

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 6^{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 évènements 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 6^{ème} édition, nous vous présenterons les grandes lignes de l'ordre du jour de notre future réunion présentielle du Club de Neuro-Oncologie qui aura lieu le jeudi 28 mars à Strasbourg au cours du congrès de la Société Française de Neurochirurgie (SFNC). Nous discuterons de la légitimité de poursuivre l'essai de phase 3 SURGIR (SURgery of Glioblastoma at Recurrence) et vous présenterons les articles de recommandation publiés par trois équipes : Parisienne, Lyonnaise et Marseillaise, respectivement sur l'intérêt du traitement anti-épileptique péri-opératoire dans les méningiomes, l'état des lieux de la chirurgie en fluorescence des gliomes et les indications de la chirurgie dans les métastases cérébrales à l'ère de la médecine de précision. Ensuite, seront présentés les mémoires de deux M2 de neurochirurgie oncologique ainsi que l'avancée des projets soutenus par le Club de Neuro-Oncologie pilotés par Lyon, Tours et Limoge. Enfin, seront déterminés les futurs projets d'articles de recommandation à rédiger pour le Club. Nous en profiterons également pour présenter un bilan des productions scientifiques concrètes issues des JNE 2017 sur les métastases cérébrales. En clôture, nous aurons le plaisir d'écouter le Pr Yehezkel Ben Ari sur un projet « d'étude et de réflexion sur l'impact de la dysrégulation du chlore dans la gliomagenèse » suivi d'un temps de discussion interactif avec les membres du Club.

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 SFNC à Strasbourg
Réunion du club de Neuro-Oncologie le **Judi 28 Mars 2019 de 18h à 19h30.**
Le lieu de la réunion sera indiqué dans le programme du congrès.

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.

Club de Neuro-Oncologie

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 Strasbourg, le 28 mars 2019
- Page 5 **Etat des lieux du projet d'étude Surgir - PHRC-K INCA 2018** soutenu par J. Pallud.
- Page 8 **Présentation des résumés de deux Master 2** soutenus par deux internes en neurochirurgie : Samiya ABI JAOUDE (Paris) et Alexandre ROUX (Paris)
- Page 14 **Projet « Prise en charge oncologique et survie des patients atteints de glioblastome en France »** soutenus un Appel A projet de l'INCA 2010 soutenu par L. Bauchet
- Page 15 **Articles de Recommandation dans Neurochirurgie soumis et en préparation**

Prochains congrès impliquant la neuro-oncologie chirurgicale

- **SFNC**
Congrès Annuel, 27 au 29 mars 2019, Strasbourg
(<http://congres.neurochirurgie.fr>)
- **JNLF**
Journées de Neurologie de Langue Française, 16 au 19 avril 2019, Lille
(<http://www.jnlf.fr/congres-jnlf-2019/mot-du-president>)
- **AANS annual meeting**
Du 13 au 17 avril 2019, San Diego, USA
(<http://www.aans.org/en/Annual-Scientific-Meeting/2019>)
- **14th European Low-Grade Glioma Network (ELGGN) meeting**
Du 14 au 15 juin 2019, London, UK
(<https://www.elggn2019.com/>)
- **ASCO**
American Society of Clinical Oncology annual meeting, du 31 mai au 4 juin 2019, Chicago, USA
(<http://am.asco.org>)
- **EANO annual meeting**
European Association of Neuro-Oncology (EANO), 19 au 22 septembre 2019, Lyon, France
(<https://www.eano.eu/eano2019/home/>)
- **EANS**
Annual Meeting, 24 au 28 septembre 2019, Dublin, Ireland
(<http://eans2019.com>)
- **BRAIN METS**
9th Annual Brain Metastases Research and Emerging Therapy Conference, les 4 et 5 octobre 2019, Marseille
(<http://brain-mets.com/>)
- **CNS annual meeting**
Congress of Neurological Surgeons 2019 Annual Meeting, 19 au 23 octobre 2019, San Francisco, USA
(<https://www.cns.org/meetings/2019-cns-annual-meeting>)
- **SNO**
Society for Neuro-Oncology congress, 21 au 24 novembre 2019, Phoenix, Arizona, USA
(<http://www.soc-neuro-onc.org>)

Ordre du jour de la réunion du Club

- Point sur les avancés du portail numérique - F. Dager
- Mise à jour de l'annuaire du Club de Neuro-Oncologie : confirmation ou identification de nouveaux référents du Club de Neuro-Oncologie
- Etat d'avancement des 3 projets rétrospectifs soutenus par le Club de Neuro-Oncologie
 - Proget « 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 le projet **SURGIR** (Traitement A la Récidive des Glioblastomes IDH-wildtype : Résection chirurgicale ou Traitements oncologiques seuls, une étude randomisée avec registre) – J. Pallud
- Etat des lieux sur les articles de recommandations soutenus par le Club de Neuro-Oncologie et discussion de nouveaux sujets d'articles
- Point sur les groupes RENOCLIP
 - RENOCLIP – Tumeurs neurogliales de l'enfant et de l'adulte – J. Pallud/I. Zemmoura
 - RENOCLIP – Gliomes de bas grade – E. Mandonnet
- Retour sur les JNE : Métastases cérébrales
- Reflexion sur un projet clinique autour des dysrégulateurs du chlore dans les gliomes : Présentation par le Pr. Yehezkel. Ben Ari du projet : "Réguler le chlore intracellulaire pour traiter le glioblastome?"

Etat des lieux du Projet d'étude SURGIR – PHRC-K INCA 2018 soutenu par J. Pallud

En Avril 2018, 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 intitulé « **Traitement à la récurrence des Glioblastomes IDH-wildtype : Résection chirurgicale ou Traitements oncologiques seuls, une étude randomisée avec registre – Etude SURGIR** », coordonné par le Pr Johan Pallud, a été diffusée aux référents « onco » du Club de Neuro-Oncologie pour appel à participation des centres : **25 centres ont répondu positivement.**

Cependant, ce **projet n'a pas été retenu** au stade de la lettre d'intention lors de la campagne PHRC-K 2018 de l'INCa.

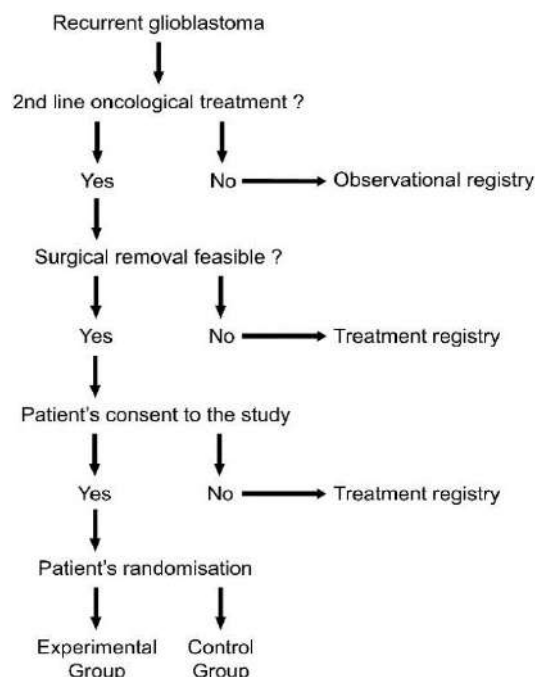
Vous trouverez ci-dessous l'état des lieux de ce Projet SURGIR.

Chers amis,

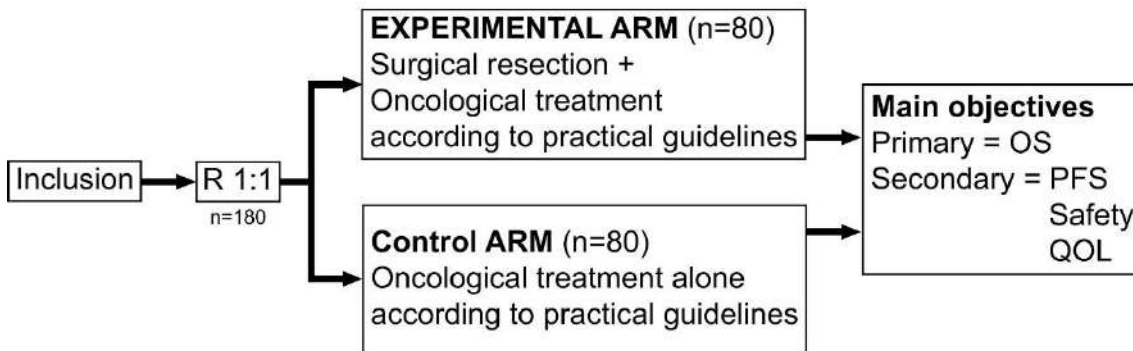
J'ai soumis au printemps 2018, au nom du Club de Neuro-Oncologie de la SFNC, **une lettre d'intention lors de la campagne PHRC-K 2018 de l'INCa pour une étude de Phase III visant à randomiser la chirurgie d'exérèse à la récurrence des glioblastomes. Il s'agit de l'étude SURGIR** (Recurrent IDH-wildtype Glioblastoma: aggressive therapy with surgical resection or oncological treatment alone, a phase III randomized trial and registry / Traitement A la Récurrence des Glioblastomes IDH-wildtype : Résection chirurgicale ou Traitements oncologiques seuls, une étude randomisée avec registre).

Le projet d'étude SURGIR visait à construire une phase III randomisant la chirurgie de résection à la récurrence des glioblastomes et à établir un registre de suivi de tous les cas afin de mieux comprendre la place de la chirurgie.

25 centres avaient gentiment accepté de participer (Sainte-Anne Paris, Mondor, Marseille Clairval, Tours, Angers, Bayonne, Montpellier, Colmar, Sainte-Anne Toulon, Nice, Lille, Amiens, Bordeaux X2, Pitié-Salpêtrière, Caen, Lyon X2, Strasbourg, Dijon, Beaujon, Besançon, Nantes) et **chaque centre devait inclure 9 patients sur 2 ans, soit un peu plus d'1 patient tous les 3 mois.**



TARGET - Study design: Open label Phase III randomized trial



Notre projet n'a pas été retenu au stade de la lettre d'intention lors de la campagne PHRC-K 2018 de l'INCa. **Les 2 principales remarques étaient les suivantes** (le détail des commentaires des rapporteurs est disponible ci-dessous) :

- 1) Difficultés d'inclusion rendant difficiles l'obtention de la population d'étude escomptée.
- 2) Absence de standardisation du traitement oncologique à la récurrence rendant difficile l'obtention de groupes homogènes en termes de traitement oncologique et pouvant compromettre la démonstration de l'impact de la chirurgie d'exérèse.

Rapporteur 1 - Reviewer 1

Points forts/Project's strengths

- Randomized phase III trial of 25 centers and 180 patients with recurrent IDH-WT GBM at first progression; re-op with oncologic treatments vs oncologic treatments alone. Primary endpoint to show superiority of surgical resection at recurrence vs oncologic-only treatments for OS. Will also check PFS, 6month PFS, morbidities, neurologic status, seizure control, steroid use, QOL and time at home. Only patients with non-eloquent area tumors will be included. KPS > 70.
- Screened and non-included patients will be entered to a registry.

Points faibles/Project's weaknesses

- Ideally, this is an important question to answer, and the study is well-planned; however, there are major concerns with the feasibility (and potentially ethics) of randomizing for surgical resection versus not.
- I expect that the study will have major accrual difficulties, and as such most patients will be screened and followed on the registry.
- Additionally, the oncologic care/treatment choices at progression may not be standardized, which detracts from the scientific validity of the outcomes.

Recommendations and advices to the Project coordinator

- Please address the issue of accrual and equipoise/bias (surgery versus not) in a candidate patient.
- Please address the "oncologic treatment" or stratify/group according to a few options.

Rapporteur 2 - Reviewer 2

Points forts/Project's strengths

- To clear the role of second surgery in GBM patients.

Points faibles/Project's weaknesses

- Numerous bias (for example the potential second line chemotherapy), poor stratification factors, small power of statistical design.

Recommendations and advices to the Project coordinator

- Non renseigné.

La question qui se pose aujourd'hui est celle de la poursuite ou non de ce projet. Fort de l'expérience en cours des collègues Suisses qui mènent un projet similaire RESURGE porté par Philippe Schucht (Clinical Trial : NCT02394626) et qui ont du mal à inclure des patients, l'on doit se poser la question de la faisabilité de notre propre étude, en termes de capacités d'inclusion.

Nous allons d'un côté réfléchir sur la taille de l'échantillon mais **il est nécessaire de réfléchir sur nos capacités réelles à inclure des patients, centre par centre.** L'expérience de l'étude RESECT, portée par Jacques Guyotat sous l'égide du Club de Neuro-Oncologie de la SFNC, a bien montré la variabilité inter-centre de la capacité à inclure des patients. Ainsi, je vais adresser sous peu à chacun des centres participant un court questionnaire sur les pratiques de chacun sur la chirurgie à la récurrence des glioblastomes. Par ailleurs, je suis à la disposition de chacun pour discuter en détail de cette étude et tous vos avis et commentaires nous seront utiles pour choisir la meilleure attitude à avoir concernant ce projet. Bien amicalement.

