

Club de Neuro-Oncologie

Coordinateur :

Pr Johan PALLUD
Service de Neurochirurgie
Centre Hospitalier Sainte-Anne
Université Paris Descartes
1 rue Cabanis
75674 Paris Cedex 14
Tél : 01 45 65 84 87
Mobile : 06 84 78 11 04
Fax : 01 45 65 82 54
johanpallud@hotmail.com

Co-coordonateur :

Pr Philippe METELLUS
Département de Neurochirurgie
Hôpital Privé Clairval
317 boulevard du Redon
13009 Marseille
Tél : 04 91 17 14 83
Mobile : 06 20 77 50 37
philippe.metellus@outlook.fr

Secrétariat du club :

Emilie BIALECKI
Département de Neurochirurgie
Hôpital Privé Clairval
317 boulevard du Redon
13009 Marseille
Tél : 04 91 17 14 28
Fax : 04 91 17 17 45
emilie.bialecki@outlook.fr

Représentant en charge de l'enseignement :

Pr Michel KALAMARIDES
michel.kalamarides@psl.aphp.fr

Anciens présidents :

Dr Luc BAUCHET
Pr Hugues DUFFAU
Pr Philippe MENEI
Pr Hugues LOISEAU

Chers Amis,

Nous sommes heureux de vous proposer la 5^{ème} lettre d'information du Club de Neuro-Oncologie de la société Française de Neurochirurgie. Cette lettre d'information a pour but de présenter les avancées des travaux du club, de discuter les projets à venir, d'informer sur les événements touchant à la neuro-oncologie chirurgicale, de mettre en avant les travaux issus du Club via des entretiens avec les participants, de discuter des articles récents pouvant impacter notre pratique via des éditos, et d'échanger entre nous. Nous rappelons que cette lettre constitue un lieu d'échange et une libre tribune pour que vous puissiez y exposer vos idées et projets.

Pour cette 5^{ème} édition, nous vous rapporterons un entretien avec le Docteur Luc Bauchet qui nous présentera une série de travaux originaux d'épidémiologie des tumeurs primitives du système nerveux central. Nous vous indiquerons également les grandes lignes de l'ordre du jour de notre réunion présentielle du Club de Neuro-Oncologie qui aura lieu le mercredi 28 mars à Grenoble au cours du congrès annuel de notre société. Au cours de ce congrès le Club de Neuro-Oncologie animera une table ronde sur la gestion péri-opératoire de l'épilepsie tumorale. Nous avons également choisi d'aborder, au cours de la session DPC, le sujet de la place croissante des RCPs dans nos pratiques et d'initier une réflexion sur la validation des indications chirurgicales dans ces réunions. Enfin, nous vous présenterons les avancées effectives du Club en termes de propositions d'essais prospectifs, avec notamment le dépôt d'une lettre d'intention au PHRC-K soutenu par l'INCA.

Nous vous souhaitons une bonne lecture.

Johan Pallud et Philippe Metellus, pour le Club de Neuro-Oncologie de la SFNC

Informations sur la prochaine réunion présentielle du Club de Neuro-Oncologie de la SFNC

Lors du congrès de la SNCLF
Réunion du club de Neuro-Oncologie le **Mercredi 28 Mars**
à **19h00** dans la salle **Mont Blanc 3**

Vous souhaitez communiquer une information ou intervenir au cours de la réunion présentielle du Club de Neuro-Onco ? Merci de contacter Johan Pallud et/ou Philippe Metellus par courriel.

Appel à communication dans la lettre d'information

Vous souhaitez communiquer une information dans la lettre d'information, présenter une réunion, discuter une publication, proposer un poste dans votre service, nous faire part d'un élément ayant trait à la neuro-oncologie neurochirurgicale ?

Merci de contacter Johan Pallud et/ou Philippe Metellus par courriel.

Sommaire

- Page 3 **Prochains congrès** impliquant la neuro-oncologie chirurgicale
- Page 4 **Ordre du jour de la réunion du Club de neuro-oncologie** lors du congrès de la SFNC à Grenoble, le Mercredi 28 mars 2018
- Page 5 **Entretien avec le Docteur Luc Bauchet** à propos d'une série de travaux originaux d'épidémiologie des tumeurs primitives du système nerveux central dont un article publié dans la revue Journal of Neuro-Oncology (J Neurooncol. 2017;131(3):525-546. doi: 10.1007/s11060-016-2318-3).
- Page 13 **Lettre d'intention déposé en réponse à l'Appel à Projet PHRC-K 2018 soutenu par l'INCa (Johan Pallud)**
- Page 13 **Réponse positive obtenu au projet déposé par Luc Bauchet** à l'Appel à Projet de la Ligue Nationale Contre le Cancer concernant les adolescents et jeunes adultes

Club de Neuro-Oncologie

Prochains congrès impliquant la neuro-oncologie chirurgicale

- **SFNC**
Congrès Annuel, 28 au 30 mars 2018, Grenoble
(<http://congres.neurochirurgie.fr>)
- **JNLF**
Journées de Neurologie de Langue Française, 10 au 13 avril 2018, Bordeaux
(<http://www.jnlf.fr/congres-jnlf-2018/mot-du-president>)
- **AANS annual meeting**
Du 28 avril au 2 mai 2018, New Orleans, USA
(<http://www.aans.org/en/Annual-Scientific-Meeting/2018>)
- **European Low-Grade Glioma Network (ELGGN) meeting**
13th congress, du 22 juin 2017, Lisbonne, Portugal
(<https://www.lowgradegliomalisbon.com/>)
- **ASCO**
American Society of Clinical Oncology annual meeting, 1 au 5 juin 2018 Chicago, USA
(<http://am.asco.org>)
- **2nd Edition of International Conferences on Clinical Oncology and Molecular Diagnostics**
Du 11 au 13 juin 2018, Dublin, Irlande
(<http://oncology.euroscicon.com/>)
- **ANOCEF**
Congrès annuel de l'ANOCEF, les 22 et 23 juin 2018, Lille
(<http://www.anocef.org>)
- **BRAIN METS**
8th Annual Brain Metastases Research and Emerging Therapy Conference, les 21 et 22 Septembre 2018, Marseille
(<http://brain-mets.com/>)
- **CNS annual meeting**
Congress of Neurological Surgeons 2018 Annual Meeting, 6 au 10 octobre 2018, Houston, USA
(<https://www.cns.org/meetings/2018-cns-annual-meeting>)
- **EANO annual meeting**
European Association of Neuro-Oncology (EANO), 11 au 14 octobre 2018, Stockholm, Suede
(<https://www.eano.eu/eanomeetings/eano-2018-meeting/eano-2018-meeting-welcome/>)
- **EANS**
Annual Meeting, 21 au 25 octobre 2018, Brussels, Belgique
(<http://eans2018.com>)
- **SNO**
Society for Neuro-Oncology congress, 15 au 18 novembre 2018, New Orleans, USA
(<http://www.soc-neuro-onc.org>)

Ordre du jour de la réunion du Club

- Point sur les avancés du portail numérique
- Point sur les articles de recommandation en cours
- Etat d'avancement des 3 études rétrospectives soutenues par le Club de Neuro-oncologie:
 - Projet « Etude GBMED – Glioblastomes médullaires » – I. Zemmoura, Tours
 - Projet « Characteristic of adult cerebellar glioblastoma: a national series » – T. Picart/J. Guyotat, Lyon
 - Projet « Etude PIGS – Postoperative Infection after Glioblastoma Surgery » - H. Salle/F. Caire, Limoge
- Point sur les analyses du projet RESECT (J. Guyotat)
- Point sur le projet "traitement à la récurrence des Glioblastomes IDH-wildtype : Résection chirurgicale ou Traitements oncologiques seuls, une étude randomisée avec registre – Etude SURGIR" déposée en réponse au PHRC-K 2018 (J. Pallud)
- Retour sur les Journées Nationales d'Enseignement de la SFNC sur la thématique des métastases cérébrales
- Interaction avec le comité éditorial de la revue Neurochirurgie : discussions avec l'éditeur en chef Pierre-Hugues Roche
- Invitation à proposer de nouveaux projets

Entretiens avec le Docteur Luc Bauchet à propos d'une série de travaux originaux d'épidémiologie des tumeurs primitives du système nerveux central

Bonjour Luc Bauchet (LB), merci de nous accorder cet entretien pour la lettre d'information du Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie.

Tu as publié une série de travaux originaux d'épidémiologie des tumeurs primitives du système nerveux central en France, dont un article intitulé « *Epidemiology for primary brain tumors : a nationwide population-base study* » dans la revue Journal of Neuro-Oncology (J Neurooncol. 2017;131(3):525-546. doi: 10.1007/s11060-016-2318-3).

Au nom du Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie, nous t'adressons nos sincères félicitations pour la qualité et la constance de tes travaux.

