rapport avec la maladie : non connue <input type="checkbox"/> ; asymptomatique <input type="checkbox"/> ; épilepsie <input type="checkbox"/> épilepsie 1 ^{er} symptôme oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ; céphalée <input type="checkbox"/> ; HIC <input type="checkbox"/>		
trouble fonctions supérieures et/ou comportement <input type="checkbox"/> ; déficit neurologique <input type="checkbox"/> ; autre <input type="checkbox"/> préciser: Karnofsky avant traitement anti-oedémateux ___/100, ou OMS : Karnofsky préopératoire ___/100, ou OMS		
- Prise de contraste (PC) en TDM: non connue <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> doute <input type="checkbox"/> , oui <input type="checkbox"/>		
en IRM : PC: non connue <input type="checkbox"/> , non <input type="checkbox"/> doute <input type="checkbox"/> , oui <input type="checkbox"/> ; homogène <input type="checkbox"/> hétérogène <input type="checkbox"/> ponctiforme <input type="checkbox"/> annulaire <input type="checkbox"/> ; T1 et/ou T2: lésion unifocale <input type="checkbox"/> plurifocale <input type="checkbox"/> ; Envahissement ligne médiane: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ; Nécrose radiologique: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
- Topographie : lésion plurilobaire oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
Noter la topographie principale radiologique ou macroscopique (cocher une seule case par item en gras):		
Encéphale : Côté: Droit <input type="checkbox"/> Gauche <input type="checkbox"/> Médian <input type="checkbox"/> ; Lésion Extra <input type="checkbox"/> Intra <input type="checkbox"/> parenchymateuse ; pour intra-parenchymateuse: Atteinte: superficielle (cortex seul) <input type="checkbox"/> profonde (S B et/ou Nx gris) <input type="checkbox"/> cortex et S B <input type="checkbox"/>		
- Sus tentorielle: Lobe: Frontal <input type="checkbox"/> Pariétal <input type="checkbox"/> Temporal <input type="checkbox"/> Occipital <input type="checkbox"/> Insulaire <input type="checkbox"/> Ventriculaire <input type="checkbox"/> Corps Callosus <input type="checkbox"/> Cerveau Profond <input type="checkbox"/> Région Pinéale <input type="checkbox"/> Région Sellaire et/ou Suprasellaire <input type="checkbox"/> autre <input type="checkbox"/> préciser:		
- Sous tentorielle: Cervelet <input type="checkbox"/> Tronc cérébral <input type="checkbox"/> 4 ^{ème} Ventriculaire <input type="checkbox"/> autre <input type="checkbox"/> préciser:		
- Mixte: Sus et sous tentorielle <input type="checkbox"/> ; Sus tentorielle et médullaire <input type="checkbox"/> ; pan SNC <input type="checkbox"/>		
- Moelle épinière <input type="checkbox"/> Queue de Cheval <input type="checkbox"/> ; Mixte: médullaire et queue de cheval <input type="checkbox"/>		
- Méninges: Méninges cérébrales <input type="checkbox"/> ; Méninges rachidiennes : <input type="checkbox"/> (pour toute lésion dont l'origine semble être la méninge)		
- Nerf: Nerf olfactif <input type="checkbox"/> Nerf optique <input type="checkbox"/> Nerf VIII <input type="checkbox"/> autre Nerf crâniens <input type="checkbox"/> Nerf rachidiens <input type="checkbox"/> (idem ligne sus-jacente)		
- Autre localisation <input type="checkbox"/> préciser:		
- Patient ayant déjà eu une autre intervention avec étude histologique pour ce type de tumeur : non <input type="checkbox"/> non connue <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> date(s) : _____ établissement(s)/ville(s) : _____		
- Chirurgie actuelle pratiquée: biopsie <input type="checkbox"/> (sans cadre <input type="checkbox"/> avec cadre <input type="checkbox"/> exérèse <input type="checkbox"/> non précisée <input type="checkbox"/>		
- Geste associé à visée anti-tumorale (chimiothérapie locale, injection d'isotope, etc) <input type="checkbox"/> préciser :		
Pathologiste :	Laboratoire :	Ville :
- Numéro d'enregistrement du prélèvement (dans le laboratoire) :		
Classification(s) utilisé(s)	OMS <input type="checkbox"/>	Sainte Anne <input type="checkbox"/>
Cocher la ou les cases		
Diagnostic en clair		
Code ADICAP		
Code SNOMED (ICD-O) ___ / ___ / ___		
- Inclassable <input type="checkbox"/> Suspicion clinico-radiologique de tumeur mais histologie non-contributive <input type="checkbox"/>		
- Qualité du prélèvement: interprétable <input type="checkbox"/> difficilement interprétable <input type="checkbox"/>		
- Nature du fixateur: Formol <input type="checkbox"/> Formol Zn <input type="checkbox"/> Bouin <input type="checkbox"/> AFA <input type="checkbox"/> Gluta <input type="checkbox"/> autre <input type="checkbox"/> préciser:		
- Cryopréservation des prélèvements (réponse facultative) : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		

SVP : Fiche à adresser au Docteur Hélène Mathieu-Daudé, Registre des Tumeurs de l'Hérault, Bât Recherche, Parc Euromédecine, 208 rue des Apothicaires, 34 298 Montpellier cedex 5

Fig. 1. La fiche de recensement d'anatomopathologie en neurochirurgie contient tous les items demandés pour le recensement des tumeurs primitives du système nerveux central (TPSNC). Cette fiche doit être remplie par le neurochirurgien et jointe systématiquement avec le bon de demande d'examen anatomopathologique. Elle doit suivre systématiquement le prélèvement opératoire jusqu'au laboratoire d'anatomopathologie. Si le diagnostic de TPSNC est confirmé, le pathologiste remplit sa partie et l'envoie à l'adresse inscrite au bas de la feuille [Registre des Tumeurs de l'Hérault, Montpellier, France].

The pathological, neuroradiological and clinical card contains all data asked for recording the primary central nervous system tumor (PCNST). It is systematically filled-out for each patient by the neurosurgeon in the operating room and by the pathologist if the diagnosis of PCNST is confirmed. All completed cards are mailed to the Tumor Registry from Hérault [Registre des Tumeurs de l'Hérault, Montpellier, France].

des cases à cocher). La partie anatomopathologique est ensuite renseignée par le pathologiste (en France, le diagnostic histologique de TPSNC est fait par des anatomopathologistes seniors). Puis, la fiche est adressée au Registre des tumeurs de l'Hérault (RTH). Le RTH est un registre départemental du réseau Francim, ayant l'expérience de la pathologie tumorale et disposant des autorisations nécessaires pour le traitement de données nominatives. Il enregistre les fiches et les anonymise pour toute étude spécifique. Les analyses statistiques sont faites en collaboration par le RTH, l'Institut universitaire de recherche clinique (IURC) de Montpellier-Nîmes et le département de biostatistique (BESPIM) du CHU de Nîmes. Depuis 2007, une seconde version de la fiche a été mise en circulation (Fig. 1).

La période d'étude rapportée concerne les années 2004 à 2009. Les données présentées ici sont : l'âge médian et l'âge moyen, le sexe, le diagnostic histologique selon la classification de l'OMS et la nomenclature internationale (code SNOMED) (Louis et al., 2007), la nomenclature française (Association pour le développement de l'informatique en cytologie et anatomopathologie [ADICAP, 2003]), la cryopréservation des prélèvements, et la chirurgie effectuée (biopsie/exérèse) (Tableau 1).

À noter que pour la période 2004 à 2006, les anatomopathologistes ont utilisé la classification de l'OMS de 2000 (Kleihues et Cavenee, 2000). Depuis 2007, la dernière classification de l'OMS (Louis et al., 2007) a été utilisée. Par ailleurs, les tumeurs mésochymateuses rares des méninges et les tumeurs hypophysaires ont été recensées par le RnhTPSNC seulement à partir de 2007.

De plus, un travail rétrospectif de collecte des listings anatomopathologiques a été effectué pour les années 2006 à 2009 dans le but de tendre vers l'exhaustivité du recensement des cas histologiques. Dans ce cadre, une attachée de recherche clinique du RnhTPSNC et une étudiante ont collecté ces listings, soit directement à partir des listings envoyés par les pathologistes soit par une visite dans les différents laboratoires français de pathologie. En cas de discordance entre les données des fiches et des listings, une vérification auprès des laboratoires a été réalisée.

Les données présentées ici proviennent, d'une part, des fiches du RnhTPSNC pour les années 2004 à 2009, et d'autre part, des listings pour les années 2006 à 2009.

Ce travail est effectué dans le cadre de la législation française. De plus, il est réalisé en accord et avec la participation des sociétés savantes impliquées en neuro-oncologie (SFNC, SFNP, ANOCEF).

3. Résultats

De 2004 à 2009, 43 929 patients ayant eu un diagnostic histologique de TPSNC incidente ont été recensés par le RnhTPSNC. Ils ont été pris en charge dans 42 structures publiques, ou assimilées (laboratoire d'anatomopathologie et service[s] de neurochirurgie correspondant[s]) ou 12 structures libérales (laboratoire d'anatomopathologie/service de neurochirurgie correspondant). En nombre de patients, la prise en charge a été de 92,5% dans le secteur public et de 7,5% dans le secteur libéral.

Le Tableau 2 précise le nombre de cas de TPSNC incidentes enregistrées par année (de 2004 à 2009) et détaille le pourcentage des cas complémentaires obtenus par les listings des anatomopathologistes (de 2006 à 2009).

Parmi les 43 929 patients, 46,7% étaient de sexe masculin et 53,3% de sexe féminin. L'âge médian au diagnostic a été de 56 ans et l'âge moyen de 52,3 ans ; les classes d'âge (< 15, [15–20], [20–70], ≥ 70 ans) ont été respectivement de 5,1%, 1,9%, 74,1%, 18,9%. La localisation tumorale a été renseignée dans 23 081 cas, et elle était pour 80% sus-tentorielle, 15% sous-tentorielle, 5% moelle épinière et/ou queue de cheval. Le geste chirurgical (biopsie ou exérèse) a été spécifié dans 30 138 cas de TPSNC. L'exérèse compte pour 78% et la biopsie pour 22%. La distribution de tous les types et sous-types histologiques en fonction de la classification OMS, de la codification internationale (SNOMED), de la nomenclature française (ADICAP), du sexe, de l'âge médian et moyen, du nombre de tumeurs cryopréservées, et des pourcentages d'exérèses et de biopsies, est présentée dans le Tableau 1.

Les gliomes, l'ensemble des autres tumeurs neuroépithéliales, les tumeurs des méninges, les tumeurs des nerfs crâniens et para-spinaux, les lymphomes et tumeurs d'origine hémato-poïétique, et l'ensemble des autres tumeurs (incluant les tumeurs de l'hypophyse) représentent respectivement : 42,4%, 4,4%, 32,3%, 9,2%, 3,4% et 8,3%. Il existe une prépondérance masculine pour les gliomes (sex-ratio = 1,37) et les médulloblastomes (sex-ratio = 1,49). En revanche, le nombre de méningiomes chez les femmes est presque trois fois celui des hommes (sex-ratio = 0,34). L'astrocytome pilocytique touche principalement les enfants (âge médian = 13 ans), mais aussi quelques jeunes adultes (âge moyen = 17 ans). Il en est de même pour le médulloblastome qui a un âge médian de 12 ans et un âge moyen de 18 ans. Parmi les gliomes, les âges médians des grades I, II, III et IV sont respectivement d'environ 13, 43, 56 et 63 ans.

Le pourcentage global de tumeurs qui ont été notées cryopré-servées est de 22%.

4. Discussion

Le travail présenté détaille la répartition de l'ensemble des types et sous-types histologiques des TPSNC pour 43 929 cas incidents en France de 2004 et 2009. Cela correspond à la plus importante série histologique publiée en Europe. Ce travail a été possible grâce à la participation des neurochirurgiens et anatomopathologistes français et le support méthodologique des épidémiologistes. En premier lieu, ce travail souligne l'importance de créer des réseaux multidisciplinaires et des bases de données impliquant les cliniciens au sens large, pathologistes et épidémiologistes.

La discussion détaille ici trois points : la validation de la méthodologie, les applications actuelles et les perspectives du RnhTPSNC.

4.1. Validation de la méthodologie employée par le Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central

Le RnhTPSNC est un travail nécessairement long et besogneux, il procède par étapes et nécessite la collaboration de tous les

intervenants dans le domaine de la neuro-oncologie. À titre d'exemple, le registre américain (CBTRUS), initié en 1992 sous l'impulsion d'une association de patients, a commencé par un travail de faisabilité, puis recensé des données sur quatre états, sans avoir l'exhaustivité, puis étendu son domaine d'influence. Il a fallu au CBTRUS un délai de sept ans avant de publier des résultats importants. En 2006, le CBTRUS a publié des résultats concernant les années 1998 à 2002 sur 18 états seulement, et il a publié des résultats sur 45 états pour la première fois en 2010. La création du RnhTPSNC a débuté aussi par une étude de faisabilité (Enquête nationale tumeurs cérébrales, *Bauchet et al., 2003*). Son projet a été présenté pour la première fois à la réunion de la Société française de neurochirurgie à Perpignan en 2003, et il a débuté en 2004. La participation des différents centres neurochirurgicaux et anatomopathologiques a été progressive. En 2011, tous les hôpitaux publics et assimilés (CH, CHU, services des armées) français et la grande majorité des structures privées participent au RnhTPSNC. Il reste encore quelques rares neurochirurgiens qui souhaitent participer, mais pour lesquels les coordonnateurs du RnhTPSNC n'ont pas encore pu organiser la mise en place de la collecte. Cela concerne un nombre très limité de patients. Le remplissage systématique de la fiche au bloc opératoire est de plus en plus fréquent, mais pas encore totalement généralisé.

ADICAP	ICD-O SNOMED	NB	HOMME	FEMME	AGE MOY	AGE MED	CRYO	TOTAL	Chirurgie R(%)	B(%)	
TUMEURS NEURO-EPITHELIALES											
N7R0	Gliome SAI	9380/3	358	218	140	48,83	55,0	41	312	31,4%	68,6%
TUMEURS ASTROCYTAIRES											
N7S0	Astrocyste SAI	9400/3	251	146	105	42,95	45,0	39	211	40,8%	59,2%
N0S8	Astrocyste Pilocytique	9421/1	938	486	452	16,64	13,0	263	688	86,6%	13,4%
(0001)	Astrocyste Piloxyoïde	9425/3	5	1	4	8,80	7,0	1	3	33,3%	66,7%
N0T2/3	Astrocyste à Cellules Géantes Sous Ependymaire	9384/0	73	35	38	18,12	17,0	18	51	94,2%	5,8%
N7S9	Xantho-Astrocyste Pléomorphe	9424/3	72	38	34	34,11	31,0	19	43	86,0%	14,0%
N7S2	Astrocyste Fibrillaire	9420/3	147	88	59	40,19	45,0	50	113	34,5%	65,5%
N7S4	Astrocyste Gémistocytique	9411/3	82	53	29	48,42	49,0	25	67	53,7%	46,3%
N7S6	Astrocyste Protoplasmique	9410/3	18	8	10	46,05	43,5	2	15	46,7%	53,3%
N7T6	Astrocyste Anaplasique	9401/3	516	289	227	55,94	59,0	145	439	31,7%	68,3%
N7X0	Glioblastome	9440/3	9652	5712	3940	61,90	63,0	2695	6751	63,2%	36,8%
N7X2	Glioblastome à Cellules Géantes	9441/3	172	98	74	55,33	58,5	58	132	70,5%	29,5%
N7X4	Gliosarcome	9442/3	112	73	39	58,29	59,0	34	78	93,6%	6,4%
N7R9	Gliomatose	9381/3	62	37	25	47,80	50,0	14	35	20,0%	80,0%
			12458	7282	5176	56,49	61,0	3404	8938		
				58,5%	41,5%			27,3%		61,8%	38,2%
TUMEURS OLIGODENDROCYTAIRES											
N7V0	Oligodendrogliome	9450/3	1781	1014	767	43,96	43,0	487	1547	56,9%	43,1%
N7V4	Oligodendrogliome Anaplasique	9451/3	1621	911	710	53,18	55,0	514	1455	62,4%	37,6%
			3402	1925	1477	48,35	49,0	1001	3002		
				56,6%	43,4%			29,4%		59,6%	40,4%
TUMEURS OLIGOASTROCYTAIRES (GLIOMES MIXTES)											
N7R4	Gliome mixte SAI	9382/3	49	24	25	41,08	44,0	9	30	63,3%	36,7%
N7V2	Oligoastrocyste	9382/3	558	309	249	44,00	42,0	148	460	51,5%	48,5%
N7V3	Oligoastrocyste Anaplasique	9382/3	1055	601	454	53,63	56,0	276	907	54,6%	45,4%
			1662	934	728	50,02	52,0	433	1397		
				56,2%	43,8%			26,1%		53,8%	46,2%
TUMEURS EPENDYMAIRES											
N0W6	Subépendymome	9383/1	94	69	25	51,49	52,5	26	67	91,0%	9,0%
N0W2	Ependymome Myxopapillaire	9394/1	157	98	59	39,57	38,0	32	101	97,0%	3,0%
N7W0	Ependymome SAI	9391/3	601	328	273	42,13	44,0	137	397	93,7%	6,3%
N7W1	Ependymome Cellulaire	9391/3	33	19	14	34,91	37,0	11	17	94,1%	5,9%
N7W4	Ependymome Papillaire	9393/3	23	14	9	40,69	36,0	6	13	100,0%	0,0%
N7W5	Ependymome à Cellules Claires	9391/3	34	20	14	30,11	21,5	4	28	89,3%	10,7%
N7W8	Ependymome Anaplasique	9392/3	149	86	63	25,90	13,0	61	113	91,2%	8,8%
(0002)	Ependymome Tanycytique	9391/3	14	10	4	40,28	43,5	3	10	60,0%	40,0%
			1105	644	461	39,74	41,0	280	746		
				58,3%	41,7%			25,3%		93,0%	7,0%
TOTAL											
			18627	10785	7842	53,43	57,0	5118	14083		
GLIOMES											
				57,9%	42,1%			27,5%		62,2%	37,8%

Tableau 1. Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central, années 2004 à 2009. Distribution de tous les types et sous-types histologiques en fonction de la classification OMS, de la codification internationale (SNOMED), de la nomenclature française (ADICAP), du sexe, de l'âge médian (AGE MED) et moyen (AGE MOY), du nombre de tumeurs cryopré-servées (CRYO), et des pourcentages de résections (R) et de biopsies (B). NB : nombre total ; SAI : sans autre information ; MPNST : malignant peripheral nerve sheath tumor.

Historical repartition of the 43,929 cases with clinical and surgical data from the French Brain Tumor Database, 2004 to 2009.

ADICAP	ICD-O SNOMED	NB	HOMME	FEMME	AGE MOYAN	AGE MED	CRYO	TOTAL	R%	B%	
TUMEURS DES PLEXUS CHOROÏDES											
N0Z0	Papillome des Plexus Choroïdes	9390/0	124	55	69	27,30	24,5	26	90	93,3%	6,7%
(0003)	Papillome des Plexus Choroïdes atypique	9390/1	4	1	3	53,25	49,5	1	3	100,0%	0,0%
N7Z0	Carcinome des Plexus Choroïdes	9390/3	18	11	7	28,17	13,0	3	10	100,0%	0,0%
			146	67	79	28,11	24,5	30	103		
				45,9%	54,1%			20,5%		94,2%	5,8%
AUTRES TUMEURS NEURO-EPITHELIALES											
N7T4	Astroblastome	9430/3	3	1	2	25,33	23,0	2	1	100,0%	0,0%
(0004)	Gliome choroïde du 3ième ventricule	9444/1	3	2	1	41,66	46,0	1	1	0,0%	100,0%
(0005)	Gliome angiocentrique	9431/1									
B7F2	Esthésioneuroblastome	9522/3	32	23	9	47,25	47,0	4	15	100,0%	0,0%
			38	26	12	45,08	45,5	7	17		
				68,4%	31,6%			18,4%		94,1%	5,9%
TUMEURS NEURONALES ET NEUROGLIALES MIXTES											
N0L2	Gangliocytome dysplasique cérébelleux (Lhermitte-Duclos)	9493/0	4	3	1	40,75	42,5	1	1	100,0%	0,0%
N0N0	Gangliogliome/Astrocytome Desmoplastique de l'enfance	9412/1	14	8	6	17,28	6,0	2	9	100,0%	0,0%
N0N2	Tumeur Neuroépithéliale Dysembryoplasique (DNET)	9413/0	190	107	83	20,61	18,5	54	121	95,0%	5,0%
N0L0	Gangliocytome	9492/0	47	21	26	35,23	36,0	7	26	96,2%	3,8%
N7N0	Gangliogliome	9505/1	403	220	183	24,36	19,0	115	268	89,2%	10,8%
N7N1	Gangliogliome Anaplasique	9505/3	49	24	25	45,49	50,0	13	33	90,9%	9,1%
N4L0	Neurocytome Central	9506/1	134	67	67	35,40	32,0	25	61	93,4%	6,6%
(0006)	Neurocytome extraventriculaire	9506/1									
(0007)	Liponeurocytome cérébelleux	9506/1									
(0008)	Tumeur glioneuronale Papillaire	9509/1	4	3	1	17,50	13,5	3	3	100,0%	0,0%
(0009)	Tumeur glioneuronale formant des rosettes du 4ième ventricule	9509/1	4	2	2	35,50	30,0	2	3	100,0%	0,0%
P0A0	Paragangliome Bénin	8680/1	50	22	28	48,42	48,5	5	26	96,2%	3,8%
P7A0	Paragangliome Malin	8680/3	7	5	2	50,14	56,0	2	3	33,3%	66,7%
			906	482	424	28,40	26,0	229	554		
				53,2%	46,8%			25,3%		91,7%	8,3%
TUMEURS DE LA REGION PINEALE											
P7P0	Pinéalomme SAI	9360/1	27	19	8	42,30	45,0	4	17	52,9%	47,1%
P7P2	Pinéalcytome - Pinéocytome	9361/1	40	14	26	46,22	46,0	6	29	75,9%	24,1%
P7P6	Tumeur Parenchymateuse de la pinéale de différenciation intermédiaire	9362/3	6	4	2	34,83	33,0	3	3	0,0%	100,0%
P7P4	Pinéoloblastome - Pinéoblastome	9362/3	36	21	15	23,17	19,0	7	26	57,7%	42,3%
(0010)	Tumeur Papillaire de la région pinéale	9395/3	2	1	1	53,00	53,0	0	0	0,0%	0,0%
			111	59	52	37,30	39,0	20	75		
				53,2%	46,8%			18,0%		61,3%	38,7%
TUMEURS EMBRYONNAIRES											
N7P0	Médulloblastome	9470/3	438	262	176	17,78	12,0	141	322	92,5%	7,5%
N7P2	Médulloblastome Desmoplastique	9471/3	77	56	21	13,48	9,0	36	60	91,7%	8,3%
(0011)	Médulloblastome avec nodules extensifs	9471/3	3	1	2	10,33	7,0	1	2	100,0%	0,0%

Tableau 1. (Suite)

Comme il a été précisé en introduction, l'objectif principal du RnhTPSNC est de tendre vers l'enregistrement le plus exhaustif possible des cas histologiques de TPSNC sur le territoire français. Pour cela, le RnhTPSNC a souligné l'intérêt, dans un travail rétrospectif pour les années 2006 à 2009, de collecter les listings des laboratoires de pathologie. Ces listings sont bien sûr moins précis que les fiches du RnhTPSNC, et n'ont pas de données cliniques. En revanche, cette seconde source d'information complète la première et permet de recenser les cas pour lesquels la fiche n'a pas été remplie. Ainsi, plus de 9000 cas incidents annuels sont maintenant recensés. Ce qui représente un nombre de cas incidents d'environ 15/100 000 habitants et par an. D'après les données récentes du seul registre départemental spécialisé en France pour les TPSNC, le pourcentage de cas sans étude histologique serait d'environ 20% pour toute TPSNC et tout âge confondu (Baldi et al., 2011), et l'incidence globale, en tenant compte des cas sans étude histologique, serait d'environ 18 habitants sur 100 000 par an. L'objectif principal du RnhTPSNC, en termes de nombre de cas recensés, est donc pratiquement atteint.

La comparaison des résultats anatomopathologiques du RnhTPSNC (ou FBTDB) avec les quelques publications internationales qui détaillent la répartition par âge et sexe de l'ensemble des types et sous-types histologiques de TPSNC a déjà été discutée et publiée, la représentativité du RnhTPSNC n'est plus à

démontrer (Rigau et al., 2011). En résumé, la concordance est globalement très bonne. Il faut noter simplement deux petites différences par rapport aux données américaines du CBTRUS. Premièrement, le pourcentage de méningiomes rapporté ici (28,1%) est plus faible que pour le CBTRUS (33,6%) (CBTRUS, 2009), cela peut s'expliquer, au moins en partie, par le fait que le RnhTPSNC ne recense que les cas histologiques et que le CBTRUS recense en plus les cas sans histologie. Deuxièmement, le pourcentage de tumeurs oligodendrogiales est plus important en France qu'aux États-Unis, cela peut s'expliquer, au moins en partie, par le fait que les pathologistes français sont plus influencés par la classification Sainte-Anne (Daumas-Duport et al., 2000) que les pathologistes américains.

4.2. Applications actuelles du Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central

Le RnhTPSNC est un outil et une base de données pour favoriser la mise en place d'études spécifiques (épidémiologique, biologique, et/ou clinique). À ce titre, ses principales applications actuelles sont exposées. Tout d'abord, le RnhTPSNC a permis une aide à la rédaction de différents protocoles de recherche clinique. Par exemple, les données épidémiologiques du RnhTPSNC ont permis d'établir quelle était la proportion de patients atteints de

glioblastome dit « inopérable et simplement biopsié » dans la population française et pour les principaux centres neurochirurgicaux, dans le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) intitulé « Évaluation de l'association irinotécan/bévacizumab utilisée en néo-adjuvant et en adjuvant d'une radiochimiothérapie avec témozolomide concomitant pour les glioblastomes non résécables ». De la même manière, les données épidémiologiques du RnhTPSNC concernant les patients atteints de médulloblastome de l'adulte ont contribué à l'écriture du PHRC « Étude prospective, nationale, multicentrique de phase II évaluant l'intérêt d'une radiothérapie avec désescalade de dose associée à une chimiothérapie par carboplatine et étoposide dans le traitement des médulloblastomes de l'adulte (18 ans et plus) à risque standard ». Deuxièmement, le RnhTPSNC peut permettre et/ou aider au recrutement de patients dans des études spécifiques (exemple : PHRC ependymomes intracrâniens, PHRC craniopharyngiome de l'enfant, étude des tumeurs de la région pinéale, etc.). Troisièmement, le RnhTPSNC a réalisé grâce à la collaboration de l'ensemble de la communauté neuro-oncologique française et à un financement de l'Institut National du Cancer (INCa), la première étude en population confirmant l'intérêt du traitement par radiothérapie associée au témozolomide selon le protocole de Stupp et la résection chirurgicale dans le glioblastome (Bauchet et al., 2008, 2010). De plus, cette étude a montré que globalement la prise en charge

neuro-oncologique des patients était de bonne qualité en France. Cependant, il a été noté que deux points pouvaient être améliorés : la notification de l'index de Karnofsky sur les comptes rendus opératoires, et un raccourcissement du délai chirurgie–radiothérapie. Une coopération entre le RnhTPSNC et le National Institutes of Health (NIH) aux États-Unis est en cours pour établir les classes *recursive partitioning analysis* (RPA) chez les patients atteints de glioblastome et âgés de plus de 70 ans (article soumis). Quatrièmement, le RnhTPSNC coordonne actuellement deux études nationales : une étude subventionnée par l'INCa, intitulée « Prise en charge oncologique et survie des patients atteints de glioblastome dans les différentes régions françaises », et l'étude de la répartition des cas histologiques des gliomes diffus de grades II et III, en France. Les résultats préliminaires de cette dernière étude, dont les données proviennent exclusivement de la base du RnhTPSNC, ont été présentés à la dernière réunion de la Société de neurochirurgie de langue française (SNCLF) à Paris en novembre 2011. Il semble exister une hétérogénéité dans la répartition géographique des cas histologiques incidents des gliomes diffus de grades II et III en France, avec un nombre de cas plus élevé dans les régions du Nord et de l'Est, et quelques départements du centre de la France. Enfin, pour la première fois en France, le RnhTPSNC organisera la réunion mondiale du Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC) en 2012 à Montpellier.