Johan Pallud, pour le Club de Neuro-Oncologie de la SFNC,
Johanpallud@hotmail.com / j.pallud@ch-sainte-anne.fr
01.45.65.84.87 / 06.84.78.11.04

Présentation des résumés des deux Master 2

• **Projet Dissection des Mécanismes moléculaire de la Tumorigenèse méningée Hormono-induite – Samiya ABI JAOUDE – Paris**

Genèse d'un modèle souris de méningiomes par mutation activatrice du gène *Pik3ca*
Étude de l'expression de mécanismes moléculaires alternatifs dans les méningiomes hormono-induits

Laboratoire d'accueil : Laboratoire de Neuro-oncologie expérimentale, Professeur Marc SANSON, INSERM U 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière, Paris

Directeur de stage: Michel KALAMARIDES, M.D., Ph.D., Service de Neurochirurgie, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13

Encadrant de stage : Matthieu Peyre, M.D., Ph.D., Service de Neurochirurgie, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13

Résumé :

Mon travail prolonge une étude du laboratoire sur la biologie moléculaire des méningiomes hormono-induits. Alors que le lien entre hormones et méningiomes est connu de longue date, les bases moléculaires de cette association restaient jusque récemment inconnus. Dans le contexte d'un essor récent des études de génomique haut débit sur les méningiomes, nous avons pu déterminer le profil moléculaire des méningiomes hormono-induits, ce qui ouvre des perspectives en termes de modélisation animale de la tumorigenèse méningée hormono-induite mais également en termes d'approfondissement des connaissances sur les mécanismes moléculaires à l'œuvre dans cette tumorigenèse.

Première partie :

Introduction : Les méningiomes hormono-induits présentent beaucoup plus fréquemment des mutations du gène *PIK3CA* et moins fréquemment des mutations *NF2* par rapport aux méningiomes sporadiques non hormono-dépendants. La physiopathologie de cette mutation et la caractérisation précise des méningiomes mutés *PIK3CA* n'étant pas encore élucidées, nous avons alors décidé de créer un modèle de souris génétiquement modifiées qui expriment une forme mutée de *Pik3ca* dans les cellules méningées puis de les exposer aux progestatifs de synthèse couramment associés aux méningiomes hormono-induits chez la femme notamment l'Acétate de cyprotérone (CPA). Ceci nous permettra d'élucider les rôles respectifs de la mutation de *Pik3ca* et du CPA ainsi que leur effet combiné sur la tumorigenèse méningée hormono-induite.

Méthodes : La première partie de mon travail a alors porté sur la mise en route de ce modèle souris d'activation conditionnelle par le système Cre/lox de la mutation *Pik3ca*^{H1047R} dans les cellules méningées qui expriment le promoteur PGDS de façon spécifique. Ensuite, 4 groupes expérimentaux ont été constitués : le 1er groupe porte la mutation de *Pik3ca* activée dans les cellules méningées mais n'est pas exposé au CPA, le 2ème ne porte pas la mutation mais est exposé au CPA, le 3ème groupe porte la mutation et reçoit du CPA à partir de l'âge de 6 semaines, et enfin le dernier porte la mutation mais reçoit du CPA dès la 3^{ème} semaine.

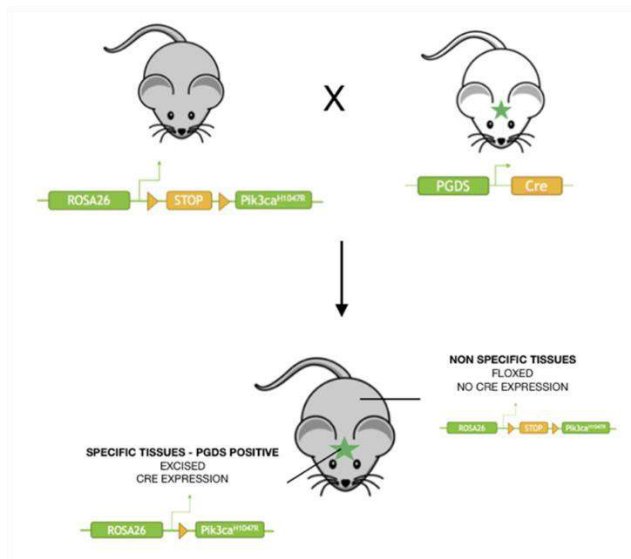


Figure 1 : Création d'un modèle souris de méningiomes par mutation de *Pik3ca*

Résultats : Les résultats précoces sur les souris du premier groupe semblent indiquer que l'activation de la mutation *Pik3ca*^{H1047R} dans les cellules PGDS induit la formation de malformations vasculaires cérébrales et pointent vers une implication probable de la cellule PGDS dans le couplage neuro-vasculaire. Le reste de la cohorte de souris est actuellement sous surveillance pour une durée de 12 mois.

Deuxième partie :

Introduction : Une relation bidirectionnelle entre les méningiomes hormono-induits et le cancer du sein a été démontrée par plusieurs études épidémiologiques et il semblerait que plusieurs voies moléculaires soient communes au développement des méningiomes et des tumeurs mammaires.

Méthodes : La deuxième partie de mon projet a consisté alors à constituer une cohorte multicentrique de 52 méningiomes de la femme associés aux progestatifs de synthèse (acétate de cyprotérone, acétate de nomégestrol, chlormadinone). L'ADN et l'ARN ont été extraits des échantillons cryopréservés. Les mutations ont été recherchées par séquençage Nouvelle Génération et une RT-qPCR a été réalisée pour étudier l'expression de la voie moléculaire dans ces méningiomes.

Résultats épidémiologiques et cliniques : Les patientes opérées de méningiomes hormono-induits sont plus jeunes que la population générale des méningiomes (49ans versus 58ans, $p < 10^{-6}$). Les méningiomes associés aux progestatifs sont plus souvent multiples [25/51 (49%) versus 25/530 (4.7%), $p < 10^{-12}$] et plus souvent localisés au niveau de la base du crâne [66/98 (67,3%) versus 241/481 (50%) $p=0.001825$].

Résultats du séquençage génomique: Les résultats de l'étude génomique nous ont permis de confirmer les résultats préalables que les méningiomes hormono-induits ont un profil mutationnel différent des méningiomes sporadiques avec une augmentation très nette du nombre de mutation *PIK3CA* [14/52 (27%) versus 18/530 (3%), $p < 0.00001$] et une diminution significative des mutations *NF2* [2/52 (4%) versus 169/530 (32%), $p=0.000023$].

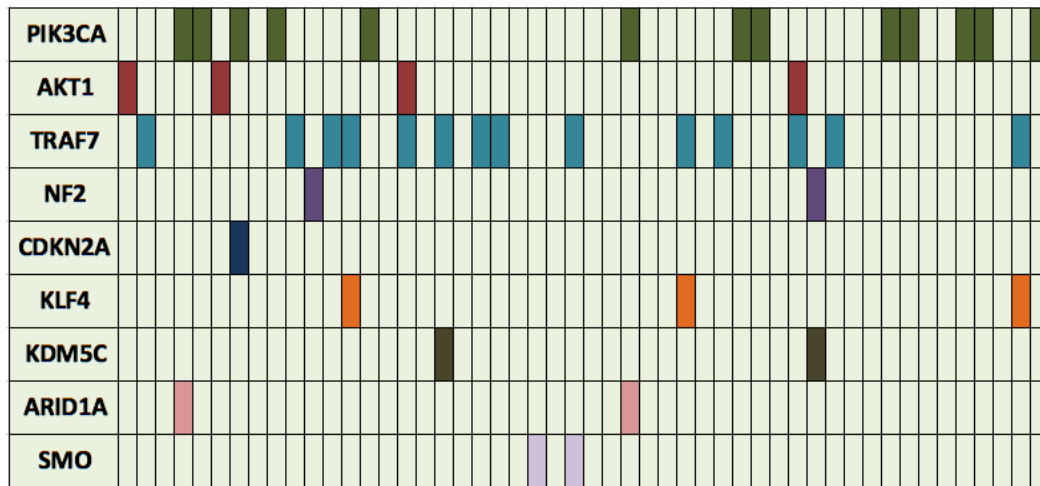


Figure 2 : Résultats du séquençage génomique

Une étude sur d'autres voies de tumorigenèse potentielles est en cours de validation.

Conclusion : S'ils sont confirmés par des travaux supplémentaires *in vitro* puis *in vivo*, ces résultats indiqueraient que les progestatifs de synthèse induisent une tumorigenèse dans différents organes (comme le sein, les ovaires et l'arachnoïde) mais potentiellement par le biais de mécanismes identiques.

• **Projet Développement d'un atlas cérébral probabiliste de référence des glioblastomes de l'adulte pour anticiper l'étendue de résection et le risque épileptique – Alexandre ROUX – Paris**

Centre Hospitalier Sainte-Anne – Université Paris Descartes
Service de Neurochirurgie – UF de Neuro-Oncologie Chirurgicale
Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris
Unité INSERM U894 – IMA-BRAIN

Contexte :

Le glioblastome est le gliome le plus fréquent et le plus agressif et peut être associé à des crises d'épilepsie réfractaires chez l'adulte. Il n'existe aucune méthodologie fiable permettant d'évaluer l'étendue de résection prévisionnelle, facteur pronostic essentiel, ni le risque épileptique qui nécessite une adaptation de la thérapeutique médicamenteuse.

Hypothèse initiale :

A partir d'un atlas cérébral probabiliste des glioblastomes de l'adulte nous pourrions, grâce à la sommation d'IRM cérébrales de glioblastomes segmentés puis normalisés sur un espace de référence, prédire plusieurs données d'intérêt dans la prise en charge des patients : 1) les probabilités d'anomalies histo-moléculaires ; 2) la probabilité d'épilepsie et d'épilepsie pharmacorésistante au diagnostic et en post-opératoire ; 3) l'étendue de résection, à travers une cartographie volumique de probabilité de résection ; 4) la probabilité d'aggravation neurologique post-opératoire.

Objectifs :

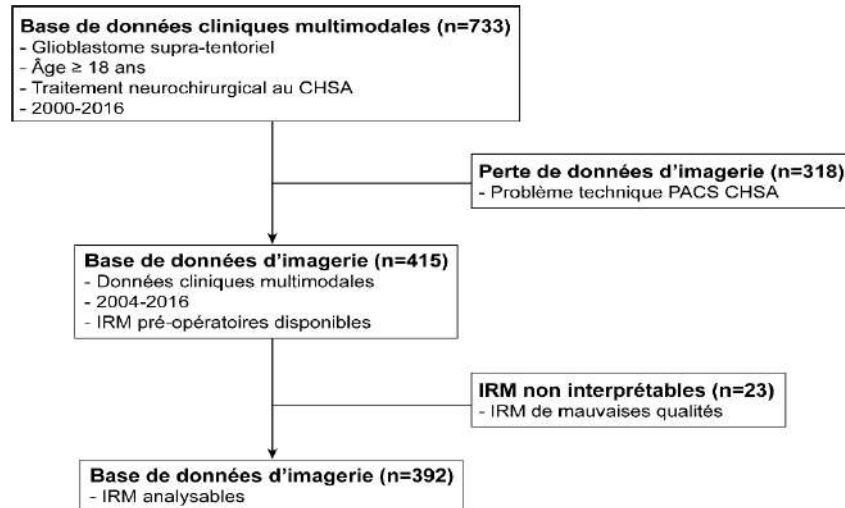
Ce travail de Master 2 avait pour objectif principal le développement d'un atlas cérébral tridimensionnel probabiliste de référence des glioblastomes supra-tentoriels de l'adulte, à partir de la mise au point d'une routine d'organisation standardisée de données d'imagerie, de segmentation tumorale et de normalisation semi-automatisées. Nos objectifs secondaires étaient d'obtenir des cartes de fréquence spatiale et des cartes probabilistes statistiques.

Matériel et Méthodes :

Notre méthodologie de recherche fût la suivante : 1) constitution d'une base de données cliniques et d'IRM pré- et post-opératoires en respectant le cadre réglementaire inhérent à la recherche biomédicale (ANSM, CCTIRS, CNIL, CPP) ; 2) conversion des données d'imageries du format DICOM au format NIFTI plus adapté au traitement d'images ; 3) organisation de notre base de données selon la nomenclature internationale BIDS ; 4) stockage des données anonymisées sur un serveur sécurisé ; 5) développement d'une routine de segmentation semi-automatisée via le logiciel MANGO, permettant d'extraire différentes régions d'intérêt (tumeur dans son ensemble, prise de contraste tumorale, nécrose, œdème péri-lésionnel) ; 6) développement d'une technologie de normalisation spatiale semi-automatisée via le logiciel SPM 12 sous MATLAB à l'aide des outils Clinical Toolbox et DARTEL pour normaliser les IRM ainsi que des régions d'intérêt segmentées sur un espace de référence (MNI 152) ; 7) développement d'un script permettant de sommer l'ensemble des régions d'intérêt normalisées selon des données cliniques pertinentes (épilepsie, étendue de résection, ...) ; 8) contrôle qualité de l'ensemble des étapes par un deuxième observateur extérieur en aveugle des données étudiées et des objectifs du travail de recherche ; 9) genèse de cartes de fréquence spatiale des glioblastomes et des cartes probabilistes statistiques corrélées à des données cliniques pertinentes à l'aide d'une technologie de Voxelwise Lesion Symptom Mapping.

Résultats :

- Population d'étude :



- Organisation de la base de données d'imagerie

La conversion des données du format DICOM au format NIFTI ainsi que l'organisation de la base de données d'imagerie selon la nomenclature BIDS ont pu être réalisées pour l'ensemble des 392 patients, aussi bien pour les séquences pré- que post-opératoires.

- Segmentation tumorale semi-automatisée

La segmentation aléatoire des différentes régions d'intérêt a pu être réalisée pour les séquences pré-opératoires chez 392 patients inclus dans l'étude. Aucun examen d'imagerie n'a été exclu *a posteriori*.

La durée moyenne de segmentation tumorale sur la séquence 3D T1 Gadolinium était de 7 ± 5 min (range, 1-25) contre 3 ± 2 min (range, 1-22) pour les séquences FLAIR (2D ou 3D).

Concernant le contrôle qualité de la segmentation tumorale, entrepris par l'auteur de ce mémoire :

- L'inspection visuelle des différentes régions d'intérêt segmentées fût réalisée et aucune correction manuelle n'a dû être réalisée *a posteriori*.
- La procédure de segmentation tumorale additionnelle effectuée par un deuxième observateur est actuellement en cours de réalisation.