Johan Pallud (JP) : Peux-tu te présenter en quelques mots ?

- **Luc Bauchet (LB)** : Tout d'abord Merci Johan pour cette interview dans la lettre d'information de notre Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie (SFNC).

Je suis Neurochirurgien au CHU de Montpellier, Praticien Hospitalier, titulaire d'une Thèse de Sciences et de l'Habilitation à Diriger les Recherches. J'ai été secrétaire du Club depuis sa création (décision en 2003 lors du congrès de la SFNC à Perpignan) jusqu'à 2012, puis coordonnateur jusqu'à 2016. Je suis actuellement membre élu au Conseil Scientifique et Administratif de la SFNC. Par ailleurs, je suis dans le Bureau et le Conseil d'Administration de l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) depuis 2012. Dans ma région, je suis président d'une Association : le Groupe de Neuro-Oncologie du Languedoc Roussillon. Sur le plan international j'ai été Co-Président du Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC) de 2012 à 2015. Enfin, je coordonne le Recensement national des Tumeurs Primitives du Système Nerveux Central (RnhTPSNC).

JP : Comment t'est venue l'idée de travailler sur l'épidémiologie des tumeurs primitives du système nerveux central ? Quelles furent la genèse et l'évolution de ces travaux ?

- **(LB)** Les tumeurs primitives du système nerveux central (TPSNC) sont très diverses. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) individualise plus de 140 types et sous-types différents. Ces tumeurs, même au sein d'un groupe histologique, ont des causes, des histoires naturelles et des prises en charge très différentes. Par exemple, il est fort probable que l'astrocytome pilocytique [gliome de grade I, tumeur le plus souvent du cervelet, dont l'âge médian au diagnostic est de 12 ans] et le glioblastome [gliome de grade IV, tumeur le plus souvent sus tentorielle, dont l'âge médian au diagnostic est de 63/64 ans] aient des causes (au moins en partie) différentes. Lorsque j'étais jeune chef de clinique (... il y a déjà quelques paires d'années...) il m'a donc paru impératif d'étudier séparément chaque type et sous-type de tumeur. Et compte tenu de l'incidence faible de la plupart de chacun des sous-types histologiques, un regroupement des cas au niveau national m'a paru indispensable. D'où l'idée de créer un « registre » national des cas avec diagnostic histologique (Note : Un registre recense habituellement tous les cas d'une maladie qu'ils aient une confirmation histologique ou non).

Concernant les TPSNC, le diagnostic histologique (et maintenant parfois moléculaire) est souvent indispensable pour avoir un diagnostic suffisamment précis. En pratique, en dehors des rares cas où le diagnostic peut être porté par l'analyse de marqueurs dans le LCR, ou parce que la biopsie est considérée comme trop dangereuse, la prise en charge thérapeutique est basée sur l'analyse histologique. Par contre, d'une part, pour les patients asymptomatiques/pauci-symptomatiques et atteints de « tumeurs non-évolutives », et d'autre part, pour les patients trop fragiles ou trop âgés

Club de Neuro-Oncologie

pour supporter un geste même biopsique, il n'y a habituellement pas de diagnostic histologique (et donc habituellement aucun traitement oncologique). A ce jour, en l'absence de moyen financier considérable, il est très difficile de recenser ces cas sans preuve histologique.

Par contre, recenser les cas histologiques à partir des services de neurochirurgie et des laboratoires d'anatomopathologie paraissait plus simple et faisable. D'où l'idée de créer le Recensement national histologique des TPSNC (RnhTPSNC).

JP : En particulier, comment as-tu mis en place le recensement des tumeurs ? Comment est-il structuré aujourd'hui ?

- **(LB)** Initialement, je me suis tourné vers l'industrie (matériel neurochirurgical et laboratoire de chimiothérapie) pour essayer d'obtenir un petit financement pour initier le RnhTPSNC. Mes premières démarches sont restées complètement vaines. Cependant, l'idée avait germé et beaucoup de mes collègues chirurgiens impliqués en neuro-oncologie et certain neuro-oncologues ont cru en cette idée. Nous (Valérie Rigau, jeune anatomopathologiste arrivée à Montpellier, et moi-même) avons débuté par une étude de faisabilité. Il fallait connaître qui en France opérait des TPSNC, et qui les analysait. J'ai donc pris mon téléphone et contacté tous les services (publics et privés) de neurochirurgie en France pour savoir qui opéraient des TPSNC, et quel était l'anatomopathologiste qui analysait les tumeurs pour chacun des services.

Nous avons pu établir ainsi un listing des neurochirurgiens et anatomopathologistes qui prenaient en charge les TPSNC. Ensuite, Valérie et moi avons fait une enquête auprès de chaque service et laboratoire pour connaître l'ordre de grandeur du nombre et du type de tumeurs qui étaient opérées. De plus, nous demandions dans cette enquête si le service ou le laboratoire serait d'accord pour participer à un recensement national des cas. Cette enquête a été une réussite puisque plus de 95% des services ont répondu positivement. Les premiers résultats de cette enquête ont été présentés à la réunion de l'ANOCEF de 2002, puis à la SFNC en 2003.

Le Recensement est véritablement né ensuite d'une collaboration avec le Groupe de Neuro-Oncologie du Languedoc Roussillon (association loi 1901, que nous avons mis en place à l'époque dans notre région pour favoriser la prise en charge des patients avec une véritable consultation multidisciplinaire de neuro-oncologie, la recherche, et l'enseignement), et le Registre des Tumeurs de l'Hérault (registre départemental des tumeurs ayant la compétence et les autorisations requises pour l'enregistrement des tumeurs). Avec Hélène Mathieu Daudé, épidémiologiste à l'institut du Cancer de Montpellier, Brigitte Trétarre, épidémiologiste et directrice du Registre des Tumeurs de l'Hérault, et l'aide du professeur Dominique Figarella-Branger, nous avons établi la Fiche de Recensement qui est actuellement dans tous les blocs opératoires de neurochirurgie en France. Ensuite, le projet du Recensement a été soumis aux Sociétés Savantes (SFNC, SFNP, ANOCEF) qui ont donné leur accord de participation en 2004. Le Recensement a donc officiellement débuté en 2004. Progressivement, les différents services de neurochirurgie et laboratoires d'anatomopathologie ont débuté leur participation.

Depuis 2009, avec un travail rétrospectif à partir de 2006, une attachée de recherche clinique (Sonia Zouaoui) sillonne la France entière pour visiter tous les laboratoires d'anatomopathologie et compléter ainsi les cas non déclarés par la Fiche de Recensement. Actuellement, il y a environ 10 000 nouveaux cas de TPSNC opérés (ayant un diagnostic histologique) par an en France. Les analyses statistiques sont faites principalement par Pascale Fabbro-Peray (CHU Nîmes et IURC), le registre des Tumeurs de l'Hérault, ou nous-mêmes.

Le RnhTPSNC est structuré de la manière suivante:

Equipes impliquées dans le RnhTPSNC :

- Tous les services de neurochirurgie et laboratoires d'anatomie pathologique prenant en charge les patients atteints de tumeurs cérébrales, en France

Club de Neuro-Oncologie

- 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)
- Registre des Tumeurs de l'Hérault (RTH)
- Institut Universitaire de Recherche Clinique (IURC) de Montpellier-Nîmes (UM) et département Biostatistiques Epidémiologie Clinique Santé Publique et Information Médicale (BESPIM) CHU Nîmes
- Groupe de Neuro-Oncologie du Languedoc Roussillon (GNOLR)

Conseil d'organisation du RnhTPSNC :

Coordonnateur : L Bauchet (neurochirurgien) ; coordonnateurs associés : V Rigau (anatomopathologiste) ; H Mathieu-Daudé et B Trétarre (épidémiologistes)

Représentants des sociétés savantes : SFNC : H Duffau (neurochirurgien) ; SFNP : D Figarella-Branger (neuropathologiste) ; ANOCEF: L Taillandier (neuro-oncologue)

Biostatisticiens : P Fabbro-Peray (CHU Nîmes et IURC) ; F Bessaoud (RTH)

Oncologues locaux associés : C Kerr (radiothérapeute) ; M Fabbro (oncologue médical) ; M Charissou (radiothérapeute) ; A Darlix (neuro-oncologue).

Biologiste : C Goze

Employés : 2 attachées de recherche clinique

Rattachement administratif : Le RnhTPSNC est un travail développé par le GNOLR et le RTH. Le GNOLR est rattaché à la Faculté de Médecine de Montpellier (UM) et au CHU de Montpellier, et le RTH est rattaché à l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM).

JP : Peux-tu nous expliquer la différence et la complémentarité entre l'activité du recensement que tu coordonnes et l'activité des registres portés par d'autres collègues ?