(0012)	Médulloblastome Anaplasique	9474/3	6	6	0	17,50	14,5	2	5	100,0%	0,0%
(0013)	Médulloblastome à grandes cellules	9474/3	2	1	1	4,00	4,0	2	2	100,0%	0,0%
N7M2	Tumeur Neuro Ectodermique Primitive PNET	9473/3	93	55	38	24,00	15,0	19	59	78,0%	22,0%
N7M0	Neuroblastome	9500/3	25	15	10	18,11	3,0	6	13	76,9%	23,1%
N7M1	Ganglioneuroblastome	9490/3	10	5	5	35,00	29,0	1	3	100,0%	0,0%
N7Q0	Médullo-épithéliome	9501/3	6	0	6	5,50	5,5	2	3	66,7%	33,3%
N7X8	Ependymoblastome	9392/3	1	0	1	25,00	25,0	0	0	0,0%	0,0%
X7R8	Tumeur Tératoïde/Rhabdoïde Atypique	9508/3	56	29	27	7,70	2,0	25	44	95,5%	4,5%
			717	430	287	17,37	11,0	235	513		
			60,0%	40,0%				32,8%		90,6%	9,4%
TUMEURS DES NERFS CRANIENS ET PARASPINAUX											
N0A0	Schwannome - Neurinome (SAI)	9560/0	3481	1649	1832	51,49	53,0	613	2156	97,8%	2,2%
N0B0	Schwannome - Neurinome dans la Maladie de Recklinghausen	9560/0	208	92	116	53,66	55,0	22	150	67,3%	32,7%
N4A0	Schwannome Cellulaire	9560/0	35	16	19	48,63	50,0	6	15	93,3%	6,7%
N0A6	Schwannome Plexiforme	9560/0	15	6	9	46,87	51,0	1	8	100,0%	0,0%
N0C4	Schwannome Mélanotique	9560/0	7	3	4	53,00	47,0	2	6	100,0%	0,0%
N0C0	Neurofibrome Solitaire (bénin)	9540/0	161	83	78	39,03	37,0	23	88	100,0%	0,0%
N0C1	Neurofibrome Plexiforme	9550/0	22	12	10	32,36	29,0	3	10	100,0%	0,0%
N0C8	Neurofibrome à cellules granuleuses	9540/0	2	0	2	55,50	55,5	1	1	100,0%	0,0%
N0D0	Neurofibrome dans la maladie de Recklinghausen	9540/0	57	32	25	30,68	28,0	9	17	100,0%	0,0%
N7C0	Neurofibrome Malin - Neurofibrosarcome (SAI)	9540/3	10	5	5	42,50	38,5	3	2	100,0%	0,0%
N0G0	Périneuriome (SAI)	9571/0	4	0	4	51,50	51,0	0	3	100,0%	0,0%
N0G4	Périneuriome intraneural	9571/0	1	1	0	14,00	14,0	0	0	0,0%	0,0%
(0014)	Périneuriome malin	9571/3									
N7A0	Schwannome Malin (MPNST)	9540/3	30	11	19	43,40	44,0	5	12	91,7%	8,3%
N7A3	MPNST Epithélioïde	9540/3	1	0	1	50,00	50,0	1	0	0,0%	0,0%
N7H0	MPNST avec différenciation mésoenchymateuse	9540/3	2	1	1	41,50	41,5	1	2	100,0%	0,0%
N7A5	MPNST Mélanotique	9540/3	2	1	1	42,00	42,0	0	1	100,0%	0,0%
N7A6	MPNST avec différenciation glandulaire	9540/3	1	1	0	28,00	28,0	0	1	100,0%	0,0%
			4039	1913	2126	50,56	52,0	690	2472		
			47,4%	52,6%				17,1%		96,0%	4,0%
ADICAP	ICD-O SNOMED		NB	HOMME	FEMME	AGE MOYAGE MED	CRYO	TOTAL	R%	B%	
TUMEURS DES MENINGES											
TUMEURS DES CELLULES MENINGOTHELIALES											
N0J0	Méningiome (SAI)	9530/0	3416	819	2597	56,90	57,0	394	2302	98,5%	1,5%
N0K2	Méningiome Méningothélial	9531/0	3652	929	2723	57,18	57,0	826	2415	98,6%	1,4%
N0J4	Méningiome Fibroblastique	9532/0	1102	192	910	58,00	58,0	224	785	98,7%	1,3%
N0K4	Méningiome Transitionnel (Mixte)	9537/0	1730	391	1339	57,71	58,0	395	1255	97,8%	2,2%
N0K8	Méningiome Psammomateux	9533/0	480	65	415	61,57	62,0	77	317	98,7%	1,3%
N0J2	Méningiome Angiomateux	9534/0	219	91	128	59,10	58,0	46	153	96,1%	3,9%
N0K9*	Méningiome Variété Rare (SAI)	9530/0	212	42	170	57,77	58,0	30	129	97,7%	2,3%
N0K9	Méningiome Microkystique	9530/0	94	24	70	56,20	56,0	25	75	100,0%	0,0%

Tableau 1. (Suite)

N0K9	Méningiome Sécrétoire	9530/0	113	13	100	58,69	57,0	21	76	97,4%	2,6%
N0K9	Méningiome à Stroma Lymphoïde	9530/0									
N0K9	Méningiome à Cellules Claires	9538/1	49	14	35	52,59	52,0	14	42	100,0%	0,0%
N0K9	Méningiome Choroïde	9538/1	77	21	56	53,47	52,0	15	56	100,0%	0,0%
N0K9	Méningiome Rhabdoïde	9538/3	11	8	3	54,54	61,0	5	6	100,0%	0,0%
N0K3	Méningiome Métaplasique (Chondroïde et Osseux)	9530/0	65	14	51	59,81	59,0	9	44	95,5%	4,5%
N4J0	Méningiome Atypique	9539/1	944	439	505	59,27	61,0	219	547	97,4%	2,6%
N7K6	Méningiome Papillaire	9538/3	14	8	6	46,00	45,0	3	7	100,0%	0,0%
N7J0	Méningiome Anaplasique	9530/3	176	87	89	60,98	62,5	45	90	95,6%	4,4%
N4J9	Méningiomatose	9530/1	9	3	6	51,56	56,0	3	6	100,0%	0,0%
			12363	3160	9203	57,64	58,0	2351	8305		
				25,6%	74,4%			19,0%		98,3%	1,7%
TUMEURS MESENCHYMATEUSES											
X0H0	Tumeur Mésoenchymateuse Bénigne (SAI)		2	0	2	31,50	31,5	0	2	100,0%	0,0%
L0L0	Lipome	8850/0	82	51	31	29,88	27,5	7	55	98,2%	1,8%
L0P1	Angiolipome	8861/0	14	6	8	51,28	53,0	1	9	100,0%	0,0%
L0M4	Hibernome	8880/0									
L7L0	Liposarcome	8850/3	2	2	0	49,50	49,5	0	2	100,0%	0,0%
F0A1	Tumeur fibreuse solitaire	8815/0	57	25	32	55,13	57,0	20	35	100,0%	0,0%
F7A0	Fibrosarcome	8810/3	2	1	1	49,00	49,0	0	2	50,0%	50,0%
F7M0	Histiocytome fibreux malin	8830/3									
L0A0	Leiomyome	8890/0	2	0	2	23,50	23,5	1	1	100,0%	0,0%
L7A0	Leiomyosarcome	8890/3	5	1	4	71,00	62,5	0	0	0,0%	0,0%
R0C0	Rhabdomyome	8900/0									
R7C0	Rhabdomyosarcome	8900/3	8	4	4	11,62	6,0	0	6	100,0%	0,0%
C0A0	Chondrome	9220/0	6	4	2	32,17	35,5	0	3	100,0%	0,0%
C7A0	Chondrosarcome	9220/3	38	12	26	46,87	48,5	6	18	94,4%	5,6%
Q0A0	Ostéome	9180/3	42	11	31	44,64	41,5	4	30	100,0%	0,0%
Q7A0	Ostéosarcome	9180/3	7	5	2	32,28	32,0	2	4	100,0%	0,0%
C0G0	Ostéochondrome	9210/0	7	3	4	37,43	36,0	1	1	100,0%	0,0%
V0A0	Hémangiome	9120/0	798	387	411	40,26	41,0	45	379	97,9%	2,1%
V7N0	Hémangioendothéliome épithélioïde	9133/1	4	3	1	56,00	62,0	0	1	100,0%	0,0%
V0K0	Hémangiopéricytome Bénin	9150/1	64	24	40	51,80	52,5	8	36	100,0%	0,0%
(V4K0)	(Hémangiopéricytome à Malignité Incertaine)		28	16	12	54,28	58,0	9	14	100,0%	0,0%
V0K1	Hémangiopéricytome Infantile		1	1	0	60,00	60,0	0	0	0,0%	0,0%
V7K0	Hémangiopéricytome Malin	9150/3	41	21	20	52,87	53,0	5	22	95,5%	4,5%
V7A0	Angiosarcome	9120/3	4	4	0	45,75	40,0	0	3	100,0%	0,0%
V7R0	Sarcome de Kaposi	9140/3									
X7L0	Sarcome d'Ewing PNET	9364/3	11	8	3	25,45	21,0	2	6	100,0%	0,0%
			1225	589	636	41,90	43,0	111	627		
				48,1%	51,9%			9,1%		98,1%	1,9%
ADICAP	ICD-O SNOMED	NB	HOMME	FEMME	AGE MOYAN	AGE MED	CRYO	TOTAL	R%	B%	
LESIONS MELANOCYTIQUES PRIMAIRES											
(0015)	Mélanocytome diffus	8728/0									
(0016)	Mélanocytome	8728/1	3	1	2	56,33	60,0	0	3	66,7%	33,3%

Tableau 1. (Suite)

4.3. Perspectives du Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central

Les perspectives du RnhTPSNC sont très nombreuses, seulement quelques exemples sont présentés ici.

En dehors de quelques cas particuliers (radiations ionisantes à haute énergie, certains syndromes génétiques rares et profils génétiques particuliers) (Kyritsis et al., 2010), les causes des TPSNC ne sont pas connues. De très nombreuses études cas-témoins analysant différents facteurs (aliments particuliers, tabac, alcool, exposition à des produits chimiques spécifiques, en particulier les pesticides, ondes électromagnétiques telle que celles émises par les téléphones portables, etc.) ont été réalisées et n'ont pas, jusqu'à ce jour, prouvé l'existence de facteur de risque formel (Bondy et al., 2008 ; Cardis et al., 2011 ; Loiseau et al., 2009 ; Ohgaki, 2009). Le RnhTPSNC propose ici une méthodologie complémentaire :

- étudier spécifiquement chaque type, voire chaque sous-type histologique – à titre d'exemple, les étiologies de l'astrocytome pilocytique (gliome de grade I, âge médian au diagnostic 13 ans) et du glioblastome (gliome grade IV, âge médian au diagnostic 63 ans), sont probablement, au moins en partie, différentes ;
- observer la répartition géographique des cas et rechercher des zones à forte incidence et des zones à faible incidence,

puis si tel est le cas, étudier les facteurs environnementaux, génétiques et fonctionnels qui diffèrent entre ces zones. Une collaboration avec les registres du réseau Francim pourrait être envisagée.

Dans le domaine de la recherche biologique, le RnhTPSNC peut réaliser une cartographie et permettre de localiser les prélèvements (en paraffine et/ou cryopréservés), il constitue donc une base essentielle pour proposer des études dont les champs d'investigations peuvent être très variés comme des études moléculaires sur des larges populations de patients ou encore la mise en commun de tumeurs rares.

Dans le domaine de l'évaluation des pratiques, chaque type et/ou sous-type histologique peut faire le sujet d'une étude spécifique (lymphome cérébral primitif, esthésioneuroblastome, tumeur térétoïde-rabdoïde atypique, etc.) comme cela a été réalisé pour les glioblastomes incidents en 2004 (Bauchet et al., 2010). De même, l'étude en population de tumeur, ayant une topographie spécifique, peut apporter de nombreuses informations sur la pertinence des stratégies diagnostiques et/ou thérapeutiques effectuées (un projet concernant les gliomes du tronc cérébral, impliquant le RnhTPSNC, le Club de neuro-oncologie de la SFNC, la SFNP et l'ANOCEF est en cours d'élaboration), etc.

M7A0	Mélanome malin	8720/3	26	15	11	58,57	62,5	4	12	91,7%	8,3%
(0017)	Mélanomatose méningée	8728/3									
			29	16	13	58,34	62,0	4	15		
AUTRES TUMEURS RELATIVES AUX MENINGES											
V0G0	Hémangioblastome	9161/1	593	322	271	46,58	45,0	111	377	99,2%	0,8%
						54,3%	45,7%				
LYMPHOMES ET TUMEURS D'ORIGINE HEMATOPOIETIQUE											
K7G0	Lymphome malin SAI	9590/3	709	390	319	61,83	64,0	116	369	29,8%	70,2%
K7G7	Lymphome B à Grandes Cellules	9680/3	749	386	363	65,14	67,0	180	551	21,6%	78,4%
J7D8	Plasmocytome	9731/3	36	18	18	60,97	59,0	5	15	100,0%	0,0%
(0018)	Sarcome granulocyttaire	9930/3	2	2	0	67,00	67,0	0	2	100,0%	0,0%
			1496	796	700	63,47	66,0	301	937	26,3%	73,7%
						53,2%	46,8%				
TUMEURS DES CELLULES GERMINALES											
G7K0	Séminome et Dysgerminome (SAI) - Germinome	9064/3	89	75	14	21,30	19,0	17	66	50,0%	50,0%
G7H5	Carcinome embryonnaire	9070/3	4	3	1	29,00	32,0	0	2	50,0%	50,0%
G7H6	Yolk sac tumeur	9071/3	2	2	0	21,50	21,5	1	2	50,0%	50,0%
T7C0	Choriocarcinome	9100/3	2	2	0	30,50	30,5	1	2	50,0%	50,0%
D0V0	Tératome (SAI)	9080/1	5	4	1	22,40	31,0	0	0	0,0%	0,0%
G0G0	Tératome mature (bénin)	9080/0	57	35	22	24,07	20,0	8	31	93,5%	6,5%
G7H0	Tumeur Germinale Immature (SAI)	9080/3	8	5	3	19,50	18,5	0	8	75,0%	25,0%
G7H1	Tératome immature (malin SAI)	9080/3	8	4	4	9,75	9,0	2	6	100,0%	0,0%
G7G0	Tératome avec transformation maligne	9084/3									
T7H0	Tumeur à cellules germinales mixtes	9085/3									
G7M6	Tératome Immature et Séminome	9080/3	1	0	1	8,00	8,0	0	1	100,0%	0,0%
G7A0	Tumeur Germinative Maligne (SAI)	9064/3	12	11	1	15,77	15,0	2	9	44,4%	55,6%
			188	141	47	21,49	19,0	31	127	64,6%	35,4%
						75,0%	25,0%				
ADICAP	ICD-O SNOMED	NB	HOMME	FEMME	AGE MOYAGE MED	CRYO	TOTAL	%	%		
TUMEURS DE LA REGION SELLAIRE											
D0N2	Craniopharyngiome	9350/1	437	226	211	37,94	39,0	50	284	94,0%	6,0%
(0019)	Craniopharyngiome adamantin	9351/1	49	23	26	35,45	33,0	7	20	100,0%	0,0%
(0020)	Craniopharyngiome papillaire	9352/1	8	3	5	46,37	44,5	0	5	100,0%	0,0%
(0021)	Tumeur à cellules granuleuses	9582/0									
(0022)	Pituicytome	9432/1	3	1	2	44,00	53,0	0	0	0,0%	0,0%
			497	253	244	37,87	39,0	57	309	94,5%	5,5%
						50,9%	49,1%				
TUMEURS HYPOPHYSAIRES											
A0A0	Adénome SAI	8272/0	1430	739	691	52,41	53,0	128	777	95,6%	4,4%
A0K9	Adénome non sécrétant	8272/0	211	115	96	57,08	59,0	28	106	96,2%	3,8%
A0M0	Adénome sécrétant	8272/0	51	25	26	50,04	51,0	4	26	96,2%	3,8%
A0M2	Adénome lactant	8204/0									
A0N3	Adénome à FSH et LH (gonadotrope)	8272/0	312	175	137	58,90	60,0	41	222	97,7%	2,3%
A0M8	Adénome à PRL (prolactine)	8271/0	183	57	126	35,42	31,0	17	89	97,8%	2,2%
A0N9	Adénome à sécrétions hormonales multiples	8272/0	81	35	46	51,43	52,0	7	53	96,2%	3,8%
A0M9	Adénome à STH (somatotrope)	8272/0	96	44	52	45,63	45,0	13	49	100,0%	0,0%
A0N1	Adénome à TSH (thyrotrope)	8272/0	1	0	1	55,00	55,0	0	1	100,0%	0,0%
A0M7	Adénome à ACTH (corticotrope)	8272/0	137	44	93	46,22	46,0	12	86	95,3%	4,7%
"S7Z0"	Tumeur maligne de l'hypophyse (carcinome neuroendocrinien)	8272/3	11	6	5	53,27	56,0	4	5	80,0%	20,0%
			2513	1240	1273	51,68	52,0	254	1414	96,3%	3,7%
						49,3%	50,7%				
DIVERS											
D4N4	Chordome	9370/3	100	58	42	50,78	54,5	19	61	95,1%	4,9%
	Somme tumeurs Inclassables	8000/1	341	177	164	46,43	50,0	35	149	42,3%	57,7%
			441	235	206	47,41	51,0	54	210	57,6%	42,4%
						53,3%	46,7%				
T O T A L			43929	20514	23415	52,57	56,0	9603	30138	78,1%	21,9%
						46,7%	53,3%				

Tableau 1. (Suite)

Tableau 2

Nombre de patients recensés par année, selon la fiche de recensement et les listings complémentaires des anatomopathologistes.

Number of patients registered per year.

Année	Nombre total de patients recensés	Patients recensés par les fiches (%)	Patients supplémentaires recensés par les listings (%)
2004	3665	100	
2005	3835	100	
2006	8896	60	40
2007	9152	60	40
2008	9171	61	39
2009	9210	59	41
	43929	66	34

5. Conclusion

Le RnhTPSNC a fédéré l'ensemble de la communauté neurochirurgicale et anatomopathologique pour aboutir maintenant à un enregistrement de plus de 9000 cas histologiques incidents par an. Grâce à la participation de l'ensemble des intervenants en neuro-oncologie et des épidémiologistes, la base de données du RnhTPSNC (ou FBTDB) est devenue la plus importante en Europe. Cette base est encore fragile car elle dispose d'un budget limité et repose sur la participation volontaire et bénévole de tous les intervenants. Finalement, la réussite du RnhTPSNC traduit, d'une part, la nécessité d'un tel outil dans notre système de soins, et d'autre part, la motivation et le professionnalisme de l'ensemble des intervenants. À l'heure de l'informatique et de la standardisation des données, il sera probablement possible dans le futur, d'envisager une transmission informatique directe et sécurisée des informations. L'objectif final de l'outil, ainsi créé, est de participer activement à la recherche et à l'optimisation de la prise en charge médico-chirurgicale des patients atteints de tumeur du système nerveux central.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient vivement tous les anatomopathologistes, neurochirurgiens et autres intervenants, qui ont rempli les fiches de recensement : Abbey Toby A., Adle-Biassette H., Adreux, Albagnac V., Algros M.P., Amat C., Ansart F., Arbez-Gindre F., Arbion F., Arrivets P., Aubriot Lorton M.H., Auvigne I., Averous G., Pinelbriquel N., Badsis A., Baglin A.C., Baldet P., Barbey C., Bazille C., Bedgedjian I., Bedossa P., Benabidallah S., Benali A., Bergemer Fouquet A.M., Bergouignan M.A., Bernier M., Bertocchi C., Beuvon F., Billotet C., Blechet C., Bondoin L., Bonneau C., Bonyhay G., Bordier, Borrelly C., Bost Bezeaud F., Boudjadi S., Bouvier C., Brambilla E., Branquet D., Bressenot A., Broche C., Brouchet A., Brousse N., Brousset P., Bruniau A., Camparo P., Cahn V., Calvet P., Camo J., Camparo P., Carbonnelle Puscian A., Carloz E., Cassagnau E., Cathelineau D., Caulet S., Caveriviere P., Cazals-Hatem D., Chapon F., Charlotte F., Taranger-Charpin C., Chatelain D., Chenard M.P., Chretien F., Christov C., Clairrotte A., Colombat M., Conan V., Conan-Charlet V., Cormier B., Costa K., Costes V., Costes-Charlet N., Coulon A., Couvelard A., Cremades, Croue A., Cruel T., Danjoux M., Darrasse D., Daumas-Duport C., Degano-Valmarx S., Delage Corre M., Delattre C., Delisle M.B., Delsol M., Denoux Y., Deschamps L., Desrousseaux M., Diebold M.D., Donsbeck A.V., Dosda A., Dreux N., Dubost G., Duga I., Dujardin F., Dumollard J.M., Durand L., Duval H., Eimer S., Etchandy M.P., Eyremandi R.P., Fabre B., Fallet C., Felce dachez M., Felix S., Fernandez C., Fetissof F., Feutry C., Fornes P., Figarella-Branger D., Figuccio M., Fornes P., Fouet, Fregeville M., Fromont G., Gaillard F., Gaspard C., Gay G., Gontier M.F., Gonzalez, Goujon J.M., Gray F., Grignon, Gros P., Guedj N., Guillo P.J., Guymar S., Gyenes C., Hassoun, Haudebourg J., Heitzmann A., Henin D., Hennequin V., Heymann M.F., Istier L., Jaubert F., Jouan H., Jourdan F., Juvet A., Justrabo, Kaci R., Kantelip B., Kemeny J.L., Kerdraon O., Kerdraon R., Kernnach P., Khaddage A., Kleinclaus I., Kopp N., Krzisch S., Kujas M., Labrousse F., Lacroix C., Lamant, L., Lannes B., Lantuejoul S., Laquerriere A., Laurent C., Le Gall F., Le Houcq M., Lechapt E., Leclair F., Leduc F., Leger F., Lerintiu F., Levillain P., Lhermitte, Lhermitte B., Liprandi A., Longchamps E., Loussouarn D., Maitre F., Majek-Zakine E., Manent A.M., Maran A., Marcon N., Mareel A., Marie B., Martin L., Maues de Paula A., Maurage C.A., Mazerolles C., Mergely E., Meyronnet D., Michalak S., Michenet P., Michiels J.F., Milin S., Miquel

C., Mohr M., Mohra, Mokhtari K., Monpon C., Morand Dusserre I., Moreau A., Moreau M., Moreno S., Mosnier J.F., Musso Rigal C., Neuville A., Oksman A., Oukabli M., Palasse J., Parent M., Patey M., Pellissier J.F., Peoc'h M., Philippe A., Pialat J., Pluot M., Polivka M., Pommepuy I., Ponnelle T., Pradere Labat M., Quintana M., Quintin I., Quintyn-Ranty M.L., Ranfaing E., Raoux D., Raynaud P., Reis Borges R., Renaudin K., Renjard L., Reyre J., Richard, Richard S., Rigau V., Ringenbach F., Rouquette I., Rousseau A., Rousselet M.C., Rousselot C., Ruchoux, Sabourin J.C., Saïkali S., Saingra B., Saint-Andre J.P., Saint Blancard P., Saint Pierre G., Saint-Paul M.C., Salameire D., Salon C., Sarrouy J., Savin C., Sawan B., Schill H., Selves J., Seurat P.L., Sevestre H., Sorbara R., Soulard P., Soulard R., Souraud J.B., Straub P., Streichenberger N., Sturm N., Talagas M., Terrier J.P., Toquet C., Tortel M.C., Trouillas J., Tubiana A., Uro-coste E., Valmary S., Vandebos F., Varlet P., Vasiljevic A., Vaunois B., Verdier D., Veresezon L., Vic P., Viennet G., Vignaud J.M., Villa C., Vital A., Warter A., Weinbreck N., Yacoub M., Yaziji N., Yriarte-Laurent M.C., Yver M., Zidane Marannes M.

Abi Lahoud G., Achim V., Adetchessi T., Aesch B., Agha M., Aghakhani N., Akkhabar, Al Hallak R., Al Nader E., Albert A., Aldea S., Alfieri A., Ali Benali M., Aliamus A., Allano V., Allaoui M., Alliez B., Alliez J.R., Amlashi S.F.A., Aouad N., Arthuis F., Ashraf A., Assaker R., Atta, Auque J., Autricque A., Ayache D., Barat J.L., Baroncini M., Barrey C., Bataille B., Bauchet L., Baussart B., Bayram M., Bazin A., Beauchesne P., Beaudic Y., Beaurain J., Bedou G., Belliard H., Bellow F., Beltechi R., Ben hamouda H., Ben ismaïl M., Ben yahia M., Benabid A.L., Benezech J., Benhima H., Bennis S., Berger C., Bernard C., Bernard M.H., Berthelot J.L., Besson G., Billant J.B., Billon-Grand R., Bitar A., Bizette C., Blanc J.L., Blanquet A., Blond S., Blondet E., Boch A.L., Boetto S., Boissonnet H., Bord E., Borha A., Bouali I., Bouazza S., Bougeard R., Bouillot P., Bourdain, Bourgeois P., Bousigue J.Y., Bousquet C., Bousquet O., Bousquet P., Boyer P., Brassier G., Bresson D., Bret P., Bruneau M., Brunon J., Buffenoir billet K., Buffenoir K., Cabal P., Caillaud P., Caille J.M., Caire F., Capelle L., Cardoso M., Carpentier A., Carron R., Cartalat-Carel S., Cesari J.B., Chabane A., Chabardes S., Chabolle F., Champeaux K., Chaynes P., Chays A., Chazal J., Chibbaro S., Chinot O., Chirossel J.P., Chobaut J.C., Choplain J.N., Choukri M., Cioloca C., Civit T., Clemenceau S., Colnat S., Comoy J., Cornelius J., Cornu P., Coste A., Coubes P., Coulbois S., Crampette L., Cristini A., Cuny E., Cuttaree H., Czorny A., Dagain A., Dahman, Dam Hieu P., Dandine J.B., Darroutet V., Dautheribes M., David P., De Germay B., De Soultrait F., Debono B., Decq P., Delalande O., Delaretti, Delhaye M., Delion M., Delmas J.M., Delpy P., Delsanti C., Derlon J.M., Derrey S., Deruty R., Desenclos C., Desgeorges M., Desplat A., Destandau J., Destrieux C., Devaux B., Dezamis E., Dhellemmes P., Di Rocco F., Di Tommaso L., Diabira S., Diaz A., Dimitriu C., Djindjian M., Do L., Doe K., Dorfmuller G., Dorwling-carter D., Dran G., Dubois G., Ducolombier A., Duffau H., Dufour H., Dufour T., Duham R., Dulou R., Dumas B., Duntze J., Dupard T., Duplessis E., Durand A., Durandeau A., Dutertre G., Duthel R., El Fertit H., Emery E., Espagne C., Esposito P., Fabre T., Faillot T., Farah W., Farizon F., Faure A., Faure P., Fesselet J., Fichten A., Finiels P.J., Fischer D., Fischer Lokou D., Fono S., Fontaine D., Fotso M.J., Fournier D., Francois P., Frank B., Freger P., Freppel S., Froelich S., Fuentes J.-M., Fuentes S., Gadan R., Gaillard S., Garrel R., Gay M., George B., Giacomelli R., Gigaud M., Gil Robles S., Gimbert E., Ginguene C., Goasguen O., Godard J., Godfrin G., Gomez A., Gosset J.F., Goutagny S., Gras R., Grayeli B., Graziani N., Grellier P., Grisoli F., Guarnieri J., Guegan Y., Guenot M., Guerrier B., Gueye E.M., Guinguene C., Guy G., Guyotat J., Haddad E., Haegelen C., Hallacq M., Hallacq P., Hamcha, Hamdi S., Hamel O., Hamlat A., Hansen F., Hatem O., Hattou M., Hayek G., Henaux P.L., Henry, Herman P., Heyman D., Hladky J.P., Hoffmann D., Huot J.C., Iakovlev G., Ibrahim R., Irthum B., Ischac R., Jacquet G., James S., Jan M., Jarraya B., Jouanneau E., Joud A., Joulin, Kaczmarek D., Kaddoum H., Kalamarides M., Karachi C., Katrangi H., Kaya J.M., Kehrli P., Keravel Y., Khalfallah M., Khalil T., Khouri K., Khouri S., Klap P., Klein

O., Koubaïssi W., Koudsie A., Kuzeawu A., Laccoureye L., Lacerda P., Lagarrigue J., Langlois O., Lapiere F., Lapras C., Le Fay, Le Franc M., Le Fuérinel C., Le Nen D., Legars D., Lejeune J.P., Lemaire J.J., Lena G., Lepeintre J.F., Leriche B., Lescanne D., Lescure J.P., Leston J.M., Leveque M., Liguoro D., Linne M., Lioret E., Lisii D., Listrat A., Litre F., Litrico S., Loiseau H., Lonjon M., Lonjon N., Lopes M., Lot G., Louis E., Louveau A., Lubrano V., Lungu G., Maarrawi J., Maghreu, Magro E., Mahla K., Maillard A., Maitrot D., Makiese O., Malca S., Mandat S., Mandonnet E., Manisor M., Mansour M., Manzo N., Marchal J.C., Marchal T., Marie J.P., Marnet D., Martin S., Mascott C., Mazon A., Memia Zolo D., Mendes Martins V., Menegalli D., Menei P., Mercier P., Merlet Chicoine I., Merlot I., Mertens P., Metellus P., Mineo F., Mineo J.F., Mireau E., Monteil P., Montessuy R., Morandi X., Morar S., Moraru C., Moreau J.J., Morel C., Mortada J., Mostofi K., Mottolese C., Moubarak K., Mourier L., Muckensturm B., Nahas F., Namaki H., Nataf F., Navarro S., Nguyen J.P., Njee Bugha T., Njee T., Nogues L., Noudel R., Nouet A., Nseir R., Nuti C., Orabi M., Orenstein D., Page P., Palfi S., Pallud J., Palombi O., Pampin S., Paquis P., Paradot G., Parker F., Pasqualini E., Passagia J.G., Patru M.C., Pech Gourg G., Pejeredou, Pelissou-Guyotat I., Pellet W.J., Peltier J., Pencalet P., Penchet G., Peragut J.C., Peyre M., Pernot P., Perrin G., Person H., Peruzzi P.H., Petit D., Pierre-Kahn A., Pinaudeau M., Pinelli C., Plas J.Y., Polo G., Poncet J.L., Porhiel V., Postelnicu A., Pouit B., Prades J.M., Privat J.M., Proust F., Puget S., Rabehenoina C., Rabhi M., Ragraoui O., Raoul S., Rasendrarajao D., Redondo A., Regis J., Remond J., Reynier Y., Reynolds N., Ricci Franchi A.C., Richet A., Riem T., Riffaud L., Rigoard P., Robert G., Robert R., Robier A., Roche P.H., Rodriguez M.-A., Rodriguez V., Roualdes G., Roualdes V., Rougier A., Roujeau T., Rousseaux P., Roux F., Roux F.X., Sabatier J.F., Sabatier P., Sabbah M., Sacko O., Sainte-Rose C., Sakka L., Salmon B., San Galli F., Sautreaux J.L., Sauvaget, Scarone P., Scavarda D., Scherpereel B., Schmidt E., Segnarbieux F., Seguin, Seigneuret E., Seizeur R., Sichez J.P., Sid Hamed S., Silhouette B., Simbert, Simon A., Simon E., Sinardet D., Sindou M., Sleiman M., Sol J.C., Sorin A., Soumare O., Srour A., Srour R., Stecken J., Sterkers O., Stihart B., Suleiman N., Szathmari A., Tadie M., Taha S., Tarek A., Ternier J., Thiebaut J.B., Thines L., Thomassin J.M., Tobenas Dujardin A.C., Tonnelle Duhem V., Tourneux H., Toussaint P., Touta A., Touzet G., Tran Ba Huy P., Travers N., Tremoulet M., Turak B., Turner F., Valery C., Vallee B., Van Effenterre R., Van Raay Y., Vassal F., Velut S., Vidal J., Vignes J.R., Vincentelli Ange F., Vinchon M., Voirin J., Von Langsdorf D., Vongsouthi C., Wager M., Yordanova Y., Zaïri F., Zanaret M., Zemmoura I., Zerah M.

Ce travail a pu être réalisé grâce à des dons et subventions de : la Ligue nationale contre le cancer, l'Institut national du cancer, l'Associations pour la Recherche sur les tumeurs cérébrales (ARTC et ARTC Sud), les laboratoires Schering-Plough, Roche, Archimedes Pharma, Sophysa, l'ANOCEF, la SFNC, le Rotary Club (AGLY), le département de l'Hérault, et le groupe de neuro-oncologie du Languedoc Roussillon.

Références

ADICAP, Association pour le développement de l'informatique en cytologie et en anatomie pathologiques, 2003. Database online. Edition 2003, version 5. Available at: <http://www.adicap.asso.fr/THESAURUS/Adicap.v5-03.pdf>.

Baldi, I., Gruber, A., Alioum, A., et al., 2011. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000–2007. *Neuro Oncol* 13, 1370–1378.

Bauchet, L., Rigau, V., Groupe de neuro-oncologie du Languedoc Roussillon, 2003. Enquête nationale sur les tumeurs cérébrales primitives. Résultats généraux. Congrès de l'Association des neuro-oncologues d'expression française, Montpellier, mai 2002. *Neurochirurgie* 49, 472.

Bauchet, L., Rigau, V., Mathieu-Daude, H., et al., 2007. French brain tumor data bank: methodology and first results on 10,000 cases. *J Neurooncol* 84, 189–199.

Bauchet, L., Mathieu-Daude, H., Rigau, V., et al., 2008. Patterns of care for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 26 (15S), 1025.

Bauchet, L., Rigau, V., Mathieu-Daude, H., et al., 2009. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol* 92, 87–98.

Bauchet, L., Mathieu-Daude, H., Fabbro-Peray, P., et al., 2010. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro Oncol* 12, 725–735.

Bondy, M.L., Scheurer, M.E., Malmer, B., et al., 2008. Brain tumor epidemiology: consensus from the brain tumor epidemiology consortium. *Cancer* 113, 1953–1968.

Cardis, E., Armstrong, B.K., Bowman, J.D., et al., 2011. Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five interphone countries. *Occup Environ Med* 68, 631–640.

CBTRUS, 2009. CBTRUS, 2009–2010. Statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in eighteen states in 2002–2006. Published by the Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. Available at website: <http://www.cbtrus.org>.

CBTRUS, 2011. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004–2007. Published by the Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. Available at website: <http://www.cbtrus.org>.

Daumas-Duport, C., Beuvon, F., Varlet, P., et al., 2000. Gliomas: WHO and Sainte-Anne Hospital classifications. *Ann Pathol* 20, 413–428.