- Normalisation spatiale semi-automatisée

Nous avons pu obtenir des séquences IRM 3D T1 Gadolinium (n=392), 2D/3D FLAIR (n=306) ainsi que des régions d'intérêt normalisées (ce (n=392), necrosis (n=385), lesion (n=392), edema (n=306))

Concernant le contrôle qualité de la procédure de normalisation :

- L'inspection visuelle afin de déterminer la bonne correspondance entre l'espace de référence MNI 152 et l'ensemble des fichiers IRM et régions d'intérêt segmentées fût réalisée par l'auteur du mémoire. Les notes enregistrées étaient :
 - o Mauvaise qualité de normalisation (0) : 65 / 392 (16.6%)

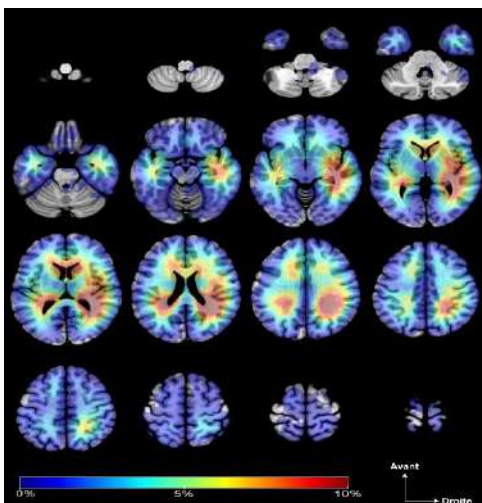
Club de Neuro-Oncologie

- Qualité de normalisation intermédiaire (1) : 112 / 392 (28.6%)
- Bonne qualité de normalisation (2) : 215 / 392 (54.8%)

La mesure objective de la distance moyenne des différents points de repères parenchymateux entre l'espace de référence MNI 152 et les séquences normalisées étaient de 3.82 ± 7.32 mm (range, 0.50-9.94).

- Analyses Radiomiques

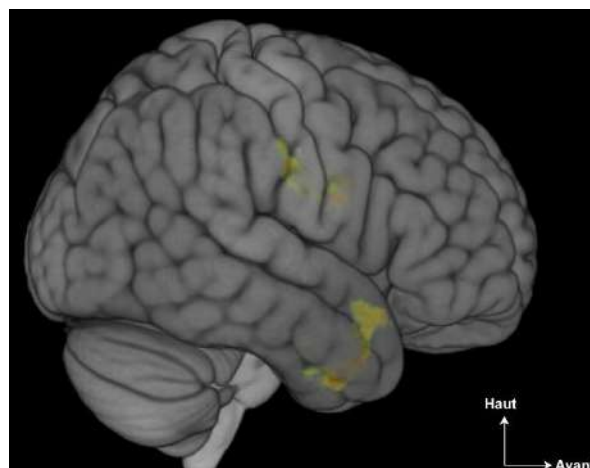
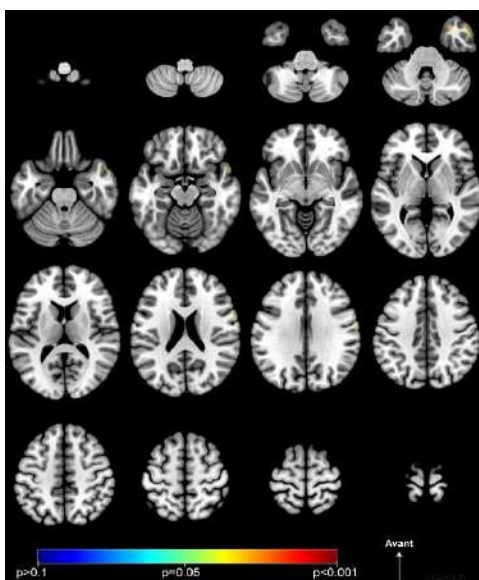
Cartes de fréquence spatiale



Nous avons pu obtenir différentes cartes de fréquence spatiale des glioblastomes à partir de la région d'intérêt **lesion**. Il vous est présenté ici la carte de fréquence spatiale de l'ensemble des patients de notre étude (n=392) (Figure ci-dessous). On constate que les glioblastomes touchent l'ensemble des hémisphères cérébraux. Cependant, on observe une prédominance hémisphérique droite mais également dans les régions péri-ventriculaires (subventricular zone). Les localisations anatomiques les plus fréquentes sont le carrefour pariéto-temporo-occipital, la région fronto-calleuse et enfin la région temporo-insulaire droite.

Cartes probabilistes statistiques

Nous avons pu obtenir des cartes probabilistes statistiques à partir de la région d'intérêt **lesion**. Il vous est présenté ici celle correspondant aux glioblastomes dont le mode de révélation était une crise d'épilepsie (Figure ci-dessous). On constate que les glioblastomes révélés par une crise d'épilepsie ont une topographie corticale et sont situés préférentiellement sur l'hémisphère droit. Les régions corticales significativement impliquées dans un mode de présentation épileptique ($p < 0.05$) étaient la partie antérieure du gyrus temporal supérieur et du gyrus temporal moyen droit, la région antérieure du sillon temporal inférieur droit ainsi que la partie antérieure et basale du gyrus fusiforme droit. Les berges pré- et post-centrales du sillon central et la région operculaire droite étaient également impliquées.



Projet « Prise en charge oncologique et survie des patients de glioblastome en France » soutenu par Luc Bauchet

En 2010, le Recensement national histologique des Tumeurs Primitives du SNC avait répondu positivement à un Appel à Projet de l'INCa (équivalent au PHRC mais en épidémiologie et santé publique) et proposé l'étude intitulée « **Prise en charge oncologique et survie des patients atteints de glioblastome en France** ». Cette étude a été réalisée grâce à la participation du Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie, la Société Française de Neurochirurgie, la Société Française de NeuroPathologie, et l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française.

Nous avons pu recenser tous les cas incidents de glioblastome avec confirmation histologique sur une année entière (2008) sur l'ensemble de la France métropolitaine (malheureusement, nos contraintes organisationnelles et financières ne nous ont pas permis d'étendre l'étude aux DOM TOM). Ces patients ont été suivis jusqu'en 2015. En plus des données cliniques initiales, le suivi, les traitements oncologiques (radiothérapie et chimiothérapie) et la survie ont été collectés.

En tant que coordonnateur de cette étude nationale, je souhaite dire **UN GRAND MERCI** à tous les neurochirurgiens, pathologistes, neuro-oncologues, oncologues, radiothérapeutes, médecins traitants, etc. qui ont aidé à la réalisation de cet important travail collectif. En plus de remercier tous mes collaborateurs, je souhaiterais remercier publiquement Mme Sonia Zouaoui qui s'est déplacée sur toute la France et a contacté tous les centres de neurochirurgie et de très nombreux centres de radio et/ou chimiothérapie, et Pascale Fabbro en particulier, pour sa disponibilité et l'efficacité de ses analyses statistiques.

Vous trouverez dans l'article et les supplement data joints à cette lettre d'information, les détails de la chirurgie initiale et du traitement de première ligne, **en vie réelle**. Comme vous le verrez, en fonction des éléments pronostiques (âge, état fonctionnel, topographie, etc.) le protocole standard ou « Stupp » n'est appliqué que dans 60 % des cas (ce qui est concordant avec les quelques autres données de la littérature en population qui existent), et seulement 22% des patients peuvent bénéficier de 6 cycles ou plus de témozolomide adjuvant. En plus des résultats présentés dans l'article, les courbes et tableaux des supplement data sont intéressants aussi.

Ce travail confirme bien entendu l'intérêt de l'exérèse et de l'association radiothérapie-témozolomide, mais à l'heure où la durée du témozolomide adjuvant est discutée, ce travail exhaustif en population est en faveur globalement de la poursuite du témozolomide au-delà de 6 cycles pour les patients non progressifs.

Je reste bien entendu à disposition pour toute discussion complémentaire et remercie l'ensemble de la communauté neuro-oncologique.

Très Amicalement et Respectueusement à tous,
Luc Bauchet

L'article en question est joint à cette lettre d'information.

Journal of Neuro-Oncology
<https://doi.org/10.1007/s11060-018-03065-z>

CLINICAL STUDY



Association of patterns of care, prognostic factors, and use of radiotherapy–temozolomide therapy with survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a French national population-based study

Pascale Fabbro-Peray^{1,2} · Sonia Zouaoui^{3,4,5} · Amélie Darlix^{5,6} · Michel Fabbro^{5,6} · Johan Pallud⁷ · Valérie Rigau^{5,8} · Héléne Mathieu-Daude^{5,9} · Faiza Bessaoud¹⁰ · Fabienne Bauchet⁵ · Adeline Riondel^{1,2} · Elodie Sorbets^{1,2} · Marie Charissoux^{5,11} · Aymeric Amelot¹² · Emmanuel Mandonnet¹² · Dominique Figarella-Branger¹³ · Hugues Duffau^{3,4,5} · Brigitte Tretarre¹⁰ · Luc Taillandier¹⁴ · Luc Bauchet^{3,4,5}

Articles de Recommandation dans Neurochirurgie

Le Club de Neuro-Oncologie s'est proposé de rédiger des articles de recommandations sur des questions de neuro-oncologie chirurgicale.


Lors de notre dernière réunion, plusieurs propositions d'articles avaient émergé. De ces propositions, trois articles sont en préparation : deux sont en soumission et un est encore en écriture.

- Article soumis : « **Optimisation de la résection des gliomes de haut grade par la chirurgie guidée par fluorescence avec le 5-ALA : revue de la littérature et recommandation du Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie** » de T. Picart, M. Berhouma, C. Dumot, J. Pallud, P. Metellus, X. Armoiry and J. Guyotat
- Article soumis : « **Gestion de l'épilepsie tumorale dans la chirurgie des méningiomes : revue de la littérature et des pratiques nationales** » de P. Cômes, G. Huberfeld, P. Metellus, J. Pallud, L. Vercueil and M. Peyre
- Article en préparation : « **Indication de la chirurgie dans les métastases cérébrales à l'ère de la médecine de précision** » de P. Metellus, FX. Ferracci, A. Roux and J. Pallud

Nous vous rappelons que **tous les sujets peuvent être discutés**, n'hésitez pas à nous en faire part. **Toute proposition est bienvenue.**



Association of patterns of care, prognostic factors, and use of radiotherapy–temozolomide therapy with survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a French national population-based study

Pascale Fabbro-Peray^{1,2} · Sonia Zouaoui^{3,4,5} · Amélie Darlix^{5,6} · Michel Fabbro^{5,6} · Johan Pallud⁷ · Valérie Rigau^{5,8} · Hélène Mathieu-Daude^{5,9} · Faiza Bessaoud¹⁰ · Fabienne Bauchet⁵ · Adeline Riondel^{1,2} · Elodie Sorbets^{1,2} · Marie Charissoux^{5,11} · Aymeric Amelot¹² · Emmanuel Mandonnet¹² · Dominique Figarella-Branger¹³ · Hugues Duffau^{3,4,5} · Brigitte Tretarre¹⁰ · Luc Taillandier¹⁴ · Luc Bauchet^{3,4,5} 

Received: 3 October 2018 / Accepted: 27 November 2018
© The Author(s) 2018

Abstract

Background Glioblastoma is the most frequent primary malignant brain tumor. In daily practice and at whole country level, oncological care management for glioblastoma patients is not completely known.

Objectives To describe oncological patterns of care, prognostic factors, and survival for all patients in France with newly-diagnosed and histologically confirmed glioblastoma, and evaluate the impact of extended temozolomide use at the population level.

Methods Nationwide population-based cohort study including all patients with newly-diagnosed and histologically confirmed glioblastoma in France in 2008 and followed until 2015.

Results Data from 2053 glioblastoma patients were analyzed (male/female ratio 1.5, median age 64 years). Median overall survival (OS) was 11.2 [95% confidence interval (CI) 10.7–11.9] months. The first-line therapy and corresponding median survival (MS, in months) were: 13% did not receive any oncological treatment (biopsy only) (MS = 1.8, 95% CI 1.6–2.1), 27% received treatment without the combination of radiotherapy (RT)–temozolomide (MS = 5.9, 95% CI 5.5–6.6), 60% received treatment including the initiation of the concomitant phase of RT–temozolomide (MS = 16.4, 95% CI 15.2–17.4) whom 44% of patients initiated the temozolomide adjuvant phase (MS = 18.9, 95% CI 18.0–19.8). Only 22% patients received 6 cycles or more of adjuvant temozolomide (MS = 25.5, 95% CI 24.0–28.3). The multivariate analysis showed that the risk of mortality was significantly higher for the non-progressive patients who stopped at 6 cycles (standard protocol) than those who continued the treatment, hazard ratio = 1.5 (95% CI 1.2–1.9).

Conclusion In non-progressive patients, prolonging the adjuvant temozolomide beyond 6 cycles may improve OS.

Keywords Clinical epidemiology · Glioblastoma · Neuro-oncology · Neurosurgery · Population-based study · Temozolomide

With the participation of: Club de Neuro-Oncologie and Société Française de Neurochirurgie, Société Française de Neuropathologie, and Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française.