- **(LB)** Sur le plan épidémiologique, il existe, en France, le réseau FRANCIM, qui regroupe entre autres, une quinzaine de registres généraux couvrant environ 25% de la population, qui travaillent sur le cancer en général, mais qui ont très peu publié sur les TPSNC, et des registres spécialisés, dont un est spécialisé pour les TPSNC, celui de la Gironde. Ce dernier a publié des données descriptives précises pour un département celui de la Gironde (Baldi et al. Neuro Oncol 2011) et des articles d'épidémiologie analytique (Coureau et al. Occup Environ Med 2014 ; Carles et al. Environ Res 2017 ; Pouchieu et al. J Neurooncol 2018). De même, il existe un autre registre spécialisé : le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant qui a publié quelques données générales sur les TPSNC de l'enfant en France et en Europe (Desandes et al. Neuro Oncol 2014 ; Gatta et al. Eur J Cancer 2017) et participé à des études de recherche causale (Sadetzki et al. Front Public Health 2014 ; Vidart d'Egurbide Bagazgoitia et al. Int J Cancer 2018).

A ce jour, seul le RnhTPSNC permet d'avoir des données nationales pour toutes les TPSNC quel que soit l'âge. Stricto sensu, du fait de l'enregistrement seulement des cas histologiques, l'incidence est très légèrement minorée pour les tumeurs malignes, et minorée d'environ (peut être un tiers) pour les tumeurs bénignes (en fait, il faut savoir qu'il existe très peu de registres qui soient capable d'enregistrer de manière quasi-exhaustive les tumeurs asymptomatiques et non-évolutives).

Par ailleurs, le RnhTPSNC est la seule structure à avoir publié des données d'incidence pour tous les types et sous-types des TPSNC (Darlix et al. J Neurooncol 2017), même le Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) qui est la référence en matière d'épidémiologie descriptive des TPSNC regroupe un certain nombre de sous-types tumoraux (Ostrom et al. Neuro Oncol 2017).

Enfin, un des avantages du RnhTPSNC est de développer l'épidémiologie clinique en favorisant toute étude spécifique, par exemple sur les glioblastomes (Bauchet et al. Neuro Oncol 2010 ; Zouaoui et al. Neurosurg Rev 2014) ou les gangliogliomes anaplasiques (Terrier et al. Neuro Oncol 2017).

JP : Le recensement est une activité de bénédictin, qui nécessite un effort constant qui s'inscrit dans la durée. Comment as-tu organisé la pérennité du recensement ? As-tu pu soulever un ou plusieurs financements ?

- (LB) La question est très pertinente. En effet, depuis le début du Recensement (2004), j'ai dû chercher des financements pour rémunérer initialement une personne pour la saisie des fiches et la gestion de la base de données, puis depuis 2009 une deuxième employée pour faire « le tour de France en visitant tous les laboratoires d'anatomopathologie impliqués en neuro-oncologie ». Compte tenu des charges salariales, des salaires, et des frais de déplacement, etc., je suis en quête constante de financement. Initialement, c'est la Ligue Contre le Cancer qui nous a permis de démarrer. L'ANOCEF m'a aidé pour une formation aux USA (CBTRUS). Puis, j'ai pu obtenir un soutien du laboratoire Schering (avant que le témozolomide ne soit générique), une subvention de l'INCa pour la première étude en population sur les glioblastomes, quelques petites subventions ponctuelles de laboratoires divers (Sophysa en particulier) et du département de l'Hérault, un soutien régulier de deux associations de patients (ARTC et ARTC sud), et un don de Roche pour favoriser les études épidémiologiques. Le Recensement a pu bénéficier d'un petit financement pour la réalisation de travaux épidémiologiques spécifiques dans la base clinico-biologique de glioblastomes (BCB Gb), dans TUCERA, et pour l'Agence Régionale de Santé du Languedoc Roussillon. De plus, j'ai pu obtenir 2 équivalents PHRC et un Appel à projet Ligue pour la réalisation d'études spécifiques. Jusqu'à ce jour, la somme des différentes subventions (petites et moyennes) a permis d'équilibrer le bilan, mais je dois trouver impérativement d'autres financements pour les années qui viennent.

Par ailleurs, comme tu le mentionnes, l'activité de bénédictin est aussi de relancer les centres pour que le système ne s'épuise pas. Car en effet, la qualité des fiches remplies par les neurochirurgiens et les anatomopathologistes est nettement meilleure que les informations que l'on peut obtenir sur les listings des laboratoires.

JP : Tu as publié depuis plus de 10 ans toute une série de travaux épidémiologiques. Peux-tu nous résumer les principaux résultats de ces travaux ?

- (LB) Il est difficile de résumer les principaux résultats car il s'agit d'éléments très divers où le Recensement a, soit aidé au recrutement pour certaines études ou PHRC, soit donné des éléments épidémiologiques permettant de construire des projets de recherche, soit participé à des travaux originaux ou des revues, soit réalisé et/ou coordonné l'ensemble du travail (Cf. liste des principaux travaux effectués ci-dessous).

Je dirais que le principal résultat réside plus dans la philosophie des travaux et qui a plusieurs facettes : Tout d'abord observer, analyser chaque type et sous-type tumoral de manière séparée (car que ce soit pour des travaux d'épidémiologie descriptive, causale, ou clinique, chaque tumeur est différente), et de la manière la plus exhaustive pour permettre des analyses en population (ou dans la vraie vie). Ensuite, une grande partie des travaux effectués par le Recensement sont la collection de data que chaque neurochirurgien, anatomopathologiste, oncologue au sens large, a bien voulu partager. Le progrès dans nos connaissances épidémiologiques (là aussi que ce soit sur le plan descriptif, causal, ou clinique) ne peut passer que par le partage des données. D'autant plus que les données collectées sont rarement en soi des données de recherche fondamentale, mais des données pronostiques, cliniques et thérapeutiques qui permettent de les évaluer en population. De plus, lorsque les essais cliniques ne sont pas réalisables (pour différentes raisons : financières, de faisabilité, etc.) les études analytiques ou comparatives en population peuvent répondre à beaucoup de questions.

Liste des principaux travaux effectués ou collaboratif, et publiés, du RnhTPSNC :

Principales publications :

- Andureau et al. *J Neurooncol*. 2018 Feb;136(3):565-576. doi: 10.1007/s11060-017-2685-4.
- Frappaz et al. *Bull Cancer*. 2017 Sep;104(9):771-788. doi: 10.1016/j.bulcan.2017.02.007.
- Darlix et Zouaoui et al. *J Neurooncol*. 2017 Feb;131(3):525-546. doi: 10.1007/s11060-016-2318-3.
- Terrier et al. *Neuro Oncol*. 2017 May 1;19(5):678-688. doi: 10.1093/neuonc/now186.
- Zouaoui et al. *Neurochirurgie*. 2015 Jun 11. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.neuchi.2014.11.013.
- Pallud et al. *Neuro Oncol*. 2015 Dec;17(12):1609-19. doi: 10.1093/neuonc/nov126.
- Bauchet et al. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e13005 et suppl; abstr e13051).
- Woehrer et al. *Curr Opin Neurol*. 2014 Dec;27(6):666-74. doi: 10.1097/WCO.0000000000000144.
- Ostrom et al. *Neuro-Oncol*. 2014 Jul;16(7):896-913.
- Darlix et al. *J Neurooncol*. 2014 Dec;120(3):547-55. doi: 10.1007/s11060-014-1585-0.
- Bauchet et al. *Neuro Oncol*. 2014 Nov;16(11):1459-68. doi: 10.1093/neuonc/nou063.
- Zouaoui et al. *Neurosurg Rev*. 2014 Jul;37(3):415-23; disc 423-4. doi: 10.1007/s10143-014-0528-8.
- Scott et al. *Cancer*. 2012 Nov 15;118(22):5595-600. doi: 10.1002/cncr.27570.
- Zouaoui et al. *Neurochirurgie*. 2012 Feb;58(1):4-13. doi: 10.1016/j.neuchi.2012.01.004.
- Rigau et al. *Brain Pathol*. 2011 Nov;21(6):633-44. doi: 10.1111/j.1750-3639.2011.00491.x.
- Bauchet et al. *Neuro Oncol*. 2010 Jul;12(7):725-35. doi: 10.1093/neuonc/noq030.
- Bauchet et al. *J Neurooncol*. 2009 Mar;92(1):87-98. doi: 10.1007/s11060-008-9740-0.
- Bauchet et al. *J Neurooncol*. 2007 Sep;84(2):189-99.

Deux thèses de science soutenues :

Darlix A. Gliomes diffus de bas grade: données épidémiologiques et hypothèses étiologiques. Thèse, discipline Neurosciences, Université de Montpellier, soutenue le 16 septembre 2016, p: 1-280.

Zouaoui S. Epidémiologie clinique des tumeurs primitives du système nerveux central et en particulier des gliomes. Thèse, discipline Neurosciences, Université de Montpellier, soutenue le 16 février 2015, p: 1-446.