Deltour, I., Johansen, C., Auvinen, A., et al., 2009. Time trends in brain tumor incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974–2003. *J Natl Cancer Inst* 101, 1721–1724.

ENCR, European Network of Cancer Registries, 1998. Recommendations for coding tumours of the brain and central nervous system. Available at: [http://www.enccr.com/fr/DevelopmentandRecommendationsonCancerRegistrationandStandards/Workinggroups:tumours of the brain and central nervous system crossed PDF link: English. Distributed in 1998](http://www.enccr.com/fr/DevelopmentandRecommendationsonCancerRegistrationandStandards/Workinggroups:tumours%20of%20the%20brainandcentralnervoussystemcrossedPDFlink:English.Distributedin1998).

InVS, Institut de veille sanitaire, 2011. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Système nerveux central. Available at: <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>.

Kyritsis, A.P., Bondy, M.L., Rao, J.S., et al., 2010. Inherited predisposition to glioma. *Neuro Oncol* 12, 104–113.

Kleihues, P., Cavenee, W.K., 2000. World Health Classification of tumors. Tumors of the nervous system. Pathology and genetics. IARC Scientific Publications, Lyon, France.

Loiseau, H., Huchet, A., Rue, M., et al., 2009. Epidemiology of primary brain tumor. *Rev Neurol (Paris)* 165, 650–670.

Lonjon, N., Bauchet, L., Duffau, H., et al., 2010. Intérêt d'une seconde chirurgie d'exérèse dans les glioblastomes. Étude rétrospective sur quatre ans aux centres hospitalo-universitaires de Montpellier et de Nice et revue de la littérature. *Neurochirurgie* 56, 36–42.

Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., et al., 2007. WHO classification of tumours of the central nervous system. IARC, Lyon, France.

McCarthy, B.J., Kruchko, C., 2005. Central Brain Tumor Registry of the United States. Consensus conference on cancer registration of brain and central nervous system tumors. *Neuro Oncol* 7, 196–201.

McCarthy, B.J., Surawicz, T., Bruner, J.M., et al., 2002. Consensus conference on brain tumor definition for registration. November 10, 2000. *Neuro Oncol* 4, 134–145.

Ménégoz, F., Martin, E., Danzon, A., et al., 2006. Incidence and mortality of central nervous system tumors in France: trends over the period 1978–2000 and influence of registration practices on results. *Rev Epidemiol Sante Publique* 54, 399–406.

Ohgaki, H., 2009. Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol* 472, 323–342.

Rigau, V., Zouaoui, S., Mathieu-Daude, H., et al., 2011. French brain tumor database: 5-year histological results on 25,756 cases. *Brain Pathol* 21, 633–644.

Wöhrer, A., Waldhor, T., Heinzl, H., et al., 2009. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. *J Neurooncol* 95, 401–411.



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Mémoire

Atteintes hypothalamiques dans la sclérose en plaques

Hypothalamic involvement in multiple sclerosis

A. Darlix^{a,*}, G. Mathey^a, M.-L. Monin^a, M. Sauvée^a, M. Braun^b,
 J.-L. Schaff^a, M. Debouverie^{a,c}

^a Service de neurologie, hôpital Central, CHU de Nancy, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, C.O. n° 34, 54035 Nancy cedex, France

^b Service de neuroradiologie, CHU de Nancy, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy cedex, France

^c EA 4360 Apemac, Nancy-université, université Paul-Verlaine Metz, université Paris-Descartes, 54000 Nancy, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 22 juin 2011

Reçu sous la forme révisée le
 24 septembre 2011

Accepté le 29 septembre 2011

Disponible sur Internet le
 1 décembre 2011

Mots clés :

Sclérose en plaques

Hypothalamus

Hypothermie

Syndrome de sécrétion inappropriée
 d'hormone antidiurétique

Troubles du sommeil

Keywords:

Multiple sclerosis

Hypothalamus

Hypothermia

Syndrom of inappropriate secre-
 tion of antidiuretic hormone

Sleep disorders

RÉSUMÉ

Les manifestations d'origine hypothalamique sont rares dans la sclérose en plaques (SEP). Nous rapportons deux cas d'hypothermie associée à une thrombopénie et à une cytolysse hépatique chez des patients avec une longue histoire de SEP. Plusieurs cas de dysrégulation thermique (hypothermie ou hyperthermie) chez des patients atteints de SEP ont déjà été rapportés dans la littérature. Ces manifestations pourraient être en lien avec une atteinte hypothalamique, notamment dans la région préoptique. Cependant, d'autres localisations anatomiques semblent également impliquées dans la thermorégulation et peuvent être atteintes dans la SEP. Par ailleurs, des cas d'hyponatrémie par syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été rapportés dans la littérature. Enfin, certains troubles du sommeil, et notamment l'hypersomnie ou la narcolepsie, pourraient être en lien avec des lésions hypothalamiques, via une diminution du taux d'hypocrétine-1, neuropeptide sécrété par certaines cellules hypothalamiques et impliqué dans le rythme veille-sommeil. Nous rapportons un cas de narcolepsie avec cataplexie précédant l'apparition des signes de SEP. Si les manifestations d'origine hypothalamique sont rares chez les patients atteints de SEP, plusieurs séries autopsiques ont pourtant mis en évidence une incidence élevée des lésions démyélinisantes dans la région hypothalamique. Parmi ces lésions, la proportion de lésions actives semble élevée. Cependant, peu d'entre elles présentent une expression clinicobiologique sous la forme d'un dysfonctionnement de la thermorégulation, de troubles du sommeil ou d'anomalies de la natrémie. Il semble donc peu probable qu'une atteinte inflammatoire hypothalamique, même bilatérale, puisse à elle seule expliquer la survenue de tels symptômes. Un nombre suffisant de lésions inflammatoires démyélinisantes, comme on peut le voir chez des patients avec une charge lésionnelle importante et un handicap déjà sévère, est sans doute nécessaire pour développer une symptomatologie aussi rare. Il est possible que la survenue d'une manifestation hypothalamique, et notamment d'un épisode d'hypothermie, soit un facteur de mauvais pronostic vis à vis de l'évolution de la maladie et du handicap.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : a.darlix@gmail.com (A. Darlix).

0035-3787/\$ – see front matter © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.neurol.2011.09.004

A B S T R A C T

Hypothalamic involvement is a rare condition in patients with multiple sclerosis (MS). We report two patients with a long history of MS who presented with severe acute hypothermia with associated thrombocytopenia and elevated transaminase levels. Several cases of hypothermia or hyperthermia in patients with MS have been reported in the literature. They could be linked with hypothalamic lesions, in particular in the pre-optic area. However, other anatomical locations seem to be involved in thermoregulation and can be affected by MS. Besides, some cases of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion have been reported in patients with MS. Finally, some sleep disorders, particularly hypersomnia or narcolepsy, could be related to hypothalamic lesions, through the fall in hypocretin-1 in the cerebrospinal fluid. Hypocretin-1 is a neuropeptide that is secreted by some hypothalamic cells. It plays a role in the sleep-awake rhythm. We report one patient with narcolepsy and cataplexy before the first symptoms of MS appeared. Hypothalamic signs are rare in MS. However, several series of autopsies have shown a high frequency of demyelinating lesions in the hypothalamic area. Among these lesions, the proportion of active lesions seems elevated. Yet only few of them have a clinical or biological translation such as thermoregulation dysfunction, sleep disorders or natremia abnormalities. Thus, it seems unlikely that inflammatory hypothalamic lesions alone, even when bilateral, could be the explanation of these signs. A sufficient number of inflammatory demyelinating lesions, which we can observe in patients with a long history of MS and an already severe disability, is probably necessary to develop such a rare symptomatology. Hypothalamic signs might be a factor of poor prognosis for the disease course and progression of the disability.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les manifestations d'origine hypothalamique sont rares chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Des dysfonctionnements de la thermorégulation (hypothermie ou hyperthermie) ont été rapportés dans la littérature, et sont probablement en lien avec une atteinte hypothalamique, même si d'autres structures anatomiques peuvent probablement également être mises en cause (Weiss et al., 2009). Par ailleurs, des cas d'hyponatémie par syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été rapportés chez des patients atteints de SEP (Liamis et Elisaf, 2000). Enfin, même si les troubles du sommeil dans la SEP sont probablement d'origine multifactorielle (spasticité, impossibilité à se mobiliser, pollakiurie nocturne, syndrome douloureux), il semblerait qu'une atteinte hypothalamique puisse être impliquée dans certains cas d'hypersomnie (Oka et al., 2004).

2. Dérèglements thermiques et sclérose en plaques

L'hypothermie est définie comme une baisse de la température corporelle en dessous de 35 °C. Elle peut être la conséquence de plusieurs pathologies neurologiques. C'est un symptôme rare chez les patients atteints de SEP, avec seulement 17 cas rapportés jusqu'à présent dans la littérature. Quelques travaux antérieurs suggèrent que ces hypothermies pourraient être en lien avec un dysfonctionnement hypothalamique, en particulier dans la région préoptique. Nous

rapportons le cas de deux patients atteints d'une forme progressive de SEP et ayant présenté un épisode aigu d'hypothermie.

2.1. Cas cliniques

2.1.1. Cas clinique 1

Un homme de 39 ans présentant, depuis 24 ans, une SEP devenue secondairement progressive et un handicap sévère (Expanded Disability Status Score [EDSS 6,5]) fut hospitalisé en mars 2010 dans un contexte d'hypothermie sévère associée à un syndrome confusionnel. Le traitement à l'admission incluait tamsulosine, baclofène et diaminopyridine. À l'admission, la température corporelle du patient était à 31 °C. La tension artérielle était à 110/70 mm de mercure et la fréquence cardiaque à 80/minute. Le patient était obnubilé et confus. L'examen clinique retrouvait une dysarthrie, des troubles de la déglutition, ainsi qu'une tétraparésie spastique prédominant aux membres inférieurs et à l'hémicorps gauche. Il n'y avait pas de signes cliniques d'infection. Le bilan sanguin retrouvait une thrombopénie ($75 \times 10^9/l$ à l'admission, $30 \times 10^9/l$ au minimum), une leucopénie ($0,7 \times 10^9/l$), une discrète élévation du TCA à 37 secondes (contrôle 32 secondes) et une élévation des transaminases (Asat 246 UI/l, Alat 332 UI/l). La protéine C-réactive était normale. Plusieurs hémocultures ainsi qu'un examen cyto bactériologique des urines étaient négatifs. Le bilan thyroïdien était normal et il n'était pas retrouvé d'insuffisance corticotrope. L'étude du liquide cébrospinal (LCS) était sans particularité. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) (1,5 tesla) encéphalique et médullaire mit en évidence une atrophie du corps calleux, de multiples lésions de la substance blanche en séquence T2 et Flair, et une

lésion juxtacorticale pariétale gauche rehaussée en anneau incomplet après injection de gadolinium. De façon intéressante, il existait des lésions en hypersignal Flair bilatérales de la région préoptique, non réhaussées après injection de gadolinium (Fig. 1). Cependant, les IRM de contrôle (dont une IRM 3 tesla réalisée un an après l'épisode), ne retrouvaient plus d'atteinte hypothalamique.

2.1.2. Cas clinique 2

Un homme de 49 ans qui présentait une SEP de forme primaire progressive évoluant depuis 32 ans, et un handicap sévère (EDSS 7,5) fut hospitalisé en décembre 2009 dans un contexte d'hypothermie sévère associée à une aggravation de ses symptômes neurologiques. Le traitement à l'admission comprenait baclofène, alfuzosine et clonazepam. À l'admission, la température corporelle était à 32,4 °C. La tension artérielle et la fréquence cardiaque étaient normales. On notait un ralentissement idéomoteur, ainsi qu'une dysarthrie et des troubles de la déglutition. L'examen retrouvait une tétraparésie sévère, un syndrome pyramidal et un syndrome cérébelleux. Il n'y avait pas de signes cliniques d'infection. Le bilan biologique retrouvait une thrombopénie ($79 \times 10^9/l$) ainsi qu'une cytolysse hépatique modérée (Asat 121 UI/l, Alat 169 UI/l). Le bilan ionique, inflammatoire et infectieux était normal. L'analyse du LCS était sans particularité. L'IRM encéphalique, réalisée un mois après l'installation de l'hypothermie, mettait en évidence de nombreuses lésions de la substance blanche en séquence T2 et Flair, mais pas d'atteinte hypothalamique ni de lésions rehaussées après injection de gadolinium.

2.2. Discussion

Jusqu'à présent, 17 cas d'hypothermie chez des patients atteints de SEP ont été décrits dans la littérature. Ces patients ont des caractéristiques cliniques et biologiques communes (Edwards et al., 1996 ; Geny et al., 1992 ; Ghawche et Destée,

1990 ; Lammens et al., 1989 ; Linker et al., 2006 ; Mouton et al., 1996 ; Sullivan et al., 1987 ; Weiss et al., 2009 ; White et al., 1996). L'âge moyen est de 51,7 ans (39-58 ans). Il s'agit de six hommes et 13 femmes. Tous les patients présentent une longue histoire de SEP (5-31 ans) et un handicap modéré à sévère (EDSS 6 à 9).

L'hypothermie est sévère (29,0 à 35,2 °C) et son évolution est aiguë (sept patients), récidivante (dix patients) ou chronique (deux patients). Lorsqu'elle est aiguë ou récidivante, l'hypothermie peut durer de 24 heures à plusieurs semaines. Chez un patient, elle a été précédée par un épisode infectieux (Linker et al., 2006). Tous les patients présentent, au moment de l'hypothermie, une aggravation de leurs symptômes neurologiques préexistants, associée à des signes non spécifiques comme un syndrome confusionnel et des troubles de la vigilance (17 sur 19). Trois patients ont présenté des complications respiratoires conduisant à une ventilation assistée (Weiss et al., 2009 ; White et al., 1996). Une hypotension artérielle a été notée chez deux patients, une bradycardie chez quatre patients et un patient a présenté un arrêt cardiorespiratoire (Linker et al., 2006 ; White et al., 1996). Le décès est survenu chez trois patients (Linker et al., 2006 ; Weiss et al., 2009). Une dysarthrie et des troubles de la déglutition ont été notés chez 11 et sept patients, respectivement. La plupart des patients a retrouvé son statut neurologique antérieur après la normalisation de la température. Trois patients, incluant notre second patient ont, cependant, vu leur handicap s'aggraver (White et al., 1996). Au décours de l'épisode, on notait une tendance à l'hypothermie (température corporelle 35-36 °C) chez quatre patients (White et al., 1996) et certains d'entre eux décrivaient une aggravation de leurs symptômes dès une minime élévation de leur température corporelle (phénomène d'Uhthoff).

Chez 12 patients, une thrombopénie a été notée au moment de l'hypothermie. À chaque fois, elle a régressé spontanément. Des cas de thrombopénies ont été rapportés dans d'autres cas d'hypothermies accidentelles, spontanées ou expérimentales

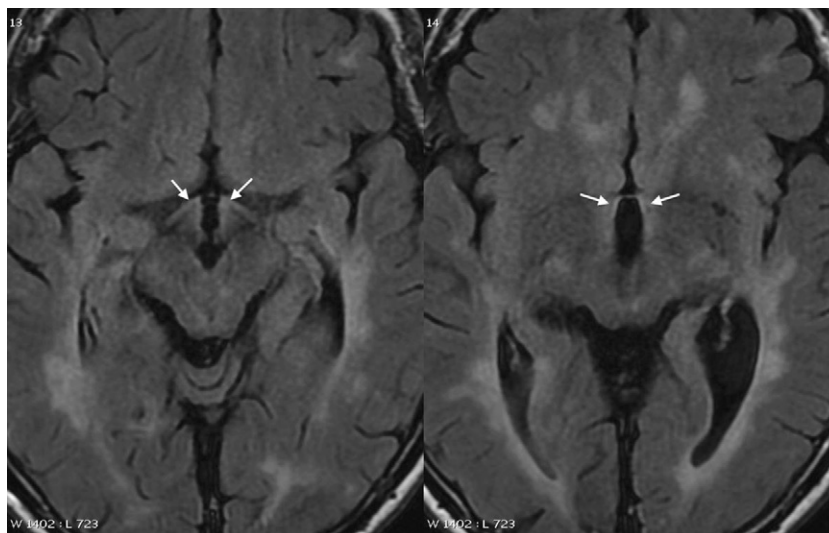


Fig. 1 – Imagerie par résonance magnétique en coupes axiales, montrant un hypersignal hypothalamique antérieur bilatéral en séquence Flair.

Axial Flair conventional magnetic resonance imaging sequences showing bilateral anterior hypothalamic hyperintense signal.

(animaux). La thrombopénie serait due à une séquestration des plaquettes dans la circulation portale, le foie, et la rate (Hessel et al., 1980). Un de nos patients a également présenté une leucopénie, qui pourrait être due aux mêmes mécanismes que ceux impliqués dans la thrombopénie, comme le suggèrent Villalobos et al. (1958). Des anomalies de la coagulation ont été retrouvées chez quatre patients (Mouton et al., 1996 ; White et al., 1996) ; l'un d'entre eux a présenté une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Rohrer et Natale (1992) ont montré une élévation du taux de prothrombine et du temps de céphaline activée dans des échantillons de plasmas mélangés à basses températures. La série de réactions enzymatiques de la cascade de coagulation pourrait donc être inhibée par l'hypothermie. Parmi les 19 patients ayant présenté une hypothermie, deux cas de syndrome de SIADH étaient retrouvés, ainsi que trois cas d'hyponatrémie (107 à 130 mmol/L) probablement en lien avec un dysfonctionnement hypothalamique. Une cytolysé hépatique modérée a été constatée chez nos deux patients mais chez un seul des patients décrits dans la littérature (Geny et al., 1992).

Aucun traitement, en dehors des mesures symptomatiques (réchauffement, prévention et traitement des complications de l'hypothermie) ne semble efficace (y compris la corticothérapie). Dans l'article de Geny et al. (1992), le patient avait reçu un traitement par thiamine, dans l'hypothèse d'une encéphalopathie de Wernicke. Cependant, ce diagnostic nous semble pour le moins incertain puisque l'article ne mentionne ni dosage plasmatique de thiamine ni IRM encéphalique. L'amélioration observée pourrait donc être tout aussi bien l'évolution spontanée de l'hypothermie.

L'évolution clinique immédiate semble bonne si les complications cardiovasculaires et infectieuses sont contrôlées. Cependant, les récurrences sont possibles, de même que la dégradation du statut neurologique, voire le décès, au cours de l'évolution de la maladie.

Peu de cas d'hyperthermie centrale chez des patients atteints de SEP ont été décrits jusqu'à présent dans la littérature. Martinez-Rodriguez et al. (2006) ont rapporté le cas d'un homme de 45 ans atteint d'une SEP de forme progressive depuis six ans avec un handicap sévère (EDSS 8,0) et ayant présenté plusieurs épisodes d'hyperthermie jusqu'à 40 °C, associés à des anomalies du rythme thermique. Il n'était pas retrouvé d'étiologie infectieuse, tumorale ou auto-immune. Lors du second épisode étaient mises en évidence en IRM des lésions hypothalamiques antérieures bilatérales en séquence Flair. Il est intéressant de constater que ce patient présentait le même type de profil que les patients ayant présenté une hypothermie, à savoir une maladie en forme progressive, une longue durée d'évolution et un handicap sévère. Il semble donc que les troubles de la température corporelle soient observés chez des patients présentant une forme sévère de maladie et des lésions diffuses du système nerveux central. Dans les cas d'hyperthermies, les causes infectieuses, tumorales ou systémiques doivent bien évidemment être écartées.

La thermorégulation est un mécanisme complexe et incomplètement compris à ce jour. Elle repose sur l'existence de récepteurs périphériques au sein du tissu cutané et du tractus digestif haut. Ces récepteurs envoient des signaux afférents via le cordon médullaire, le tronc cérébral et le

système thalamocortical jusqu'au cortex. Ce dernier permet une appréciation consciente de la température ambiante. De nombreux désordres neurologiques peuvent être à l'origine d'un dysfonctionnement de ce système, tels que la sarcoïdose, le lupus érythémateux systémique, l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, les accidents vasculaires cérébraux, les traumatismes crâniens, les tumeurs intracrâniennes (Branch et al., 1971 ; Gaymard et al., 1990 ; Mouton et al., 1996 ; Ratcliffe et al., 1983). La SEP est-elle cause d'hypothermie ou d'hyperthermie et par quel mécanisme ? Ces dysrégulations thermiques ont-elles la même valeur que les autres troubles sensorimoteurs, cognitifs ou sphinctériens ?

Il n'existe que peu de cas rapportés dans la littérature d'hypothermie ou d'hyperthermie survenant chez des patients atteints de SEP. Une association fortuite peut être discutée. Cependant, pour tous les cas décrits, il n'était pas retrouvé d'autre cause potentielle, notamment métabolique ou infectieuse, à l'hypothermie ou l'hyperthermie. Certaines pathologies endocriniennes, comme l'hypothyroïdie ou l'insuffisance corticotrope, sont pourvoyeuses d'hypothermie. Cependant, à chaque fois qu'il était réalisé (13 patients), le bilan endocrinien était sans particularité.

Les facteurs externes sont parmi les plus fréquentes causes d'hypothermie. Notre premier patient avait l'habitude de prendre des bains d'eau froide pluriquotidiens afin de lutter contre la spasticité. Cette explication n'est probablement pas suffisante pour expliquer une hypothermie aussi sévère. En revanche, il n'est pas impossible qu'un environnement froid soit un facteur favorisant d'hypothermie chez des patients présentant une pathologie neurologique préexistante, comme cela a été rapporté chez les sujets âgés par Fox et al. (1973).

Une septicémie a été rapportée chez un patient à la phase initiale de l'épisode, et a sans doute, contribué au moins en partie, à l'hypothermie (Linker et al., 2006). Par ailleurs, la plupart des patients a développé, au cours de l'hospitalisation, une infection pulmonaire ou urinaire, probablement en conséquence de la dégradation neurologique et de la grabatation. Il est possible que ces infections aient pu contribuer au maintien de l'hypothermie. Chez le patient décrit par Martinez-Rodriguez et al. (2006), aucune cause infectieuse expliquant les épisodes d'hyperthermie n'était retrouvée.

Par ailleurs, aucun des 19 patients n'a présenté, au moment de l'hypothermie, de frissons ou de réaction de vasoconstriction périphérique. Cela suggère que l'origine de l'hypothermie se situe au sein des centres de la thermorégulation. Des études de thermorégulation ont pu être conduites chez deux patients ; l'absence de vasoconstriction cutanée et de frissons en réaction à un environnement froid était en faveur d'une implication des centres de la thermorégulation, en particulier, de la région antérieure (ou préoptique) de l'hypothalamus (Sullivan et al., 1987).

De nombreuses structures anatomiques sont impliquées dans la thermorégulation, parmi lesquelles l'hypothalamus. Sa partie postérieure permet la conservation de la chaleur via les frissons et la vasoconstriction périphérique. La partie antérieure, quant à elle, permet la dissipation de la chaleur, en provoquant la vasodilatation périphérique et la transpiration. Une lésion de l'hypothalamus antérieur, ou région préoptique, peut donc entraîner une dysrégulation thermique et une hypothermie (White et al., 1996). De telles lésions ont été

associées à des hypothermies paroxystiques (Fox et al., 1970) ou chroniques (Ratcliffe et al., 1983). Fox et al. (1970) ont rapporté des épisodes récidivants d'hypothermie chez un jeune patient pour lequel l'autopsie a mis en évidence une lésion dégénérative sévère dans la partie antérieure de l'hypothalamus. Une atteinte de la région hypothalamique a pu être mise en évidence chez quatre patients parmi les 19 patients rapportés. Pour deux d'entre eux, l'existence d'une plaque en région hypothalamique était retrouvée à l'autopsie (Edwards et al., 1996 ; White et al., 1996). Weiss et al. (2009) ont mis en évidence à l'IRM une nouvelle lésion T2 dans la région préoptique chez leur patient. Enfin, chez notre premier patient, des lésions bilatérales de la région préoptique ont été retrouvées sur une IRM réalisée précocement.

Par ailleurs, l'existence, de façon concomitante à l'hypothermie, d'un autre signe d'atteinte hypothalamique chez deux patients suggère également une implication hypothalamique dans la genèse de l'hypothermie. En effet, un SIADH associé a pu être mis en évidence chez deux patients (Sullivan et al., 1987 ; Ghawche et Destée, 1990).

Cependant, parmi les 19 patients ayant présenté une hypothermie, l'IRM encéphalique, lorsqu'elle a été réalisée, n'a dans la plupart des cas pas permis de révéler de lésion hypothalamique. Pour un patient, aucune lésion hypothalamique n'était retrouvée en autopsie (Lammens et al., 1989).

D'autres structures anatomiques du système nerveux central sont impliquées dans la thermorégulation, et peuvent être atteintes dans la SEP. Chez un patient ayant présenté une hypothermie, l'IRM encéphalique a permis de révéler une lésion de SEP dans la partie interne du thalamus droit (Linker et al., 2006). Travis et al. (1995) suggèrent que les noyaux thalamiques médians pourraient jouer un rôle similaire à celui des régions antérieure et postérieure de l'hypothalamus. Des lésions démyélinisantes du corps calleux ont été mises en évidence à l'autopsie chez un patient et en IRM chez deux patients (Lammens et al., 1989). Cette atteinte du corps calleux est fréquente chez les patients atteints de SEP. Des cas d'hypothermie chronique accompagnant une agénésie du corps calleux ont été décrits (Shapiro et al., 1969). Le mécanisme lésionnel est différent de celui de la SEP puisqu'il ne s'agit ni d'une lésion démyélinisante ni d'une lésion acquise. Cependant, certains auteurs (Linker et al., 2006) suggèrent qu'une atrophie du corps calleux pourrait, via la déconnexion de la région préoptique de l'hypothalamus du faisceau médian du télencéphale, entraîner une atteinte de la thermorégulation. Néanmoins, si les plaques du corps calleux sont fréquemment retrouvées chez les patients atteints de SEP, peu d'entre eux, en revanche, présentent des épisodes d'hypothermie. Diverses atteintes du tronc cérébral peuvent être à l'origine d'une hypothermie : myélinolyse centroponctique, hématome diencephalique (Gaymard et al., 1990). Les voies de la thermorégulation, et notamment, les voies efférentes impliquent des structures du tronc cérébral (Johnson et al., 1990). Les stimuli périphériques et centraux de la thermorégulation sont intégrés au sein de la formation réticulée du tronc cérébral. L'atteinte du tronc cérébral, très fréquente dans la SEP, pourrait donc participer à la physiopathologie de l'hypothermie. Une atteinte du cordon médullaire pourrait également être responsable d'hypothermie, comme le suggèrent Attia et Engel (1983). Le mécanisme pourrait être

une inhibition de la vasoconstriction périphérique via une atteinte des voies sympathiques de la moelle. Un grand nombre de patients atteints de SEP présentent des plaques médullaires et peu d'entre eux présentent une hypothermie. Il semble donc peu probable que les lésions médullaires soient, à elles seules, à l'origine d'une hypothermie.

Il semblerait que la thermorégulation repose, chez l'homme, sur l'interaction de multiples centres nerveux et thermostats disséminés à de nombreux niveaux dans l'organisme. C'est sans doute pourquoi il est difficile d'individualiser un site bien défini dont l'atteinte permettrait d'expliquer une atteinte de la thermorégulation. Il est probable qu'un nombre suffisant de lésions inflammatoires démyélinisantes, comme on peut le voir chez des patients avec un handicap déjà sévère, soit nécessaire pour développer une symptomatologie aussi rare que l'hypothermie ou l'hyperthermie. Cela pourrait expliquer pourquoi ces épisodes d'hypothermie ou d'hyperthermie n'ont jamais été décrits, jusqu'à présent, chez des patients à la phase précoce de la maladie.

Lammens et al. (1989) suggèrent l'implication possible de facteurs diffusibles comme les cytokines, dont le rôle dans la thermorégulation est en partie connu. Ces cytokines sont sécrétées par les lymphocytes T, qui sont largement impliquées dans la physiopathologie de la SEP. Elles pourraient être responsables d'un mécanisme non démyélinisant (et donc non visible en IRM ou en anatomopathologie) conduisant à l'hypothermie. Cependant, ces cytokines, qui seraient impliquées à la fois dans la survenue de l'hypothermie et dans la SEP ne sont, à ce jour, pas connues.

3. Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) et sclérose en plaques

L'hyponatrémie est définie comme une natrémie inférieure à 135 mEq/L. Le syndrome de SIADH est parmi les causes les plus fréquentes d'hyponatrémie. Il est lié à une sécrétion excessive et inappropriée d'hormone antidiurétique ou arginine vasopressine (AVP), en l'absence de stimulus volumique. Ce diagnostic est retenu devant l'association d'une hyponatrémie hypotonique (natrémie < 135 mEq/L, osmolalité plasmatique < 270 mOsm/L), d'une augmentation de l'osmolalité urinaire par rapport à l'osmolalité plasmatique, d'une élévation de l'excrétion urinaire sodée, en absence d'hypovolémie ou d'atteinte rénale, surrénale ou thyroïdienne. Les causes de SIADH non idiopathique sont multiples et comprennent des étiologies paranéoplasiques (production ectopique d'AVP), pulmonaires (pneumonie, tuberculose, asthme), médicamenteuses (certaines chimiothérapies anticancéreuses, certains antidépresseurs), toxiques et neurologiques (Esposito et al., 2011). De nombreuses pathologies neurologiques semblent pourvoyeuses de SIADH, parmi lesquelles les encéphalites, les méningites, les abcès cérébraux, les tumeurs cérébrales, les chirurgies hypophysaires, les hémorragies sous-arachnoïdiennes, les hématomes sous-duraux, les syndromes de Guillain-Barré, les neuropathies dysautonomiques.

Sept cas de SIADH chez des patients atteints de SEP ont été rapportés jusqu'à présent dans la littérature (Apple et al., 1978 ; Ghawche et Destée, 1990 ; Ishikawa et al., 1989 ; Liamis et Elisaf,

2000 ; Nakasaka et al., 2005 ; Sakai et al., 1992 ; Sullivan et al., 1987). Il s'agissait de cinq femmes et deux hommes. Parmi eux, et contrairement aux cas rapportés de dysrégulation thermique chez des patients atteints de SEP, seuls trois patients présentaient une longue histoire de SEP progressive (Ghawche et Destée, 1990 ; Liamis et Elisaf, 2000 ; Sullivan et al., 1987). Deux autres patients présentaient une forme progressive de SEP diagnostiquée quelques années auparavant (Ishikawa et al., 1989 ; Sakai et al., 1992). Chez un patient (Apple et al., 1978), il s'agissait d'une SEP de forme récurrente-rémittente évoluant depuis dix ans. L'épisode d'hyponatrémie était unique (Apple et al., 1978 ; Liamis et Elisaf, 2000 ; Nakasaka et al., 2005 ; Sullivan et al., 1987) ou multiple (Ghawche et Destée, 1990 ; Ishikawa et al., 1989 ; Sakai et al., 1992). Il s'accompagnait de troubles de la vigilance chez quatre patients et de l'aggravation ou de l'apparition d'une symptomatologie neurologique chez six patients. L'hyponatrémie était retrouvée de 106 à 121 mmol/L. Les critères de diagnostic du SIADH étaient remplis chez tous les patients. Un bilan rénal et surrénalien était réalisé chez tous les patients, normal. Lorsqu'il était réalisé (quatre patients), le bilan thyroïdien ne retrouvait pas d'arguments en faveur d'une atteinte thyroïdienne.