Pascale Fabbro-Peray and Sonia Zouaoui have contributed equally to this article.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11060-018-03065-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Extended author information available on the last page of the article

Introduction

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most frequent malignant primitive brain tumor and the most deadly glioma subtype [1–3]. In daily practice, oncological care management for GBM patients is not completely standardized and depends on many factors [age, Karnofsky performance status (KPS), comorbidity, tumor (location, shape, and volume), etc.]. Few studies have directly led to improvements in medical care [4–10]. Since 2005, one pivotal clinical trial

defined the radiotherapy and temozolomide combination (RT–temozolomide) as the standard of care in patients with newly-diagnosed GBM, for patients 18–70 years old with a WHO performance status of ≤ 2 [6]. Carmustine wafer (CW) is an option when maximal safe resection (RS) is performed and high grade glioma is histologically proven [11–14]. More recently, bevacizumab in combination with RT–temozolomide in first-line treatment showed a significant prolonged progression-free survival but failed to demonstrate a significant overall survival (OS) benefit [15, 16]. Moreover, “standards of care” do not exist for progression/recurrent GBM patients (e.g., bevacizumab was approved for treatment of recurrent GBM in USA, but not in Europe). One paper has shown the dissemination of RT–temozolomide combination as the treatment standard across countries, and a modest survival gain at the population level [17].

This work is requested by the French government and describes the oncological patterns of care, prognostic factors, and survival for all patients with newly-diagnosed and histologically confirmed GBM, for a country with more than 60 million inhabitants. This first paper aims to answer several questions concerning the first-line therapy at the national level: What surgery was performed (biopsy only, partial RS, total RS with or without CW implantation)? What extent of combined RT–temozolomide treatment did patients receive (concomitant phase only, initiation of adjuvant phase, 6 cycles of temozolomide in maintenance or more)? What was the survival for the different patient groups and did it differ between the group of patients with exactly 6 versus > 6 cycles of the adjuvant temozolomide treatment?

Methods

The French Brain Tumor DataBase (FBTDB) identified and recorded all patients with newly-diagnosed and histologically confirmed primary brain tumors (e.g., GBM) since 2006 in France, and prospectively collected initial data. FBTDB is one of the largest clinical databases for brain tumors in Europe [18–26].

Study population

This study includes all patients with newly-diagnosed and histologically confirmed GBM in 2008 (1 January–31 December). Histological diagnosis of GBM according to WHO 2007 classification [27] including glioblastoma, giant cell glioblastoma, and gliosarcoma, corresponding to ICD-O codes 9440/3, 9441/3, and 9442/3 respectively, were included. Exclusion criteria were previous surgery for GBM, spinal cord GBM, and patients from abroad or French overseas departments. A data card was used to retrospectively collect data on the oncological management

[surgery, RT, and chemotherapy (CT)] and the follow-up care of these patients for the period 2008/01/01 to 2015/02/03. According to French neurosurgical guidelines, extent of RS should be evaluated with postoperative MRI. In our study, this information was reported from patient file. Central review was not performed.

The study was approved by the French legislation (CCTIRS n°10.548; CNIL n°911013).

Treatment given

The start and end dates for RT and total dose were requested. For CT, the start and end dates and name and modality of administration were also requested. For the study of the RT–temozolomide treatment, the concomitant and the adjuvant phases were analyzed separately, and the number of cycles of adjuvant temozolomide was noted. Biopsy was considered a surgical procedure but not a treatment procedure.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SAS Enterprise Guide software, version 6.1. The analysis included a descriptive part of the original data and the oncological treatments received by the patients. Survival was estimated by the Kaplan–Meier method and defined as the time from first surgery (corresponding to the histological diagnosis) to death or censored at the date of last follow-up. The log-rank test was used to compare survival curves among different strata. The assumption of proportional hazards was verified before survival curve comparisons. Univariate Cox regression model was used to estimate hazard ratios (HRs) of strata versus reference level and their 95% Wald confidence interval (CI). For continuous variables, log linearity was tested before HR estimations. Multivariate Cox regression model was used to determine independent prognostic factors of OS. Potential prognostic factors and interaction terms were introduced into the model according to the univariate analysis (p -entry = 0.20), and a backward selection strategy was applied. We regarded p values < 0.05 as statistically significant. The Bonferroni correction was used for the multiple comparison tests. In order to assess duration of adjuvant phase of the RT–temozolomide combination as a prognostic factor, after 6 cycles of temozolomide without progression, patients with the treatment termination information as “end of treatment as defined by the Stupp protocol” and all the patients > 6 cycles, were selected and analyzed according to the same statistical strategy.

Results

Of the 2167 cases identified by FBTDDB, 114 were excluded (89 recurrences, 6 other histologic diagnoses, 4 duplicates and 15 patients from abroad). Therefore, this study included 2053 newly-diagnosed and histologically confirmed GBM patients. Of the 54 participating neurosurgical departments, 44 were public centers (36 university hospitals, 2 army hospitals, 4 general hospitals, and 2 non-profit institutions) and 10 were private institutions; the majority of patients (93.8%) were treated in public centers.

Population characteristics

Median age at diagnosis was 64 years and more than a quarter of patients were > 72 years. Median preoperative KPS was 80% (range 20–100%). Preoperative KPS was available for only 916 patients (45%). Histological diagnosis was obtained during the initial surgery (RS 59%, biopsy 41%) (Table 1).

Overall survival and main spontaneous prognostic factors

Median OS was 11.2 (95% CI 10.7–11.9) months, [13.6 (95% CI 12.7–14.7) and 6.8 (95% CI 5.8–7.5) months for patients \leq 70 and > 70 years old, respectively]. Survival rates at 1/1.5/2/ and 5 years were: 47.1% (95% CI 44.8–49.3%)/31.4% (95% CI 29.3–33.5%)/20.1% (95% CI 18.3–22.0%)/and 4.5% (95% CI 3.6–5.6%) (Supplementary Fig. S1). The main prognostic factors were age, tumor location, and KPS. Notably: the median survival (MS) of the group “KPS reported” versus “KPS unreported” was not significantly different (MS = 11.7 vs. 10.9 months, $p = 0.50$) (Supplementary Fig. S2).

Oncological management in first-line therapy

Complete treatment information (including lack of treatment) was available for 1856 patients (Table 2). Nearly 60% of all patients initiated the concomitant phase of the combined RT–temozolomide treatment (group 1, $n = 1111$). In this group, RS was performed in 805 patients (72.5%), and 107 patients (9.6%) received CW implantation. Nearly 45% of all patients ($n = 821$) initiated the adjuvant phase, and only 21.6% of all patients ($n = 401$) received 6 cycles or more of temozolomide during the adjuvant phase. Among all patients, approximately 40% did not receive the combined RT–temozolomide treatment

Table 1 Clinical characteristics of the 2053 patients at baseline

Characteristic (no. reported)	N	%
Sex (2053)		
Male	1232	60.0
Female	821	40.0
Age per quartile, in years (2053)		
\leq 56	515	25.1
57–63	460	22.4
64–72	547	26.6
> 72	531	25.9
Signs and symptoms (2046)		
Epilepsy	450	22.0
Headache	655	32.0
High intracranial pressure	285	13.9
Mental status disorders	930	45.4
Sensory-motor deficit	924	45.2
Other	352	17.2
Time between first sign and histological diagnosis, in months (1667)		
< 1	784	47.0
1–2	346	20.8
2–3	270	16.2
3–4	119	7.1
\geq 4	148	8.9
Preoperative KPS (916)		
90–100%	456	49.8
70–80%	338	36.9
\leq 60%	122	13.3
Location of the tumor (1869)		
Right	880	47.1
Left	855	45.7
Median and/or bilateral	134	7.2
Modality of the histological diagnosis (first surgery) (2053)		
“Total” RS	476	23.2
Partial RS	422	20.5
NOS RS	309	15.1
Biopsy	846	41.2
Histological diagnosis (2053)		
Glioblastoma	1988	96.8
Giant cell glioblastoma	36	1.8
Gliosarcoma	29	1.4

KPS Karnofsky performance status, NOS not otherwise specified, RS resection

(group 2; $n = 745$) including 372 patients (20%) who did not receive any oncological treatment after surgery.

Survival according to the first-line therapy

Overall, the two main therapeutic prognostic factors were extent of RS and combined RT–temozolomide treatment

Table 2 First-line therapy (N = 1856)

First-line therapy ^{a,b}	N	%
Group 1: first-line including combined radiotherapy and temozolomide (RT–temozolomide) treatment	1111	59.9
Surgery + RT–concomitant temozolomide initiated	1111	
RS + RT–concomitant temozolomide initiated	805	
RS without CW	698	
RS with CW	107	
B + RT–concomitant temozolomide initiated	306	
Surgery + RT–concomitant temozolomide + adjuvant temozolomide initiated	821	44.2
RS + RT–concomitant temozolomide + adjuvant temozolomide initiated	638	
RS without CW	561	
RS with CW	77	
B + RT–concomitant temozolomide + adjuvant temozolomide initiated	183	
Surgery + RT–concomitant temozolomide + adjuvant temozolomide < 6 cycles	420	22.6
RS + RT–concomitant temozolomide + adjuvant temozolomide < 6 cycles	308	
RS without CW	275	
RS with CW	33	
B + RT–concomitant temozolomide + adjuvant temozolomide < 6 cycles	112	
Surgery + RT–concomitant temozolomide + adjuvant temozolomide = 6 cycles ^c	220	11.9
RS + RT–concomitant temozolomide + adjuvant temozolomide = 6 cycles	190	
RS without CW	162	
RS with CW	28	
B + RT–concomitant temozolomide + adjuvant temozolomide = 6 cycles	30	
Surgery + RT–concomitant temozolomide + adjuvant temozolomide > 6 cycles	181	9.8
RS + RT–concomitant temozolomide + adjuvant temozolomide > 6 cycles	140	
RS without CW	124	
RS with CW	16	
B + RT–concomitant temozolomide + adjuvant temozolomide > 6 cycles	41	
Group 2: first-line excluding combined RT–temozolomide treatment	745	40.1
B alone (no treatment)	241	13.0
RS alone (no other treatment)	131	7.1
B + CT	156	8.4
Temozolomide 5/28	118	
Bevacizumab	15	
Other CT	23	
B + RT	53	2.9
RS + CT	66	3.6
Temozolomide 5/28	38	
Bevacizumab	6	
Other CT	22	
RS + RT	70	3.8
Other	28	

B biopsy, CT chemotherapy, CT_{conco} concomitant chemotherapy, CW carmustine wafer, RS resection, RT radiotherapy

^aMedian duration and median dose for RT were 44 days and 60 Gy respectively

^bMedian times from surgery to the next treatment with RT–temozolomide, CT alone, or RT alone were 39, 20, 40 days respectively

^cOf the 220 patients who received exactly 6 cycles of adjuvant temozolomide, the treatment termination information for “end of treatment as defined by the Stupp protocol” was specified in 166 cases

(Fig. 1a, b). Analysis of survival according to the first surgery (total RS, partial RS, not otherwise specified RS and biopsy) showed significant differences in MS, as follows: 18.1 (95% CI 17.2–19.2), 12.3 (95% CI 11.1–13.1), 11.9 (95% CI 10.1–14.6), and 5.8 (95% CI 5.4–6.5) months respectively, $p < 0.001$, log-rank test. Analysis of survival of group 1 versus 2 (according to first-line therapy including or excluding the combined RT–temozolomide treatment) showed significant differences in MS, as follows: MS for group 1 = 16.4 (95% CI 15.2–17.4) months and MS for group 2 = 4.1 (95% CI 3.7–4.6) months, $p < 0.001$, log-rank test. But, there were significant differences in patient characteristics between the groups. Patients in group 1 were significantly younger, with less median and bilateral lesion, with better KPS, with more RS versus biopsy, and with more total RS versus other RS than group 2 (Supplementary Table 1). After adjusting for age in quartiles and type of first surgery, mortality was higher for treatment without RT–temozolomide versus treatment with RT–temozolomide, HR = 2.8 (95% CI 2.5–3.1) (Supplementary Table 2). When KPS was introduced into the model as reported value ($n = 861$ patients) and/or as missing value ($n = 1856$ patients), results were very similar (Supplementary Table 3).

Survival in group 1 according to the surgery (RS, $n = 805$ vs. biopsy, $n = 306$) showed a significant difference: MS for group 1 with RS = 17.8 (95% CI 17.0–18.8) and MS for group 1 with biopsy = 12.2 (95% CI 11.2–13.1) months, $p < 0.001$, log-rank test (Fig. 1c).

Survival in the RS group ($n = 805$), according to the local CT, when analysis is limited to the patients with the information of total or subtotal RS ($n = 482$, 79 patients received CW and 403 did not receive CW), MS were 22.6 (95% CI 17.1–28.4) and 18.5 (95% CI 17.4–19.6) months, respectively, $p = 0.19$, log-rank test (Fig. 1d).

OS for the 821 patients who initiated the adjuvant phase was 18.9 (95% CI 18.0–19.8) months. Among them, 401 patients received 6 cycles or more of adjuvant temozolomide (MS = 25.5, 95% CI 24.0–28.3 months). According to the number of received cycles of adjuvant temozolomide (<6 cycles: $n = 420$, = 6 cycles: $n = 220$, > 6 cycles: $n = 181$), MS showed significant difference and were: 12.8 (95% CI 12.2–13.8), 23.8 (95% CI 21.6–26.6), and 29.8 (95% CI 25.1–32.5) months, respectively, $p < 0.001$, log-rank test (Fig. 1e). Pairwise comparisons were statistically significant, $p < 0.001$ for all comparisons. Survival in the subgroups “<6, =6, >6 cycles”, according to the surgery (RS vs. biopsy) is shown in Supplementary Fig. S3.

Of the 220 patients who received strictly 6 cycles of adjuvant temozolomide, the treatment termination information for “end of treatment as defined by the standard treatment protocol” [6] (and not for progression or other reason) was specified in 166 cases. Analysis of survival based on discontinuation of the adjuvant temozolomide after the 6th

cycle based on the definition of the protocol versus the continuation until progression showed significant differences in MS, as follows: 27.2 (95% CI 23.8–28.8) and 29.8 (95% CI 25.1–32.5) months, respectively, $p = 0.008$, log-rank test (Fig. 1f). These two subgroups were not significantly different for age or KPS, whereas the subgroup “continuation” (with the higher MS) received significantly less total RS (Table 3). After adjustment for surgery (total RS vs. other), the risk of mortality was significantly higher for patients who stopped at 6 cycles than those who continued the treatment, HR = 1.5 (95% CI 1.2–1.9) (Table 4).