Participation à une recherche d'agrégats :

Rapport d'investigation 2016, (InVS, ARS Languedoc Roussillon, RnhTPSNC), en réponse à un signalement d'agrégats spatio-temporels de glioblastomes et d'hypothyroïdies dans les communes de Salindres et Rousson (Gard).

Participation à la Base Clinico-Biologique nationale Glioblastome.

Rapport national dirigé et effectué par le RnhTPSNC :

Prise en charge oncologique et survie des patients atteints de glioblastome dans les différentes régions françaises (publication soumise).

JP : Si tu devais nous recommander deux « incontournables » issus de ton travail de recensement, que nous conseillerais-tu comme lecture d'article ?

- **(LB)** Parmi les travaux originaux, déjà publiés et entièrement coordonnés et réalisés par le Recensement (j'exclus les travaux où le Recensement a simplement participé et les travaux de review), je sélectionnerai un travail d'épidémiologie clinique et un travail d'épidémiologie descriptive. Le papier, dans *Neuro Oncology*, intitulé « Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004 » (article en accès libre dans PubMed) a montré trois éléments importants. Tout d'abord, il a confirmé pour la première fois en population, l'impact pronostique favorable du témozolomide associé à la radiothérapie selon le schéma de Stupp

(Stupp et al. N Engl J Med 2005). En effet, il est important de noter que les essais de phase III ne sont pas toujours confirmés dans la pratique courante. Deuxièmement, ce travail en population a bien montré l'impact positif « avec un relatif effet dose » de la qualité de la résection sur la survie (Cf. la figure 2B de l'article). Nous n'avons pas déterminé de seuil de résection, comme cela a été proposé dans certains travaux (98% pour Lacroix et al. J Neurosurg 2001 ; 78% pour Sanai et al. J Neurosurg 2011 ; 70% pour Chaichana et al. Neuro Oncol 2014), car en fait ces seuils dépendent des critères statistiques que l'on se donne, du nombre de patients, et si l'on exclut ou non les patients présentant une tumeur avec un effet de masse important et/ou une hypertension intra crânienne. Bref ! Cette étude en population a clairement montré l'impact de la chirurgie. Troisièmement, ce travail a permis d'initier un travail complémentaire chez les sujets âgés atteints de glioblastome : une publication avec le NIH aux USA (Scott et al. Cancer 2012) a déterminé une classification RPA chez le sujet âgé et montré l'intérêt de la chirurgie d'exérèse chez des patients sélectionnés, et une autre publication (Zouaoui et al. Neurosurg rev 2014), a montré que si l'âge était un facteur pronostic chez les sujets âgés, l'index de Karnofsky était prépondérant. Nos travaux ultérieurs ont d'ailleurs confirmé qu'il n'existe pas de limite d'âge en soit pour opérer un patient atteint de GB, mais que l'index de Karnofsky, la comorbidité, les données radiologiques de la tumeur (localisation, volume, aspect, etc.), l'état des fonctions supérieures, et probablement l'entourage étaient des éléments majeurs pour la prise de décision (ou de l'abstention) de la chirurgie chez les patients âgés (Bauchet et al. Neuro Oncol 2014). Je rappellerai à ce sujet, qu'il y a possiblement plus de complications chirurgicales lors de la biopsie que de l'exérèse chez les sujets dits âgés (Tanaka et al. J Neurosurg 2013).

Le travail d'épidémiologie descriptive (Darlix et al. J Neurooncol 2017) a, pour la première fois dans la littérature, présenté des données d'incidences (en plus standardisées sur la population européenne, américaine et mondiale, pour favoriser les comparaisons) pour tous les types et sous-types histologiques, même les tumeurs les plus rares (par exemple, les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont, par million d'habitants, de 0,39 pour les médulloblastomes desmoplastiques, de 0,44 pour les neurocytomes centraux, de 0,10 pour les méningiomes à cellules claires, de 0,36 pour les méningiomes anaplastiques, etc...). Pour ces tumeurs rares, qui sont souvent de diagnostic difficile, une relecture anatomopathologiste serait nécessaire (c'est l'objectif de RENOCLIP, travail actuellement indépendant du notre) et pourrait un peu modifier ces données d'incidence. Cela étant, il faut bien remarquer que seul un registre basé sur l'intitulé de l'histologie précise (comme cela est fait dans le Recensement) et non sur des codes regroupant différents diagnostics (comme cela est fait dans un grand nombre de registres), permet de donner des chiffres d'incidence pour les tumeurs rares.

JP : Par ailleurs, le recensement permet de lancer des travaux scientifiques sur un type particulier de tumeurs cérébrales. Je prends l'exemple de l'article récent sur les gangliogliomes malins qui a été publié dans Neuro-Oncology en 2017 (*Natural course and prognosis of anaplastic gangliogliomas: a multicenter retrospective study of 43 cases from the French Brain Tumor Database. Terrier et al. Neuro Oncol. 2017 May 1;19(5):678-688. doi: 10.1093/neuonc/now186*). Peux-tu nous expliquer comment le recensement permet d'aider la mise en route de telles études ?

- **(LB)** Ceci est un point important. Le RnhTPSNC est un outil (à la disposition de la communauté médicale, sous réserve du respect des règles éthiques et de bonnes pratiques) pour réaliser des travaux spécifiques pour un type (sous-type) tumoral, une topographie, un âge, etc. Le RnhTPSNC a les autorisations de la CNIL pour l'analyse de toutes les tumeurs du SNC, mais comme pour toute étude, les analyses statistiques sont faites de manière anonyme. Par contre, il est possible de retourner au clinicien qui a pris en charge le patient pour lui proposer une étude spécifique. Alors, le clinicien peut proposer ou ne pas proposer au patient de participer à une étude spécifique.

Club de Neuro-Oncologie

JP : En ce moment, quels sont les travaux en cours ?

- (LB) Tout d'abord nous continuons l'enregistrement de tous les cas histologiques (environ 10 000 nouveaux cas / an, en France), nous enregistrons maintenant aussi les deuxièmes, voir les troisièmes chirurgies à visée oncologique. Concernant les travaux spécifiques, plusieurs sont en cours ou vont débiter prochainement :
- Nous finissons une deuxième étude de recherche d'agrégat pour l'ARS du Languedoc Roussillon.
- Nous débutons l'étude de la répartition géographique (région, département, commune) de l'ensemble des TPSNC et de chacun des sous-types (plus de 140) avec confirmation histologique sur une période de dix ans (2006 – 2015) sur la région du Sud-Ouest. Si j'arrive à obtenir des crédits complémentaires, nous souhaiterions étendre cette étude à l'ensemble de la France.
- L'étude « ATYPIC-MENING 01 ou Traitement oncologique postopératoire des patients atteints de méningiome avec une composante maligne », portée aussi par le Club devrait enfin pouvoir débiter. Je rappelle que malheureusement les difficultés administratives et de récupération du financement ont bloqué le démarrage de l'étude. Puis nous avons dû faire face ensuite au décès de notre ami et méthodologiste de l'étude.
- L'étude Glioblastome Cérébelleux, portée par le Club, coordonnée par Thiebaud Picart et Jacques Guyotat de Lyon est en cours.
- De même, l'étude Glioblastome de localisation médullaire, portée par le Club et coordonnée par Ilyess Zemmoura et Aymeric Amelot de Tours a débuté.
- Nous avons eu une réponse positive de l'Appel à Projet de la Ligue Nationale Contre le Cancer concernant les adolescents et jeunes adultes. Le projet intitulé « Devenir à long terme des adolescents et jeunes adultes traités pour Tumeur Primitive du Système Nerveux Central » porté par le Club et coordonné par Thomas Roujeau de Montpellier va prochainement débiter.

JP : Le recensement est aussi un devoir moral pour chaque centre de neuro-oncologie chirurgicale. Peux-tu nous rappeler le processus de collecte de données ? Comment le Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie peut-il aider l'activité de recensement ?

- (LB) Merci Johan, ce point est très important à rappeler si on veut que le Recensement et toutes ses applications possibles puissent continuer d'exister. La collecte des données se fait en priorité par le remplissage de la Fiche de Recensement intitulée : « Fiche de Recensement d'Anatomopathologie en Neurochirurgie » qui est disponible dans tous les blocs opératoires en France. Cette fiche est simple à remplir : que des cases à cocher ; puis le plus efficace est que la fiche remplie accompagne le prélèvement anatopath jusqu'au labo.

L'anatomopathologiste remplit sa partie, puis l'envoie par courrier cacheté (le plus souvent de manière regroupée tous les mois ou tous les trois mois) au Registre des Tumeurs de l'Hérault (l'adresse est inscrite en bas de la fiche). La qualité du remplissage de la fiche est importante, car elle permet de faire des études spécifiques, notamment sur la topographie de la tumeur.