Une origine hypothalamique au SIADH semble probable chez ces patients. En effet, aucune autre étiologie n'a pu être retrouvée. Par ailleurs, l'existence simultanée à l'hyponatrémie d'autres signes d'atteinte hypothalamique chez trois patients est un autre argument fort en faveur de l'origine hypothalamique. Ainsi, deux patients ont présenté, en même temps que l'hyponatrémie, une hypothermie (Ghawche et Destée, 1990 ; Sullivan et al., 1987). La patiente décrite par Apple et al. (1978) présentait une galactorrhée associée à une discrète élévation de la prolactinémie (27 ng/mL), ce qui est également en faveur d'une origine hypothalamique. Enfin, une atteinte hypothalamique (noyau supranucléaire) a pu être mise en évidence en autopsie chez une patiente, sous la forme d'une atteinte dégénérative avec perte neuronale, associée à une infiltration lymphocytaire marquée au pourtour (Sakai et al., 1992).

Néanmoins, une IRM réalisée chez deux patients n'a pas réussi à mettre en évidence de lésions dans la région hypothalamo-hypophysaire (Ghawche et Destée, 1990 ; Ishikawa et al., 1989). Il convient cependant de noter, d'une part, qu'un nombre peu important de patients a pu bénéficier d'une IRM (deux patients sur les sept) et, d'autre part, que ces IRM ont été réalisées entre 1986 et 1989, dates auxquelles la résolution de l'IRM était bien moindre par rapport aux IRM actuelles.

L'évolution de l'hyponatrémie a été, à chaque fois, favorable, avec une amélioration neurologique et une normalisation de la natrémie sous un traitement associant une restriction hydrique (six patients), un apport sodé intraveineux ou per os (six patients), une corticothérapie (quatre patients). Un patient a reçu de la déméclocycline (Apple et al., 1978) et un patient un traitement par furosémide (Sullivan et al., 1987).

4. Troubles du sommeil et sclérose en plaques

Les troubles du sommeil sont très fréquents chez les patients atteints de SEP. Ils sont rapportés chez environ 50 % des patients (Bamer et al., 2008,2010 ; Merlino et al., 2009 ;

Tachibana et al., 1994) et participent à la fatigue. Dans une étude récente, il semble que la qualité du sommeil soit un facteur prédictif indépendant de la qualité de vie (Merlino et al., 2009).

Les troubles du sommeil dans la SEP sont souvent d'origine multifactorielle. Ils sont favorisés par la spasticité, les crampes, les douleurs, l'impossibilité à se mobiliser, la pollakiurie nocturne (Brass et al., 2010 ; Stanton et al., 2006).

4.1. Hypersomnie et narcolepsie

La narcolepsie est un trouble chronique du sommeil caractérisé par une somnolence diurne excessive associée à des attaques de sommeil et parfois à des paralysies du sommeil ou des hallucinations hypnagogiques. Elle peut être associée à des épisodes de cataplexie. Outre la symptomatologie clinique, le diagnostic repose sur l'examen polysomnographique et les tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) qui mettent en évidence une latence moyenne d'endormissement inférieure à huit minutes et au moins deux épisodes d'endormissement en sommeil paradoxal (mouvement oculaires rapides à l'endormissement).

La narcolepsie peut être idiopathique ou symptomatique. Les causes les plus fréquentes de narcolepsie symptomatique sont les tumeurs cérébrales, les traumatismes crâniens et les causes constitutionnelles.

Dans une série prospective de 70 patients atteints de SEP, Poirier et al. (1987) retrouvaient des signes évocateurs de narcolepsie chez plusieurs patients (attaques de sommeil, cataplexie, paralysies du sommeil). Cependant, aucun de ces patients ne remplissait les critères polysomnographiques de narcolepsie. Dans une méta-analyse récente, dix cas parmi 116 cas de narcolepsies symptomatiques étaient associés à une SEP (Nishino et Kanbayashi, 2005). Vetrugno et al. (2009) ont récemment rapporté deux cas de narcolepsie chez des patients atteints de SEP. Nous rapportons le cas d'une patiente chez laquelle une narcolepsie avec cataplexie est associée à la SEP.

4.1.1. Cas clinique 3

Une patiente de 20 ans, sans antécédents notables, présente en 2004 une somnolence diurne associée à des accès de sommeil irrésistibles survenant de façon quotidienne. Le score de somnolence d'Epworth était alors élevé à 18/24. Il existait des épisodes de cataplexie partielle mais aussi totale, avec état de rêve et perte d'urines. Les épisodes cataplectiques étaient volontiers déclenchés par le rire, l'émotion, la surprise. Au cours de l'évolution, la patiente rapporta des hallucinations hypnagogiques et des paralysies du sommeil. Les tests de maintien d'éveil étaient pathologiques, révélant une importante somnolence diurne. Le typage HLA était positif pour l'allèle DR15 et DQB1*0602. Le diagnostic de narcolepsie avec cataplexie fut donc posé et la patiente fut traitée par méthylphénidate et paroxétine. L'évolution de la narcolepsie se fit vers la pharmacorésistance et la patiente bénéficia successivement de traitements par modafinil, oxybate de sodium et mazindol. En août 2008, elle présenta de façon brutale des troubles sensitifs hémicorporels gauches. Une IRM encéphalique fut réalisée et mit en évidence de multiples lésions de la substance blanche sus- et sous-tentoriale, remplissant les critères de Barkhoff. L'analyse du LCS retrouva

l'existence de bandes oligoclonales. Une IRM encéphalique de contrôle retrouva des critères de dissémination temporelle, permettant de poser le diagnostic de SEP récurrente-rémittente. Un traitement par acétate de glatiramère fut instauré. Le handicap lié à la SEP resta par la suite mineur (EDSS 1,5). Chez cette patiente, il est intéressant de noter que le diagnostic de narcolepsie-cataplexie a précédé de plusieurs années les premières manifestations de SEP. Par ailleurs, l'évolution sévère de la narcolepsie contraste avec l'évolution peu sévère de la SEP (EDSS 1,5 à sept ans d'évolution).

4.1.2. Discussion

Kanbayashi et al. (2009) ont rapporté le cas de quatre patients atteints de SEP présentant une somnolence diurne excessive. Parmi ces patients, deux répondaient aux critères de narcolepsie selon la classification internationale des troubles du sommeil et un patient aux critères d'hypersomnie. Des lésions hypothalamiques bilatérales et symétriques ont été retrouvées chez chacun des quatre patients. Par ailleurs, deux patients présentaient une diminution marquée (≤ 110 pg/mL) du taux d'hypocrétine-1 dans le LCS. Chez deux patients, cette diminution était modérée (≤ 200 pg/mL).

L'hypocrétine-1, ou orexine-A, est un neuropeptide sécrété par certaines cellules de l'hypothalamus latéral, impliqué dans le rythme veille-sommeil. La diminution de sa concentration dans le LCS est associée à la narcolepsie idiopathique (Bourgoin et al., 2008 ; Nishino et al., 2010). Cette diminution est plus fréquente et plus marquée dans les cas de narcolepsie avec cataplexie (Kanbayashi et al., 2002). D'autres pathologies neurologiques peuvent être associées à une diminution du taux d'hypocrétine-1 dans le LCS, notamment, le syndrome de Guillain-Barré (Nishino et al., 2003).

Kato et al. (2003) ont rapporté un cas d'hypersomnie isolée chez une patiente de 45 ans présentant un SEP de forme récurrente-rémittente depuis quatre ans. L'IRM encéphalique mettait en évidence des lésions hypothalamiques bilatérales en séquences T2 et Flair, les lésions hypothalamiques droites étant déjà visibles sur une IRM réalisée deux mois avant l'apparition de l'hypersomnie. Ces lésions n'étaient pas rehaussées après injection de gadolinium. Le taux d'hypocrétine-1 dans le LCS était inférieur à 40 pg/mL. La patiente était traitée par méthylprednisolone 1 g pendant trois jours, conduisant à une disparition complète de l'hypersomnie en quelques jours, ainsi qu'à la normalisation du taux d'hypocrétine-1 dans le LCS (167 pg/mL).

Oka et al. (2004) ont pu mettre en évidence un taux diminué d'hypocrétine-1 dans le LCS chez une patiente atteinte depuis un an d'une SEP de forme rémittente et présentant une hypersomnie récente sans cataplexie ou autres manifestations narcoleptiques associées. L'examen polysomnographique retrouvait cinq épisodes de mouvements oculaires rapides à l'endormissement et les TILE une latence d'endormissement moyenne de 2,8 minutes. Le taux d'hypocrétine-1 dans le LCS était indétectable (< 40 pg/mL, normale 200-350 pg/mL). L'IRM mettait en évidence des lésions hypothalamiques bilatérales en séquence Flair. La patiente était traitée par corticothérapie intraveineuse (methylprednisolone 1 g/j pendant trois jours), puis per os, conduisant à une régression complète de la symptomatologie. Lors du contrôle à quatre mois, la polysomnographie retrouvait une disparition des

épisodes de mouvements oculaires rapides à l'endormissement et une normalisation de la latence d'endormissement moyenne (14,8 minutes). Le taux d'hypocrétine-1 dans le LCS était normal. Il semblerait donc qu'une hypersomnie d'installation récente puisse être réversible parallèlement à la normalisation du taux d'hypocrétine-1 dans le LCS.

Cependant, plusieurs études ont montré un taux normal d'hypocrétine-1 dans le LCS dans la majorité de cas de SEP (Ripley et al., 2001). Constantinescu et al. (2011) ont montré une tendance à la diminution du taux d'hypocrétine-1 chez des patients atteints de SEP par rapport à des patients atteints de pathologies neurologiques non inflammatoires (hypertension intracrânienne idiopathique, pathologie cérébrovasculaire, céphalée primaire, neuropathie axonale), mais cette diminution n'atteint pas la significativité.

Par ailleurs, dans cette même étude, il n'était pas retrouvé de corrélation entre les scores à l'échelle de somnolence d'Epworth et le taux d'hypocrétine-1 dans le LCS chez les patients atteints de SEP ($n = 24$) ou d'autres pathologies neurologiques inflammatoires (neurosarcoïdose, syndrome cliniquement isolé, encéphalite ou méningite, polyradiculopathie inflammatoire) ou non inflammatoires (hypertension intracrânienne idiopathique, pathologie cérébrovasculaire, céphalée primaire, neuropathie axonale). En revanche, Papuc et al. (2010) ont récemment mis en évidence une corrélation positive statistiquement significative entre le taux d'hypocrétine-1 dans le LCS et le score à l'échelle de somnolence d'Epworth chez des patients atteints de SEP.

4.2. Troubles du rythme circadien

Les données concernant les troubles du rythme circadien dans la SEP sont contradictoires. Dans une série de 16 patients atteints de SEP, Taphoorn et al. (1993) ne mettaient en évidence aucun trouble du rythme circadien chez 16 patients atteints de SEP et souffrant de fatigue. Cependant, Attarian et al. (2004) ont retrouvé deux cas de retard de phase chez des patients atteints de SEP souffrant de fatigue ($n = 15$) et un seul cas chez 15 patients atteints de SEP mais sans fatigue. Il n'était retrouvé aucun cas de trouble du rythme circadien chez les sujets témoins sains.

Les anomalies du rythme circadien pourraient être en lien avec une atteinte du noyau suprachiasmatic de l'hypothalamus, comme le suggèrent des études sur l'animal (Sack et al., 2007 ; Scammell et al., 2000).

5. Atteinte hypothalamique et sclérose en plaques

5.1. Incidence

Les manifestations d'origine hypothalamique sont rares chez les patients atteints de SEP. Pourtant, plusieurs séries autopsiques ont mis en évidence une incidence élevée des lésions hypothalamiques parmi ces patients.

Dans une série autopsique de 17 patients avec une SEP, Huitinga et al. (2001) ont mis en évidence des lésions démyélinisantes au sein et au pourtour de l'hypothalamus (fornix, commissure antérieure, capsule interne) chez

16 patients. Parmi ces lésions, l'incidence des lésions actives était élevée (60 %). En 2004, la même équipe (Huitinga et al., 2004) réalisait une étude autopsique sur 16 patients présentant une SEP. Des lésions hypothalamiques étaient retrouvées chez 15 d'entre eux, avec plus de 50 % de lésions actives, c'est-à-dire contenant des macrophages activés. Qiu et al. (2011) ont exploré, en IRM 1,5 tesla, 105 patients atteints de SEP et mis en évidence des lésions hypothalamiques chez 13,3 % d'entre eux.

Cependant, si l'incidence des lésions hypothalamiques, notamment chez les patients avec une longue histoire de SEP, semble élevée, peu d'entre elles, en revanche, présentent une expression clinique sous la forme d'un dysfonctionnement de la thermorégulation, de troubles du sommeil ou d'anomalies de la natrémie. Il est possible que des lésions hypothalamiques bilatérales soient nécessaires pour développer une symptomatologie hypothalamique, et notamment, un hypothermie (Mouton et al., 1996). Cependant, il semble peu probable qu'une atteinte inflammatoire hypothalamique puisse à elle seule expliquer la survenue de tels symptômes chez des patients atteints de SEP.

Les manifestations d'origine hypothalamique, et en particulier l'hypothermie, semblent survenir préférentiellement chez des patients avec une longue histoire de SEP et un handicap modéré à sévère. Même si les symptômes sont fréquemment d'apparition aiguë, il n'a été fait la preuve chez aucun des 19 patients ayant présenté une hypothermie d'une lésion récente (pas de lésion rehaussée après injection de gadolinium). Par ailleurs, chez ces patients qui sont dans la forme progressive de la maladie, les poussées sont en général rares, voire absentes. Nous notons seulement chez un de nos patients l'existence de multiples lésions rehaussées à l'IRM initiale, contemporaine de l'épisode aigu. Peut-être chez ce patient en phase progressive de la maladie, existait-il une résurgence inflammatoire aiguë focale, l'hypothermie étant peut-être un symptôme de cette inflammation. Néanmoins, là-encore, l'absence de rehaussement des plaques hypothalamiques (bien que toutes les plaques actives ne prennent pas forcément le contraste à simple dose de gadolinium sur une IRM à 1,5 tesla) et l'existence de ce seul symptôme comme nouveau (les autres correspondaient à une exacerbation d'anciens symptômes connus) ne plaident pas pour cette hypothèse. Peut-être, cette inflammation a-t-elle été le facteur déclenchant d'une hypothermie plus ou moins latente du fait de la charge lésionnelle déjà accumulée après 24 ans de maladie.

Enfin, les manifestations hypothalamiques (notamment l'hypothermie, l'hypersomnie ou l'hyponatrémie) ont par ailleurs tendance, après l'épisode aigu, à se chroniciser, soit au long cours, soit sous une forme récidivante. Ce type d'évolution est classiquement décrit dans les formes progressives de la maladie et en est caractéristique (pas de récupération du handicap acquis).

Il semble qu'un nombre suffisant de lésions inflammatoires démyélinisantes, comme on peut le voir chez des patients avec une charge lésionnelle importante et un handicap déjà sévère, soit nécessaire pour développer une symptomatologie aussi rare que l'hypothermie ou l'hyperthermie. Cela pourrait expliquer pourquoi ces épisodes d'hypothermie ou d'hyperthermie n'ont jamais été décrits, jusqu'à présent, chez des patients à la phase précoce de la maladie.

5.2. Valeur pronostique

Dans le travail de Qiu et al. (2011), les patients avec une maladie active (définis comme ayant eu au moins deux poussées au cours de la dernière année, avec au moins une lésion rehaussée avec le gadolinium ou une augmentation de la charge lésionnelle en séquence T2 par rapport à une IRM précédente, $n = 55$) avaient tendance à avoir plus de lésions hypothalamiques que les patients ayant une maladie stable (définis comme n'ayant eu de poussée depuis au moins deux ans, $n = 50$). Cependant, ce résultat n'était pas statistiquement significatif. Par ailleurs, il semblerait qu'un nombre plus important de lésions hypothalamiques soit associé à une évolution plus défavorable de la maladie et, notamment, à une survie plus courte (Huitinga et al., 2004). Ainsi, et contrairement à ce que suggèrent Ghawche et Destée (1990), il est possible que la survenue d'une manifestation hypothalamique et notamment d'un épisode d'hypothermie, soit un facteur de mauvais pronostic vis à vis de l'évolution de la maladie et du handicap. En effet, parmi les patients ayant présenté une hypothermie, certains ont vu leur handicap s'aggraver non seulement au moment de l'hypothermie mais également au cours des semaines ou des mois suivants (Lammens et al., 1989 ; White et al., 1996). Quelques-uns sont décédés dans les mois suivants (Lammens et al., 1989 ; Weiss et al., 2009). Cependant, les causes de ces décès ne sont pas connues avec précision.

6. Conclusion

La fréquence des lésions hypothalamiques dans la SEP semble, d'après plusieurs séries autopsiques, notable. Cependant, les manifestations d'origine hypothalamique, telle que l'hypothermie, l'hyponatrémie par SIADH et la narcolepsie, sont rares chez les patients atteints de SEP. Leur physiopathologie demeure incertaine. Il est peu probable que des lésions hypothalamiques isolées, même bilatérales, puissent expliquer à elles seules leur survenue. Dans tous les cas, il est possible qu'un facteur déclenchant soit retrouvé, comme une infection, un environnement froid pour l'hypothermie, peut-être même une nouvelle poussée inflammatoire. La survenue de manifestations d'origine hypothalamique, et en particulier d'une hypothermie, semble être un facteur de mauvais pronostic vis-à-vis de l'évolution de la maladie et du handicap.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.


RÉFÉRENCES

- Apple D, Kreines K, Biehl JP. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in multiple sclerosis. Arch Intern Med 1978;138(11):1713-4.

- Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61(4):525-8.
- Attia M, Engel P. Thermoregulatory set point in patients with spinal cord injuries (spinal man). *Paraplegia* 1983;21(4):233-48.
- Bamer AM, Johnson KL, Amtmann DA, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1127-30.
- Bamer AM, Johnson KL, Amtmann DA, Kraft GH. Beyond fatigue: assessing variables associated with sleep problems and use of sleep medications in multiple sclerosis. *Clin Epidemiol* 2010(2):99-106.
- Bourgin P, Zeitler JM, Mignot E. CSF hypocretin-1 assessment in sleep and neurological disorders. *Lancet Neurol* 2008;7:649-62.
- Branch EF, Burger PC, Brewer DL. Hypothermia in a case of hypothalamic infarction and sarcoidosis. *Arch Neurol* 1971;25(3):245-55.
- Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev* 2010;14:121-9.
- Constantinescu CS, Niepel G, Patterson M, Judd A, Braitch M, Fahey AJ, et al. Orexin-A (hypocretin-1) levels are not reduced while cocaine/amphetamine regulated transcript levels are increased in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis: no correlation with fatigue and sleepiness. *J Neurol Sci* 2011;307(1-2):127-31.
- Edwards S, Lennox G, Robson K, Whiteley A. Hypothermia due to hypothalamic involvement in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(4):419-20.
- Esposito P, Piotti G, Bianzina S, Malul Y, Dal Canton A. The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. *Nephron Clin Pract* 2011;119(1):62-73.
- Fox RH, Davies TW, Marsh FP, Ulrich H. Hypothermia in a young man with an anterior hypothalamic lesion. *Lancet* 1970;2(7665):185-8.
- Fox RH, Woodward PM, Exton-Smith AN, Green MF, Donnison DV, Wicks MH. Body temperature in the elderly: a national study of physiological, social, and environmental conditions. *Br Med J* 1973;1:200-6.
- Gaymard G, Cambon H, Dormont D, Richard A, Derouesne C. Hypothermia in a mesodiencephalic haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(11):1014-5.
- Geny C, Pradat PF, Yulis J, Walter S, Cesaro D, Degos JD. Hypothermia. Wernicke encephalopathy and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1992;86(6):632-4.
- Ghawche F, Destée A. Hypothermie et sclérose en plaque. Un cas avec trois épisodes d'hypothermie transitoire. *Rev Neurol (Paris)* 1990;146(12):767-9.
- Hessel 2nd EA, Schmer G, Dillard DH. Platelet kinetics during deep hypothermia. *J Surg Res* 1980;28(1):23-34.
- Huitinga I, De Groot CJ, Van der Valk P, Kamphorst W, Tilders FJ, Swaab DF. Hypothalamic lesions in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60(12):1208-18.
- Huitinga I, Erkut ZA, van Beurden D, Swaab DF. Impaired hypothalamus-pituitary-adrenal axis and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions. *Ann Neurol* 2004;55(1):37-45.
- Ishikawa E, Ohgo S, Nakatsuru K, Yamamura Y, Nagamine M, Kuribayashi T, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in a patient with multiple sclerosis. *Jpn J Med* 1989;28(1):75-9.
- Johnson RH, Delahunt JW, Robinson BJ. Do thermoregulatory reflexes pass through the hypothalamus? Studies of chronic hypothermia due to hypothalamic lesion. *Aust N Z J Med* 1990;20(2):154-9.
- Kanbayashi T, Inoue Y, Chiba S, Aizawa R, Saito Y, Tsukamoto H, et al. CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Sleep Res* 2002;11(1):91-9.
- Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, Yaguchi H, Yabe I, Nishizawa M, et al. Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;12:1563-6.
- Kato T, Kanyabashi T, Yamamoto K, Nakano T, Shimizu T, Hashimoto T, et al. Hypersomnia and low CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentration in a patient with multiple sclerosis showing bilateral hypothalamic lesions. *Intern Med* 2003;42(8):743-5.
- Lammens M, Lissou F, Carton H. Hypothermia in three patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 1989;91(2):117-21.
- Liamis G, Elisaf M. Syndrome of inappropriate antidiuresis associated with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2000;172(1):38-40.
- Linker RA, Mohr A, Cepek L, Gold R, Prange H. Core hypothermia in multiple sclerosis: case report with magnetic resonance imaging localization of a thalamic lesion. *Mult Scler* 2006;12(1):112-5.
- Martinez-Rodriguez JE, Munteis E, Roquer J. Periodic hyperthermia and abnormal circadian temperature rhythm in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:515-7.
- Merlino G, Fratticci L, Lenchig C, Valente M, Cargnelutti D, Picello M, et al. Prevalence of "poor sleep" among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Med* 2009;10:26-34.
- Mouton P, Woimant F, Ille O, Prévot E, Mikol J, Haguenu M. Hypothermie et système nerveux. Revue de la littérature à partir de quatre observations. *Ann Med Interne (Paris)* 1996;147(2):107-14.
- Nakasaka Y, Atsumi M, Saigoh K, Yamada A, Hirose N, Ishikawa K. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with relapsing multiple sclerosis. *No To Shinkei* 2005;57(1):51-5.
- Nishino S, Okuro M, Kotorii N, Anegawa E, Ishimaru Y, Matsumura M. Hypocretin/orexin and narcolepsy: new basic and clinical insights. *Acta Physiol* 2010;198:209-22.
- Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 2005;9:269-310.
- Nishino S, Kanbayashi T, Fujiki N, Uchino M, Ripley B, Watanabe M, et al. CSF hypocretin levels in Guillain-Barré syndrome and other inflammatory neuropathies. *Neurology* 2003;61(6):823-5.
- Oka Y, Kanbayashi T, Mezaki T, Iseki K, Matsubayashi J, Murakami G, et al. Low CSF hypocretin-1/orexin-A associated with hypersomnia secondary to hypothalamic lesion in a case of multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:885-6.
- Papuc E, Stelmasiak Z, Grieb P, Pawel G, Rejdak K. CSF hypocretin-1 concentrations correlate with the level of fatigue in multiple sclerosis patients. *Neurosci Lett* 2010;474(1):9-12.
- Poirier G, Montplaisir J, Dumont M, Duquette P, Décaré F, Pleines J, et al. Clinical and sleep laboratory study of narcoleptic symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 1987;37(4):693-5.
- Qiu W, Raven S, Wu JS, Bundell C, Hollingworth P, Carroll WM, et al. Hypothalamic lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(7):819-22.
- Ratcliffe PJ, Bell JI, Collins KJ, Frackowiak RS, Rudge P. Late onset post-traumatic hypothalamic hypothermia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:72-4.

- Ripley B, Overeem S, Fujiki N, Nevsimalova S, Uchino M, Yesavage J, et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001;57(12):2253-8.
- Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992;20(10):1402-5.
- Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright Jr KP, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *An American academy of sleep medicine review. Sleep* 2007;30(11):1460-83.
- Sakai N, Miyajima H, Shimizu T, Arai K. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with multiple sclerosis. *Intern Med* 1992;31(4):463-6.
- Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci* 2000;20(22):8620-8.
- Shapiro WR, Williams GH, Plum F. Spontaneous recurrent hypothermia accompanying agenesis of the corpus callosum. *Brain* 1969;92(2):423-36.
- Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:481-6.
- Sullivan F, Hutchinson M, Bahandeka S, Moore RE. Chronic hypothermia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(6):813-5.
- Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1994;34:320-3.
- Taphoorn MJ, van Someren E, Snoek FJ, Strijers RL, Swaab DF, Visscher F, et al. Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *J Neurol* 1993;240(7):446-8.
- Travis KA, Bockholt HJ, Zardetto-Smith AM, Johnson AK. In vitro thermosensitivity of the midline thalamus. *Brain Res* 1995;686(1):17-22.
- Vetrugno R, Stecchi S, Plazzi G, Lodi R, D'Angelo R, Alessandria M, et al. Narcolepsy-like syndrome in multiple sclerosis. *Sleep Med* 2009;10(3):389-91.
- Villalobos TJ, Adelson E, Riley Jr PA, Crosby WH. A cause of the thrombocytopenia and leukopenia that occur in dogs during deep hypothermia. *J Clin Invest* 1958;37(1):1-7.
- Weiss N, Hasboun D, Demeret S, Fontaine B, Bolgert F, Lyon-Caen O, et al. Paroxysmal hypothermia as a clinical feature of multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72(2):193-5.
- White KD, Scoones DJ, Newman PK. Hypothermia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(4):369-75.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



International meeting of the French society of neurology 2011

Supportive care in neurooncology

Traitements symptomatiques en neurooncologie

L. Taillandier^{a,*}, M. Blonski^a, A. Darlix^a, K. Hoang Xuan^b, S. Taillibert^b, S. Cartalat Carel^c,
 I. Piollet^d, E. Le Rhun^{e,f,g}

^a Unité de neurooncologie, service de neurologie, hôpital central, centre hospitalier universitaire, 29, avenue de Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy cedex, France

^b Service de neurologie Mazarin, université Pierre-et-Marie-Curie Paris VI, groupe hospitalier Pitie-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

^c Service de neurologie B, hôpital neurologique, Lyon, France

^d Institut Sainte-Catherine, 1750, chemin Lavarin, 84000 Avignon, France

^e Centre Oscar Lambret, département d'oncologie médicale, 59037 Lille cedex, France

^f Centre hospitalier, service de neurologie, Valenciennes, France

^g Département de neurologie A et de neurochirurgie B, CHRU de Lille, hôpital Roger-Salengro, Lille, France

INFO ARTICLE

Article history:

Received 12 August 2011

Accepted 12 August 2011

Published on line 7 September 2011

Keywords :

Supportive care

Brain tumors

Quality of life

Mots clés :

Soins de support

Tumeurs cérébrales

Qualité de vie

ABSTRACT

The quality of life of patients treated for brain tumor is, in all cases, deeply altered by the tumor and the treatments. Optimizing the symptomatic management is a key objective for all care givers. We present in this paper a very pragmatic focus concerning the management of intracranial hypertension (and/or neurological deficits), venous thromboembolism, confusion, epilepsy and symptoms more directly associated with the end of life.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

R É S U M É

La qualité de vie des patients traités pour tumeur cérébrale est, dans tous les cas, profondément altérée par la tumeur et les traitements. L'optimisation de la gestion symptomatique est un objectif clé pour tous les soignants. Nous présentons dans cet article un regard très pragmatique concernant la gestion de l'hypertension intracrânienne (et/ou des déficits neurologiques), de la maladie veineuse thromboembolique, de la confusion, de l'épilepsie et des symptômes plus directement associés à la fin de vie.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Patients with brain tumors present with many signs and symptoms that can deeply alter their daily life. Some of these symptoms can respond to oncologic treatments (surgery,

radiation therapy, chemotherapy). However, it seems essential to optimize at the same time the supportive care (including the best use of symptomatic treatments) in order to improve the patient's allowance to the treatment, their quality of life, and even their survival.

* Corresponding author.

E-mail address : l.taillandier@chu-nancy.fr (L. Taillandier).

0035-3787/\$ – see front matter © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.neurol.2011.08.008

We will successively discuss the treatments of increased intracranial pressure associated with treatments of central neurologic deficits (physical therapy excluded), thromboembolic disease (both preventive and curative treatments), confusion, epilepsy and usual symptoms that can possibly predominate in the end of life phase.

2. State of art

2.1. Increased intracranial pressure – neurological deficits

2.1.1. Clinical presentation

Patients with increased intracranial pressure (related to the tumor, edema or various disorders of the CSF circulation) present with headache, nausea and/or vomiting, vision disorders (decreased visual acuity, diplopia) and finally, deterioration of consciousness. Headaches associated with increased intracranial pressure do not have specific clinical characteristics. At the beginning, they appear as tension-type headaches. However, some characteristics should alert the clinician: no history of headaches, headache worsened in the morning or by effort, increase in intensity and duration, response (at least at the beginning) to symptomatic treatments, associated signs and symptoms. Nausea and/or vomiting usually occur suddenly. Vision disorders may include, apart from potential visual field defects (deficit), decreased visual acuity due to stasis and optic atrophy (“chronic” compression) or diplopia. Diplopia often results from a sixth (non specific) or third (premortem) nerve palsy. During the evolution, signs of herniation will appear. Subfalcine herniation is usually not associated with specific symptoms. Temporal herniation is associated with dilated pupils, third nerve palsy due to compression, contralateral hemiparesis and/or deterioration of consciousness, while transtentorial herniation is associated with bilateral dilated pupils, decerebration movements, ventilation disorders. Ascending transtentorial herniation can also occur and is associated with Parinaud syndrome and deterioration of consciousness. Parinaud syndrome is often linked with tumors of the pineal gland or around the third ventricle. Tonsillar herniation is combined with stiffness, laterocollis, nystagmus, ventilation disorders. (Purdy and Kirby, 2004).

Neurological focal deficits depend on the topography of the tumor. Deficits often appear progressively. However, a sudden appearance of the deficit is possible if a vascular (haemorrhagic or, less often, ischemic) or epileptic phenomenon is related to

the tumor (postictal deficit). (Hidebrand and Brada, 2001; Posner, 1995; Schiff and Wen, 2003a).

2.1.2. Corticosteroids: modalities of prescription

Corticosteroids are the main treatment of vasogenic brain edema that appears as an increased intracranial pressure syndrome or a neurological focal deficit. Historically, they were used for the first time in 1957 as a treatment of brain metastasis for a patient with breast cancer (Posner, 1995). Later, their use was generalized to all primary or secondary tumoral processes. Corticosteroids are mainly effective on vasogenic edema and the blood-brain or blood-tumor barrier. They are represented by betamethason, dexamethason, methylprednisolon and prednisolon, prednison and triamcinolone. Relative activities of each corticosteroid, dose equivalences, anti-inflammatory and mineralocorticoid activities are shown in Table 1.

There is no consensus as regards the best molecule to be used and the optimal dose. Dexamethason is the standard corticosteroid mostly because of the works of Galicich and French (Galicich, 1961; Galicich and French, 1961). The long half-life of dexamethason, the absence of mineralocorticoid effect, the low toxicity as regards behaviour disorders and the low inhibition of leucocytic migration (and maybe, the lower infectious risk) support this choice. However, these statements are actually only theoretical. Furthermore, dexamethasone could cause a greater muscle toxicity, due to its fluorination (Batchelor et al., 1997). The other corticosteroids that are often given to patients, especially in Europe, are methylprednisolon, prednisolon or prednison. There are very few data concerning the optimal dose for these molecules. At the beginning of the disease, and if the symptoms are severe and fast crescendo, high doses of intravenous corticosteroid (1.5 to 15 mg/kg per day prednisolon equivalence, that is 120 to 1000 mg per day) can be prescribed. It seems probable that lower doses might be efficient as well (Hemper et al., 2002; Vecht et al., 1994). If the symptoms are moderate or progressive, oral methylprednisolone (once a day, in the morning) is recommended. Two options should be discussed:

- option 1 = 0.5 mg/kg, dose to be adapted to the clinical response;
- option 2 = 1.5 mg/kg with a rapid decrease.