MS in group 2 ($n = 745$) was 4.1 (95% CI 3.7–4.6) (Fig. 1b) and 5.9 (95% CI 5.5–6.6) months when patients with biopsy only were excluded. Main subgroup MS (months) were: 1.8 (95% CI 1.6–2.1) for biopsy only, 5.3 (95% CI 4.8–6.5) for biopsy + CT, 7.2 (95% CI 5.2–8.7) for biopsy + RT, 6.8 (95% CI 5.9–9.1) for RS + CT, and 10.8 (95% CI 9.4–12.9) for RS + RT.

Discussion

This study, including all patients with newly-diagnosed and histologically confirmed GBM, detailed the proportions of patients who: (1) initiated the standard treatment, (2) initiated the adjuvant phase, (3) received strictly 6 or > 6 cycles of adjuvant TMZ before progression. MS were estimated for each group, and we showed that prolonging the adjuvant temozolomide beyond 6 cycles positively impacted survival in non-progressive patients.

In our study, the crude incidence rate was 3.3/100,000 person-years and is in good accordance with the literature [1]. OS was 11.2 months, similar to the values obtained in population-based studies in the post-temozolomide era [28–30]. Survival rates were similar to US results [2], and intermediate between those of the RT-only arm and those of the RT–temozolomide arm in the EORTC–NCIC clinical trial [31]. Woehrer et al. reviewed GBM survival in different population studies and showed a significant but modest survival gain over time [17]. We can explain this modest survival gain: (i) in “real world”, only 60% of all patients initiate the standard treatment, (ii) less than a quarter of all patients received 6 cycles or more of adjuvant temozolomide, and (iii) elderly patients have been treated more often in recent years.

Some previous papers have summarized the first-line treatment in population studies. For example, after surgery in the works of Graus et al. [32], Brandes et al. [33], and in our series, 57%/62.5%/59.9% of all patients received the combined RT–temozolomide treatment, 21%/15.7%/20.1% received other regimens, and 22%/21.7%/20% were not treated, respectively. But, to our knowledge, only one recent paper described the detail and outcome of the different

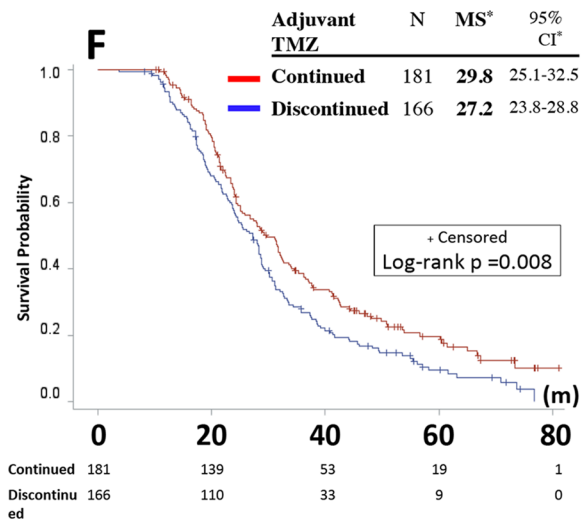
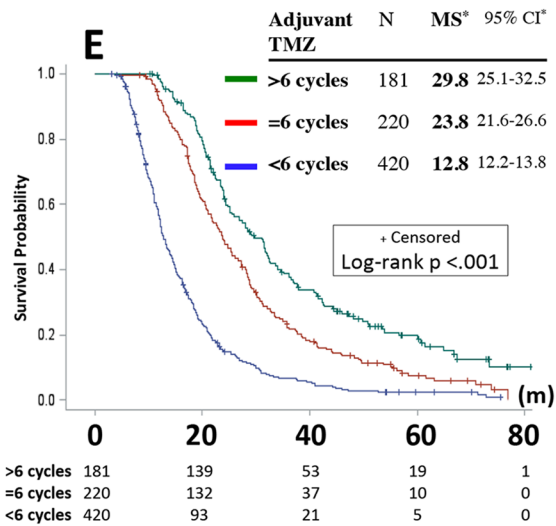
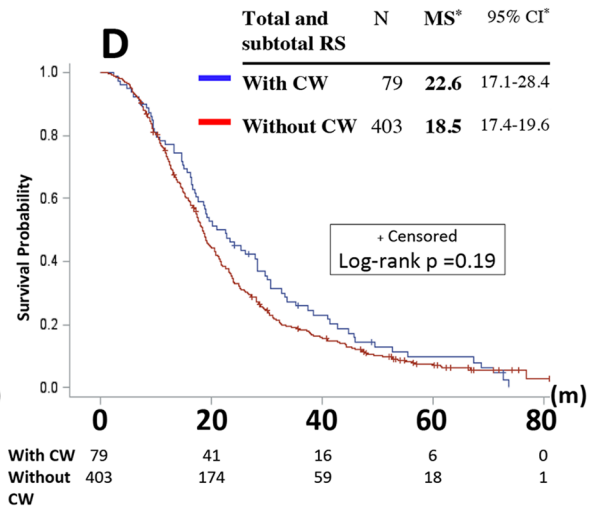
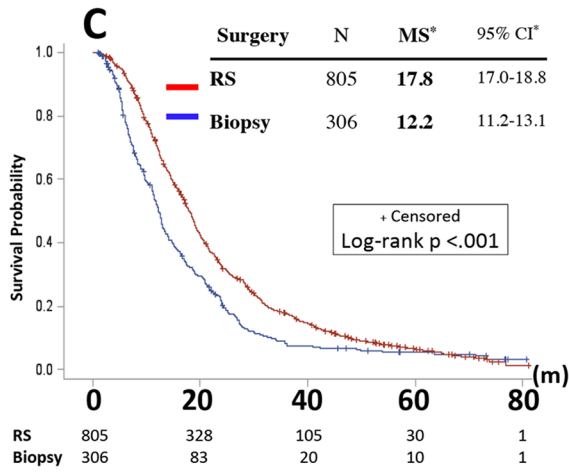
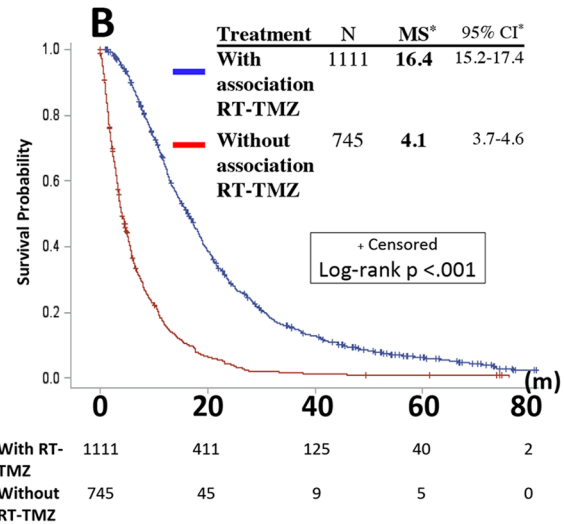
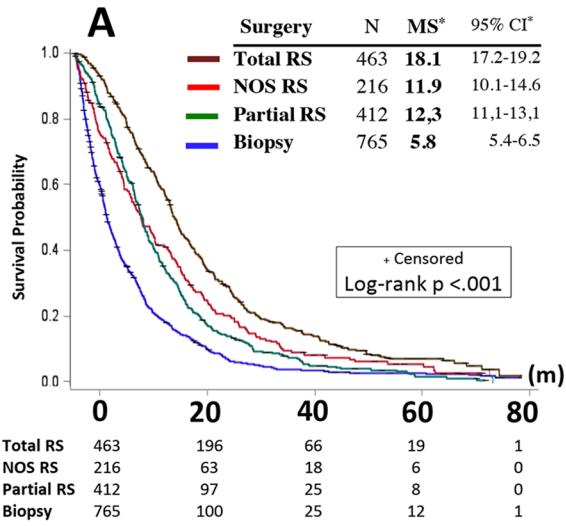


Fig. 1 Survival and treatment patterns. Kaplan–Meier estimates of survival by: **a** first surgery (total RS, partial RS, NOS RS, and biopsy), **b** treatment including or excluding the combination of radiotherapy and temozolomide (RT–TMZ) in first-line treatment, **c** surgery (RS vs. biopsy) in the group of patients who initiated (at least) the RT–TMZ, **d** treatment with versus without local chemotherapy (carmustine wafer, CW) in the group of patients with total or subtotal RS and who initiated (at least) the RT–TMZ, **e** number of cycles of temozolomide (TMZ) (<6, = 6, > 6c) in the group of patients who received adjuvant TMZ, **f** continuation versus discontinuation of the adjuvant TMZ after 6 cycles as defined by the Stupp protocol (in the group of patients free of progression). *Median survival (MS) and confidence interval (CI) are expressed in months (m). *c* Cycle, *NOS* not otherwise specified, *RS* resection

phases of the standard protocol in a large population-based study, and according to the surgery [30]. The results from the Danish population-based study and our results (main spontaneous prognostic factors, OS, survival according to the surgery and to postoperative treatment, etc.) were very close. This highlights the interest of nationwide population studies.

Survival according to the duration of maintenance therapy of temozolomide

The question of the optimal duration of maintenance therapy of temozolomide remains controversial. Some institutions stop the adjuvant temozolomide after 6 cycles in accordance with the protocol, whilst others prolong treatment up to 12 or even more cycles in non-progressive patients. In daily practice, the prescribed number of cycles for patients without tumor progression after 6 months varies greatly. Many previous and ongoing trials of CT for malignant gliomas prescribe maintenance temozolomide for up to 12 months [34–36]. Early publications on this subject claimed prolonged survival of patients receiving temozolomide treatment extended beyond 6 cycles [37–40]. In contrast, three recent interesting works concluded that continuing temozolomide beyond 6 cycles does not show longer OS [35, 41, 42]. But none of them was a specific clinical trial or a real population-based study. Blumenthal et al. [35] performed an interesting pooled analysis of individual patient data from four randomized trials for newly diagnosed GBM. A total of 2214 GBM patients were included in the four trials. All patients who were progression free 28 days after cycle 6 were included. The decision to continue temozolomide was per local practice and standards, and at the discretion of the treating physician. Of these, 624 qualified for analysis: 291 continued maintenance temozolomide until progression or up to 12 cycles, while 333 discontinued temozolomide after 6 cycles (these nearly equivalent numbers illustrate the difficulty of the question). First, as noted by the authors, this study is an unplanned retrospective meta-analysis of patients included in clinical trials spanning a decade. Secondly, these

patients were selected and were not representative of the population in the real world (age, percentage of complete RS, comorbidity, etc.). Thirdly, whilst the percentage of approximately 30% of patients remained progression free at the end of the standard 6 cycles of temozolomide maintenance therapy is in accordance with data from clinical trials, it is high compared with data from population-based or real world studies. This could reflect the frequent selectivity of patients in inclusion in clinical trials. Fourthly, the pattern of patients free of progression after the 6th adjuvant temozolomide, includes in these randomized studies was different than ours, particularly in proportion of total RS (53.7 vs. 42.7%). This better prognostic factor is less frequent in real life population patients and participates to increase the heterogeneity [30]. We can speculate that prolonging temozolomide beyond 6 cycles could offer benefit in OS to a subset of patients that could not have been operated in a maximal approach (for different reason: age, comorbidity, tumor topography, etc.). But unfortunately, our work does not allow us to identify which subgroup of patients benefit most from the continuation of treatment.

Note concerning the French oncological management for glioblastoma

There is not typical peculiarity. However, firstly, we can notice that 6.2% of the patients only, were operated in private neurosurgical centers while French hospitals (in general) include 33% of private centers (Direction générale de l'offre de soins, DGOS, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos_cc_2018_02_16_a_web_pages_hd.pdf). This difference can be explained by the fact that there is a very strict regulation for the brain tumors management in France. Secondly, here, the percentage of RS (59%) is lower than in many studies. But most data come from clinical trials or studies from specific centers, while accurate neurosurgical data from population-based studies are limited. Thirdly, the management (median dose 60 Gy) and the percentage of patients who received RT as first-line treatment (68%) were similar as in many countries. Fourthly, concerning the duration of maintenance therapy of temozolomide before recurrence, no recommendation does exist in France. Some centers treated with 6 cycles strictly while other treated during 1 year, or even longer.