Si pour une raison quelconque cette fiche n'était plus disponible dans un bloc, ou pour toute question, je reste à disposition par mail, ou mieux par téléphone via le secrétariat de neurochirurgie du CHU de Montpellier (04 67 33 72 05).

Le Club de Neuro-Oncologie est très important ici pour au moins trois raisons : le représentant du Club par service est souvent le représentant pour le Recensement, le Club est un des garants pour que le Recensement marche au mieux, et le Club et chaque neurochirurgien peuvent proposer des études spécifiques à partir des données et/ou du réseau du Recensement.

Club de Neuro-Oncologie

JP : Comment envisages-tu l'évolution du recensement dans les 20 ans qui viennent ? Là encore, comment le Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie peut-il aider sa pérennité ?

- **(LB)** Une évolution importante serait de pouvoir obtenir les informations cliniques et anatomopathologiques de manière directe, informatisées (au sens structuré informatiquement), sans avoir à recopier les données dans la base (ce qui est une perte de temps, d'argent, et une source d'erreur). Un travail préliminaire au CHU de Nancy et de Montpellier est en cours avec des résultats intéressants. Sur le plan technique la chose est réalisable assez facilement. L'aspect réglementaire complique un peu, mais ne semble pas insurmontable avec un système bien sécurisé. Pour développer un tel système informatisé, il faut que l'ensemble de la communauté neuro-oncologique soit d'accord et adhère au projet. Un des gros avantages d'un tel système serait que toutes les informations ainsi saisies informatiquement à la source pourraient (dans les limites de la réglementation et des Bonnes Pratiques) servir pour toute étude spécifique sans avoir à les ressaisir. De plus, ces informations pourraient être liées informatiquement aux comptes rendus de RCP qui dans beaucoup de région commencent à être informatisées.

Une autre évolution intéressante serait de pouvoir colliger l'imagerie en plus des données cliniques, anatomopathologiques et biologiques. L'analyse de toutes ces données en population permettrait très probablement des avancées médicales conséquentes dont les patients seraient bénéficiaires.

Par ailleurs, depuis quelques années, se sont constituées d'autres bases de données pour certaines TPSNC spécifiques (REG, POLA, BCB Gb, LOC, TUCERA, RENOP, et maintenant RENOCLIP, etc.). Ces bases de données ont été construites avec des objectifs spécifiques à chacune de ces tumeurs, et peu pour des objectifs épidémiologiques. Cependant, certaines informations sont communes, il serait donc intéressant de pouvoir échanger (parfois comparer) certaines données. Une autre évolution du Recensement serait de favoriser ou de pouvoir participer à l'interopérabilité entre ces bases. Là encore, un système unique de saisie informatisée directement à la source serait très utile.

JP : Enfin, pour une parfaite clarté, peux-tu nous détailler d'éventuels conflits d'intérêt ?

- **(LB)** Le Recensement et moi-même n'avons pas de conflit d'intérêt. Par contre, le fait même de construire une base de données provenant de différents intervenants médicaux peut parfois être source de crainte voir de désaccord. Mais, il faut savoir passer au-dessus de ces craintes et comme tu l'as dit précédemment, le recensement est aussi un devoir moral pour chaque centre de neuro-oncologie chirurgicale, et c'est à nous de gérer la base de données que nous avons créé avec nos collègues anatomopathologistes et neuro-oncologues.

JP : Bravo une nouvelle fois pour ce travail qui apporte tant à notre communauté. Au nom du Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie, merci Luc Bauchet d'avoir accepté mon invitation d'entretien.

- **(LB)** Un Grand Merci à toi et au Club.

Projet "traitement à la récurrence des Glioblastomes IDH-wild type : Résection chirurgicale ou Traitements oncologiques seuls, une étude randomisée avec registre – Etude SURGIR"

Une lettre d'intention a été soumise au nom du Club de Neuro-Onco par le Pr Johan Pallud en réponse à l'Appel à Projet PHRC-K 2018 le 12 avril.

Le synopsis de ce projet a été diffusée aux référents « onco » du Club de Neuro-Oncologie pour appel à participation des centres : **25 centres ont répondu positivement**. Néanmoins, si d'autres centres se manifestent pour participer, leur souhait sera pris en compte et ils seront contactés lors de la rédaction du projet final, si la lettre d'intention était acceptée.

Les résultats de la présélection des dossiers sera connu à priori en **Mai 2018** et le projet final est à déposer avant le **10 Septembre 2018**. **Nous vous solliciterons donc pour la seconde phase de projet et nous comptons sur votre réactivité, sachant qu'il y aura la période estivale.**

Titre du projet déposé : « **Traitement à la récurrence des Glioblastomes IDH-wildtype : Résection chirurgicale ou Traitements oncologiques seuls, une étude randomisée avec registre – Etude SURGIR** ».

Coordinateur : Pr Johan PALLUD, Hôpital Sainte Anne, Paris

Vous trouverez copie de la lettre d'intention qui a été soumis joint à cette lettre d'information.

Projet "Devenir à long terme des adolescents et jeunes adultes traités pour des Tumeurs Primitives du Système Nerveux Central"

Le projet déposé par le Dr Luc BAUCHET, en réponse à l'Appel à Projet de la Ligue Nationale Contre le Cancer concernant les adolescents et jeunes adultes a été obtenue.

Le projet intitulé « **Devenir à long terme des adolescents et jeunes adultes traités pour des Tumeurs Primitives du Système Nerveux Central** » va **prochainement débiter**.

Coordinateur : Dr Thomas ROUJEAU, CHU Montpellier

Co-coordonateurs : Dr Didier FRAPPAZ, CRLC Léon Berard, Lyon

Dr Luc BAUCHET, CHU Montpellier



Appel à projets national en cancérologie 2018
Programme Hospitalier de Recherche Clinique en Cancérologie"
PHRC-K 2018

Lettre d'intention / Letter of intent

La lettre d'intention est à rédiger en anglais pour permettre l'évaluation internationale

Date limite de soumission en ligne : 13 mars 2018 avant minuit

<http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/PHRC-K-2018>

Submission to DGOS calls for proposals:

First submission Previous submission (fill in section dedicated to previous submission in the last page):

Titre de l'étude envisagée, précédé par son acronyme¹
SURGIR - Traitement A la Récidive des Glioblastomes IDH-wildtype : Résection chirurgicale ou Traitements oncologiques seuls, une étude randomisée avec registre
Project title
SURGIR - Recurrent IDH-wildtype Glioblastoma: aggressive therapy with surgical resection or oncological treatment alone, a phase III randomized trial and registry

GENERAL INFORMATION

First name and name of coordinator	Pr Johan PALLUD, MD, PhD, HDR
Specialty	Neurosurgery
Service ou département - Unit or department	Neurosurgical oncology Unit
Name and address of the hospital	Sainte-Anne Hospital Center – Paris Descartes University 1 rue Cabanis 75674 PARIS cedex 14 - FRANCE
Phone number	33 1 45 65 84 87
E-mail	johanpallud@hotmail.com j.pallud@ch-sainte-anne.fr
Physician, dental practitioner / Biologist / Nurse, other healthcare professional:	Physician

Previous grants from DGOS (List with: year, ref number, status)	2016 – AAP EMERGENCE 2016-2. GLIOBEPine Project (PI Johan PALLUD). Data analysis underway 2011 – AAP STIC INCa.
--	---

¹ L'acronyme sera formé d'un nombre de lettres inférieur à 15, suivi de 2 chiffres (01 le plus souvent, ou 02 s'il s'agit du 2^{ème} projet dans la continuation d'un 1^{er} projet portant le même titre, etc...