In any case, the treatment must be continued for about 3 days before the posology is decreased (maintenance treatment).

Table 1 – The different corticosteroids available.
Les différents corticoïdes disponibles.

Corticosteroid	Dose equivalence (mg)	Biological half-life (h)	Anti-inflammatory activity	Mineralocorticoid activity
Cortisone	25	8–12	0.8	++
Hydrocortisone	20	8–12	1	++
Prednisolone	5	18–36	4	+
Prednisone	5	18–36	4	+
Methylprednisolone	4	18–36	5	0
Dexamethasone	0.75	36–54	30	0
Triamcinolone	4	36–54	5	0
Betamethasone	0.7	36–54	25–30	0

When possible, an oral treatment must be rapidly proposed. A dose of 4 to 12 mg of dexamethason equivalent, i.e. 1 to 3 mg/kg of prednisolon equivalence once or twice a day (in this case in the morning and at midday) is the recommended dose for this switch. In any case, treatment in the evening must be avoided. For patients who have undergone surgery (biopsies excluded), corticosteroid treatment should be discontinued within the first 2 weeks after surgery. For patients with unresectable tumor, the dose of corticosteroid treatment should be progressively decreased to reach the minimal efficient dose. This dose is very variable according to the patients. During the radiation therapy, caution is necessary, at least during the first few weeks and particularly for patients with unresectable tumor (Pace et al., 2010). Doses of corticosteroids must always be adapted to the clinical evolution. If necessary, it is possible to use the neuroradiological data for help. The efficiency of anti-edema treatments is rapidly visible (Wick and Küker, 2004). In any case, it is necessary to always try and reach the lowest efficient dose, in order to limit the side effects (described in another chapter). Prescription of anti-angiogenic treatments such as bevacizumab often allows an important and fast decrease (in comparison with conventional drugs) in the doses of corticosteroids (de Groot and Yung, 2008). A poor salt regimen which is usually not drastic considering the oncologic context) is recommended. Coprescription of enzyme inducers drugs should be avoided (Chalk et al., 1984).

2.1.3. Corticosteroids: main complications and associated treatments

Corticosteroid treatments are essential in neurooncology. However, they can lead to numerous secondary effects. Some of these are linked with the posology used and/or the duration of the treatment (Posner, 1995). We cannot detail here all the precautions to be taken. The main side effects and the measures recommended are shown in Table 2.

2.1.4. Other symptomatic treatments of increased intracranial pressure

Intravenous hyperosmolar agents such as mannitol or hypertonic sodium serum are one of the possible treatments of acute increased intracranial pressure (Castillo et al., 2009).

Their exact mechanism of action remains unknown (Hays et al., 2011). They probably do not cross the normal blood-brain barrier. As a consequence, they can increase the plasmatic osmotic pressure and make water molecules go from interstitial tissues to vessels. It is likely that this mechanism is only possible if the blood-brain barrier is not altered. In animal models, the decrease of the intracranial pressure is fast and occurs within 20 minutes after the injection of the hyperosmolar agent. Other mechanisms are most probably involved (Hartwell and Sutton, 1993). In clinical practice, low volumes (125 to 250 mL) of concentrated solutions (20%) must be administered rapidly (15 minutes). Urinary catheter can be associated in case of deterioration of consciousness. The mechanism of action of ACTH seems independent from cortisol secretion. It is no longer used in the treatment of increased intracranial pressure. Several other drugs have been proposed (cyclooxygenase 2 inhibitor, boswellique acid). Their efficiency has not been proven in clinical practice (Wick and Küker, 2004). Hyperventilation can be used in intensive care units. Analgesics can be proposed in order to control symptoms related to increased intracranial pressure. At the time of diagnosis, they will rapidly be discontinued since corticosteroids treatments will be quickly efficient. However, at the progression phase, they might be necessary to control headaches associated with increased intracranial pressure. Analgesics must then be prescribed according to the WHO classification. The theoretical contraindication of opioid treatments due to the risk of respiratory effect is to be discussed.

2.2. Venous thromboembolic disease

2.2.1. Risk factors

The risk of deep venous thrombosis (DVT) increases in patients suffering from high grade glioma is significant with an average incidence of about 30%, and up to 72% in some studies (Simanek et al., 2007). Risk is greater in the months following the surgical procedure. Nevertheless, this probability is higher in high grade gliomas than in other cancers, throughout the tumoral evolution (Gerber et al., 2006), raising the existence of biological factors specific to gliomas. The incidence of postoperative DVT increases in glioma patients

Table 2 – Main side effects of corticosteroid treatments and their management.
Principaux effets secondaires des stéroïdes et leur prise en charge.

Secondary effects	Measures to be taken
Osteoporosis	Calcic supplementation, vitamin D and bisphosphonates
Myopathy (possible even in cases of normal electromyography)	Physical activity
Diabetes	Screening
Gastroduodenal ulcers	Preferably insulin based treatments
Colic perforation	Preventive treatment only for at risk patients
Cutaneous complications	Careful monitoring of at risk patients (diverticulosis...)
Pneumocystis	Active treatment of the associated constipation
Neuropsychiatric complications	Topical agents (like clindamycin phosphate gel) for acne
Ophthalmic complications	No available treatment for skin atrophy
	Prevention for patients at risk (lymphopenia + steroids)
	Dose reduction
	Associated prescription of neuroleptics
	Monitoring and if necessary treatment of the main complications (glaucoma and/or cataract)

compared to patients with colorectal cancer (Alcalay et al., 2006; Semrad et al., 2007). Surgery induces an hypercoagulable state in which thrombotic microparticles are released. Often, a triggering factor such as motor deficit (partial or complete) or inactivity are thrombotic factors (Ruff and Posner, 1983; Semrad et al., 2007). The direct impact of neurosurgery remains unknown because there is no standardization in the prophylactic strategy. Other specific risk factors include: age greater than 75-year-old (HR 1.8; CI 1.4–2.5) (Semrad et al., 2007), histological diagnosis of glioblastoma (HR 1.7; IC 1.4–2.1) (Brandes et al., 1997), partial resection in comparison to complete resection (HR 3.58; IC 0.98–13.13) (Simanek et al., 2007), tumoral diameter greater than 5 cm (HR 2.2; IC 1.0–4.5) (Streiff et al., 2004), intraluminal thrombosis in brain tumor vessels (OR 17.8; IC 4–79.3) (Rodas et al., 1998), A or AB blood group (HR 2.7; IC 1.0–7.0 and HR 9.4; IC 2.7–32 respectively) (Streiff et al., 2004), paresis (Brandes et al., 1997; Dhimi et al., 1993; Ruff and Posner, 1983), chemotherapy (Dhimi et al., 1993). There are no data concerning radiotherapy in DVT genesis contrary to other cancers. The use of corticosteroids is associated with a higher risk of DVT in other tumors, but remains debated as an independant factor in gliomas (Walsh and Kakkar, 2001). Lately, Bevacizumab, a monoclonal anti-VEGF antibody used in glioblastoma has been discussed as a potential thrombotic factor (Kreisl et al., 2009). Although this therapy is involved in intratumoral hemorrhage (Gordon and Cunningham, 2005) and venous/arterial thrombosis are described in other cancers (Elice et al., 2008; Vredenburg et al., 2007), few data are available in glioblastoma patients (Friedman et al., 2009). A recent meta-analysis demonstrates that Bevacizumab is associated with a raised risk of DVT in cerebral metastasis (relative risk (RR) 1.33; IC 1.13–1.56; $P < 0.001$) (Nalluri et al., 2008).

2.2.2. Venous thromboembolic disease as prognostic factor

In cancer population, a thromboembolic occurrence is related with a worse prognosis (Alcalay et al., 2006; Chew et al., 2006; Sørensen et al., 2000). Semrad et al. report a large cohort after the neurosurgical procedure; the mortality risk within 2 years is raised up to 30% (HR 1.3; IC 1.2–1.4). Despite optimal antithrombotic treatment, this treatment is less efficient in glioma patients and the risk of thrombotic recurrence is higher than in the general population (Dietcher, 2003).

2.2.3. DVT treatment in gliomas patients

Historically, the use of inferior vena cava filters has been preferred to curative antithrombotic treatment because of intratumoral hemorrhage risks (Ghanim et al., 2007; Schwarz et al., 1996). Nevertheless, this risk has been overestimated and curative antithrombotic strategy is associated with a relative low rate of bleeding 2% (Lin et al., 2003; Schiff and DeAngelis, 1994; Schwarz et al., 1996). The inferior vena cava filters imply a risk of thrombotic relapse, of filter thrombosis or/and of post-thrombotic syndrome (Knovich and Lesser, 2004; Schunn et al., 2006; Spyropoulos et al., 2008). These complications can occur in 62% of the glioma population whereas they only reach 10% in general population (Cavaliere and Schiff, 2005; Gerber et al., 2006; Levin et al., 1993). This therapeutic strategy is not recommended if the expected survival is less than some weeks (Dietcher, 2003). Few absolute contraindications to the

antithrombotic treatment exist whereas thrombolytic therapeutics are strictly prohibited in brain tumors. Some systematically recommend a brain CT in primitive or secondary brain tumors to assess intratumoral bleeding before curative antithrombotic initiation (Gerber et al., 2006; Knovich and Lesser, 2004; Wen et al., 2006). Antithrombotic treatment is prescribed for at least 3 to 6 months in pulmonary embolism. During chemotherapy, antithrombotic drugs have to be continued. Low-molecular weight heparins (LMWH) should be preferred. Most of the studies concern a little number of patients, recent data suggest that antithrombotic therapeutic is not a contraindication to antiangiogenic treatments like bevacizumab treatment (Nghiemphu et al., 2008).

2.2.4. Thrombotic prophylaxis

Neurosurgical data recommend a “triple” prophylaxis to DVT associated limb setting, pneumatic compression and preventive LMWH (Agnelli and Verso, 2007; Goldhaber et al., 2002; Knovich and Lesser, 2004). DVT prophylaxis has to be continued in glioma patients because of high risk of DVT. The risk of bleeding is moderately higher, but is efficiently decreased (Agnelli and Verso, 2007; Kakkar et al., 2005; Simanek et al., 2007). To this day, only one study assesses this strategy in high grade gliomas: the PRODIGE controlled randomized trial. This study evaluated the efficiency and safety and randomizes Dalteparin 5000 anti-Xa units versus placebo during 6 months in DVT prophylaxis in newly diagnosed patients. This trial was shut down prematurely because this drug was no longer available. Preliminary results suggest a lower incidence of DVT in the HBPM group (11% et 17%, HBPM v. placebo, $P = 0.3$) but a higher risk of intratumoral bleeding (5.1% et 1.2%, HBPM v. placebo, $P = 0.2$) (Perry et al., 2010). No recommendations can be established and further prospective studies are required. Predictive patterns of DVT high risk have been proposed but not in glioma population (Khorana and Rao, 2007). These patterns can not be directly applied in neurooncology to predict which patients could benefit from thrombotic prophylaxis (Cohen et al., 2005; Khorana et al., 2008; Zakai et al., 2004). A recent study including glioma patients shows that a higher rate of D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict patients with high risk of DVT and allow stratification between high and low risk (Ay et al., 2009). A predictive pattern combined with clinical data, biological markers (blood D-dimer, F1+2, VEGF and PAI-1 plasminogen activator inhibitor 1) and tissue factor TF expressed in the tumor (Nakasaki et al., 2002; Khorana et al., 2008) could be developed and validated to stratify DVT risk in high grade gliomas.

2.3. LMWH therapeutic and impact on survival

No study assessed the impact on survival of LMWH treatment in patients harboring glioma. Only one assessed dalteparin prescribed daily at 5000 anti-Xa units during and after radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma. No significant difference was observed on survival. This study did not draw a conclusion to this question (Robins et al., 2008). Antithrombotic treatment as an antitumoral strategy remains conceptual. Recent ASCO recommendations conclude that the existing data are not sufficient to support this approach (Lyman et al., 2007).

2.4. Confusion

2.4.1. Clinical pattern

Confusion corresponds to a global cerebral dysfunction, often temporary and reflects brain distress induced by organic lesion. Confusion often occurs in a subacute manner. Clinical presentation is polymorphic. Vigilance, attention and behavior (“hyperactive”, “hypoactive” or “mixed” subtypes) disorders, sleep disturbances (circadian rhythm inversion, insomnia, hallucination) and cognitive disturbances are associated (Liptzin and Levkoff, 1992; Spiller and Keen, 2006). The intensity of the symptoms always fluctuates. Confusion is often underestimated. About 80% of the cancer patients in end of life and 10% to 40% of the patients in the oncology department are concerned (Breitbart et al., 1995; Breitbart and Alici, 2008). Age represents a clear risk factor (Boyle, 2006). Confusion is more frequent in the neurooncology department (Bond, 2008). Confusion constitutes a diagnosis and a therapeutic emergency. Indeed, this symptom induces comorbidity (fall, flight, violence against oneself or others, suicide), increases some symptoms (pain), raises the risk of death and causes suffering of the patient, their family and the care-givers (Leonard et al., 2008). The “hypoactive” pattern appear to be associated with a worse prognosis (Bush and Bruera, 2009; Elie et al., 2010). Some tools and a specific scale (EDD or MDAS) exist to assess this symptom (Fadul et al., 2007).

2.4.2. Investigations

Numerous etiologies exist, especially in brain tumors: the tumor itself or leptomeningeal dissemination; metabolic or nutritional problems (hydroelectrolytics disturbances, kidney or liver failure, vitaminic deficiency, endocrinal dysfunction, glucide metabolism disturbances, haematosi alteration); infectious origin (neurological as abscess, meningitis, encephalitis or general as “sepsis”). Vascular etiology has also to be screened: bleeding as intracranial hematoma, subarachnoid hemorrhage, subdural or extradural hematoma or ischemic complications as endocarditis, disseminated intravascular coagulation (DIC) induced by disease or oncological therapeutics (thrombocytopenia after chemotherapy, thrombotic drugs as L-asparaginase or Bevacizumab, paraneoplastic DIC). Fecaloma and bladder retention have well to be searched (patients do not tell about these problems in neurooncology because of language dysfunctions or confusion). Confusion can be induced by seizure (status epilepticus), by oncological therapeutics (aracytine, L-asparaginase, cyclosporin A, cisplatin, 5-fluorouracil, methotrexate, procarbazine, vincristin...) or by symptomatic treatments (antiepileptic drugs, benzodiazepines, morphine, antidepressive, antihistaminic and neuroleptic drugs, steroids...) or even a psychiatric etiology (Gaudreau et al., 2005; Posner, 1995; Reich et al., 2010; Schiff and Wen, 2003b). Investigations have to assess the clinical status, cells count, hemostasis, inflammatory/infectious screening, arterial blood test, hydroelectrolytes, kidney and liver functions, vitaminic balance (B1, B9, B12), endocrinal function (cortisol, T4, TSH), drug concentration (theophylline, digoxin, anti-epileptics...), MR or CT scan, lumbar puncture and EEG (Hildebrand, 2001).

2.4.3. Symptomatic treatments

Etiology treatment constitutes the first step. It is recommended to stop useless drug, to keep hydroelectrolytic and nutritional balance (Gagnon, 2008). Neuroleptics are commonly efficient, even in less-productive pattern (Elie et al., 2010). When the indication of a neuroleptic should be withheld, haloperidol is the first choice to propose (Lonergan and Britton, 2009). Oral drugs have to be preferred. The initial dose recommended is 0.5 to 2 mg daily in one or two takes. Posology is adapted every 12 hours. Intravenous or intramuscular injection can be used if needed. Risperidone and olanzapine can be proposed (Alici-Evcimen and Breitbart, 2008). At a high posology, its tolerance can be better than haloperidol (extrapyramidal effects). In severe situations, two neuroleptics can be prescribed. Benzodiazepines should be reserved for delirium tremens, associated with hyperhydration. Methylphenidate can be used in “hypoactives” subtype (Gagnon et al., 2005). Non medical management is essential. Contention has to be avoided. Explanations have to be given to the family and the patients, especially concerning spatial and chronological reference (Stagno et al., 2004).

2.5. Epilepsy

2.5.1. Situation of the problem

The seizures are part of the main symptoms associated with central nervous system tumors (primary or secondary) with intracranial hypertension and neurological deficits (Vercueil, 2011). With regards to the tumoral component, seizures are more frequent in cases of slowly progressive lesions (diffuse low-grade gliomas), tumor hemorrhages, multiple lesions and for cortical topographies (Hildebrand et al., 2005) and specifically insular or central locations (Byrne et al., 1983; Lee et al., 2010). In a vast majority of cases, seizures are inaugural. More rarely, they occur in the course of the disease (Hildebrand et al., 2005). The peri-surgical period is at risk. Brain radiation therapy and some systemic chemotherapy may also be the cause of seizures, even though in general, cancer treatments have a more positive impact (see below). Lesion progression or recurrence also appear as risk factors (Wick et al., 2005). The mechanisms involved in drug resistance are still imperfectly known. The involvement of a “multidrug-resistance” protein appears to be very likely. In all cases, epilepsy affects the quality of life to a great degree because of the seizures themselves, the social impact (for example, the driver’s license) and the symptomatic treatments (Oberndorfer et al., 2002; van Breemen et al., 2007). An optimal management will maximize efficiency and minimize the deleterious side effects and interactions.

2.5.2. Etiology

Seizures are usually related to the tumor itself. It is nonetheless important to eliminate all other predisposing causes and more specifically aetiologies involving a specific management. Thus, in cases of inaugural or destabilized seizures, we systematically discuss the accountability of a local cause (bleeding of the tumor), general (fever) or local infections (meningitis, encephalitis, abscess), metabolic factors (sodium, glucose, calcium) or cancer treatments (surgery, chemotherapy, radiotherapy) (Posner, 1992; Sperling and Ko, 2006).

2.5.3. Prophylactic treatment

There is to date no indication to begin prophylactic treatment for seizure free patients. This was confirmed by a North American consensus conference (Glantz et al., 2000; Stevens, 2006). However, it is noted that this conference was held in 2000 when the used AEDs were almost exclusively enzyme inducers. It would not appear absurd to discuss the place of prospective study to clarify the benefit of non-inducing non-inhibitor preventive treatment at least in some specific situations (Forsyth et al., 2003).

2.5.4. Treatment during the perioperative period

It is accepted that surgery is a risk period of seizures called "symptomatic" seizures. A short-term preventive treatment may be offered. Some authors have been advocating for more prolonged periods of about 6 months (Kargiotis et al., 2011). Treatment is then based either on benzodiazepines (potential sedation) if the choice of a very short prophylaxis is made or on drugs such as valproate, levetiracetam, oxcarbazepin and topiramate (Kargiotis et al., 2011; Michelucci, 2006) if a treatment is considered for an intermediate duration.

2.5.5. Treatments outside the perioperative period

The impact of chemotherapy or radiotherapy in the control of epilepsy is indisputable (Rudà et al., 2010; Taillandier and Duffau, 2009). We will mainly discuss in this chapter about symptomatic treatments. These treatments can usually significantly reduce seizure frequency (Hildebrand et al., 2005). Because of the risk of major interactions (Yap et al., 2008), it is now recommended to avoid enzyme-inducing or -inhibiting antiepileptic drugs (Patsalos and Perucca, 2003; Perucca, 2006). There is a potential loss of effectiveness of chemotherapy with EIAE drugs (Rosenow et al., 2010; Rossetti et al., 2010) and thus an impact on survival (De Jonge et al., 2005; Gilbar and Brodrribb, 2001; Konishi et al., 2002). The opposite results (better survival in the group "inducers") have also been reported by some groups (Jaekle et al., 2009). The level of evidence remains modest (Rossetti et al., 2010). Similarly, the enzyme inducers can cause interactions with radiotherapy (Aguilar et al., 2004; Delattre et al., 1988; Hoang-Xuan et al., 1990; Oner Dinchas et al., 2004) or co-prescribed symptomatic treatments such as steroids most often by reducing their efficiency. Enzyme inhibitors like sodium valproate may, in an opposite manner, increase by almost 30% the risk of chemotherapy-induced thrombocytopenia especially for nitrosoureas, platinum salts or etoposide (Bourg et al., 2001). For others, valproate is a first choice drug particularly because of the good tolerance and the potential anti-cancer properties as histone deacetylase inhibitors (Blaheta et al., 2005; Ikeda et al., 2005; Vecht et al., 2003; Vecht and van Breemen, 2006; Venkataramani et al., 2010; Yeow et al., 2006). Finally drugs like levetiracetam (Maschio et al., 2006; Rosati et al., 2010), pregabalin (Rossetti et al., 2010), lamotrigine (Vecht and van Breemen, 2006) or topiramate (Kargiotis et al., 2011) could be proposed. In any case, we always try to offer a monotherapy at the lowest effective dose. In case of persistent seizures, it is conventional to gradually increase the dose of monotherapy chosen to the maximum recommended or tolerated. If ineffective, it is most often suggested to switch immediately to a combination therapy

rather than a change of monotherapy (Maschio et al., 2006; van Breemen et al., 2007). The drugs mentioned above will be involved. Other drugs such as lacosamide may be proposed (Maschio et al., 2006). It should be noted that cancer treatments can have a major impact on seizures. Thus, surgery improves the situation in nearly 85% of cases (Brognia et al., 2008).

2.5.6. Treatment discontinuation

This situation is rare in neurooncology. A possible anti-epileptic drugs disruption will be considered if the patient wishes it, in case of tumor in complete response for an extended period (2 years) without seizures. The data in the literature are scarce (Khan and Onar, 2006). Caution must nevertheless remain the rule.

2.6. End of life

2.6.1. Context

Data concerning the end of life of patients treated for brain tumor lesions are rare. Recent studies have clarified that patients and/or their family were rarely associated with end of life decisions and a minority of patients (less than 10%) expressed their wishes for this final stage (Pace et al., 2009; Sizoo et al., 2010). Many questions surround this period. They relate to the suspension of cancer treatment, the discontinuation of steroids, nutrition, hydration, optimal management of symptoms and the role of terminal sedation (Faithfull et al., 2005; Oberndorfer et al., 2008). Below, we describe symptoms and available treatments. One of the largest studies was conducted by Pace and colleagues (Pace et al., 2009). The authors have studied 169 patients treated for a tumor of the nervous system. The analysis of symptoms at the end of life (last month) shows the presence of swallowing disorders in 85% of the cases, vigilance troubles in 85%, headache in 36%, epilepsy in 30%, delirium in 15%, rashes in 12% and diabetes (most often induced by steroids) in 10%. These data are broadly consistent with other studies reported (Faithfull et al., 2005; Oberndorfer et al., 2008; Sizoo et al., 2010).

2.6.2. Dysphagia

The swallowing disorders are almost constant in the last 4 weeks of life. They are directly related to the tumor or in relation to the consciousness troubles and the source of a major co morbidity (including bronchopulmonary infections). They induce a number of ethical issues particularly with regards to hydration and nutrition (Langmore et al., 2009). The introduction of a nasogastric tube is not always required. Various symptomatic treatments may, indeed, be administered by alternative routes (subcutaneous, trans-mucosal, intramuscular, intravenous) attempting to always focus on the less aggressive way. The recommendations on this topic are very scarce (Cinocco, 2007).

2.6.3. Vigilance disorders

Vigilance disorders also dominate during the end of life of brain tumor patients. Death occurs in 80% of the cases, while the patient is in a deep coma (Sizoo et al., 2010). They are most often related to the intracranial hypertension itself but may also be favored by neuropsychotropic co-prescribed drugs

(e.g. analgesics, antiepileptic drugs, anxiolytics or antidepressants). When the tumor is involved, symptoms are often sensitive to the increased dosage of steroids but the effect often runs out quickly.

2.6.4. Deficit

Hemiparesis or severe sensitive loss approximately affects one patient out of two. The deficit is most often due to the tumor progression and is sensitive to steroids even if the sensitivity is less consequent than earlier in the disease. Physical therapy, unfortunately not enough developed, is requested by patients (Schleinich et al., 2008) and can participate in improving the quality of the end of life (Santiago-Palma and Payne, 2001).

2.6.5. Sphincter dysfunctions

Urinary or anal incontinences affect nearly 50% of patients (greater frequency compared to the end of life of non-neurological tumor patients). These dysfunctions are most often due to a neurological cause but can also be favoured by a systemic aetiology (e.g. sedation, urinary tract infection or enteritis). The literature is particularly poor in terms of recommendations (Kyle, 2011).

2.6.6. Headache

Headaches affect approximately one third of patients. They are rarely major. They can usually be controlled by steroid prescription in combination with common analgesics (usual WHO levels). The situation is often more complex in case of skull base involvement or meningeal tumoral spread. In this case, it will often be necessary to associate anticonvulsants or tricyclic antidepressants to opioid analgesics and steroids. Palliative radiotherapy could sometimes be proposed (Sade et al., 2006).

2.6.7. Diffuse pain

Pain is reported in more than 80% of cases in the terminal stage of patients with systemic tumors and in only 25% in the group of patients with a neurological tumor. It is probably due to the fact that the item is more difficult to assess because of the delirium or the drowsiness. The diagnosis of pain, in most cases, will be based on the presence of indirect suggestive signs (agitation, facial expressions, sighs). In case of doubt, it is best to quickly establish an appropriate analgesic treatment with regular assessments of the situation. If necessary, the treatment will be adapted according to the WHO levels. The prescription of opioids is common (Paice and Ferrell, 2011).

2.6.8. Epilepsy

Epilepsy also concerns about one third of patients. Seizures are usually partial and sometimes secondarily generalized. During the end of life period, they occur in previously treated patients or in patients free from any previous seizure. They are favored by the lesion progression, metabolic disorders or in relation with symptomatic co-prescribed treatments (Oberndorfer et al., 2008). Their management often requires a non oral treatment because of the frequent associated swallowing disorders. Intravenous or subcutaneous injection should be preferred. When it is not possible, some teams preferentially use intramuscular barbiturates (Pace et al., 2008). It is also

possible to use an intranasal benzodiazepine like midazolam (de Haan et al., 2010). The rectal way is accessible (Krouwer et al., 2000). Seizures and status epilepticus can sometimes be the cause of death.

2.6.9. Confusion

Confusion often precedes the apparition of the consciousness disorders. It may be associated with the tumor, a tumoral meningitis, an associated hydrocephalus, the presence of metabolic disorders, epilepsy or/and co-prescribed medications. Aetiological investigation is often very hard (see above). The treatment often requires antipsychotic prescriptions. The role of hydration remains uncertain (Galanakis et al., 2011).

2.6.10. Rattles

Rattles are more specifically observed during the last days and hours of life. They are barely tolerable by the family. They usually respond to a drastic reduction in fluid intake, the prescription of anticholinergic and an opioid sometimes in combination with midazolam (Daud, 2007; Mercadante et al., 2009).

2.6.11. Diabetes

We could write a chapter above on the management of diabetes often induced by steroids. Insulin prescription will, in this case, most often be necessary. The non reversible consciousness disorders in the last hours of life lead to discuss the suspension of any dedicated medication. Specific recommendations on this topic are rare (Angelo et al., 2011).

2.6.12. Causes of death

In most cases, the end of life occurs in relation to the tumor via a cerebral herniation. Systemic causes may also be involved (intercurrent infection, gastrointestinal perforation, thromboembolic event. . .) (Sizoo et al., 2010).

2.6.13. Ethics and end of life

Many ethical decisions around the end of life phase: hydration, nutrition, suspension of steroid or diabetes treatment, implementation of sedation. . . They should, whenever possible, involve the patient. Because of the specificity of brain tumors (language disorders, confusion, impaired consciousness), it will sometimes (often) be difficult to obtain direct opinion. Anticipating remains an essential rule in this disease (Taillibert et al., 2004). Thus, the writing of advanced directives may be suggested at the right time. The solicitation of the trustworthy person or the close family will often be necessary. The implication of the entire healthcare team will also remain essential (Batchelor and Byrne, 2006; Bonito et al., 2005; Junck, 2004; Talibert and Delattre, 2005).

3. Conclusion

We presented above the essential data on the symptomatic management in the field of neurooncology. Many therapeutic approaches are based on more empirical rules rather than scientific ones. The assessment of the risk/benefit ratio of each prescription must be measured pending the establishment of trials integrating quality of life data. In all cases, clinical

research with national and international collaborations, would deserve to be more valued.

Disclosure of interest

The authors declare they have no conflicts of interest concerning this article.

Acknowledgements

We would like to thank Camille Darlix for the english manuscript and all the members of the intergroup AFSOS ANOCEF dedicated to symptomatic treatments and quality of life in neurooncology.

REFERENCES

- Agnelli G, Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy after advanced cancer. *Thromb Res* 2007;120(Suppl 2): S128-32.
- Aguiar D, Pazo R, Duran I, Terressa J, Arrivi A, Manzano H, et al. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *J Neurooncol* 2004;66:345-50.
- Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol* 2006;24:1112-8.
- Alici-Evcimen Y, Breitbart W. An update on the use of anti-psychotics in the treatment of delirium. *Palliat Support Care* 2008;6:177-82.
- Angelo M, Ruchalski C, Sproge BJ. An approach to diabetes mellitus in hospice and palliative medicine. *J Palliat Med* 2011;14:83-7.
- Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriach AL, Drach J, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4124-9.
- Batchelor TT, Byrne TN. Supportive care of brain tumor patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20:1337-61.
- Batchelor TT, Taylor LP, Thaler HT, Posner JB, DeAngelis LM. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology* 1997;48:1234-8.
- Blaheta RA, Michaelis M, Driever PH, Cinatl Jr J. Evolving anticancer drug valproic acid: insights into the mechanism and clinical studies. *Med Res Rev* 2005;25:383-97.
- Bond S. Delirium resolution in hospitalized older patients with cancer. *Cancer Nurs* 2008;31(6):444-50.
- Bonito V, Bonito V, Caraceni A, Borghi L, Marcello N, Mori M, et al. The clinical and ethical appropriateness of sedation in palliative neurologic treatment. *Neurol Sci* 2005;26:370-85.
- Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, Thomas P, Frenay M. Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of hematologic toxicity. *Ann Oncol* 2001;12:217-9.
- Boyle D. Delirium in older adults with cancer: implications for practice and research. *Oncol Nurs Forum* 2006;33(1):61-78.
- Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, Ermani M, Carollo C, Berti F, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer* 1997;33:1592-6.
- Breitbart W, Bruera E, Chochinov H, Lynch M. Neuropsychiatric syndromes and psychological symptoms in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(2): 131-41.
- Breitbart W, Alici Y. Agitation and delirium at the end of life "We could not manage him". *JAMA* 2008;300(24):2898-910.
- Brogna C, Gil Robles S, Duffau H. Brain tumors and epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2008;8:941-55.
- Bush SH, Bruera E. The assessment and management of delirium in cancer patients. *Oncologist* 2009;14:1039-49.
- Byrne TN, Cascino TL, Posner JB. Brain metastasis from melanoma. *J Neurooncol* 1983;1:313-7.
- Castillo LB, Buggedo GA, Paranhos JL. Mannitol or hypertonic saline for intracranial hypertension? A point of view. *Crit Care Resusc* 2009;11:151-4.
- Cavaliere R, Schiff D. Fatal pulmonary embolism despite an inferior vena cava filter in glioblastoma multiforme. *Neurocrit Care* 2005;3:249-50.
- Chalk JB, Ridgeway K, Brophy T, Yelland JD, Eadie MJ. Phenytoin impairs the bioavailability of dexamethasone in neurological and neurosurgical patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1087-90.
- Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-64.
- Cinocco D. The difficulties of swallowing at the end of life. *J Palliat Med* 2007;10:506-8.
- Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;94:750-9.
- Daud ML. Drug management of terminal symptoms in advanced cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;1:202-6.
- de Groot JF, Yung WK. Bevacizumab and irinotecan in the treatment of recurrent malignant gliomas. *Cancer J* 2008;14:279-85.
- de Haan GJ, van der Geest P, Doelman G, Bertram E, Edelbroek P. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia* 2010;51:478-82.
- De Jonge ME, Huitema AD, van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Significant induction of cyclophosphamide and thiotepa metabolism by phenytoin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:507-10.
- Delattre JY, Safai B, Posner JB. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. *Neurology* 1988;38:194-8.
- Dhami MS, Bona RD, Calogero JA, Hellman RM. Venous thromboembolism and high grade gliomas. *Thromb Haemost* 1993;70:393-6.
- Ditcher SR. Cancer and thrombosis: mechanisms and treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2003;16:21-31.
- Elice F, Jacoub J, Rickles FR, Falanga A, Rodeghiero F. Hemostatic complications of angiogenesis inhibitors in cancer patients. *Am J Hematol* 2008;83:862-70.
- Elie D, Gagnon P, Gagnon B, Giguère A. Using psychostimulants in end-of-life patients with hypoactive delirium and cognitive disorders: a literature review. *Can J Psychiatry* 2010;55(6):386-93.
- Fadul N, Kaur G, Zhang T, Palmer JL, Bruera E. Evaluation of the memorial delirium assessment scale (MDAS) for the screening of delirium by means of simulated cases by palliative care health professionals. *Support Care Cancer* 2007;15:1271-6.
- Faithfull S, Cook K, Lucas C. Palliative care of patients with a primary malignant brain tumour: case review of service use and support provided. *Palliat Med* 2005;19(7):545-50.

- Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, Brasher PM, Sutherland G, Stewart D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumor. *Can J Neurol Sci* 2003;30:106-12.
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733-40.
- Gagnon B, Low G, Schreier G. Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive delirium: a prospective clinical study. *Rev Psychiatr Neurosci* 2005;30(2):100-7.
- Gagnon P. Treatment of delirium in supportive and palliative cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2(1):60-6.
- Galanakis C, Mayo NE, Gagnon B. Assessing the role of hydration in delirium at the end of life. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;5(2):169-73.
- Galicich JH, French LA. Use of dexamethasone in treatment of cerebral oedema resulting from brain tumors and brain surgery. *Am Pract Dig Treat* 1961;12:103-7.
- Galicich JH. Use of dexamethasone in treatment of cerebral oedema associated with brain tumor. *J Lancet* 1961;31:46-53.
- Gaudreau JD, Gagnon P, Tremblay A. Psychoactive medication and risk of delirium in hospitalized cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6712-8.
- Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:1310-8.
- Ghanim AJ, Daskalakis C, Eschelmann DJ, Kraft WK. A 5-year, retrospective, comparison review of survival in neurosurgical patients diagnosed with venous thromboembolism and treated with either inferior vena cava filters or anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24:247-54.
- Gilbar PJ, Brodribb TR. Phenytoin and fluorouracil interaction. *Ann Pharmacother* 2001;35:1367-70.
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1886-96.
- Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park JK, Black PM. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest* 2002;122:1933-7.
- Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005;69(Suppl 3):25-33.
- Hartwell RC, Sutton LN. Mannitol, intracranial pressure and vasogenic edema. *Neurosurgery* 1993;32:444-454.
- Hays AN, Lazaridis C, Neyens R, Nicholas J, Gay S, Chalela JA. Osmotherapy: use among neurointensivists. *Neurocrit Care* 2011;14:222-8.
- Hemper C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastasis and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side effects? *Sup Care Cancer* 2002;10:322-8.
- Hidebrand J. *Traité de neurologie: neurooncologie*. Doin Edition; 2001.
- Hidebrand J, Brada M. *Differential diagnosis in neurooncology*. Oxford University Press; 2001.
- Hildebrand J, Lecaille C, Perennes J, Delattre JY. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology* 2005;65:212-5.
- Hoang-Xuan K, Delattre JY, Poisson M. Stevens Johnson syndrome in a patient receiving cranial irradiation and carbamazepine. *Neurology* 1990;40:1144-5.
- Ikeda H, Murakami T, Takano M, Usui T, Kihira K. Pharmacokinetic interaction on valproic acid and recurrence of epileptic seizures during chemotherapy in an epileptic patient. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:593-7.
- Jaekle KA, Ballman K, Furth A, Buckner JC. Correlation of enzyme-inducing anticonvulsant use with outcome of patients with glioblastoma. *Neurology* 2009;73:1207-13.
- Junk L. Supportive management in neurooncology: opportunities for patient care, teaching and research. *Curr Opin Neurol* 2004;17:649-53.
- Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost* 2005;94:867-71.
- Khan RB, Onar A. Seizure recurrence and risk factors after antiepilepsy drug withdrawal in children with brain tumors. *Epilepsia* 2006;47:375-9.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
- Khorana AA, Rao MV. Approaches to risk-stratifying cancer patients for venous thromboembolism. *Thromb Res* 2007;120(Suppl 2):S41-50.
- Knovich MA, Lesser GJ. The management of thromboembolic disease in patients with central nervous system malignancies. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:511-7.
- Konishi H, Morita K, Minouchi T, Nakajima M, Matsuda M, Yamaji A. Probable metabolic interaction of doxifluridine with phenytoin. *Ann Pharmacother* 2002;36:831-4.
- Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740-5.
- Krouwer HG, Pallagi JL, Graves NM. Management of seizures in brain tumor patients at the end of life. *J Palliat Med* 2000;3:465-75.
- Kyle G. End of life: a need for bowel care guidance. *Nurs Times* 2011;107:20-2.
- Langmore SE, Grillone G, Elackattu A, Walsh M. Disorders of swallowing: palliative care. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42:87-105.
- Lee JW, Wen PY, Hurwitz S, Black P, Kesari S, Drappatz J, et al. Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Arch Neurol* 2010;67:336.
- Leonard M, Agar M, Mason C, Lawlor P. Delirium issues in palliative care settings. *J Psychosom Res* 2008;65:289-98.
- Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, Fine HA, Black PM, Wen PY. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology* 1993;43:1111-4.
- Lin J, Proctor MC, Varma M, Greenfield LJ, Upchurch Jr GR, Henke PK. Factors associated with recurrent venous thromboembolism in patients with malignant disease. *J Vasc Surg* 2003;37:976-83.
- Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry* 1992;161:843-5.
- Loneragan E, Britton AM. Antipsychotics for delirium *Cochrane Database System Rev.* 2009 (2) CDOO5594.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-505.
- Maschio M, Dinapoli L, Zarabia A, Jandolo B. Issues related to the pharmacological management of patients with brain tumours and epilepsy. *Funct Neurol* 2006;21:15-9.
- Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, David F, Casuccio A. Controlled sedation for refractory symptoms in dying patients. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:771-9.

- Michelucci R. Optimizing therapy of seizures in neurosurgery. *Neurology* 2006;67:S14-8.
- Nakasaki T, Wada H, Shigemori C, Miki C, Gabazza EC, Nobori T, et al. Expression of tissue factor and vascular endothelial growth factor is associated with angiogenesis in colorectal cancer. *Am J Hematol* 2002;69:247-54.
- Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2277-85.
- Nghiempu PL, Green RM, Pope WB, Lai A, Cloughesy TF. Safety of anticoagulation use and bevacizumab in patients with glioma. *Neuro Oncol* 2008;10:355-60.
- Oberndorfer S, Lindeck-Pozza E, Lahrmann H, Struhal W, Hitzengerber P, Grisold W. The end-of-life hospital setting in patients with glioblastoma. *J Palliat Med* 2008;11(1):26-30.
- Oberndorfer S, Schmal T, Lahrmann H, Urbanitis S, Lindner K, Grisold W. The frequency of seizures in patients with primary brain tumors or cerebral metastasis. An evaluation from the Ludwig Boltzmann Institute of Neurooncology and Department of neurology, Kaiser Franz Josef Hospital. *Vienna Klin Wochenschr* 2002;114:911-6.
- Oner Dinhas F, Yoruk S, Demirkesen C, Uzel O, Koca S. Toxic epidermal necrolysis after cranial radiotherapy and phenytoin treatment. *Onkologie* 2004;27:389-92.
- Pace A, Lorenzo CD, Guariglia L, Jandolo B, Carapella CM, Pompili A. End of life issues in brain tumor patients. *J Neurooncol* 2009;91(1):39-43.
- Pace A, Metro G, Fabi A. Supportive care in neurooncology. *Curr Opin Oncol* 2010;22:621-6.
- Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2011;61:157-82.
- Patsalos PN, Peruca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:473-81.
- Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 2010;8:1959-65.
- Perucca E. Clinically relevant interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:246-55.
- Posner JB. Neurologic complications of cancer. FA Davis Company Philadelphia; 1995.
- Posner JB. Management of brain metastasis. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:477-87.
- Purdy RA, Kirby S. Headaches and brain tumors. *Neurol Clin* 2004;22:39-53.
- Reich M, Rohn R, Lefevre D. Surgical intensive care unit (ICU) delirium: a "psychosomatic" problem? *Palliat Support Care* 2010;8:221-5.
- Robins HI, O'Neill A, Gilbert M, Olsen M, Sapiente R, Berkey B, et al. Effect of dalteparin and radiation on survival and thromboembolic events in glioblastoma multiforme: a phase II ECOG trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:227-33.
- Rodas RA, Fenstermaker RA, McKeever PE, Blaivas M, Dickinson LD, Papadopoulos SM, et al. Correlation of intraluminal thrombosis in brain tumor vessels with postoperative thrombotic complications: a preliminary report. *J Neurosurg* 1998;89:200-5.
- Rosati A, Buttolo L, Stefani R, Todeschini A, Cenzato M, Padovani A. Efficacy and safety of levetiracetam in patients with glioma: a clinical prospective study. *Arch Neurol* 2010;67:343.
- Rosenow F, Reif PS, Haag A, Schmidt K, Strik H, Jaekle KA, et al. Correlation of enzyme-inducing anticonvulsant use with outcome of patients with glioblastoma. *Neurology* 2010;74:1330-1.
- Rossetti AO, Stupp R, Jaekle KA, Ballman K, Furth A, Buckner JC. Correlation of enzyme-inducing anticonvulsant use with outcome of patients with glioblastoma. *Neurology* 2010;74:1329-30.
- Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2010;22:611-20.
- Ruff RL, Posner JB. Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol* 1983;13:334-6.
- Sade B, Prayson RA, Lee JH. Gliosarcoma with infratemporal fossa extension. Case report. *J Neurosurg* 2006;105:904-7.
- Santiago-Palma J, Payne R. Palliative care and rehabilitation. *Cancer* 2001;92(4 Suppl):1049-52.
- Schiff D, Wen P. Cancer neurology in clinical practice. Humana Press Totowa, New Jersey; 2003.
- Schiff D, DeAngelis LM. Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer* 1994;73:493-8.
- Schiff D, Wen PY. Cancer neurology in clinical practice. Humana Press Totowa, New Jersey; 2003.
- Schleinich MA, Warren S, Nikolaichuk C, Kaasa T, Watanabe S. Palliative care rehabilitation survey: a pilot study of patients' priorities for rehabilitation goals. *Palliat Med* 2008;22:822-30.
- Schunn C, Schunn GB, Hobbs G, Vona-Davis LC, Waheed U. Inferior vena cava filter placement in late-stage cancer. *Vasc Endovascular Surg* 2006;40:287-94.
- Schwarz RE, Marrero AM, Conlon KC, Burt M. Inferior vena cava filters in cancer patients: indications and outcome. *J Clin Oncol* 1996;14:652-7.
- Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, Chew H, Harvey D, Zhou H, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 2007;106:601-8.
- Simanek R, Vormittag R, Hassler M, Roessler K, Schwarz M, Zielinski C, et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol* 2007;9:89-95.
- Sizoo EM, Braam L, Postma TJ, Pasman HR, Heimans JJ, Klein M, et al. Symptoms and problems in the end-of-life phase of high-grade glioma patients. *Neuro Oncol* 2010;12:1162-6.
- Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
- Sperling MR, Ko J. Seizures and brain tumors. *Semin Oncol* 2006;33:333-41.
- Spiller JA, Keen JC. Hypoactive delirium: assessing the extent of the problem for inpatients specialist palliative care. *Palliat Med* 2006;20(1):17-23.
- Spyropoulos AC, Brotman DJ, Amin AN, Deitelzweig SB, Jaffer AK, McKean SC. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgery patient. *Cleve Clin J Med* 2008;75(Suppl 3):S17-26.
- Stagno D, Gibson C, Breitbart W. The delirium subtypes: A review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliat Support Care* 2004;2:171-9.
- Stevens GH. Antiepileptic therapy in patients with central nervous system malignancies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:311-8.
- Streiff MB, Segal J, Grossman SA, Kickler TS, Weir EG. ABO blood group is a potent risk factor for venous thromboembolism in patients with malignant gliomas. *Cancer* 2004;100:1717-23.
- Taillandier L, Duffau H. Epilepsy and insular Grade II gliomas: an interdisciplinary point of view from a retrospective monocentric series of 46 cases. *Neurosurg Focus* 2009;27(2):E8.
- Taillibert S, Laigle-Donadey F, Sanson M. Palliative care in patients with primary brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16(6):587-92.
- Talibert S, Delattre JY. Palliative care in patients with brain metastases. *Curr Opin Oncol* 2005;17:588-92.
- van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007;6:421-30.

- Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vleit JJ, van Putten WL. Dose effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomised study of doses of 4, 8 and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44:675-80.
- Vecht CJ, van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 2006;67(suppl):10-3.
- Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:404-9.
- Venkataramani V, Rossner C, Iffland L, Schweyer S, Tamboli IY, Walter J, et al. Histone deacetylase inhibitor valproic acid inhibits cancer cell proliferation via down-regulation of the alzheimer amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 2010;285:10678-89.
- Vercueil L. Brain tumor epilepsy: a reappraisal and six remaining issues. *Rev Neurol*, 2011 in press.
- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253-9.
- Walsh DC, Kakkar AK. Thromboembolism in brain tumors. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:326-31.
- Wen PY, Schiff D, Kesari S, Drappatz J, Gigas DC, Doherty L. Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol* 2006;80:313-32.
- Wick W, Küker W. Brain edema in neurooncology: radiological assessment and management. *Onkologie* 2004;27:261-6.
- Wick W, Menn O, Meisner C, Steinbach J, Hermisson M, Tatagiba M, et al. Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: who, when, why and how long? *Onkologie* 2005;28:391-6.
- Yap KY, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Ther* 2008;30:1385-407.
- Yeow WS, Ziauddin MF, Maxhimer JB, Shamini-Noori S, Baras A, Chu A, et al. Potentiation of the anticancer effect of valproic acid, an antiepileptic agent with histone deacetylase inhibitory activity by the kinase inhibitor Staurosporine or its clinically relevant analogue UCN-01. *Br J Cancer* 2006;94:1436-45.
- Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost* 2004;2:2156-61.

RESEARCH ARTICLE

French Brain Tumor DataBase: 5-Year Histological Results on 25 756 Cases

Valérie Rigau¹; Sonia Zouaoui²; Hélène Mathieu-Daudé²; Amélie Darlix³; Aurélie Maran¹; Brigitte Trétarre²; Faiza Bessaoud²; Fabienne Bauchet²; Redha Attaoua²; Pascale Fabbro-Peray⁴; Michel Fabbro⁵; Christine Kerr⁵; Luc Taillandier³; Hugues Duffau⁷; Dominique Figarella-Branger⁶; Valérie Costes¹; Luc Bauchet⁷ with the participation of Société Française de Neuropathologie (SFNP), Société Française de Neurochirurgie (SFNC) and the Club de Neuro-Oncologie of the Société Française de Neurochirurgie (CNO-SFNC), and Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF)

¹ Department of Pathology, Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital Gui de Chauliac, 80 Avenue Augustin Fliche, 34 295 Montpellier cedex 5, France.

² Department of Epidemiology, Groupe de Neuro-Oncologie du Languedoc-Roussillon, Registre des Tumeurs de l'Hérault, Centre de Lutte Contre le Cancer Val d'Aurelle, Montpellier, France.

³ Department of Neuro-Oncology, Hôpital Neurologique, Nancy, France.

⁴ Department of Biostatistics, Institut Universitaire de Recherche Clinique, Montpellier, France and BESPIM, Centre Hospitalier Universitaire, Nîmes, France.

⁵ Department of Medical Oncology and Department of Radiation Oncology, Centre de Lutte Contre le Cancer Val d'Aurelle, Montpellier, France.

⁶ Department of Neuropathology and Inserm U 911, Hôpital de la Timone, Université de la Méditerranée, Marseille, France.

⁷ Department of Neurosurgery and INSERM U583, Hôpital Saint Eloi—Gui de Chauliac, Centre Hospitalier Universitaire, Montpellier, France.

Keywords

brain tumor, database, epidemiology, neuro-oncology, neuropathology, neurosurgery.

Corresponding author:

Dr Valérie Rigau, Department of Pathology, Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital Gui de Chauliac, 80 Avenue Augustin Fliche, 34 295 Montpellier Cedex 5, France (E-mail: v-rigau@chu-montpellier.fr)

Received 12 January 2011; accepted 3 March 2011.

doi:10.1111/j.1750-3639.2011.00491.x

Abstract

This work aimed to prospectively record all primary central nervous system tumor (PCNST) cases in France, for which histological diagnosis is available. The objectives were to (i) create a national registry and a network to perform epidemiological studies; (ii) implement clinical and basic research protocols; and (iii) harmonize the health care of patients affected by PCNST. For 5 years, 25 756 cases of newly diagnosed and histologically confirmed PCNST have been recorded. Histological diagnoses included glioma (48.9%), all other neuroepithelial tumors (5%), meningioma (28.8%), nerve sheath tumors (8.4%), lymphoma (3.2%) and others (5.7%). Cryopreservation was reported for 6018 PCNST specimens. Tumor resections (R) were performed in 78% cases, while biopsies accounted for 22%. Median age (MA), sex, percentage R and number of cryopreserved tumors were detailed for each histology; for example, out of 6053 glioblastomas (MA 63 years, male 59.4%, R 62%, 1611 were cryopreserved), and out of 37 atypical teratoid/rhabdoid tumors (MA 2 years, male 56.8%, R 94%, 17 were cryopreserved). This database or databank dedicated to PCNST cases contains detailed data on clinical, histological and other characteristics, such as the inclusion of data on cryopreserved specimens that are not available in other European registries. Therefore, this is a valuable resource that can be used for planning future epidemiological and clinical research.

INTRODUCTION

Primary central nervous system tumors (PCNSTs) represent a complex heterogeneous group of pathological entities that may be benign, malignant or of unpredictable evolution (2, 8, 24, 28, 30, 31, 42). These tumors represent a major public health problem (16), and the French epidemiological data are fragmentary (17, 20, 26, 32, 33), as a national registry for these tumor cases does not exist. The main objective of this project was to prospectively record all PCNST cases in France, for which histological diagnosis is available. The long-term goals in creating the French Brain Tumor DataBase (FBTDB) were to: (i) create a national registry and a national

network to perform epidemiological studies; (ii) implement a new database and use it for setting up both clinical and basic research protocols; (iii) allow the evaluation of the medical practices of an area or of the entire country; and (iv) harmonize the health care of patients affected by PCNST at the higher level. The French societies involved in the management of patients diagnosed with PCNST [ie, Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF), Société Française de Neurochirurgie (SFNC), Société Française de Neuropathologie (SFNP)] were linked to initiate this work at a countrywide level through the use of a national survey on the medical practices in neuro-oncology and a census of the protocols of fundamental research existing in France (3, 21). The

methodology and initial results of the FBTDB, clinical epidemiology for childhood PCNST and a specific work concerning oncological patterns of care for patients with glioblastoma have already been published by the FBTDB (4–7, 36).

Here, we report the histological results of the FBTDB on 25 756 cases of newly diagnosed and histologically confirmed PCNST, and discuss a few perspectives of such database.

MATERIALS AND METHODS

Patients with newly diagnosed and histologically confirmed PCNSTs (since 1 January 2004) were identified in the FBTDB, and initial data were prospectively collected. All neurosurgeons and neuropathologists in France who participated in creating the FBTDB were instructed to complete a data file card for each patient that underwent surgery. Histological diagnosis was always made by experienced neuropathologists; more than 90% of these neuropathologists worked in public academic centers. The methodology for the FBTDB accrual was previously described in detail (4). In summary, the data file card was placed in all operating rooms where surgery for PCNST is performed, and was systematically sent along with the sample to the pathology lab. The easy-to-complete card contains questions on sociodemographic, clinical, radiological, surgical and pathological data (an optional question about cryopreservation of the samples was included). The first part of the card (ie, sociodemographic, clinical, radiological and surgical data) was completed by the neurosurgeon. The second part was completed by the pathologist. All completed cards were mailed to the Tumor Registry from Hérault (TRH) [Registre des Tumeurs de l'Hérault (RTH), Montpellier, France], which has extensive expertise in working with tumor data and has the required authorization for recording data with personal identifiers. The TRH compiled all cards and analyzed the data in collaboration with the University Institute of Clinical Research of Montpellier-Nîmes (IURC, Institut Universitaire de Recherche Clinique, Montpellier-Nîmes, France). A new data file card has been used since 2007 (Figure 1). The data presented here include age, sex, histological diagnosis according to the ICD-0-3 [World Health Organization (WHO) classification] and Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED) codes from Louis *et al* (28) and French nomenclature Association for the Development of Information Technology in Cytology, Anatomy and Pathology (ADICAP) (1) (a list of included codes is presented in Table 1), cryopreservation of samples and surgery (biopsy/resection).

Note that from 2004 to 2006, pathologists used The WHO 2000 Classification (24). Since 2007, the new WHO classification (28) has been applied, and rare mesenchymal tumors of the meninges have been recorded only since 2007.

The study was approved by the French legislation, and by all the French societies involved in the neuro-oncology field: ANOCEF, SFNC and SFNP.

RESULTS

From 2004 to 2008, a total of 25 756 cases of newly diagnosed histologically confirmed PCNSTs was recorded in the FBTDB. Of the 60 participating centers (coupled neurosurgical department/pathological lab) located throughout France, 50 were public centers (45 academic centers and 5 general hospitals) and 10 were private

institutions. However, with regard to the number of patients, the proportions were 94% from public centers and 6% from private institutions.

Of the 25 756 PCNST cases, 12 192 were men (47.3%), 13 564 were women (52.7%), 1601 were children (age: <15 years) (6.2%) and 521 were teenagers (15 ≤ age < 20 years) (2%).

Tumor localizations were specified in 17 199 cases and included supratentorial (77.7%), infratentorial (15.7%), spinal cord or cauda equina (5.3%) and mixed (1.3%). Surgery was specified in 21 997 cases. Tumor resections represented 78% of surgical operations, while biopsies represented 22%. For each histological type and subtype, percentages of biopsy and resection are detailed in Table 1.

Histological results

The distribution by each histology, sex, mean/median age (MA) at diagnosis and surgery, for the 25 756 PCNST cases, is shown in Table 1. Gliomas accounted for about half of all PCNST cases, while meningiomas accounted for about one-third. Gliomas were more frequent in men (57.6%), while meningiomas in women (73.5%). The MAs of gliomas/all other neuroepithelial tumors/meningiomas/nerve sheath tumors/lymphomas were 56, 18, 58, 53 and 66 years, respectively.

According to the new WHO classification (27, 28), the new entities encountered in our series were: three papillary glioneuronal tumors, four rosettes forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle, two papillary tumors of the pineal region, two pituitaryomas and no spindle cell oncocytoma of the ante hypophysis. Concerning the new variants, we counted four pilomyxoid astrocytomas, four anaplastic medulloblastomas and three medulloblastomas with extensive nodularity recorded over 2 years.

Formaldehyde was used as a fixative, alone or in association, in 68% of the case samples. Cryopreservation was reported for 6018 PCNST specimens.

DISCUSSION

This work detailed all histological types and subtypes for 25 756 cases of newly diagnosed and histologically confirmed PCNST in France from 2004 to 2008. This work was made possible, thanks to the cooperation of a large number of neurosurgeons and pathologists from all over France, and the methodological support of epidemiologists. Above all, this work shows the importance of multidisciplinary networks and databases that involve clinicians, pathologists and epidemiologists (8).

However, this discussion is mainly focused on: (i) methodology; (ii) comparison of our results (histological distribution, age, sex, surgery) with a small number of publications that detailed all types and subtypes of PCNST in a large population; and (iii) current applications and perspectives of such database for scientific and public communities.

Methodology

The primary difficulty in building a tumor registry is defining the type of tumor to be recorded. Recent publications (11, 12, 17, 30, 31, 41), the classification system of the WHO (24, 28) and the European recommendations for coding tumors of the brain and

Pathological, neuroradiological & Clinical Data Card in Neurosurgery

To join systematically with the pathological sample

PATIENT'S ADHESIVE LABEL NAME : MAIDEN NAME : FIRST NAME : SEX : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> DATE OF BIRTH : __ / __ / ____ HOSPITALIZATION NUMBER :	- Date of the sample : __ / __ / ____ - Origin of the sample : surgeon : Department : Hospital : City : - PATIENT : Home postal code: __ __ __ __ (if disponible) Birth city postal code : __ __ __ __	
- Primary central nervous system tumor possible <input type="checkbox"/> (fill the box bellow and *); Other <input type="checkbox"/> (do not fill the box bellow but *)		
Familial medical history of CNS tumor or of phacomatosis: unknown <input type="checkbox"/> , no <input type="checkbox"/> , yes <input type="checkbox"/> specify : Personal medical history of CNS tumor or of phacomatosis: unknown <input type="checkbox"/> , no <input type="checkbox"/> , yes <input type="checkbox"/> specify :		
- Time between first sign and present surgery : unknown <input type="checkbox"/> , known : time in month ____ (0 if < 1 month) - Present and past symptomatology connected with the tumor : unknown <input type="checkbox"/> ; asymptomatic <input type="checkbox"/> ; épilepsy <input type="checkbox"/> épilepsy 1 st symptom yes <input type="checkbox"/> , no <input type="checkbox"/> ; headache <input type="checkbox"/> ; raised ICP <input type="checkbox"/> mental statut disorders <input type="checkbox"/> ; neurologic déficit <input type="checkbox"/> ; other <input type="checkbox"/> specify : Fonctional index: préopératoire Karnofsky performance statut before treatment against cerebral oedema : ____ / 100 ou OMS _		
- Contraste enhancement (CE) on CT : unknown <input type="checkbox"/> , no <input type="checkbox"/> , doubt <input type="checkbox"/> , yes <input type="checkbox"/> on MRI : CE : unknown <input type="checkbox"/> , no <input type="checkbox"/> , doubt <input type="checkbox"/> , yes <input type="checkbox"/> : homogenous <input type="checkbox"/> , heterogenous <input type="checkbox"/> , punctiform <input type="checkbox"/> , ring CE <input type="checkbox"/> , T1 and/or T2 : Unifocal lesion <input type="checkbox"/> Multifocal <input type="checkbox"/> ; Median line crossing: yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> ; Radiological necrosis: yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>		
- Radiological or macroscopic principal topographic lesion (check just one case by item in thick) : .Cerebral hemispheres : Side : Right <input type="checkbox"/> Left <input type="checkbox"/> median <input type="checkbox"/> ; Lesion Extra <input type="checkbox"/> , Intra <input type="checkbox"/> parenchymal ; for intra-parenchymal lesion : superficial (only cortex) <input type="checkbox"/> , deep (WS and/or GN) <input type="checkbox"/> , cortex and WS <input type="checkbox"/> ; .Supra tentorial : Lobe : Frontal <input type="checkbox"/> , Parietal <input type="checkbox"/> , Temporal <input type="checkbox"/> , Occipital <input type="checkbox"/> , Ventricle <input type="checkbox"/> , Deep Brain <input type="checkbox"/> , Pineal region <input type="checkbox"/> , Intra sellar and/or Suprasellar <input type="checkbox"/> , other <input type="checkbox"/> specify : .Infra tentorial : Cerebellum <input type="checkbox"/> , Brain stem <input type="checkbox"/> , 4 th Ventricle <input type="checkbox"/> , Other <input type="checkbox"/> specify : .Mixt : Supra and infra tentorial <input type="checkbox"/> , infra tentorial and medullar <input type="checkbox"/> , pan CNS <input type="checkbox"/>		
.Spinal cord <input type="checkbox"/> , cauda equina <input type="checkbox"/> , Mixt: medular and cauda equina <input type="checkbox"/> .Meninges : intra cranial meninge <input type="checkbox"/> , Spinal meninge: <input type="checkbox"/> , (for all non meningotheial lesion) .Nerve : Olfactif nerve <input type="checkbox"/> , Optique nerve <input type="checkbox"/> , Nerve VIII <input type="checkbox"/> , Other cranial nerve <input type="checkbox"/> , Spinal nerve <input type="checkbox"/> (same line above) .Lesion near hemisphere <input type="checkbox"/> , near spinal cord <input type="checkbox"/> , near caudal equina <input type="checkbox"/>		
- Patient has already had surgery with histological exam for this tumor: no <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> date(s) : place : - Present surgery : biopsy without frame <input type="checkbox"/> , with frame <input type="checkbox"/> resection <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/>		
Pathologist : Department : City :		
- Sample identity number (in the department) :		
Used classification(s) <small>Check the case(s)</small>	OMS <input type="checkbox"/>	Sainte Anne <input type="checkbox"/>
Diagnosis in plain language		
ADICAP codification	__ __ __ __ __ __ __ __	__ __ __ __ __ __ __ __
ICD-O (WHO) codification	__ __ __ __ / __	__ __ __ __ / __
- Inclassifiable <input type="checkbox"/> Clinical and radiological suspicion of primary CNS tumor but non-contributive histology <input type="checkbox"/> - Sample quality : interpretable <input type="checkbox"/> interprétable with difficulty <input type="checkbox"/> - Fixative : Formaldehyde <input type="checkbox"/> Formaldehyde Zn <input type="checkbox"/> Bouin <input type="checkbox"/> AFA <input type="checkbox"/> other <input type="checkbox"/> specify : - Cryopreservation of the sample (optional) : yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>		

Please : send this card to : Doctor Hélène Mathieu-Daud , Registre des tumeurs de l'Hérault, B t Recherche, Parc Eurom decine, 208 rue des Apothicaires, 34298 Montpellier cedex 5, France

Figure 1. The pathological, neuroradiological and clinical card contains all the data asked for recording the primary central nervous system tumor (PCNST). It is systematically filled up for each patient by the neurosurgeon in the operating room and by the pathologist if the diagnosis of PCNST is confirmed.

central nervous system (CNS) (18) include all primary benign and malignant tumors located in the CNS, including the envelopes of the CNS and the origin of the nerves localized in the skull and the spine. Second, a registry has to record all cases of the defined tumors. The ascertainment system could influence the selection of tumor types to be included in the registry definition. As our registration system was based on the neurosurgical French network, we

decided to record tumors that are always seen in neurosurgery. At the beginning of this work in 2004, we did not include mesenchymal non-meningothelial tumors (except hemangiopericytoma), which were not considered as primary brain tumors by the French community at that time. Except for these differences, we selected the types of tumors that are included in the WHO 2000 (24) and Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS)

Table 1. Histological repartition of the 25 756 cases with clinical and surgical data from the French Brain Tumor Database, 2004 to 2008. Abbreviations: T = total; B = biopsy; R = resection; M = male; F = female; N = number; Med = median age at diagnosis; m = mean age at diagnosis; CRYO = cryopreservation; MPNST = malignant peripheral nerve sheath tumor.