Limitations

Our study did not include any biological data [i.e., O_6 -methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation status, or isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation status], nor the presence of residual tumor after the 6th cycle (e.g., our study did not provide information on the reasons why the temozolomide was continued,

Table 3 Comparison of main characteristics of patients receiving 6 cycles as defined by the protocol [sub-group 1, of the 220 patients who received strictly 6 cycles of adjuvant temozolomide, the treatment termination information for “end of treatment as defined by the protocol” (and not for progression or other reason) was specified in 166 cases] versus more than 6 cycles (sub-group 2) of adjuvant temozolomide

Characteristic (no. reported)	Sub-group 1 “discontinued” (N=166) n (%)	Sub-group 2 “continued” (N=181) n (%)	p
Age per quartile, in years (347)			0.61
≤ 56	65 (39.16)	83 (45.86)	
57–63	45 (27.11)	47 (25.97)	
64–72	39 (23.49)	36 (19.89)	
> 72	17 (10.24)	15 (8.29)	
Preoperative KPS (163)	(Missing data: 102)	(Missing data: 82)	0.92
90–100%	42 (65.63)	63 (63.64)	
70–80%	19 (29.69)	30 (30.30)	
≤ 60%	3 (4.69)	6 (6.06)	
First surgery (347)			<0.001
“Total” RS	91 (54.82)	57 (31.49)	
Partial RS	38 (22.89)	57 (31.49)	
NOS RS	18 (10.84)	26 (14.36)	
Biopsy	19 (11.45)	41 (22.65)	
First surgery (347)			<0.001
“Total” RS	91 (54.82)	57 (31.49)	
Other surgery	75 (45.18)	124 (68.51)	

KPS Karnofsky performance status, NOS not otherwise specified, RS resection

Table 4 Relative risk of mortality: uni- and multi-variate analysis for patients who discontinued temozolomide as defined by the protocol and for patients who continued temozolomide until progression

Variables	N	Nb (%) of deceased patients	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			Hazard ratio (95% CI)	p values	Hazard ratio (95% CI)	p values
Treatment				0.009		0.001
“Continued” (> 6 cycles of adjuvant temozolomide)	181	139 (76.8)	1		1	
“Discontinued” (=6 cycles of adjuvant temozolomide)	166	147 (88.6)	1.364 (1.082–1.721)		1.493 (1.172–1.903)	
Age (years)				0.07		Excluded from model (NS)
≤ 56	148	120 (81.1)	1			
57–63	92	72 (78.3)	1.051 (0.785–1.408)			
64–72	75	64 (85.3)	1.391 (1.026–1.884)			
> 72	32	30 (93.8)	1.485 (0.994–2.219)			
Surgery				0.10		0.01
Total resection	148	119 (80.4)	1		1	
Other surgery	199	167 (83.9)	1.218 (0.963–1.542)		1.368 (1.070–1.749)	

such as the persistence (or not) of enhanced lesions on imaging, or the knowledge of the MGMT status). Therefore, the main limitation of our study is that we cannot formally eliminate the existence of a bias in the result of the survival analysis according to the duration of maintenance therapy of temozolomide.

However, for the comparison of the survival between the two groups (patients who received strictly 6 cycles of adjuvant temozolomide vs. patients who received > 6 cycles), we included only patients with the information of “end of treatment as defined by the standard treatment protocol” and not for progression or other reason, in the

group with strictly 6 cycles. Moreover, these two groups were not significantly different for age or KPS, whereas the group “continuation” (with the higher MS) received significantly less total RS (Table 3). The multivariate model showed that the risk of mortality was significantly higher for patients who stopped at 6 cycles than those who continued the treatment (Table 4). Unfortunately, among the patients who continued the treatment after 6 cycles, we can not identify which subgroup of patients benefited most from continuation of treatment despite methodological efforts. One of the main hypothesis could be low activity of MGMT via methylation of its promoter. And, we can hypothesize that persistence of an enhanced lesion on MRI after 6 cycles, and/or positive methylated status, might be one of the best indication.

Perspective

Few countries have national registry for brain tumors (e.g., USA, Scandinavian countries, Austria, etc.). Sometimes they participate in international works about epidemiology, biology, or genetic analysis, but to our knowledge international population-based study analyzing oncological management for the entire population of several countries does not exist. International population-based studies analyzing oncological management for brain tumors (e.g., GBM) would be an opportunity to answer clinical questions.

Conclusions

To our knowledge, this is the first work detailing the first-line treatment including the duration of maintenance therapy of temozolomide, and survival in a large GBM patient population-based study. We showed that prolonging the adjuvant temozolomide beyond 6 cycles in non-progressive patient positively impacted survival. Complementary analysis including adverse effects of the treatments, quality of life, and biology, warrant a dedicated randomized clinical trial, or a large prospective international population-based study.

Acknowledgements We thank patients and families, and all pathologists, neurosurgeons, neurologists, oncologists, general practitioners, biostatisticians, clinical research technicians, students, and all those who participated in this important collaborative work. We are grateful to Sarah Kabani for editorial assistance (salaried position funded by the CHU-Nimes, in accordance with Good Publication Practice-GPP3 guidelines).

Funding This work was conducted with the financial support of Grants from the French Institut National du Cancer-INCa-, Ligue Nationale Contre le Cancer, Associations pour la Recherche sur les Tumeurs Cérébrales, and Département de l’Hérault.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest None of the authors have any competing interests.


OpenAccess This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

- Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG et al (2014) The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-oncology* 16(7):896–913
- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P et al (2017) CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-oncology* 19(S_5):v1–v88
- Bauchet L, Zouaoui S, Darlix A et al (2014) Assessment and treatment relevance in elderly glioblastoma patients. *Neuro-oncology* 16(11):1459–1468
- Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group (2002) Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 64(3):259–273
- Stewart LA (2002) Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359(9311):1011–1018
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352(10):987–996
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7(5):392–401
- Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R et al (2014) Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro-oncology* 16(1):113–122
- Brown TJ, Brennan MC, Li M et al (2016) Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2(11):1460–1469
- Stupp R, Taillibert S, Kanner A et al (2017) Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 318(23):2306–2316
- Westphal M, Hilt DC, Bortey E et al (2003) A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncology* 5(2):79–88
- Pallud J, Audureau E, Noel G et al (2015) Long-term results of carmustine wafer implantation for newly diagnosed glioblastomas: a controlled propensity-matched analysis of a French multicenter cohort. *Neuro-oncology* 17(12):1609–1619
- NCCN (2017) Clinical practice guidelines in oncology: central nervous system cancers version 1.2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf. Accessed 29 Jan 2018
- Sage W, Guilfoyle M, Luney C et al (2018) Local alkylating chemotherapy applied immediately after 5-ALA guided resection of glioblastoma does not provide additional benefit. *J Neurooncol* 136(2):273–280

15. Chinot OL, Wick W, Mason W et al (2014) Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370(8):709–722
16. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS et al (2014) A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370(8):699–708
17. Woehrer A, Bauchet L, Barnholtz-Sloan JS (2014) Glioblastoma survival: has it improved? Evidence from population-based studies. *Curr Opin Neurol* 27(6):666–674
18. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H et al (2007) French brain tumor data bank: methodology and first results on 10,000 cases. *J Neurooncol* 84(2):189–199
19. Bauchet L, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P et al (2010) Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro-oncology* 12(7):725–735
20. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H et al (2011) French brain tumor database: 5-year histological results on 25 756 cases. *Brain Pathol* 21(6):633–644
21. Scott JG, Bauchet L, Fraum TJ et al (2012) Recursive partitioning analysis of prognostic factors for glioblastoma patients aged 70 years or older. *Cancer* 118(22):5595–5600
22. Zouaoui S, Darlix A, Fabbro-Peray P et al (2014) Oncological patterns of care and outcomes for 265 elderly patients with newly diagnosed glioblastoma in France. *Neurosurg Rev* 37(3):415–423; discussion 423–424
23. Darlix A, Zouaoui S, Virion J-M et al (2014) Significant heterogeneity in the geographical distribution of diffuse grade II/III gliomas in France. *J Neurooncol* 120(3):547–555
24. Zouaoui S, Darlix A, Rigau V et al (2018) Descriptive epidemiology of 13,038 newly diagnosed and histologically confirmed meningiomas in France: 2006–2010. *Neurochirurgie* 64(1):15–21
25. Terrier L-M, Bauchet L, Rigau V et al (2017) Natural course and prognosis of anaplastic gangliogliomas: a multicenter retrospective study of 43 cases from the French Brain Tumor Database. *Neuro-oncology* 19(5):678–688
26. Darlix A, Zouaoui S, Rigau V et al (2017) Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *J Neurooncol* 131(3):525–546
27. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (2007) WHO classification of tumours of the central nervous system, vol 1, 4th edn. IARC Press, Lyon
28. Gramatzki D, Dehler S, Rushing EJ et al (2016) Glioblastoma in the Canton of Zurich, Switzerland revisited: 2005 to 2009. *Cancer* 122(14):2206–2215
29. Zhu P, Du XL, Lu G, Zhu J-J (2017) Survival benefit of glioblastoma patients after FDA approval of temozolomide concomitant with radiation and bevacizumab: a population-based study. *Oncotarget* 8(27):44015–44031
30. Hansen S, Rasmussen BK, Laursen RJ et al (2018) Treatment and survival of glioblastoma patients in Denmark: the Danish Neuro-Oncology Registry 2009–2014. *J Neurooncol* 139(2):479–489
31. Stupp R, Hegi ME, Mason WP 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(5):459–466
32. Graus F, Bruna J, Pardo J et al (2013) Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008–2010 in Spain. *Neuro-oncology* 15(6):797–805
33. Brandes AA, Franceschi E, Ermani M et al (2014) Pattern of care and effectiveness of treatment for glioblastoma patients in the real world: results from a prospective population-based registry. Could survival differ in a high-volume center? *Neurooncol Pract* 1(4):166–171
34. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC et al (2017) Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053–22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet* 390(10103):1645–1653
35. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR et al (2017) Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro-oncology* 19(8):1119–1126
36. Perry JR, Laperriere N, O’Callaghan CJ et al (2017) Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 376(11):1027–1037
37. Darlix A, Baumann C, Lorgis V et al (2013) Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma. *Anticancer Res* 33(8):3467–3474
38. Roldán Urgoiti GB, Singh AD, Easaw JC (2012) Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 108(1):173–177
39. Seiz M, Krafft U, Freyschlag CF 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(11):1691–1695
40. Barbaggio GMV, Paratore S, Caltabiano R et al (2014) Long-term therapy with temozolomide is a feasible option for newly diagnosed glioblastoma: a single-institution experience with as many as 101 temozolomide cycles. *Neurosurg Focus* 37(6):E4
41. Skardelly M, Dangel E, Gohde J et al (2011) Prolonged temozolomide maintenance therapy in newly diagnosed glioblastoma. *Oncologist* 22(5):570–575
42. Gramatzki D, Kickingeder P, Hentschel B et al (2017) Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neurology* 88(15):1422–1430

Affiliations

Pascale Fabbro-Peray^{1,2} · Sonia Zouaoui^{3,4,5} · Amélie Darlix^{5,6} · Michel Fabbro^{5,6} · Johan Pallud⁷ · Valérie Rigau^{5,8} · Hélène Mathieu-Daudé^{5,9} · Faiza Bessaoud¹⁰ · Fabienne Bauchet⁵ · Adeline Riondel^{1,2} · Elodie Sorbets^{1,2} · Marie Charissoux^{5,11} · Aymeric Amelot¹² · Emmanuel Mandonnet¹² · Dominique Figarella-Branger¹³ · Hugues Duffau^{3,4,5} · Brigitte Tretarre¹⁰ · Luc Taillandier¹⁴ · Luc Bauchet^{3,4,5} 

✉ Luc Bauchet
l-bauchet@chu-montpellier.fr

¹ Department of Biostatistics, Epidemiology, Public Health, CHU Nîmes, Nîmes, France

² EA2415 Research Unit, Montpellier University, Montpellier, France

³ Department of Neurosurgery, Hopital Gui de Chauliac, CHU Montpellier, Montpellier University Medical Center, 80 Avenue Fliche, 34295 Montpellier, France

- ⁴ INSERM U1051, Montpellier, France
- ⁵ Groupe de Neuro-Oncologie du Languedoc Roussillon, ICM, Montpellier, France
- ⁶ Department of Medical Oncology, ICM, Montpellier, France
- ⁷ Department of Neurosurgery, Sainte Anne Hospital, and University Paris Descartes, Paris, France
- ⁸ Department of Neuropathology, Hopital Gui de Chauliac, CHU Montpellier, Montpellier University Medical Center, Montpellier, France
- ⁹ Department of Medical informatics, ICM, Montpellier, France
- ¹⁰ Registre des Tumeurs de l'Hérault, ICM, Montpellier, France
- ¹¹ Department of Radiation Oncology, ICM, Montpellier, France
- ¹² Department of Neurosurgery, CHU Lariboisière, Paris, France
- ¹³ Department of Neuropathology, CHU Marseille, INSERM U911, Marseille, France
- ¹⁴ Department of Neuro-oncology, CHU Nancy, Nancy, France

Supplementary Material

Supplementary Table 1 Main differences in the clinical and surgical characteristics of group 1 (first-line including combined radiotherapy and temozolomide treatment) and group 2 (first-line excluding combined radiotherapy and temozolomide treatment)

Supplementary Table 2 Relative risk of mortality: multivariate Cox analysis with treatment including or excluding combined radiotherapy and temozolomide treatment, age at diagnosis, and modality of the first surgery

Supplementary Table 3 Relative risk of mortality: multivariate Cox analysis of the population including the knowledge (or not) of Karnofsky performance status

Supplementary Figure S1 Overall survival and survival rates

Supplementary Figure S2 Survival and spontaneous prognostic factors: A, Survival and age; B, Survival and location; C, Survival and Karnofsky performance status; D, Survival in reported and unreported Karnofsky performance status groups

Supplementary Figure S3 Impact of the surgery (resection vs. biopsy) in the group of patients who received adjuvant temozolomide, according to the number of received cycles (c) of temozolomide (<6c: A), (=6c: B), and (>6c: C)

Supplementary Table 1 Main differences in the clinical and surgical characteristics of group 1 (first-line including combined radiotherapy and temozolomide treatment) and group 2 (first-line excluding combined radiotherapy and temozolomide treatment)

	Group 1 (N=1111) n (%)	Group 2 (N=745) n (%)	p
Age per quartile (no. reported: 1856)			<0.001
≤56 years	357 (32.13)	112 (15.03)	
57-63 years	312 (28.08)	110 (14.77)	
64-72 years	303 (27.27)	184 (24.70)	
>72 years	139 (12.51)	339 (45.50)	
Location of the tumor (no. reported: 1734)			<0.001
Right	521 (48.56)	298 (45.08)	
Left	504 (46.97)	289 (43.72)	
Median and/or bilateral	48 (4.47)	74 (11.2)	
Preoperative KPS (no. reported: 861)			<0.001
90%-100%	299 (58.86)	128 (36.26)	
70%-80%	171 (33.66)	149 (42.21)	
≤60%	38 (7.48)	76 (21.53)	
First surgery (no. reported: 1856)			<0.001
“Total” RS	383 (34.47)	80 (10.74)	
Partial RS	292 (26.28)	120 (16.11)	
NOS RS	130 (11.70)	86 (11.54)	
Biopsy	306 (27.54)	459 (61.61)	