	RESECT Project (PI Jacques GUYOTAT). Data analysis underway.
--	--

Research domain -Organ, tumor location: -Others:	Organ: Brain Tumor location: Central Nervous System Cancer: Glioblastoma (glioma WHO grade IV)
Keywords -Coordinator domain: -Required reviewer's field of expertise:	Coordinator domain: neuro-oncology; Glioblastoma; recurrence, neurosurgery; prognosis; survival Reviewer's field of expertise: neuro-oncology; survival analysis; phase III trial

Institution in charge of budget management	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) Sainte-Anne Hospital Center – Paris Descartes University 1 rue Cabanis 75674 PARIS cedex 14
Approximate level of funding required (K euros):	355 K euros

First name and name of the methodologist	Pr Etienne AUDUREAU, MD, PhD, HDR
Name and address of the hospital	Service de Santé Publique Hôpital Henri Mondor 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 CRETEIL cedex - FRANCE
Phone number	33 1 49 81 36 64
E-mail	Etienne.audureau@aphp.fr
First name and name of the economist (if any)	N/A
Name and address of the establishment	N/A
Phone number	N/A
E-mail	N/A

Organization in charge of project management	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) Sainte-Anne Hospital Center – Paris Descartes University 1 rue Cabanis 75674 PARIS cedex 14
Organization responsible for quality assurance	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) Sainte-Anne Hospital Center – Paris Descartes University 1 rue Cabanis 75674 PARIS cedex 14
Organization in charge of data management and statistics	URC - Henri Mondor Groupe Hospitalier Henri Mondor 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny Bâtiment L - Porte 7 94 010 Créteil cedex

Anticipated number of recruiting centers (NC)	25
Anticipated number of scheduled patients	180

Co-investigators (1 à 25)								
N	Name	Firstname	Town	Country	Hospital	E-mail	Tel	Specialty
1	PALLUD	Johan	PARIS	France	Sainte-Anne	Johanpallud@hotmail.com	331456 58487	Neurosurgery
	DHERMAIN	Frédéric	VILLEJUIF		IGR	Frederic.dhermain@gustaveroussy.fr		Neuro-Oncology
2	BRESSON	Damien	CRETEIL	France	CHU H. Mondor	dbresson73@yahoo.fr	331498 12209	Neurosurgery
	TOURNIGAND	Christophe			CHU H. Mondor	christophe.tournigand@aphp.fr		Neuro-Oncology
3	METELLUS	Philippe	MARSEILLE	France	Clairval	philippe.metellus@outlook.fr	334911 71476	Neurosurgery
	ESKANDARI	Jan			Clairval	jan.eskandari@orange.fr		Neuro-Oncology
4	ZEMMOURA	Ilyess	TOURS	France	CHRU de Tours	Ilyess.zemmoura@univ-tours.fr	332183 70813	Neurosurgery
	NARCISO	Bérangère			CHRU de Tours	b.narciso-raharimanana@chu-tours.fr		Neuro-Oncology
5	MENEI	Philippe	ANGERS	France	CHU d'Angers	PhMenei@chu-angers.fr	332413 54822	Neurosurgery
	AUGEREAU	Paule			CHU d'Angers	PAugereau@chu-angers.fr		Neuro-Oncology
6	CAILLAUD	Philippe	BAYONNE	France	CH côte Basque	pcaillaud@ch-cotebasque.fr	335594 43540	Neurosurgery
	FRANCOIS	Louis			CH côte Basque	lfrancois@ch-cotebasque.fr		Neuro-Oncology
7	BAUCHET	Luc	MONTPELLIER	France	CHU Chauviac	l-bauchet@chu-montpellier.fr	334673 37205	Neurosurgery
	FABBRO	Michel			Institut cancer	Michel.Fabbro@icm.unicancer.fr		Neuro-Oncology
8	VOIRIN	Jimmy	COLMAR	France	CH de COLMAR	jimmy.voirin@ch-colmar.fr	333891 24207	Neurosurgery
	AHLE	Guido			CH de COLMAR	guido.ahle@ch-colmar.fr		Neuro-Oncology
9	DAGAIN	Arnaud	TOULON	France	HIA SainteAnne	dr.adagain@gmail.com	334831 62489	Neurosurgery
	SAHUC	Pauline			HIA SainteAnne	paulinesahuc@hotmail.fr		Neuro-Oncology
10	ALMAIRAC	Fabien	NICE	France	CHU de Nice	Almairac.f@chu-nice.fr	334920 37962	Neurosurgery
	LEBRUNFRENAY	Christine			CHU de Nice	lebrun-frenay.c@chu-nice.fr		Neuro-Oncology
11	REYNS	Nicolas	LILLE	France	CHRU de Lille	Nicolas.reyns@chru-lille.fr	333204 46542	Neurosurgery
	LE RHUN	Emilie			CLCC LAMBRET	Le_rhun@yahoo.fr		Neuro-Oncology
12	PELTIER	Johann	AMIENS	France	CHU d'AMIENS	peltier.johann@chu-amiens.fr	333220 88940	Neurosurgery
	CHAUFFERT	Bruno			CHU d'AMIENS	chauffert.bruno@chu-amiens.fr		Neuro-Oncology
13	ENGELHARDT	Julien	BORDEAUX	France	PELLEGRIN B	julien.engelhardt@chu-bordeaux.fr	335567 95679 Poste 73608	Neurosurgery
	BRONNIMANN	Charlotte			PELLEGRIN	charlotte.bronnimann@chu-bordeaux.fr		Neuro-Oncology
14	CARPENTIER	Alexandre	PARIS	France	PITIE-SALPETRIERE	alexandre.carpentier@aphp.fr	331421 63411	Neurosurgery
	IDBAIH	Ahmed			PITIE-SALPETRIERE	ahmed.idbaih@aphp.fr		Neuro-Oncology
15	EMERY	Evelyne	CAEN	France	CHU de CAEN	emery-e@chu-caen.fr	332310 64605	Neurosurgery
	BECKAERT	Lien			CHU de CAEN	beckaert-l@chu-caen.fr		Neuro-Oncology
16	EL FERTIT	Hassan	NIMES	France	CHU de NIMES	hassan.EL.FERTIT@chu-nimes.fr	334666 84207	Neurosurgery
	GUILLAMO	Jean-Sébastien			CHU de Nimes	jeansebastien.guillamo@gmail.com		Neuro-Oncology
17	SEIZEUR	Romuald	BREST	France	CHU de BREST	romuald.seizeur@chu-brest.fr	332983 47317	Neurosurgery
	AUBERGER	Benjamin			CHU de BREST	benjamin.auberger@chu-brest.fr		Neuro-Oncology
18	GUYOTAT	Jacques	LYON	France	H. NEUROLOGIQUE	jacques.guyotat@chu-lyon.fr	334278 56286	Neurosurgery
	DUCRAY	François			H. NEUROLOGIQUE	francois.ducray@chu-lyon.fr		Neuro-Oncology
19	CEBULA	Hélène	STRASBOURG	France	CH HAUTEPIERRE	helene.cebula@chru-strasbourg.fr	333881 27618	Neurosurgery
	NOEL	Georges			Centre P. STRAUSS	GNOEL@strasbourg.unicancer.fr		Neuro-Oncology
20	WAVASSEUR	Thomas	BORDEAUX	France	PELLEGRIN A	thomas.wavasseur@chu-bordeaux.fr	335567 95543	Neurosurgery
	BRONNIMAN	Charlotte			PELLGRIN	charlotte.bronnimann@chu-bordeaux.fr		Neuro-Oncology
21	MADKOURI	Rachid	DIJON	France	CHU DIJON	rachid.madkouri@chu-dijon.fr	333802 93752	Neurosurgery
	GHIRINGHELLI	François			Centre GF LECLERC	FGhiringhelli@cgfl.fr		Neuro-Oncology
22	FAILLOT	Thierry	CLICHY	France	H. BEAUJON	thierry.faillot@aphp.fr	331408 75229	Neurosurgery
	CARPENTIER	Antoine			H. SAINT LOUIS	antoine.carpentier@aphp.fr		Neuro-Oncology
23	PETIT	Antoine	BESANCON	France	CHU Besançon	a1petit@chu-besancon.fr	333816 68447	Neurosurgery
	CURTIT	Elsa			CHU Besançon	elsa.curtit@univ-fcomte.fr		Neuro-Oncology
24	JOUANNEAU	Emmanuel	LYON	France	H. NEUROLOGIQUE	emmanuel.jouanneau@chu-lyon.fr	334723 57495	Neurosurgery
	DUCRAY	François			H. NEUROLOGIQUE	francois.ducray@chu-lyon.fr		Neuro-Oncology
25	SALAUD	Céline	NANTES	France	CHU de NANTES	celine.salaud@chu-nantes.fr	332401 65180	Neurosurgery
	FRENEL	Jean-Sébastien			ICO	jean-sebastien.frenel@ico.unicancer.fr		Neuro-Oncology

References

Main scientific publications (5 maximum) justifying the project

- **1.** Recurrent glioblastomas in the elderly after maximal first-line treatment: does preserved overall condition warrant a maximal second-line treatment? Zanello M, Roux A, Ursu R, ..., Metellus P, Pallud J; On the Behalf of the Club de Neuro-Oncologie of the Société Française de Neurochirurgie. **J Neurooncol.** **2017** Nov;135(2):285-297. doi: 10.1007/s11060-017-2573-y
- **2.** Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioblastoma: a decision-tree-based model. Audureau E, Chivet A, Ursu R, ..., Bauchet L, Pallud J; Club de Neuro-Oncologie of the Société Française de Neurochirurgie. **J Neurooncol.** **2017** Nov 20. doi: 10.1007/s11060-017-2685-4
- **3.** Benefit of re-operation and salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: results from a single institution. Azoulay M, Santos F, Shenouda G, ..., Souhami L, Abdulkarim BS. **J Neurooncol.** **2017** May;132(3):419-426. doi: 10.1007/s11060-017-2383-2
- **4.** Reoperation for recurrent high-grade glioma: a current perspective of the literature. Hervey-Jumper SL, Berger MS. **Neurosurgery.** **2014** Nov;75(5):491-9. doi: 10.1227/NEU.0000000000000486.
- **5.** Combined salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: evaluation of an interdisciplinary treatment algorithm. Archavlis E, Tselis N, Birn G, Ulrich P, Zamboglou N. **J Neurooncol.** **2014** Sep;119(2):387-95. doi: 10.1007/s11060-014-1500-8