	ICD-O	ADICAP	N	M	F	m	Med	CRYO	Reported surgery			
									T	R (%)	B (%)	
Tumors of neuroepithelial tissue												
Glioma NOS	9380/3	N7R0	205	114	91	49.96	56.0	37	192	30.7	69.3	
Astrocytic tumors												
Astrocytoma NOS	9400/3	N7S0	205	127	78	42.82	46.0	23	171	46.2	53.8	
Pilocytic astrocytoma	9421/1	N0S8	718	367	351	16.26	12.0	201	617	86.7	13.3	
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3	(0001)	4	1	3	10.50	10.0	2	2	50.0	50.0	
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	N0T2/3	50	24	26	16.90	16.5	25	39	92.3	7.7	
Pleomorphic xantho-astrocytoma	9424/3	N7S9	56	30	26	36.73	34.0	14	50	84.0	16.0	
Fibrillary astrocytoma	9420/3	N7S2	115	68	47	38.48	40.0	36	102	40.2	59.8	
Gemistocytic astrocytoma	9411/3	N7S4	41	26	15	45.61	48.0	11	35	45.7	54.3	
Protoplasmic astrocytoma	9410/3	N7S6	12	7	5	47.42	43.5	1	10	40.0	60.0	
Anaplastic astrocytoma	9401/3	N7T6	372	204	168	57.16	60.0	105	352	35.2	64.8	
Glioblastoma	9440/3	N7X0	6053	3593	2460	61.61	63.0	1611	5212	61.9	38.1	
Giant cell glioblastoma	9441/3	N7X2	115	63	52	55.90	60.0	43	109	67.9	32.1	
Gliosarcoma	9442/3	N7X4	62	40	22	55.77	57.0	17	54	92.6	7.4	
Gliomatosis cerebri	9381/3	N7R9	25	15	10	48.08	52.0	4	21	23.8	76.2	
			8033	4679	3354	55.50	60.0	2130	6966			
				58.2%	41.8%			26.5%		61.6	38.4	
Oligodendroglial tumors												
Oligodendroglioma	9450/3	N7V0	1271	731	540	43.24	42.0	346	1064	61.7	38.3	
Anaplastic oligodendroglioma	9451/3	N7V4	1313	733	580	52.68	54.0	456	1202	69.3	30.7	
			2584	1464	1120	47.90	48.0	802	2266			
				56.7%	43.3%			31.0%		65.7	34.3	
Oligoastrocytic tumors												
Oligoastrocytic tumors NOS	9382/3	N7R4	8	5	3	47.75	46.0	2	6	50.0	50.0	
Oligoastrocytoma	9382/3	N7V2	416	223	193	43.92	42.0	106	370	58.9	41.1	
Anaplastic oligoastrocytoma	9382/3	N7V3	831	475	356	52.24	55.0	224	771	60.7	39.9	
			1255	703	552	49.42	51.0	332	1147			
				56.0%	44.0%			26.5%		60.1	39.9	
Ependymal tumors												
Subependymoma	9383/1	N0W6	57	40	17	51.81	55.0	14	46	87.0	13.0	
Myxopapillary ependymoma	9394/1	N7W2	87	53	34	37.47	35.0	14	71	97.2	2.8	
Ependymoma, NOS	9391/3	N7W0	388	217	171	41.46	43.0	88	305	92.5	7.5	
Cellular ependymoma	9391/3	N7W1	30	16	14	33.70	33.0	9	28	92.9	7.1	
Papillary ependymoma	9393/3	N7W4	15	8	7	44.67	50.0	4	12	91.7	8.3	
Clear cell ependymoma	9391/3	N7W5	18	11	7	26.67	20.0	3	14	85.7	14.3	
Ependymoma, anaplastic	9392/3	N7W8	128	62	66	26.33	13.5	50	112	90.2	9.8	
Tanicytic ependymoma	9391/3	(0002)	10	8	2	40.10	42.0	3	8	50.0	50.0	
			733	415	318	38.52	41.0	185	596			
				56.6%	43.4%			25.2%		91.4	8.6	
Total			12 605	7261	5344	52.35	56.0	3449	10 975			
Gliomes				57.6%	42.4%			27.4%		63.9	36.1	
Choroid plexus tumors												
Choroid plexus papilloma	9390/0	N0Z0	89	42	47	26.70	22.0	19	76	92.1	7.9	
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1	(0003)										
Choroid plexus carcinoma	9390/3	N7Z0	14	9	5	23.43	13.0	4	14	85.7	14.3	
			103	51	52	26.25	20.0	23	90			
				49.5%	50.5%			22.3%		91.1	8.9	
Other neuroepithelial tumors												
Astroblastoma	9430/3	N7T4	1	0	1	24.00	24.0	1	1	100.0	0.0	
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	(0004)	3	2	1	41.66	46.0	1	2	50.0	50.0	
Angiocentric glioma	9431/1	(0005)										
Esthesioneuroblastoma	9522/3	B7F2	20	15	5	49.05	47.0	2	18	94.4	5.6	
			24	17	7	47.08	47.0	4	21			
				70.8%	29.2%			16.7%		95.0	5.0	
Neuronal and mixed neuronal–glial tumors												
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte–Duclos)	9493/0	N0L2	4	3	1	40.75	42.5	1	4	100.0	0.0	
Desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioma	9412/1	N0N0	5	1	4	16.40	2.0	0	5	100.0	0.0	

Table 1. *Continued*

	ICD-O	ADICAP	N	M	F	m	Med	CRYO	Reported surgery		
									T	R (%)	B (%)
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	9413/0	N0N2	128	71	57	20.52	18.0	37	117	92.3	7.7
Gangliocytoma	9492/0	N0L0	12	4	8	33.25	32.5	3	11	81.8	18.2
Ganglioglioma	9505/1	N7N0	287	159	128	22.83	18.0	87	212	87.7	12.3
Anaplastic ganglioglioma	9505/3	N7N1	34	19	15	45.56	50.0	10	28	89.3	10.7
Central neurocytoma	9506/1	N4L0	74	37	37	35.16	31.0	23	62	90.3	9.7
Extraventricular neurocytoma	9506/1	(0006)									
Cerebellar liponeurocytoma	9506/1	(0007)									
Papillary glioneuronal tumor	9509/1	(0008)	3	2	1	22.00	16.0	2	3	100.0	0.0
Rosette-forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle	9509/1	(0009)	4	2	2	35.50	30.0	2	3	100.0	0.0
Paranglioma	8680/1	P0A0	22	10	12	47.77	44.0	4	17	100.0	0.0
Paranglioma malignant	8680/3	P7A0	3	1	2	52.66	55.0	0	2	50.0	50.0
			576	309	267	26.72	23.0	169	464		
				53.6%	46.4%			29.3%		89.9	10.1
Tumor of the pineal region											
Pinealoma, NOS	9360/1	P7P0	11	9	2	39.73	44.0	3	11	36.4	63.6
Pineocytoma	9361/1	P7P2	28	11	17	48.93	47.5	4	25	80.0	20.0
Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation	9362/3	P7P6	3	2	1	26.33	28.0	2	3	33.3	66.7
Pineoblastoma	9362/3	P7P4	24	12	12	23.08	18.0	5	21	61.9	38.1
Papillary tumor of the pineal region	9395/3	(0010)	2	1	1	53.00	53.0	0			
			68	35	33	37.44	39.5	14	60		
				51.5%	48.5%			20.6%		63.3	36.7
Embryonal tumors											
Medulloblastoma, NOS	9470/3	N7P0	314	186	128	17.90	11.5	111	290	90.0	10.0
Desmoplastic medulloblastoma	9471/3	N7P2	53	35	18	12.23	9.0	22	45	93.3	6.7
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3	(0011)	3	1	2	10.33	7.0	1	2	100.0	0.0
Anaplastic medulloblastoma	9474/3	(0012)	4	4	0	19.00	15.5	1	3	100.0	0.0
Large-cell medulloblastoma	9474/3	(0013)	1	1	0	2.00	2.0	1	1	100.0	0.0
CNS primitive neuroectodermal tumor	9473/3	N7M2	68	33	35	22.25	12.5	16	63	79.4	20.6
CNS Neuroblastoma	9500/3	N7M0	14	9	5	16.36	5.0	6	13	76.9	23.1
CNS Ganglioneuroblastoma	9490/3	N7M1	8	4	4	34.50	36.5	0	6	100.0	0.0
Medulloepithelioma	9501/3	N7Q0	3	0	3	2.66	3.0	1	2	50.0	50.0
Ependymoblastoma	9392/3	N7X8	1	0	1	25.00	25.0	0			
Atypical teratoid/rhabdoid tumor	9508/3	X7R8	37	21	16	9.32	2.0	17	32	93.8	6.3
			506	294	212	17.33	10.0	176	457		
				58.1%	41.9%			34.8%		88.8	11.2
Tumors of the cranial and paraspinal nerves											
Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)	9560/0	N0A0	1894	900	994	51.75	53.0	360	1634	97.9	2.1
Schwannoma (neurofibromatosis type1)	9560/0	N0B0	101	50	51	53.55	55.0	6	87	97.7	2.3
Cellular schwannoma	9560/0	N4A0	16	8	8	46.62	52.5	2	13	76.9	23.1
Plexiform schwannoma	9560/0	N0A6	8	2	6	47.25	48.5	0	7	100.0	0.0
Mélanotic schwannoma	9560/0	N0C4	5	2	3	52.60	47.0	0	4	100.0	0.0
Neurofibroma	9540/0	N0C0	78	40	38	39.89	39.0	8	65	100.0	0.0
Plexiform neurofibroma	9550/0	N0C1	9	5	4	35.11	29.0	1	6	100.0	0.0
Granular cells neurofibroma	9540/0	N0C8	3	0	3	57.66	62.0	1	2	100.0	0.0
Neurofibroma (neurofibromatosis type 1)	9540/0	N0D0	13	7	6	34.70	29.0	2	10	100.0	0.0
Neurofibrosarcoma (SAI)	9540/3	N7C0	6	3	3	43.83	38.5	2	6	83.3	16.7
Perineurioma	9571/0	N0G0	3	1	2	58.33	59.0	0	2	100.0	0.0
Intraneural perineurioma	9571/0	N0G4									
Malignant perineurioma	9571/3	(0014)									
Malignant peripheral nerve sheath tumor	9540/3	N7A0	16	4	12	44.44	40.0	2	8	100.0	0.0
Epithelioid MPNST	9540/3	N7A3									
MPNST with mesenchymal differentiation	9540/3	N7H0									
Melanotic MPNST	9540/3	N7A5	1	0	1	35.00	35.0	0	1	100.0	0.0
MPNST with glandular differentiation	9540/3	N7A6	1	1	0	28.00	28.0	0	1	100.0	0.0
			2154	1023	1131	51.07	53.0	384	1846		
				47.5%	52.5%			17.8%		97.8	2.2

Table 1. Continued

	ICD-O	ADICAP	N	M	F	m	Med	CRYO	Reported surgery		
									T	R (%)	B (%)
Tumors of the meninges											
Tumors of meningotheelial cells											
Meningioma, NOS	9530/0	N0J0	1507	374	1133	57.19	57.0	264	1337	97.5	2.5
Meningotheelial meningioma	9531/0	N0K2	2397	626	1771	57.46	57.0	517	2029	97.8	2.2
Fibrous (fibroblastic) meningioma	9532/0	N0J4	754	144	610	57.67	58.0	141	628	97.1	2.9
Transitional (mixed) meningioma	9537/0	N0K4	1168	267	901	57.24	57.0	218	1013	97.3	2.7
Psammomatous meningioma	9533/0	N0K8	302	39	263	62.29	63.0	44	246	96.7	3.3
Angiomatous meningioma	9534/0	N0J2	151	61	90	58.96	58.5	29	136	96.3	3.7
Rare variety meningioma (NOS)	9530/0	N0K9*	65	14	51	57.71	57.0	7	64	89.1	10.9
Microcystic meningioma	9530/0	N0K9	71	17	54	55.23	56.0	19	62	100.0	0.0
Secretory meningioma	9530/0	N0K9	89	13	76	58.23	57.0	11	70	97.1	2.9
Lymphoplasmacyte-rich meningioma	9530/0	N0K9									
Clear-cell meningioma	9538/1	N0K9	38	11	27	51.39	50.5	11	35	100.0	0.0
Chordoid meningioma	9538/1	N0K9	58	17	41	52.92	52.5	8	53	98.1	1.9
Rhabdoid meningioma	9538/3	N0K9	5	2	3	64.40	66.0	2	4	100.0	0.0
Metaplastic meningioma	9530/0	N0K3	40	10	30	56.25	54.0	3	33	93.9	6.1
Atypical meningioma	9539/1	N4J0	624	299	325	59.60	62.5	128	482	97.5	2.5
Papillary meningioma	9538/3	N7K6	8	5	3	47.12	45.0	3	7	100.0	0.0
Anaplastic meningioma	9530/3	N7J0	134	66	68	61.23	62.5	22	101	99.0	1.0
Meningiomatosis	9530/1	N4J9	8	4	4	51.00	53.5	3	7	100.0	0.0
			7419	1969	5450	57.76	58.0	1430	6307		
				26.5%	73.5%			19.3%		97.4	2.6
Mesenchymal tumors											
Benign mesenchymal tumor (NOS)											
		X0H0									
Lipoma	8850/0	L0L0	19	14	5	31.79	30.0	1	16	93.8	6.3
Angiolipoma	8861/0	L0P1	5	3	2	53.20	55.0	1	3	100.0	0.0
Hibernoma	8880/0	L0M4									
Liposarcoma	8850/3	L7L0	2	2	0	49.50	49.5	0	2	100.0	0.0
Solitary fibrous tumor	8815/0	F0A1	33	14	19	54.00	57.0	11	30	93.3	6.7
Fibrosarcoma	8810/3	F7A0									
Histiocytome fibreux malin	8830/3	F7M0									
Leiomyoma	8890/0	L0A0									
Leiomyosarcoma	8890/3	L7A0	3	1	2	62.66	57.0	1	3	100.0	0.0
Rhabdomyoma	8900/0	R0C0									
Rhabdomyosarcoma	8900/3	R7C0	3	1	2	11.66	13.0	0	3	100.0	0.0
Chondroma	9220/0	C0A0	4	3	1	20.75	16.0	0	2	100.0	0.0
Chondrosarcoma	9220/3	C7A0	14	5	9	38.50	36.5	1	11	90.9	9.1
Osteoma	9180/3	Q0A0	14	3	11	40.14	37.5	1	11	100.0	0.0
Osteosarcoma	9180/3	Q7A0	6	5	1	32.33	31.5	2	5	100.0	0.0
Osteochondroma	9210/0	C0G0	6	2	4	37.67	40.0	0	4	100.0	0.0
Hemangioma	9120/0	V0A0	251	125	126	39.57	41.0	13	190	96.3	3.7
Epithelioid hemangioendothelioma	9133/1	V7N0	3	1	2	68.33	69.0	0	3	100.0	0.0
Hemangiopericytoma benign	9150/1	V0K0	30	16	14	53.27	54.5	8	26	100.0	0.0
Uncertain malignancy hemangiopericytoma		V4K0	19	11	8	55.31	58.0	5	11	100.0	0.0
Infantile hemangiopericytoma		V0K1									
Anaplastic hemangiopericytoma	9150/3	V7K0	29	15	14	57.21	56.0	3	26	96.2	3.8
Angiosarcoma	9120/3	V7A0	3	3	0	49.00	44.0	0	2	100.0	0.0
Kaposi sarcoma	9140/3	V7R0									
Ewing's sarcoma—PNET	9364/3	X7L0	8	5	3	23.75	23.5	2	8	100.0	0.0
			452	229	223	42.49	45.0	49	356		
				50.7%	49.3%			10.8%		96.6	3.4
Primary melanocytic lesions											
Diffuse melanocytoma	8728/0	(0015)									
Melanocytoma	8728/1	(0016)									
Malignant melanoma	8720/3	M7A0	11	6	5	65.00	69.0	1	7	100.0	0.0
Meningeal melanomatosis	8728/3	(0017)									
			11	6	5	65.00	69.0	1	7		
										100.0	0.0
Other neoplasms related to the meninges											
Hemangioblastoma	9161/1	V0G0	394	208	186	45.91	45.0	81	342		
				52.8%	47.2%			20.6%		98.2	1.8

Table 1. *Continued*

	ICD-O	ADICAP	N	M	F	m	Med	CRYO	Reported surgery		
									T	R (%)	B (%)
Lymphomas and hematopoietic neoplasms											
Malignant lymphoma	9590/3	K7G0	321	172	149	62.09	66.0	57	178	25.3	74.7
Diffuse large B cell lymphoma	9680/3	K7G7	513	263	250	64.67	67.0	106	394	20.3	79.7
Plasmacytoma	9731/3	J7D8	16	7	9	55.87	56.0	1	9	100.0	0.0
Granulocytic sarcoma	9930/3	<i>(0018)</i>									
			850	442	408	63.05	66.0	164	581		
				52.0%	48.0%			19.3%		23.1	76.9
Germ cell tumors											
Germinoma	9064/3	G7K0	54	46	8	20.39	17.5	9	48	37.5	62.5
Embryonal carcinoma	9070/3	G7H5	1	1	0	14.00	14.0	0	1	100.0	0.0
Yolk sac tumor	9071/3	G7H6	1	1	0	15.00	15.0	0	1	0.0	100.0
Choriocarcinoma	9100/3	T7C0									
Teratoma (NOS)	9080/1	D0V0	2	2	0	20.50	20.5	0	2	100.0	0.0
Mature teratome	9080/0	G0G0	27	15	12	25.11	17.0	4	23	95.7	4.3
Immature germ cell tumors (NOS)	9080/3	G7H0	4	2	2	19.00	18.0	0	4	75.0	25.0
Immature teratoma	9080/3	G7H1	7	4	3	8.71	8.0	2	6	100.0	0.0
Teratoma with malignant transformation	9084/3	G7G0									
Mixed germ cell tumor	9085/3	T7H0									
Immature teratoma and seminoma	9080/3	G7M6	1	0	1	8.00	8.0	0	1	100.0	0.0
Malignant germ cell tumors (NOS)	9064/3	G7A0	9	8	1	15.22	13.0	3	9	55.6	44.4
			106	79	27	20.10	17.0	18	95		
				74.5%	25.5%			17.0%		61.1	38.9
Tumors of the sellar region											
Craniopharyngioma	9350/1	D0N2	255	144	111	35.64	36.0	26	225	92.4	7.6
Adamantinous craniopharyngioma	9351/1	<i>(0019)</i>	37	19	18	38.46	35.0	5	22	100.0	0.0
Papillary craniopharyngioma	9352/1	<i>(0020)</i>	3	1	2	49.66	45.0	0	2	100.0	0.0
Granular cell tumor	9582/0	<i>(0021)</i>									
Pituicytoma	9432/1	<i>(0022)</i>	2	1	1	59.00	59.0	0	1	100.0	0.0
Spindle cell oncocytoma (adenohypophysis)	8291/0										
			297	165	132	36.29	36.0	31	250		
				55.6%	44.4%			10.4%		93.2	6.8
Miscellaneous											
Chordoma	9370/3	D4N4	61	40	21	50.88	56.0	10	50	92.0	8.0
Uncategorized			130	64	66	46.26	52.0	15	97	41.2	58.8
			191	104	87	47.74	53.0	25	147		
				54.5%	45.5%			13.1%		58.5	41.5
Total			25 756	12 192	13 564	52.15	56.0	6018	21 997		
				47.3%	52.7%			23.4%		77.9	22.1

The italicized ICD-O numbers are provisional codes proposed for the fourth edition of ICD-O.

classification schemes. In addition, we used the French nomenclature (1) in combination with the WHO (24).

Since 2007, all the codes included in the WHO 2007 (28) have been used in the FBTDB, and we started to record pituitary tumors. However, we still had some difficulties recording some cases of pituitary tumors. So, we decided to exclude pituitary tumors in the present work.

In the future, we could adopt a complementary strategy. It has been established by the Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC) that glioblastomas and meningiomas have enough general agreement over time, across regions and between individual pathologists that one can consider using existing diagnostic data without further review [ie, as long as uniform guidelines, such as those provided by the WHO, are used (15)]. This would limit the number of cases to review and would mainly concern the rare PCNSTs. Moreover, some specific studies on rare PCNSTs will soon begin in France, and in these cases, the review will be part of the projects.

Comparison of our results

To our knowledge, there is no publication that detailed the distribution of all histological types and subtypes of PCNST according to the WHO 2007 Classification, by number of cases, sex, MA, number of cryopreserved samples and surgery for all ages in a large population.

First, in most countries, brain tumor registration is restricted to malignant tumor types (13). Only a few countries (eg, USA, Canada, Scandinavian countries, Austria) report incidence rates on benign and borderline brain tumors (9, 10, 12, 38, 39, 41). These tumors constitute approximately 45.5% to 70% of all brain tumors (11). However, benign and borderline lesions may be associated with significant neurological deficits, and may show malignant biological progression over time. Therefore, increasing attempts to register all brain tumor cases have been made. In the USA, it has already become legally mandatory to report all brain tumor types (Benign Brain Tumor Cancer Registries Amendment Act; Public

Law 107-260). Second, even in publications that included primary nonmalignant tumors, the details of all histological types and subtypes are very rarely presented. Therefore, our results are mainly compared to the CBTRUS results.

The sex ratios (male/female) for the CBTRUS (11) and for the FBTDB are very similar (eg, all neuroepithelial tumors: 1.28/1.34, all gliomas: 1.29/1.36, glioblastomas: 1.37/1.46, pilocytic astrocytomas: 1.14/1.05, oligodendrogliomas: 1.21/1.35, all ependymomas: 1.13/1.30, nonmalignant and malignant neuronal/glioma tumors: 1.24/1.16, embryonal/primitive/medulloblastoma: 1.46/1.39, tumors of cranial and spinal nerves: 0.94/0.91, meningiomas: 0.35/0.36, lymphomas: 1.19/1.08, etc., for CBTRUS/FBTDB, respectively).

For many tumors, the MA at diagnosis is similar in the CBTRUS (11) and in the FBTDB (eg, pilocytic astrocytoma: 13/12, oligodendroglioma: 41/42, glioblastoma: 64/63, choroid plexus tumors: 17/20, nonmalignant and malignant neuronal/glioma tumors: 26/23, embryonal tumors: 9/10, tumors of cranial and spinal nerves: 53/53, craniopharyngioma: 38/36, lymphoma: 63/66 years old for CBTRUS/FBTDB, respectively). In addition, it is important to note that the MA at diagnosis is often lower in clinical trials (eg, for glioblastoma, 56 years in Stupp *et al* (37) and 53 years in Westphal *et al* (40)) and in some single-institution studies (eg, 58 years in Filippini *et al* (19)). Age is an important prognostic factor for most of all PCNSTs; this underlines the importance of population studies to compare oncological management and survival between two different countries or areas.

Before comparing the percentages of each PCNST between the CBTRUS and the FBTDB, it is important to note few important points. First, CBTRUS reported more than 10% of pituitary tumors (10.7% in the 2009–2010 CBTRUS statistical report in 18 states in 2002–2006 (11), and 12.7% in CBTRUS statistical report in the USA in 2004–2006 (12)), whereas FBTDB did not include pituitary tumors in the present report. Second, unspecified neoplasm accounted for 5.1% in the CBTRUS (11), while it accounted for only 0.5% in the FBTDB. This difference could be explained by the fact that in the FBTDB, histological coding comes directly from pathologists, while the CBTRUS includes cases without histological diagnosis. Third, the percentage of meningioma is smaller in the FBTDB (28.8%) than in the CBTRUS (37.7%, when considering without pituitary tumors) (11). This difference could also be explained by the fact that in the FBTDB, only cases with histological confirmation have been recorded. In 2011, reporting of all cases of PCNST is still a challenge, specifically for nonmalignant tumors and tumors without histological confirmation. In the last report of the CBTRUS, it was stated that “the cancer registry incidence rates for the malignant tumors (cancer registry range: 4.62 to 8.69 per 100 000 person-years) are again seen as being much less variable than the reported incidence rates for the non-malignant tumors (cancer registry range: 6.13 to 16.74 per 100 000 person-years)” (12).

When we take into account these three points, we can consider that our results (Table 1) show a distribution by histology, MA at diagnosis and sex comparable to the recent literature (11, 12, 17, 41), even by specific histology (23, 35). The distribution of the different subtypes of PCNST is similar in France and in the USA, except for oligodendroglial tumors. Two main reasons may explain this difference: (i) the US data were collected between 2002 and 2006 (11), while the French data were collected between 2004 and 2008. Indeed, most studies (for a review, see (22)) have reported a

recent increase of oligodendroglial tumors in comparison to astrocytic tumors. (ii) French neuropathologists are more influenced by the classification proposed by Daumas-Duport *et al* (14) than American neuropathologists.

New entities and variants have been published by the last WHO classification in 2007 (28). As our work included the year 2008, French pathologists included few such cases. These new entities began to be described in 2008, 1 year after the new classification has been published. But, it is too early to be representative of a population study. Moreover, only few specific cases have been reported in the literature.

To our knowledge, this work is the first in Europe, and probably in the world, that specifies the surgery (biopsy or resection) for all histological types and subtypes of PCNST in a large population. Over 97% of tumors of the meninges, and cranial and paraspinal nerves are resected. Regarding gliomas, the proportion of biopsy appears to vary by country and/or studies. For example, the Glioma Outcomes Project described a biopsy rate for glioblastoma of 20% (25), and in the San Francisco Bay Area SEER registry, during the period 1991–2001, 27.3% of glioblastoma patients had a biopsy (43). In an Italian single-institution study, biopsy was performed in 12% of all the glioblastoma cases (19), and in an Italian consortium study, the percentage of biopsies was 25% for all astrocytoma grades that were treated with RT (29). In France, the biopsy rate for glioblastoma was 44% in the year 2004 (7), and now it decreases. For the years 2004 to 2008, the biopsy rate was 38%.

Current applications and perspectives

Epidemiological data from the FBTDB already helped to build two ongoing French Hospital Clinical Research Programs (PHRCs) (one randomized multicenter phase II trial for patients with *de novo* unresectable glioblastoma, and one national, prospective phase II study for adult patients with medulloblastoma). The FBTDB also helped to identify and recruit patients for two other ongoing “PHRCs” (one for children with craniopharyngioma, and one for adult patients with intracranial ependymoma). Other specific projects are in progress (eg, oncological management and survival for all French glioblastoma patients newly diagnosed and histologically confirmed in 2008 in all French territory; histologically confirmed grade II glioma distribution in all French territory).

To contribute to a better completeness of reported cases, a second source for recording histologically confirmed PCNST is in progress. In agreement with the French Society of Neuropathology (SFNP), a comprehensive annual listing of all cases analyzed by each pathology lab will be sent securely to the RTH. A clinical research technician will track the missing listings, verify the registered cases, complete the database and check discordant cases with each lab. Then, the clinical research technician will complete the main clinical data for cases not registered yet, by contacting the relevant department of neurosurgery. The FBTDB recently received grants from the French cancer institute [Institut National du Cancer (INCa)] to analyze and compare oncological management and survival between the different French areas.

Apart from some specific cases, the causes of PCNST are unknown (8, 26, 34). Epidemiological studies of PCNST have examined many risk factors over the past several decades; however, there are few consistent findings. The inconclusive results may be

caused by small sample sizes in individual studies and differences between studies in patients, tumor types and methods of classification. That is why the FBTDB would like to collect a huge number of cases, and study each histological type and subtype separately, and then participate in international studies with, for example, the BTEC and the International Agency for Research on Cancer (IARC).

Virtual tumor bank is one of the major interests of such database. Recording cryopreservation of samples, to our knowledge, has not been previously reported and is original in our study. More than 6000 identified PCNSTs are cryopreserved. For these cryopreserved tumors, we know the histological diagnosis, and the main clinical and radiological features. This represents the first virtual tumor bank of PCNST in Europe, and holds great potential for future biological and clinical investigations. Many specific retrospective or prospective studies will use the FBTDB to identify patients and get initial data. Collaborative studies have already been initiated.

CONCLUSION

This database or databank dedicated to PCNST contains detailed data on clinical, histological and other characteristics, such as availability of cryopreserved specimens that are not available in other European registries. Thus, it is a valuable resource that can be used for planning future epidemiological and clinical research.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to acknowledge all the doctors and professors who helped and completed the cards for the record of PCNSTs in France: Abbey Toby A. (Clichy), Adle-Biassette H. (Paris), Adreux (Brest), Albagnac V. (Limoges), Algros M.P. (Besancon), Amat C. (Saint Pierre), Ansart F. (Besancon), Arbez-Gindre F. (Besancon), Arbion F. (Tours), Arrivets P. (Saint Pierre), Aubriot Lorton M.H. (Dijon), Auvigne I. (Toulouse), Averous G. (Strasbourg), Badsı A. (Perpignan), Baldet P. (Montpellier), Barbey C. (Tours), Bazille C. (Paris), Bedgedjian I. (Besancon), Benabıdallah S. (Bron), Benali A. (Orléans), Bergemer Fouquet A.M. (Tours), Bertocchi C. (Paris), Beuvon F. (Paris), Billot C. (Perpignan), Blechet C. (Tours), Bondoin (Brest), Bonneau C. (Orléans), Bonyhay G. (Clichy), Bordier (Saint Pierre), Borrelly C. (Montpellier), Boudjadi S. (Reims), Bouvier C. (Marseille), Branquet D. (Clamart), Bressenot A. (Nancy), Broche C. (Nımes), Brouchet A. (Toulouse), Brousset P. (Toulouse), Bruniau A. (Amiens), Cahn V. (Reims), Calvet P. (Toulon), Camo J. (Perpignan), Camparo P. (Paris), Carloz E. (Toulon), Cassagnau E. (Nantes), Cathelineau D. (Lille), Caulet S. (Rennes), Caveriviere P. (Toulouse), Cazals-Hatem D. (Clichy), Charlotte F. (Paris), Chapon F. (Caen), Charpin C. (Marseille), Chatelain D. (Amiens), Chenard M.P. (Strasbourg), Chretien F. (Creteil), Clairotte A. (Besancon), Colombat M. (Clichy), Conan V. (Brest), Concha (Brest), Costa K. (Perpignan), Costes V. (Montpellier), Costes-Charlet N. (Clermont-Ferrand), Coulon A. (Poitiers), Couvelard A. (Clichy), Cremades (Paris), Croue A. (Angers), Cruel T. (Pringy), Danjoux M. (Toulouse), Daumas-Duport C. (Paris), Degano-Valmarx S. (Toulouse), Delage Corre M. (Limoges), Delattre C. (Lille), Delisle M.B. (Toulouse), Delsol M. (Toulouse), Deschamps L. (Clichy), Diebold M.D. (Reims), Donsbeck A.V.