Abbreviations: KPS, Karnofsky performance status; NOS, not otherwise specified; RS, resection

Supplementary Table 2 Relative risk of mortality: multivariate Cox analysis with treatment including or excluding combined radiotherapy and temozolomide treatment, age at diagnosis, and modality of the first surgery

Variable	n	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Treatment			<.001
Including RT-temozolomide	1111	1	
Excluding RT-temozolomide	745	2.815 (2.516-3.149)	
Age			<.001
≤56 y	469	1	
57-63 y	422	1.248 (1.086-1.434)	0.002
64-72 y	487	1.448 (1.266-1.657)	<.001
>72 y	478	1.477 (1.280-1.705)	<.001
Surgery			<.001
“Total” RS	463	1	
Partial RS	412	1.409 (1.225-1.619)	<.001
Not otherwise specified RS	216	1.163 (0.980-1.381)	0.08
Biopsy	765	1.721 (1.514-1.956)	<.001

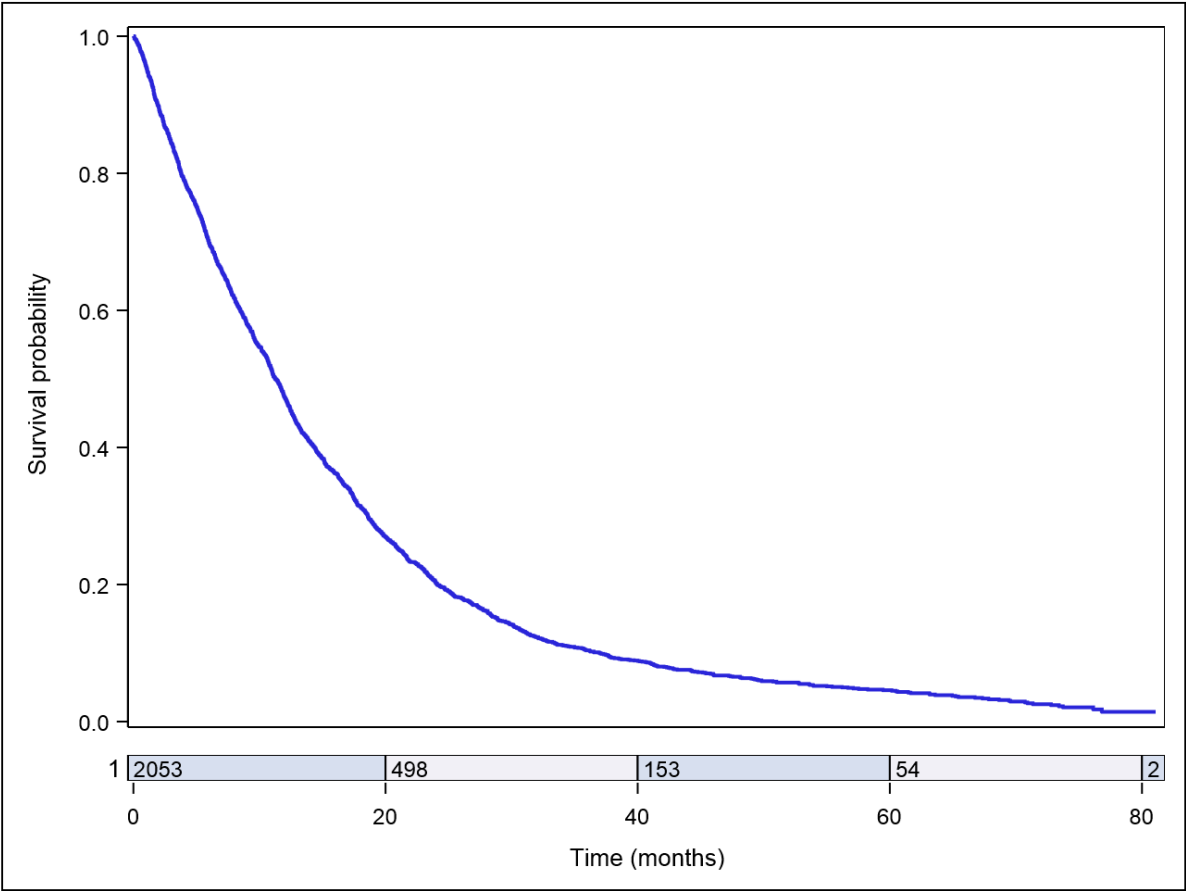
Abbreviations: 95% CI, 95% Confidence Interval; RS, resection; RT, radiotherapy; RT-temozolomide, combined radiotherapy and temozolomide treatment

Supplementary Table 3 Relative risk of mortality: multivariate Cox analysis of the population including the knowledge (or not) of Karnofsky performance status

Variable	Factor	Multivariate Analysis with reported KPS (N= 861)				Multivariate Analysis with reported KPS and as missing data (N=1856)			
		n	Hazard Ratio		p Value	n	Hazard Ratio		p Value
			Estimate	95% CI			Estimate	95% CI	
Treatment	With RT-temozolomide	508	1			1111	1		
	Without RT-temozolomide	353	2.689	2.275 - 3.178	<.0001	745	2.770	2.474 - 3.102	<.0001
Surgery					<.0001				<.0001
	“Total” RS	220	1			463	1		
	Partial RS	219	1.302	1.066 - 1.591	0.0097	412	1.372	1.192 - 1.579	<.0001
	NOS RS	85	1.157	0.881 - 1.520	0.2920	216	1.139	0.959 - 1.353	0.1371
	Biopsy	337	1.670	1.382 - 2.019	<.0001	765	1.709	1.503 - 1.943	<.0001
Age					0.0034				<.0001
	≤56 y	216	1			469	1		
	57-63 y	191	1.134	0.920 - 1.397	0.2384	422	1.250	1.088 - 1.436	0.0017
	64-72 y	227	1.334	1.090 - 1.632	0.0051	487	1.420	1.240 - 1.625	<.0001
	>72 y	227	1.454	1.170 - 1.806	0.0007	478	1.444	1.250 - 1.668	<.0001
KPS					0.0004				0.0011
	90%-100%	427	1			427	1		
	70%-80%	320	1.261	1.076 - 1.477	0.0041	320	1.234	1.057 - 1.441	0.0077
	≤60%	114	1.527	1.214 - 1.920	0.0003	114	1.480	1.186 - 1.848	0.0005
	MD	-	-	-	-	995	1.209	1.072 - 1.363	0.0020

Abbreviations: 95% CI, 95% Confidence Interval; KPS, Karnofsky performance status, MD, missing data; NOS, not otherwise specified; RS, resection; RT, radiotherapy; RT-temozolomide, combined radiotherapy-temozolomide treatment

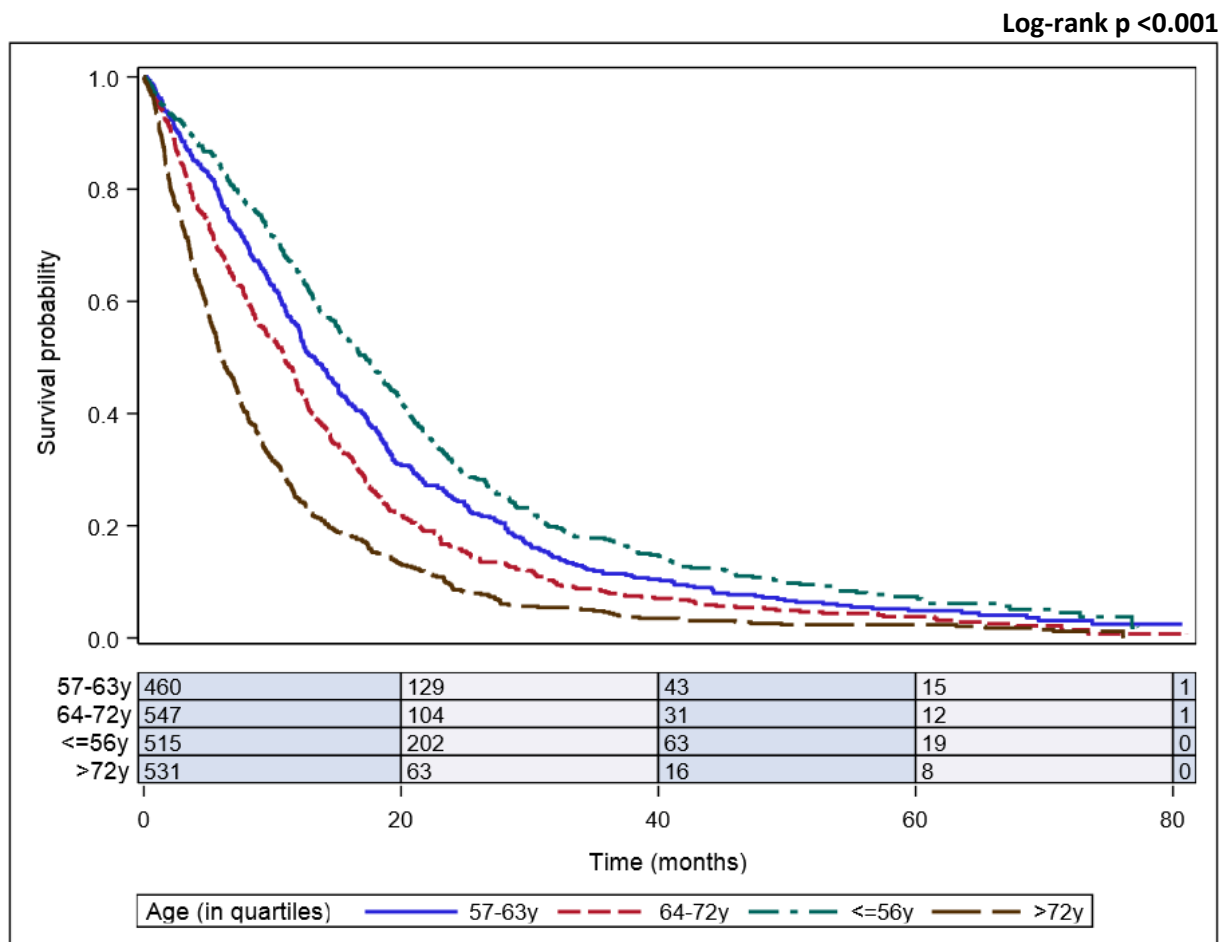
Supplementary Figure S1 Overall survival and survival rates



The numbers just below the x-axis represent the numbers at risk.
Median overall survival: 11.2 (95% CI, 10.7-11.9) months

Survival rates

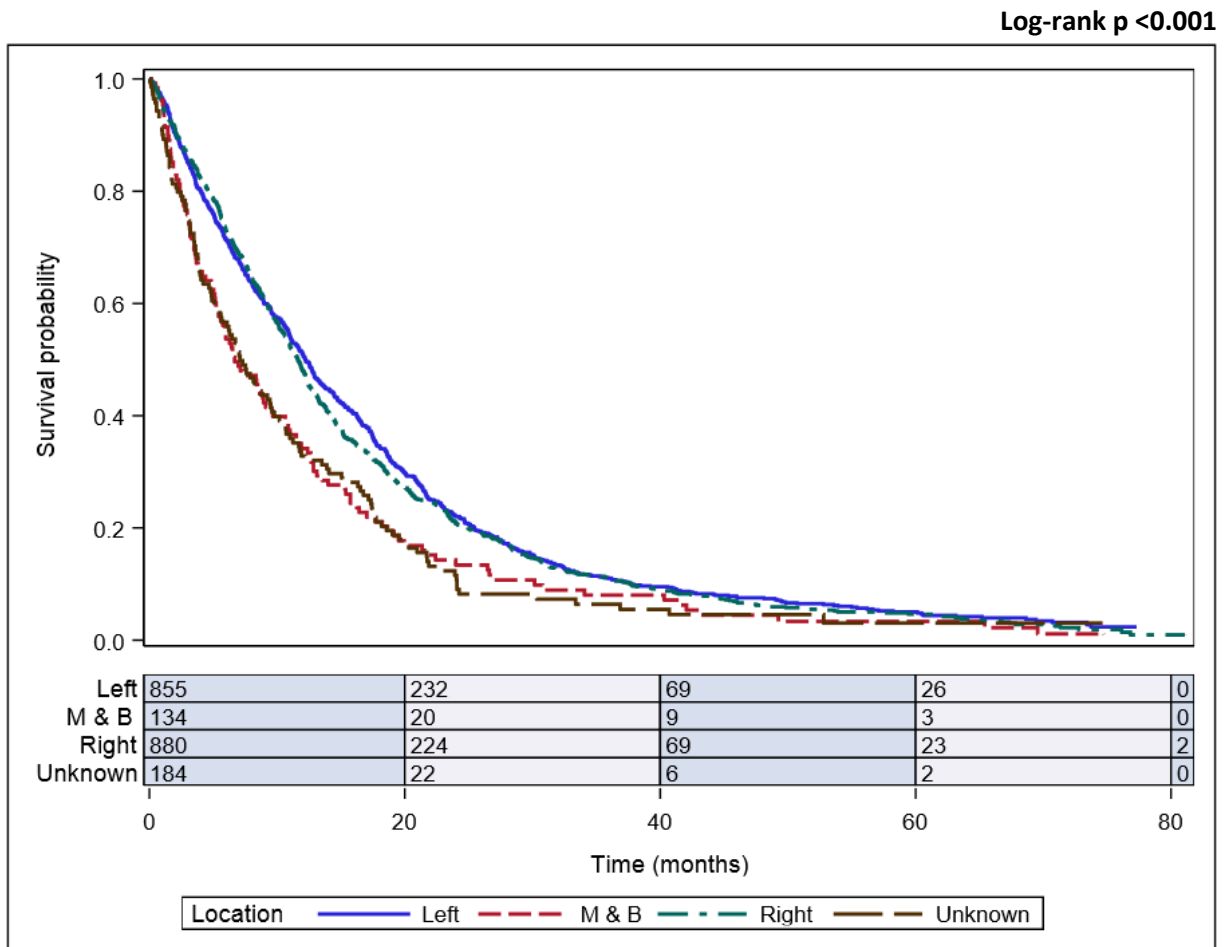
	1-year	1.5-year	2-year	3-year	4-year	5-year
Survival rate (%)	47.1	31.4	20.1	10.3	6.4	4.5
95% CI (%)	44.8-49.3	29.3-33.5	18.3-22.0	9.0-11.8	5.3-7.6	3.6-5.6