RESEARCH PROJECT

Rationale (Context and hypothesis, max 320 words)

Context: Isocitrate dehydrogenase (IDH) wildtype glioblastomas (WHO Grade IV gliomas) - the so-called GBM - are the most common and most aggressive brain neoplasms in adults. Their median overall survival is less than 18 months, and almost all patients recur loco-regionally after a median of 7.0 months (*Weller, NeuroOncol, 2012; Ricard, Lancet, 2012*). This poor prognosis has been slightly improved with the codification of the first-line standard treatment (*Stupp, NEJM, 2005; Stupp, JAMA, 2017*). At GBM recurrence, there is no standard of care (*Weller, NeuroOncol, 2012; Audureau, J NeuroOncol, 2017*). Retrospective low-powered studies have suggested an extended progression-free and overall survival from recurrence with surgical resection at GBM progression (*Audureau, J NeuroOncol, 2017*). A recent literature review reported that surgical resection at GBM progression may improve survival, even in patients with subtotal resection at initial operation with a survival benefit, when studying the overall survival from recurrence, ranging from 3.3-8.0 months (*Pallud, NeuroOncol, 2015; Audureau, J NeuroOncol, 2017; Hervey-Jumpers, Neurosurgery, 2014; Quick, J NeuroOncol, 2014; De Bonis, Clin Neurol Neurosurg, 2013*). In parallel, tolerance and safety appear acceptable without significant increase in perioperative complications (*Hervey-Jumpers, Neurosurgery, 2014*).

Interpretation of such findings warrants caution because of biases associated with observational studies, including the selection of patients deemed suitable for surgery. Considering the scarcity of therapeutic choices at GBM recurrence, there is a crucial need for demonstrating the efficacy of surgery in a randomized experimental framework.

Hypothesis: We hypothesize that a maximal safe surgical resection at GBM recurrence, whenever feasible, may: 1) increase patient's survival; 2) improve the number of GBM patients for whom a surgical resection at progression will be envisioned; and 3) represent a standard of care for GBM at recurrence. About 25% of patients with recurrent GBM could be considered for repeat surgery (*Weller, NeuroOncol, 2012; Pallud, NeuroOncol, 2015*). However, surgical resection at GBM progression is considered in only 10% of patients with recurrent GBM (*Wick, NEJM, 2017*).

Originality and innovative aspects (max 160 words)

1) a trial for GBM at recurrence in adult treatment is encouraged due to the lack of standard of care at GBM recurrence.

2) the incorporation of surgical resection in the therapeutic strategy at GBM recurrence will not preclude additional oncological treatments to be performed (including chemotherapy, radiotherapy, antiangiogenic therapy, and trials), and will offer updated histopathological and molecular data required for proposing targeted therapies.

3) the incorporation of surgical resection in the therapeutic strategy at GBM will expand the pluridisciplinarity of the therapeutic approach.

4) the inclusion of all screened patients with a recurrent GBM (included and non-included in the trial) into a study registry will capture the overall management of GBM at recurrence.

5) We envision a randomized phase 3 trial and registry comparing patients with recurrent GBM who received oncological treatment alone (control group) with those who received a combination of surgical resection plus oncological treatment (experimental group) at first progression of IDH-wildtype GBM after standard chemoradiotherapy.

Focus of research

Health technology (tick and provide details): N/A

Drugs Devices

Procedures and organizational systems used in health care (including Health services²) **X**

Details: randomized phase 3 trial and registry comparing patients with recurrent GBM who received oncological treatment alone (control group) with those who received a combination of surgical resection plus oncological treatment (experimental group) at first progression of IDH-wildtype GBM after standard chemoradiotherapy.

² <http://htaglossary.net>

Keywords (5):

1. Glioblastoma
2. Recurrence
3. Surgical resection
4. Progression-free survival
5. Overall survival

Main objective (max 48 words)

The main objective of the present study is to demonstrate the superiority of the "surgical resection plus oncological treatment strategy" (experimental group) against the "oncological treatment only strategy" (control group) in GBM at recurrence in adult patients in terms of overall survival from recurrence.

Tick one:

Hypothesis description Feasibility Tolerance **Efficacy X** Safety
 Efficiency Budget impact Organization of care

Tick one:

Etiology Causality³ Diagnosis Prognosis

Therapeutics (impact on clinically meaningful endpoint⁴) X

Therapeutics (impact on intermediate endpoint⁵)

Compliance Standard clinical practice Research methodology

Qualitative Research Other

Secondary objectives (max 160 words)

- To demonstrate the superiority of the "surgical resection plus oncological treatment strategy" (experimental group) against the "oncological treatment only strategy" (control group) in GBM at recurrence in terms of progression-free survival and of 6-month progression-free survival from recurrence.
- To assess the perioperative morbidity of the surgical resection at progression.
- To identify predictive factors potentially predictive of improved efficacy of surgery and predictors of GBM recurrence at progression (including extent of resection and MGMT promoter methylation status).
- To assess the impact of the extent of resection on overall survival from recurrence, on progression-free survival from recurrence, on 6-month progression-free survival from recurrence, on perioperative morbidity, on seizure control, on neurological condition, and on health-related quality of life.
- To assess neurological status, seizure control, and health-related quality of life following treatment of GBM recurrence and to identify potential predictors of evolution.
- To assess the different therapeutic strategies applied to GBM at recurrence for screened and non-included patients.

Primary endpoint (in relation with the main objective)

The primary end point is **overall survival from recurrence**, defined as the time from randomization until death/end of the study, assessed up to 2 years.

³ Studies designed to determine the causes of a disease, the risk of being exposed to a drug, a pollutant etc

⁴ Example: reduction of myocardial infarction incidence, of mortality

⁵ Example: reduction of serum cholesterol, improvement of a pain scale

Secondary endpoints (in relation with the secondary objectives)

Secondary end points include:

- **Progression-free survival from recurrence**, defined according to the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria (*Wen J Clin Oncol, 2010*) from randomization until the date of objective progression or the date of death, whichever occurs first, assessed up to 3 years.
- **Toxic effects, including morbidity of surgery**, defined according to version 4.0 of the Common Terminology Criteria for Adverse Events.
- **Clinical or neurologic deterioration-free survival**, defined as the time from randomization to documentation of neurologic deterioration or death, assessed up to 3 years.
- **Epileptic seizure control**, defined according to Engel Classification.
- **Glucocorticoid use**.
- **Patient's health-related quality of life**, defined according to the The EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) and EORTC brain-cancer module (BN20).
- **Total number of days spent at home after recurrence**, defined as the time from randomization until death/end of the study, assessed up to 3 years.
- **Total number of days spent outside home after recurrence**, defined as the time from randomization until death/end of the study, assessed up to 3 years.
- **Extent of resection**, defined by quantitative analysis of the early (<48h) postoperative MRI using a central blinded review.
- **Neuropathological diagnosis**, IDH mutation status, and MGMT promoter methylation status, defined by central histopathological review.

Study population

Inclusion criteria:

- Written informed consent.
- Age greater than 18 years with no upper age limit.
- Autonomous adult patient.
- Patient affiliated to the National Health Insurance.
- IDH-wildtype GBM confirmed by histology according to the 2016 version of the WHO classification. A central histopathological review will be performed.
- Supra-tentorial hemispheric GBM location.
- First-line oncological treatments according to standard chemoradiotherapy.
- Unequivocal first progression according to the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria (*Wen, J Clin Oncol, 2010*) after standard chemoradiotherapy at least 3 months after completion of radiotherapy.
- GBM recurrence location distant from critical eloquent areas.
- No contrast enhancing ventricular spread, multifocal recurrence, meningeal gliomatosis, or infiltration of the contralateral hemisphere.
- Complete removal of contrast-enhancing lesion considered feasible without significant risk of permanent neurological/cognitive deficit according to a study eligibility central committee after screening and prior to recruitment. The central committee will comprise 3 external neurosurgeons who will assess independently the feasibility of the surgical resection based on the transmitted preoperative MRI (2 or 3 concordant responses).
- Karnofsky Performance Status ≥ 70 at the time of recurrence.
- Negative pregnancy test for women of childbearing age.

Exclusion criteria:

- GBM recurrence requiring salvage surgical resection due to mass effect and/or increased intracranial pressure.
- GBM recurrence involving pre-specified eloquent/critical brain regions precluding large surgical resection to be performed at the discretion of medical officer participating center.
- Previous antiangiogenic treatment.
- Contra-indications to performing an MRI (pacemaker).
- Contra-indication for surgery.
- History of cancer, to the exception of non-melanoma skin cancers.
- Patient refused to sign an informed consent form.
- Ongoing participation of the patient to another clinical trial.