(Chambery), Dosda A. (Clichy), Duga I. (Toulouse), Dumollard J.M. (Saint Etienne), Durand L. (Montpellier), Duval H. (Rennes), Eimer S. (Bordeaux), Etchandy M.P. (Pau), Eyremandi (Pau), Fallet C. (Paris), Faraut (Nımes), Felce Dachez M. (Clichy), Felix S. (Besancon), Fernandez C. (Marseille), Fetissof F. (Tours), Feutry C. (Pringy), Figarella-Branger D. (Marseille), Figuccio M. (Toulon), Fornes P. (Reims), Fouet B. (Toulon), Fregeville M. (Saint Pierre), Fromont G. (Poitiers), Gaspard C. (Montpellier), Gay G. (Pau), Gontier M.F. (Amiens), Goujon J.M. (Poitiers), Gray F. (Paris), Grignon Y. (Nancy), Gros (Paris), Guillou (Reims), Guymar S. (Paris), Gyenes C. (Dijon), Hassoun J. (Marseille), Haudebourg J. (Nice), Heitzmann A. (Orléans), Henin D. (Paris), Hennequin V. (Nancy), Heymann M.F. (Nantes), Istier L. (Pringy), Jaubert F. (Paris), Jouan H. (Rennes), Jourdan F. (Tours), Jouve A. (Bron), Justrabo E. (Dijon), Kaci R. (Paris), Kantelip B. (Besancon), Kemeny J.L. (Clermont-Ferrand), Kerdraon O. (Lille), Kerdraon R. (Orléans), Kermanac H.P. (Pringy), Khaddage A. (Saint Etienne), Kleinclaus I. (Colmar), Kopp N. (Bron), Krzisch S. (Colmar), Kujas M. (Paris), Labrousse F. (Limoges), Lacroix C. (Le Kremlin Bicetre), Lamant L. (Toulouse), Lannes B. (Strasbourg), Laquerriere A. (Rouen), Laurent C. (Toulouse), Le Gall F. (Rennes), Le Houcq M. (Saint Pierre), Lechapt E. (Caen), Leclair F. (Nantes), Leduc (Lille), Leger F. (Bordeaux), Lerintiu F. (Colmar), Levillain P. (Poitiers), Lhermitte B. (Saint Pierre), Lhermitte B. (Strasbourg), Loussouarn D. (Nantes), Maitre F. (Orléans), Majek-Zakine E. (Reims), Manent A.M. (Pau), Maran A. (Montpellier), Marcon N. (Nancy), Mareel A. (Pointe A Pitre), Marie B. (Nancy), Martin L. (Dijon), Mauves De Paula A. (Marseille), Maurage C.A. (Lille), Mazerolles C. (Toulouse), Mergey E. (Pau), Meyronnet D. (Bron), Michalak S. (Angers), Michenet P. (Orléans), Michiels J.F. (Nice), Milin S. (Poitiers), Miquel C. (Paris), Mohr M. (Strasbourg), Mohra (Clermont-Ferrand), Mokhtari K. (Paris), Monpon C. (Toulouse), Morand Dusserre I. (Pringy), Moreau A. (Nantes), Moreau M. (Toulouse), Moreno S. (Rouen), Musso Rigal C. (Toulouse), Neuville A. (Strasbourg), Oksman A. (Toulouse), Oukabli M. (Tours), Palasse J. (Toulouse), Parent M. (Douai), Patey M. (Reims), Pellissier J.F. (Marseille), Peoc'h M. (Saint Etienne), Philippe A. (Tours), Pialat J. (Limonest), Pluot M. (Reims), Polivka M. (Paris), Pommepuy I. (Limoges), Ponnelle T. (Dijon), Pradere Labat M. (Toulouse), Pradere M. (Toulouse), Quintana M. (Nımes), Quintin I. (Brest), Quintyn M.L. (Toulouse), Ranfaing E. (Besancon), Raynaud P. (Montpellier), Reis Borges R. (Nımes), Renjard L. (Tours), Reyre J. (Toulouse), Richard S. (Le Kremlin Bicetre), Rigau V. (Montpellier), Ringenbach F. (Besancon), Rouquette I. (Toulouse), Rousseau A. (Nancy), Rousseau A. (Paris), Rousselet M.C. (Angers), Rousselot C. (Tours), Ruchoux M.M. (Lille), Sabourin J.C. (Rouen), Saıkalı S. (Rennes), Saingra B. (Montpellier), Saint-Andre J.P. (Angers), Saint Blancard P. (Clamart), Saint Pierre G. (Bron), Saint-Paul M.C. (Nice), Sarrouy J. (Pointe A Pitre), Savin C. (Nımes), Sawan B. (Bordeaux), Schill H. (Montargis), Selves J. (Toulouse), Seurat P. (Saint Pierre), Sevestre H. (Amiens), Sorbara R. (Toulouse), Soulard P. (Paris), Soulard R. (Toulon), Souraud J.B. (Toulon), Straub P. (Colmar), Streichenberger N. (Bron), Talagas M. (Brest), Terrier P. (Toulon), Toquet C. (Nantes), Tortel M.C. (Colmar), Trouillas J. (Tours), Tubiana A. (Paris), Uro-Coste E. (Toulouse), Valmary S. (Toulouse), Vandenbos F. (Nice), Varlet P. (Paris), Vasiljevic A. (Marseille), Vaunois B. (Saint Etienne), Verdier D. (Tours), Veresezon L. (Rouen), Vic P. (Montpellier),

Viennet G. (Besancon), Vignaud J.M. (Nancy), Villa C. (Paris), Vital A. (Bordeaux), Warter A. (Fort De France), Weinbreck N. (Nancy), Yacoub M. (Poitiers), Yaziji N. (Reims), Yriarte-Laurent M.C. (Toulouse), Yver M. (Poitiers).

Abi Lahoud G. (Paris), Achim V. (Clermont-Ferrand), Adecchessi T. (Marseille), Aesch B. (Tours), Agha M. (Dijon), Aghakhani N. (Le Kremlin-Bicetre), Akkhabar (Angers), Al Hallak R. (Lyon), Aldea S. (Paris), Alfieri A. (Limoges), Ali Benali M. (Limoges), Aliamus A. (Saint Pierre), Allano V. (Brest), Allaoui M. (Lille), Alliez B. (Marseille), Alliez J.R. (Marseille), Amlashi S.F.A. (Rennes), Aouad N. (Toulon), Arthuis F. (Paris), Assaker R. (Lille), Atta (Rennes), Auque J. (Nancy), Autricque A. (Pau), Ayache D. (Paris), Barat J.L. (Marseille), Baroncini M. (Lille), Barrey C. (Lyon), Bataille B. (Poitiers), Bauchet L. (Montpellier), Baussart (Le Kremlin-Bicetre), Bayram M. (Rouen), Bazin A. (Reims), Beauchesne P. (Nancy), Beaudic Y. (Besancon), Beaurain J. (Dijon), Bedou G. (Perpignan), Belliard H. (Lyon), Bellow F. (Rouen), Beltechi R. (Strasbourg), Ben Hamouda H. (Saint Etienne), Ben Ismail M. (Tours), Ben Yahia M. (Rennes), Benezech J. (Montpellier), Benhima H. (Marseille), Berger C. (Saint Etienne), Bernard C. (Toulon), Bernard M.H. (Reims), Berthelot J.L. (Clichy), Besson G. (Brest), Billant (Toulon), Billon-Grand R. (Besancon), Bitar A. (Paris), Bizette C. (Colmar), Blanc J.L. (Poitiers), Blanquet A. (Montpellier), Blond S. (Lille), Blondet (Clamart), Boch A-L. (Paris), Boetto S. (Toulouse), Boissonnet H. (Paris), Bord E. (Nantes), Borha A. (Caen), Bouali I. (Colmar), Bouazza S. (Paris), Bougeard R. (Villeurbanne), Bouillot P. (Nimes), Bourgeois P. (Lille), Bousigue J.Y. (Cornebarrieu), Bousquet C. (Perpignan), Bousquet O. (Dijon), Bousquet P. (Toulouse), Boyer P. (Strasbourg), Brassier G. (Rennes), Bresson D. (Paris), Bret P. (Lyon), Bruneau M. (Paris), Brunon J. (Saint Etienne), Buffenoir K. (Poitiers), Cabal P. (Pau), Caille J. (M. (Bordeaux), Caire F. (Limoges), Capelle L. (Paris), Cardoso M. (Colmar), Carpentier A. (Paris), Cesari J.B. (Montpellier), Chabane A. (Clermont-Ferrand), Champeaux K. (Bordeaux), Chaynes P. (Toulouse), Chays A. (Reims), Chazal J. (Clermont-Ferrand), Chibbaro S. (Paris), Chinot O. (Marseille), Chobaut J.C. (Besancon), Choplain J. (Brest), Choukri M. (Le Kremlin-Bicetre), Cioloca C. (Paris), Civit T. (Nancy), Clemenceau S. (Paris), Colnat S. (Nancy), Comoy J. (Saint Pierre), Cornelius J. (Paris), Cornu P. (Paris), Coubes P. (Montpellier), Coulbois S. (Nancy), Crampette L. (Montpellier), Cristini A. (Lyon), Cuny E. (Bordeaux), Cuttaree H. (Paris), Czorny A. (Besancon), Dagain A. (Paris), Dahman (Rennes), Dam Hieu P. (Brest), Dandine J.B. (Toulouse), Darrouzet V. (Bordeaux), Dautheribes M. (Bordeaux), David P. (Le Kremlin-Bicetre), De Germay B. (Saint Jean), De Soultrait F. (Clamart), Debono B. (Rouen), Debono B. (Cornebarrieu), Decq P. (Creteil), Delaretti (Lille), Delhay M. (Angers), Delion (Angers), Delmas J.M. (Paris), Delsanti C. (Marseille), Derlon J.M. (Caen), Derrey S. (Rouen), Deruty R. (Lyon), Desenclos C. (Amiens), Desgeorges M. (Paris), Desplat A. (Pau), Destandau J. (Bordeaux), Destrieux C. (Tours), Devaux B. (Paris), Dezamis E. (Paris), Dhellemmes P. (Lille), Di Rocco F. (Paris), Di Tommaso L. (Besancon), Diabira S. (Rennes), Diaz A. (Saint Pierre), Dimitriu C. (Strasbourg), Djindjian M. (Creteil), Do L. (Pointe A Pitre), Doe K. (Saint Pierre), Dorfmueller G. (Paris), Dorwling-Carter D. (Orleans), Dran G. (Montpellier), Dubois G. (Saint Jean), Ducolombier A. (Trappes), Duffau H. (Montpellier), Dufour T. (Orleans), Duhem R. (Lille), Dulou R. (Paris), Dumas B. (Saint Etienne), Duntze (Reims),

Dupard T. (Lille), Duplessis (Cornebarrieu), Durand A. (Lyon), Durandau A. (Bordeaux), Dutertre G. (Paris), Duthel R. (Saint Etienne), El Fertit H. (Montpellier), Emery E. (Caen), Espagno C. (Cornebarrieu), Esposito P. (Strasbourg), Fabre T. (Bordeaux), Faillot T. (Clichy), Farah W. (Dijon), Farizon F. (Saint Etienne), Faure A. (Nantes), Faure P. (Limoges), Fesselet J. (Toulon), Fichten A. (Amiens), Fischer D. (Strasbourg), Fono S. (Toulouse), Fontaine D. (Nice), Foto M.J. (Saint Etienne), Fournier D. (Angers), Francois P. (Tours), Frank B. (Argonay), Freger P. (Rouen), Freppel S. (Nancy), Froelich S. (Strasbourg), Fuentes J.M. (Montpellier), Fuentes S. (Marseille), Gadan R. (Caen), Garrel R. (Montpellier), George B. (Paris), Giacomelli R. (Colmar), Gigaud M. (Toulouse), Gil Robles S. (Montpellier), Gimbert E. (Bordeaux), Goasguen O. (Paris), Godard J. (Besancon), Gomez A. (Marseille), Gosset (Amiens), Goutagny S. (Clichy), Gras R. (Marseille), Grayeli B. (Clichy), Graziani N. (Marseille), Grellier P. (Nice), Grisoli F. (Marseille), Guarnieri J. (Caen), Guegan Y. (Rennes), Guenot M. (Lyon), Guerrier B. (Montpellier), Gueye E. (Limoges), Guinguene C. (Lyon), Guy G. (Angers), Guyotat J. (Lyon), Haddad E. (Lille), Haegelen C. (Rennes), Hallacq M. (Lyon), Hallacq P. (Limoges), Hamcha (Poitiers), Hamdi S. (Paris), Hamlat A. (Rennes), Hansen F. (Caen), Hatem O. (Saint Etienne), Hattou M. (Creteil), Hayek G. (Angers), Henry (Brest), Heyman D. (Pau), Hladky J.P. (Nimes), Huot J.C. (Pau), Iakovlev G. (Clichy), Ibrahim R. (Angers), Irthum B. (Clermont-Ferrand), Ischac R. (Fort De France), Jacquet G. (Besancon), Jan M. (Tours), Jarraya B. (Creteil), Jouanneau E. (Lyon), Joud A. (Nancy), Joulain (Brest), Kaczmarek D. (Saint Etienne), Kaddoum H. (Pointe A Pitre), Kalamarides M. (Clichy), Karachi C. (Paris), Katrangi H. (Besancon), Kaya J.M. (Marseille), Kehrl P. (Strasbourg), Keravel Y. (Creteil), Khalil T. (Marseille), Khouri K. (Montpellier), Khouri S. (Caen), Klein O. (Nancy), Koubaïssi W. (Angers), Kuzeawu A. (Colmar), Lacerda P. (Caen), Lagarrigue J. (Toulouse), Langlois O. (Rouen), Lapierre F. (Poitiers), Lapras C. (Argonay), Le Fay (Amiens), Le Franc (Amiens), Le Guerinel C. (Creteil), Le Nen (Brest), Legars D. (Amiens), Lejeune J.P. (Lille), Lemaire J.J. (Clermont-Ferrand), Lena G. (Marseille), Lepeintre (Le Kremlin-Bicetre), Leriche B. (Saint Pierre), Lescure J.P. (Cornebarrieu), Leston J.M. (Creteil), Leveque (Marseille), Liguoro D. (Bordeaux), Linne M. (Lyon), Lioret E. (Tours), Lisii D. (Lille), Listrat A. (Paris), Litre F. (Reims), Litrico S. (Nice), Loiseau H. (Bordeaux), Lonjon M. (Nice), Lonjon N. (Montpellier), Lopes M. (Saint Pierre), Lot G. (Paris), Louis E. (Lille), Louveau A. (Aix Les Bains), Lubrano V. (Toulouse), Lungu G. (Colmar), Madonnet E. (Paris), Maghreu (Caen), Magro E. (Brest), Mahla K. (Villeurbanne), Maillard A. (Perpignan), Maitrot D. (Strasbourg), Malca S. (Marseille), Mandat (Creteil), Manisor M. (Limoges), Mansour (Angers), Manzo N. (Fort De France), Marchal J.C. (Nancy), Marchal T. (Creteil), Marie J.P. (Rouen), Marnet D. (Reims), Martin S. (Nantes), Mascott (Toulouse), Mazon A. (Rennes), Memia Zolo D. (Fort De France), Menegalli D. (Nantes), Menei P. (Angers), Mercier P. (Angers), Merlet Chicoine I. (Poitiers), Merlot I. (Nancy), Mertens P. (Lyon), Metellus P. (Marseille), Mineo F. (Lille), Mireau E. (Paris), Monteil P. (Bordeaux), Morandi. (Rennes), Morar S. (Le Kremlin-Bicetre), Moreau (Caen), Moreau J.J. (Limoges), Morel C. (Villeurbanne), Mortada J. (Colmar), Mostofi K. (Fort De France), Mottolese C. (Lyon), Moubarak K. (Creteil), Mourier L. (Dijon), Muckensturm B. (Orleans), Nader E. (Angers), Nahas F. (Pointe A Pitre), Namaki H. (Perpignan), Nataf F. (Paris), Navarro S. (Paris), Nguyen J.P.

(Nantes), Njee Bugha T. (Marseille), Njee T. (Pointe A Pitre), Nogues L. (Saint Pierre), Noudel R. (Reims), Nouet A. (Paris), Nseir (Nancy), Nseir R. (Creteil), Nuti C. (Saint Etienne), Orabi M. (Paris), Orenstein D. (Colmar), Page P. (Paris), Palfi S. (Creteil), Pallud J. (Paris), Pampin S. (Rennes), Paquis P. (Nice), Paradot G. (Le Kremlin-Bicetre), Parker F. (Le Kremlin-Bicetre), Pasqualini E. (Rennes), Pech Gourg G. (Marseille), Pejeredou (Paris), Pelissou-Guyotat I. (Lyon), Pellet W.J. (Marseille), Peltier J. (Amiens), Pencalet P. (Paris), Penchet G. (Bordeaux), Peragut J.C. (Marseille), Perie (Paris), Pernot P. (Clamart), Perrin G. (Lyon), Person H. (Brest), Peruzzi P. (Reims), Pierre-Kahn A. (Paris), Pinaudeau M. (Perpignan), Pinelli C. (Nancy), Plas J.Y. (Cornebarrieu), Polo G. (Lyon), Poncet J.L. (Paris), Porhiel V. (Perpignan), Postelnicu A. (Caen), Pouit B. (Paris), Prades (Saint Etienne), Privat J.M. (Montpellier), Proust F. (Rouen), Puget S. (Paris), Rabehenoina C. (Rouen), Rabhi M. (Clermont-Ferrand), Ragragui O. (Lille), Raoul S. (Nantes), Rasendrijao D. (Nice), Redondo A. (Clichy), Regis J. (Marseille), Remond J. (Villeurbanne), Reynier Y. (Marseille), Reyns N. (Lille), Ricci Franchi A.C. (Lyon), Richet A. (Fort De France), Riem T. (Bordeaux), Riem T. (Nantes), Riffaud L. (Rennes), Rigoard P. (Poitiers), Robert G. (Paris), Roche P.H. (Marseille), Rodriguez M.A. (Montpellier), Rodriguez V. (Brest), Roualdes G. (Poitiers), Roualdes V. (Nantes), Rougier A. (Bordeaux), Roujeau (Paris), Roujeau T. (Paris), Rousseau P. (Reims), Roux F. (Toulouse), Roux F.X. (Paris), Sabatier J. (Toulouse), Sabatier P. (Montpellier), Sabbah M. (Montpellier), Sacko O. (Toulouse), Sainte-Rose C. (Paris), Sakka L. (Clermont-Ferrand), Salmon B. (Saint Jean), San Galli F. (Bordeaux), Sautreaux J.L. (Dijon), Scarone P. (Paris), Scavarda D. (Marseille), Scherpereel B. (Reims), Schmidt E. (Toulouse), Segnarbieux F. (Montpellier), Seguin (Saint Etienne), Seigneuret E. (Rennes), Seizeur R. (Brest), Sichez J.P. (Paris), Sid Hamed S. (Brest), Silhouette B. (Paris), Simbert (Dijon), Simon A. (Brest), Simon E. (Lyon), Sinardet D. (Clermont-Ferrand), Sindou M. (Lyon), Sleiman M. (Lille), Sol J.C. (Toulouse), Sorin A. (Paris), Soumare O. (Marseille), Srouf A. (Paris), Stecken J. (Orleans), Sterkers O. (Clichy), Stilhart B. (Colmar), Szathmari A. (Lyon), Tadie M. (Le Kremlin-Bicetre), Taha S. (Saint Pierre), Tarek A. (Marseille), Ternier J. (Marseille), Thines L. (Lille), Thomassin J.M. (Marseille), Tobenas Dujardin A.C. (Rouen), Tonnelles Duhem V. (Lille), Tourneux (Clermont-Ferrand), Tourneux H. (Saint Etienne), Toussaint P. (Amiens), Touta A. (Marseille), Touzet G. (Lille), Travers N. (Tours), Travers N. (Lille), Tremoulet M. (Toulouse), Turak B. (Paris), Turner F. (Marseille), Valery C. (Paris), Vallee B. (Lyon), Van Effenterre R. (Paris), Vassal F. (Saint Etienne), Velut S. (Tours), Vidal (Bordeaux), Vidal J. (Limoges), Vignes J.R. (Bordeaux), Vincentelli F. (Marseille), Vinchon M. (Lille), Voirin J. (Nancy), Voirin J. (Strasbourg), Von Langsdorf D. (Nice), Vongsouthi (Montpellier), Wager M. (Poitiers), Zaïri F. (Lille), Zanaret M. (Marseille), Zemmoura I. (Tours), Zerah M. (Paris).

This work was conducted with the financial support of grants from the Ligue Nationale Contre le Cancer (France), INCA, Schering-Plough Laboratory, Roche Laboratory, ANOCEF, SFNC, Associations pour la Recherche sur les Tumeurs Cérébrales (ARTC and ARTC Sud) (France), Département de l'Hérault (France), Rotary Club (AGLY), Archimedes Pharma Laboratory, Sophysa Laboratory and Groupe de Neuro-Oncologie du Languedoc Roussillon (France).

REFERENCES

- ADICAP, Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologiques (2003) Database online. Edition 2003, version 5. Available at: http://www.adicap.asso.fr/THESAURUS/Adicap_v5-03pdf (accessed 24 May 2011).
- Arora RS, Alston RD, Eden TOB, Estlin EJ, Moran A, Geraci M, Birch JM (2010) Are reported increases in incidence of primary CNS tumours real? An analysis of longitudinal trends in England, 1979–2003. *Eur J Cancer* **46**:1607–1616.
- Bauchet L, Capelle L, Stilhart B, Guyotat J, Pinelli C, Roches P et al (2004) French neurosurgical practice in neuro-oncology (national survey—part I). *Neurochirurgie* **50**:540–547.
- Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Figarella-Branger D, Hugues D, Palusseau L et al (2007) French brain tumor data bank: methodology and first results on 10,000 cases. *J Neurooncol* **84**:189–199.
- Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Figarella Branger D, Fabbro P, Taillandier L, Duffau H (2008) Towards an European brain tumor data bank. *Neuro-Oncol* **10**:1134. [abstract].
- Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, Palenzuela G, Figarella-Branger D et al (2009) Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol* **92**:87–98.
- Bauchet L, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, Rigau V, Fabbro M, Chinot O et al (2010) Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro-Oncol* doi: 10.1093/neonc/neoq030. [Epub ahead of print].
- Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D et al (2008) Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* **113**(Suppl. 7):1953–1968.
- Canadian Cancer Registry (2005) Cancer incidence in Canada. Available at: <http://www.statcan.ca/bsolc/english/bsolc?catno=84-601-X> (accessed 24 May 2011).
- Cancer Registry of Norway (2007) Cancer in Norway 2006—cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Available at: <http://www.krefregisteret.no/General/Publications/Cancer-in-Norway/Cancer-in-Norway-2006/> (accessed 20 January 2009).
- CBTRUS (2009) 2009–2010 CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in eighteen states in 2002–2006. Published by the Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. Available at website: <http://www.cbtrus.org> (accessed 24 May 2011).
- CBTRUS (2010) CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004–2006. Source: Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. Available at website: <http://www.cbtrus.org> (accessed 24 May 2011).
- Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M et al (2007) *Cancer Incidence in Five Continents, Volume IX*. IARC: Lyon, France.
- Daumas-Duport C, Beuvon F, Varlet P, Fallet-Bianco C (2000) Gliomas: WHO and Sainte-Anne Hospital classifications. *Ann Pathol* **20**:413–428.
- Davis FG, Malmer BS, Aldape K, Barnholtz-Sloan JS, Bondy ML, Brännström T et al (2008) Issues of diagnostic review in brain tumor studies: from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **17**:484–489.
- DeAngelis LM (2001) Brain tumors. *N Engl J Med* **344**: 114–123.
- Elia-Pasquet S, Provost D, Jaffre A, Loiseau H, Vital A, Kantor G et al (2004) Incidence of central nervous system tumors in Gironde, France. *Neuroepidemiology* **23**:110–117.

18. ENCR, European Network of Cancer Registries (1998) Recommendations for coding Tumours of the Brain and Central Nervous System. Available at: <http://www.encl.com.fr> Development and Recommendations on Cancer Registration and Standards/Working Groups: Tumours of the Brain and Central Nervous System crossed PDF link: English. Distributed in 1998 (accessed 24 May 2011).
19. Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldrioli D *et al* (2008) Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro-Oncol* **10**:79–87.
20. Fleury A, Menégoz F, Grosclaude P, Daures JP, Henry-Amar M, Raverdy N *et al* (1997) Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer* **79**:1195–1202.
21. Fontaine D, Bauchet L, Capelle L, Club de Neuro Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie (2005) French neurosurgical practice in neurooncology (national survey—part II). Census of current research protocols on brain tumors in France. *Neurochirurgie* **51**:136–141.
22. Hartmann C, Mueller W, von Deimling A (2004) Pathology and molecular genetics of oligodendroglial tumors. *J Mol Med* **82**:638–655.
23. Klaeboe L, Lonn S, Scheie D, Auvinen A, Christensen HC, Feychting M *et al* (2005) Incidence of intracranial meningiomas in Denmark, Finland, Norway and Sweden, 1968–1997. *Int J Cancer* **117**:996–1001.
24. Kleihues P, Cavenee WK (2000) *World Health Classification of Tumors. Tumors of the Nervous System. Pathology and Genetics*. IARC Scientific Publications: Lyon, France.
25. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A *et al* (2003) Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* **99**:467–473.
26. Loiseau H, Huchet A, Rué M, Cowppli-Bony A, Baldi I (2009) Epidemiology of primary brain tumor. *Rev Neurol (Paris)* **165**:650–670.
27. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A *et al* (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* **114**:97–109.
28. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (2007) *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. IARC: Lyon, France.
29. Magrini SM, Ricardi U, Santoni R, Krengli M, Lupattelli M, Cafaro I *et al* (2006) Patterns of practice and survival in a retrospective analysis of 1722 adult astrocytoma patients treated between 1985 and 2001 in 12 Italian radiation oncology centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **65**:788–799.
30. McCarthy BJ, Surawicz T, Bruner JM, Kruchko C, Davis F (2002) Consensus conference on brain tumor definition for registration. *Neuro-Oncol* **4**:134–145.
31. McCarthy BJ, Kruchko C, Central Brain Tumor Registry of United States (2005) Consensus conference on cancer registration of brain and central nervous system tumors. *Neuro-Oncol* **7**:196–201.
32. Ménégoz F, Martin E, Danzon A, Mathieu-Daudé H, Guizard AV, Macé-Lesec'h J *et al* (2006) Incidence and mortality of central nervous system tumors in France: trends over the period 1978–2000 and influence of registration practices on results. *Rev Epidemiol Sante Publique* **54**:399–406.
33. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, Ciccolallo L, de Vries E, Izarzugaza I *et al* (2009) EUROCARE Working Group. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EUROCARE-4 data. *Eur J Cancer* **45**:1017–1027.
34. Ohgaki H, Kleihues P (2005) Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* **109**:93–108.
35. Propp JM, McCarthy BJ, Davis FG, Preston-Martin S (2006) Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. *Neuro-Oncol* **18**:1–11.
36. Rigau V, Mathieu-Daude H, Figarella-Branger D, Tretarre B, Bauchet F, Fabbro M *et al* (2010) French Brain Tumor Data Bank (FBTDB): main results on 23,648 cases. 2010 ASCO Annual Meeting, 4–8 Jun 2010. *J Clin Oncol* **28**: (Suppl.; abstr e12536). Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=;abst_detail_view&confID=;74&abstractID=;44003 (accessed 24 May 2011).
37. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ *et al* (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* **352**:987–996.
38. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Table 31.1: a comparison of benign/borderline and malignant brain tumors counts, percents and age-adjusted incidence rates by WHO histology grouping, 2004–2007. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/results_merged/sect_31_benign_brain.pdf (accessed 24 May 2011).
39. Swedish Cancer Registry (2007) Cancer incidence in Sweden 2006. Available at: http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik_ammne/Cancer (accessed 20 January 2009).
40. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC *et al* (2003) A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncol* **5**:79–88.
41. Wöhrer A, Waldhör T, Heinzl H, Hackl M, Feichtinger J, Gruber-Mösenbacher U *et al* (2009) The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. *J Neurooncol* **95**:401–411.
42. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS (2002) Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncol* **4**:278–299.
43. Wrensch M, Rice T, Miike R, McMillan A, Lamborn KR, Aldape K, Prados MD (2006) Diagnostic, treatment, and demographic factors influencing survival in a population-based study of adult glioma patients in the San Francisco Bay Area. *Neuro-Oncol* **8**:12–26.

VU

NANCY, le **24 avril 2013**

Le Président de Thèse

NANCY, le **7 mai 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. VESPIGNANI

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6149

NANCY, le 16/05/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

TITRE EN ANGLAIS

Can prolonged administration of adjuvant temozolomide improve survival in glioblastoma patients? A bicentric retrospective study.

SUMMARY

Background: Glioblastomas (GBMs) are the most common primary malignant brain tumors in adults. Radiation therapy (RT) with concomitant temozolomide (TMZ) followed by six cycles of adjuvant TMZ is the standard treatment after surgery. To date, few data have assessed the impact of additional cycles of TMZ on survival.

Patients and methods: We conducted a bicentric retrospective study of GBM patients diagnosed between 2007 and 2010. Patients considered at least with a stable disease after six cycles of adjuvant TMZ received either additional cycles of TMZ or a simple monitoring.

Results: Fifty-eight patients were included. The median age and Karnofsky performance Scale at diagnosis were 58.2 years and 80, respectively. Surgery consisted of resection for 48 patients (82%). All patients received RT with concomitant TMZ. Thirty-eight patients (65%) received six cycles of adjuvant TMZ and 20 patients (35%) received nine or more cycles with a median of 14 cycles. Patients in the 6C group had a significantly higher risk of recurrence compared to the patients in the 9C group (HR=2.25, CI95% [1.05-4.82]; p=0.03). The overall survival was significantly higher in the 9C group (HR=3.22, IC95% [1.30-8.00]; p=0.01) in multivariate analysis, without significant increase in toxicity.

Conclusion: Prolonged administration of adjuvant TMZ after concomitant radiochemotherapy is well tolerated. There is growing data, including the present study, suggesting a benefice of prolonged treatment on progression free and overall survival. Prospective studies in larger populations are needed, notably in order to better define the population to whom it can be proposed and its optimal duration.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction: Les glioblastomes (GBMs) constituent la tumeur primitive du système nerveux central la plus fréquente chez l'adulte. La radiothérapie (RT) associée à une chimiothérapie concomitante par Témzolomide (TMZ) suivie de six cycles adjuvants de TMZ constitue le traitement standard après la chirurgie. Il existe à ce jour peu de données évaluant l'impact de cycles supplémentaires de TMZ sur la survie.

Patients et méthodes: Nous avons conduit une étude rétrospective bicentrique sur des patients porteurs d'un GBM diagnostiqué entre 2007 et 2010. Les patients présentant une maladie stable après les six cycles standards de TMZ bénéficiaient soit de cycles supplémentaires soit d'une simple surveillance.

Résultats: Cinquante-huit patients ont été inclus. L'âge et l'indice de Karnofsky médians au diagnostic étaient de 58.2 ans et 80, respectivement. Une résection chirurgicale était réalisée chez 48 patients (82%). Tous les patients recevaient une RT avec TMZ concomitant. Trente-huit patients (65%) recevaient six cycles de TMZ et 20 patients (35%) en recevaient au moins neuf, avec une médiane de 14 cycles. Les patients du groupe 6C avaient un risque de récurrence significativement plus élevé par rapport aux patients du groupe 9C (HR=2.25, IC95% [1.05-4.82]; p=0.03). La survie globale était significativement plus élevée dans le groupe 9C (HR=3.22, IC95% [1.30-8.00]; p=0.01) en analyse multivariée, sans majoration significative de la toxicité.

Conclusion : L'administration prolongée de TMZ après radiochimiothérapie concomitante dans les GBMs de l'adulte présente un profil de tolérance satisfaisant. Il existe des arguments croissants, incluant la présente étude, en faveur d'un bénéfice du traitement prolongé sur la survie sans progression et la survie globale. Des études prospectives portant sur un nombre plus important de patients sont nécessaires, notamment afin de mieux définir la population à même d'en tirer le plus grand bénéfice et de déterminer la durée optimale de traitement.

TITRE EN ANGLAIS

Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult glioblastoma patients. A retrospective study.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE, NEUROLOGIE – ANNÉE 2013

MOTS CLEFS : Glioblastome multiforme, Témzolomide, Radiochimiothérapie, traitement adjuvant prolongé.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Université de Lorraine - Faculté de Médecine
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