Design (tick + max 320 words)Meta-analysis **Randomized clinical trial X** if yes : **Open label X** Single blind Double blind Systematic review Pragmatic study Quasi-experimental studies (non randomized cohorts ...) Prospective cohort study Case-control study Cross-sectional study Retrospective cohort Administrative / hospital inpatient database research Modelling Case series Qualitative studies Other **Please give details:**

Open label randomized phase 3 clinical trial comparing patients with recurrent GBM who received oncological treatment alone (control group) with those who received a combination of surgical resection plus oncological treatment (experimental group) at first progression of IDH-wildtype GBM after standard chemoradiotherapy. Patients will be included into the trial after histologic confirmation of IDH-wildtype GBM with unequivocal first recurrence amenable to surgical resection after first-line treatment according to standard of care.

A centralized randomization procedure (1:1) will be applied to allocate patients to one of the treatment arms. Experimental and control groups will receive the same oncological treatment at GBM recurrence, except for surgical resection, which will be decided during pluridisciplinary conference according to practical guidelines (*see Référentiels ANOCEF*). Experimental and control groups will receive the same clinical and imaging follow-up at a 2-month interval.

Analyses of primary endpoint will be conducted on ITT population. An interim analysis for futility and efficacy will be performed after primary outcome data are available for the first 50% participants to enroll, using an O'Brien-Fleming type alpha-spending function for efficacy assessment. Analyses of time-to-event endpoints based on follow-up censored data (including the primary endpoint) will be conducted using univariate (log-rank, Kaplan-Meier curves) and multivariate analyses (Cox proportional hazards models for OS and PFS, regression models accounting for competing risks for cause-specific survival [Fine & Gray's and cause-specific Cox models]) to adjust for potential imbalance in baseline characteristics and/or to identify predictors of improved response to surgery. Univariate and multivariate longitudinal analyses of continuous parameters (including HRQoL questionnaires) will be performed using mixed linear models.

All screened and non-included patients managed according to clinical judgment alone will be included in the study registry.

If health-economics analysis (tick + max 320 words) :

Cost-utility analysis Cost-effectiveness analysis Cost-benefit analysis
 Budget impact analysis Cost-minimization analysis Cost-consequence analysis
 Cost of illness analysis Other

Please give details:

N/A

Technology Readiness Level:

(<https://www.medicalcountermeasures.gov/federal-initiatives/guidance/integrated-trls.aspx>)

TRL 8 : clinical phase III trial.

In the case of a drug trial:

Phase: I phase: II phase: I/II phase: III phase: IV

If comparison groups :**Experimental group (max 48 words)**

Surgery followed by adjuvant second-line therapy: patients with recurrent IDH-wildtype GBM after standard chemoradiotherapy who will receive at first progression a combination of surgical resection plus oncological treatment decided according to practical guidelines.

Control group (max 48 words)

Second-line therapy alone: patients with recurrent IDH-wildtype GBM after standard chemoradiotherapy who will receive at first progression oncological treatment alone decided according to practical guidelines.

INCLUSIONS**Duration of participation of each patient (days/months/years):**

24 months of follow-up per patient.
Duration of recruitment of 24 months.

Duration of participation of each patient from 24 to 48 months.**Anticipated duration of recruitment (DUR) (in months):**

24 months.

Planned number of patients/observations to be recruited (NP) (3 digits + Justification of sample size max 80 words):

Based on available data from observational studies, an estimated 30% and 10% are expected in the control group for OS from recurrence at 1- and 2-years follow-up, respectively, with an HR=0.5 for surgery. Considering more conservative assumptions and a 5% dropout probability, inclusion of 90 patients per arm (180 total) will yield 80% power at 5% two-sided alpha risk to demonstrate the superiority of the surgery arm with an HR=0.62 (yielding 47% and 24% OS at 1- and 2-year, respectively).

Number of patients / observations to be recruited / month / centre ((NP/DUR)/NC) (2 digits + Justification if more than 2 patients/month/center)

- >2000 newly-diagnosed GBM patients per year in France and <200 with surgical resection at progression according to the French Brain Tumor Database (*Bauchet, under revision*).
 - 40 to 80 newly-diagnosed GBM patients per centre per year.
 - Estimate of 9 to 11 % of GBM patients with surgical resection at progression.
 - Estimate 4 to 8 recurrent GBM patients amenable to surgical resection per centre per year.
- => 0,33 to 0,66 patients to be recruited per month per centre.**
=> Mean 4 to 8 patients to be recruited per year per centre.

- To ensure an efficient recruitment, **each participating centre proposed both a neurosurgeon and a neuro-oncologist.**
- To ensure an efficient recruitment, **25 centres are participating.**
- **17 of these centres are already involved in the INCA-validated Base Clinico-Biologique** (BCB version 2, Pr Menei, Angers) that have previously shown their ability to include GBM patients in a prospective data collection.

Expected number of eligible patients in the centres						
N°	Name	Surname	Town	Country	Expected recruitment/month	Total
1	PALLUD	Johan	PARIS	France	0,37	9
2	BRESSON	Damien	CRETEIL	France	0,37	9
3	METELLUS	Philippe	MARSEILLE	France	0,37	9
4	ZEMMOURA	Ilyess	TOURS	France	0,37	9
5	MENEI	Philippe	ANGERS	France	0,37	9
6	CAILLAUD	Philippe	BAYONNE	France	0,37	9
7	BAUCHET	Luc	MONTPELLIER	France	0,37	9
8	VOIRIN	Jimmy	COLMAR	France	0,37	9
9	DAGAIN	Arnaud	TOULON	France	0,37	9
10	ALMAIRAC	Fabien	NICE	France	0,37	9
11	REYNS	Nicolas	LILLE	France	0,37	9
12	PELTIER	Johann	AMIENS	France	0,37	9
13	ENGELHARDT	Julien	BORDEAUX	France	0,37	9
14	CARPENTIER	Alexandre	PARIS	France	0,37	9
15	EMERY	Evelyne	CAEN	France	0,37	9
16	EL FERTIT	Hassan	NIMES	France	0,37	9
17	SEIZEUR	Romuald	BREST	France	0,37	9
18	GUYOTAT	Jacques	LYON	France	0,37	9
19	CEBULA	Hélène	STRASBOURG	France	0,37	9
20	WAVASSEUR	Thomas	BORDEAUX	France	0,37	9
21	MADKOURI	Rachid	DIJON	France	0,37	9
22	FAILLOT	Thierry	CLICHY	France	0,37	9
23	PETIT	Antoine	BESANCON	France	0,37	9
24	JOUANNEAU	Emmanuel	LYON	France	0,37	9
25	SALAUD	Céline	NANTES	France	0,37	9

Participation of a research network (max 32 words)

Trial conducted on the behalf of:

- **Société Française de Neurochirurgie** (SFNC).
- **Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française** (ANOCEF).
- **INSERM U894, IMA-BRAIN**, Paris Descartes University.
- **EA 7376, CEPIA**, Paris Créteil Val de Marne University.

Participation of structures coordinated by INCa or DGOS (ministry of health): biobanks (tumorothèques) clinical-biological databases (CBC), centres for data analysis (CTD), molecular genetic platforms, etc...

- **Biobank of the Sainte-Anne Hospital Center** – Paris Descartes University (Biobanque Sainte-Anne BB-033-00026).
- **INCA-validated Base Clinico-Biologique (BCB)** named French Glioblastoma Biobank since 2013 (Protocol number CB2013/01, DC2008-486, AC 2008-585; CNIL 1476342v2).

Industrial participation (max 64 words)⁶

- N/A

Others aspects to ensure the feasibility of the project (max 64 words)

- Project **approved by ANOCEF/IGCNO, a French neurooncology research network certified by INCA**. Project will be **supported by ANOCEF/IGCNO if accepted**.
- **Capability of French neurosurgical community to conduct a Phase 3 trial in GBM patients:** (RESECT - NCT01811121): 172 patients in a two-arm design.
- 180 required patients, 225 expects patients due to the **choice of the low threshold for expected recruitment: 0.37/month**.

Expected patient or public health benefit (max 320 words)

This open label randomized phase 3 clinical trial will bring advances in the management of recurrent IDH-wildtype GBM in adult patients by: 1) demonstrating the impact of surgical resection at GBM recurrence on patient's survival with a high level of evidence; 2) increasing the number of GBM patients for whom a surgical resection at progression will be envisioned.

This will constitute the first standard of care for GBM at recurrence.

In case of a previous submission, mention the additional aspects relevant to the recommendations of the scientific committee (Experts comments and corresponding answers, max 320 words)

N/A

⁶ If necessary, justify that out of labelled health technologies are not sponsored by the industrial owner