Supplementary Figure S2A Survival and spontaneous prognostic factors: Survival and age (per quartile)

The numbers just below the x-axis represent the numbers at risk

Age (years)	n	Median survival (95% Confidence Interval) months
<=56	515	17.2 (15.3-18.7)
57-63	460	13.2 (12.1-14.9)
64-72	547	10.9 (9.5-11.8)
>72	531	5.9 (5.5-7.0)

Supplementary Figure S2B Survival and spontaneous prognostic factors: Survival and location (right, left, median and bilateral, and unknown)

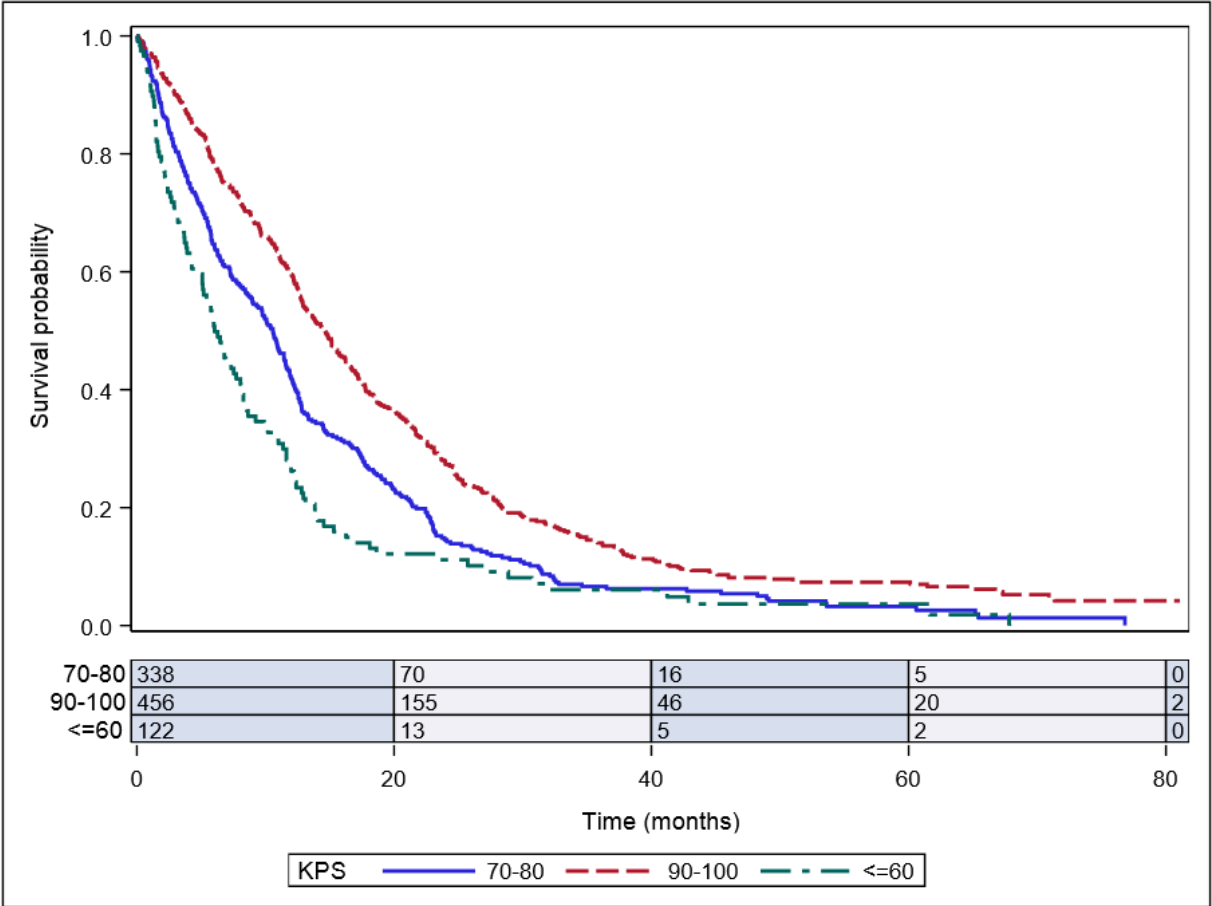


The numbers just below the x-axis represent the numbers at risk
 Abbreviation: M&B, median and bilateral

Location	n	Median survival (95% Confidence Interval) months
M&B	134	6.7 (5.4-9.1)
Right	880	11.6 (10.8-12.3)
Left	855	12.2 (11.1-13.0)
Unknown	184	7.3 (5.5-9.5)

Supplementary Figure S2C Survival and spontaneous prognostic factors: Survival and Karnofsky performance status

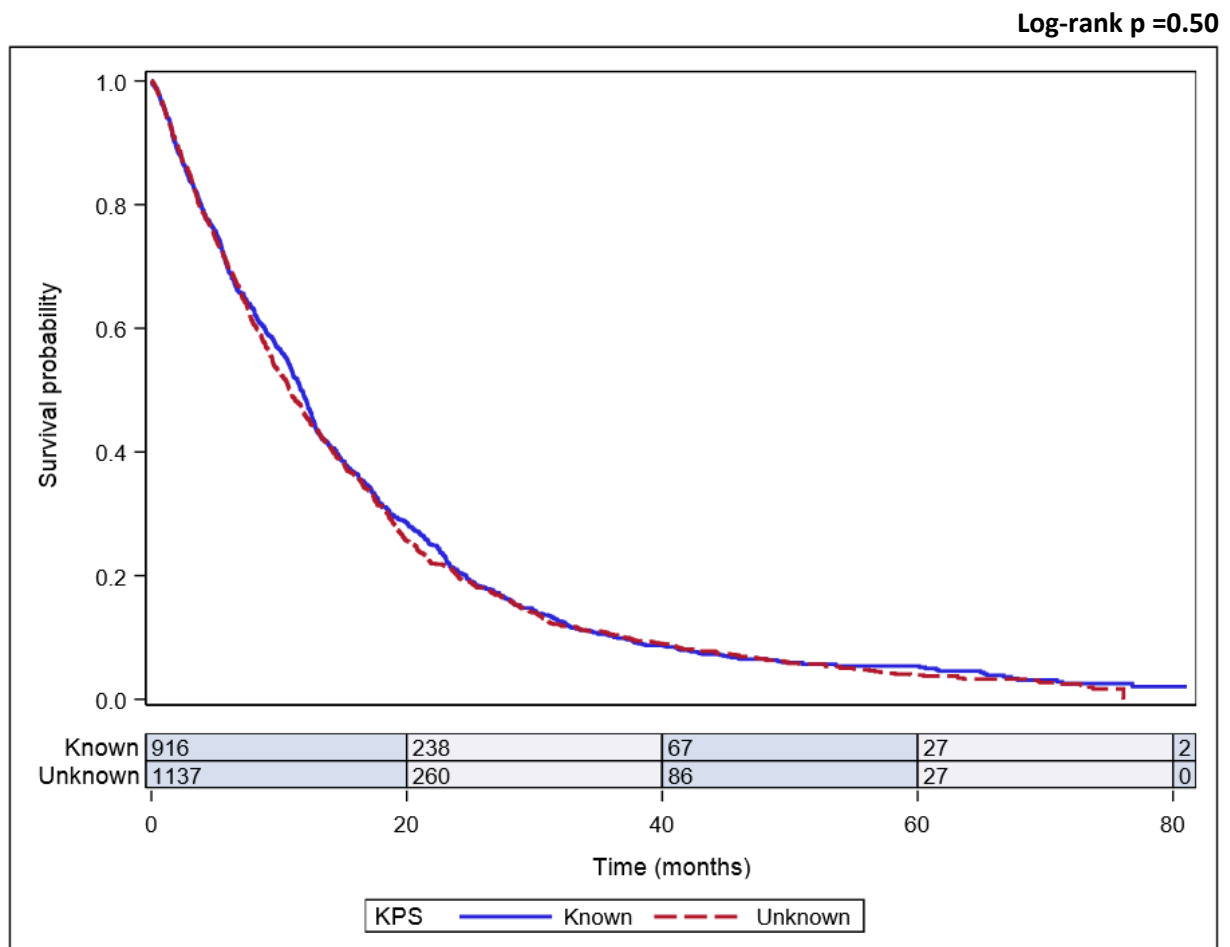
Log-rank p <0.001



The numbers just below the x-axis represent the numbers at risk
Abbreviation: KPS, Karnofsky performance status

KPS	n	Median survival (95% Confidence Interval) months
90%-100%	456	14.5 (12.8-15.9)
70%-80%	338	10.6 (8.9-11.6)
<=60	122	6.0 (5.1-8.0)

Supplementary Figure S2D Survival and spontaneous prognostic factors: Survival in reported and unreported Karnofsky performance status groups

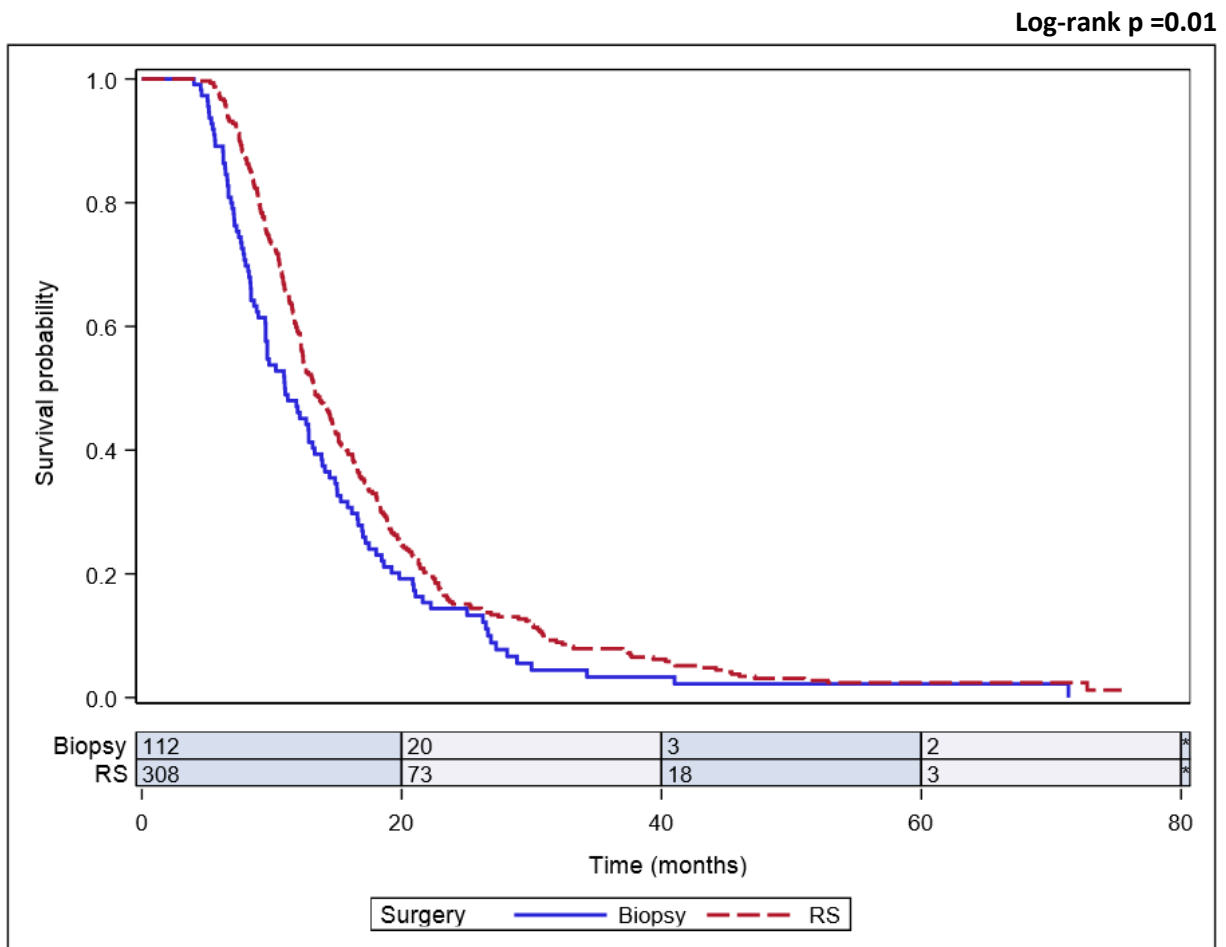


The numbers just below the x-axis represent the numbers at risk

Abbreviation: KPS, Karnofsky performance status

KPS	n	Median survival (95% Confidence Interval) months
Known	916	11.7 (10.9-12.4)
Unknown	1137	10.9 (10.0-11.8)

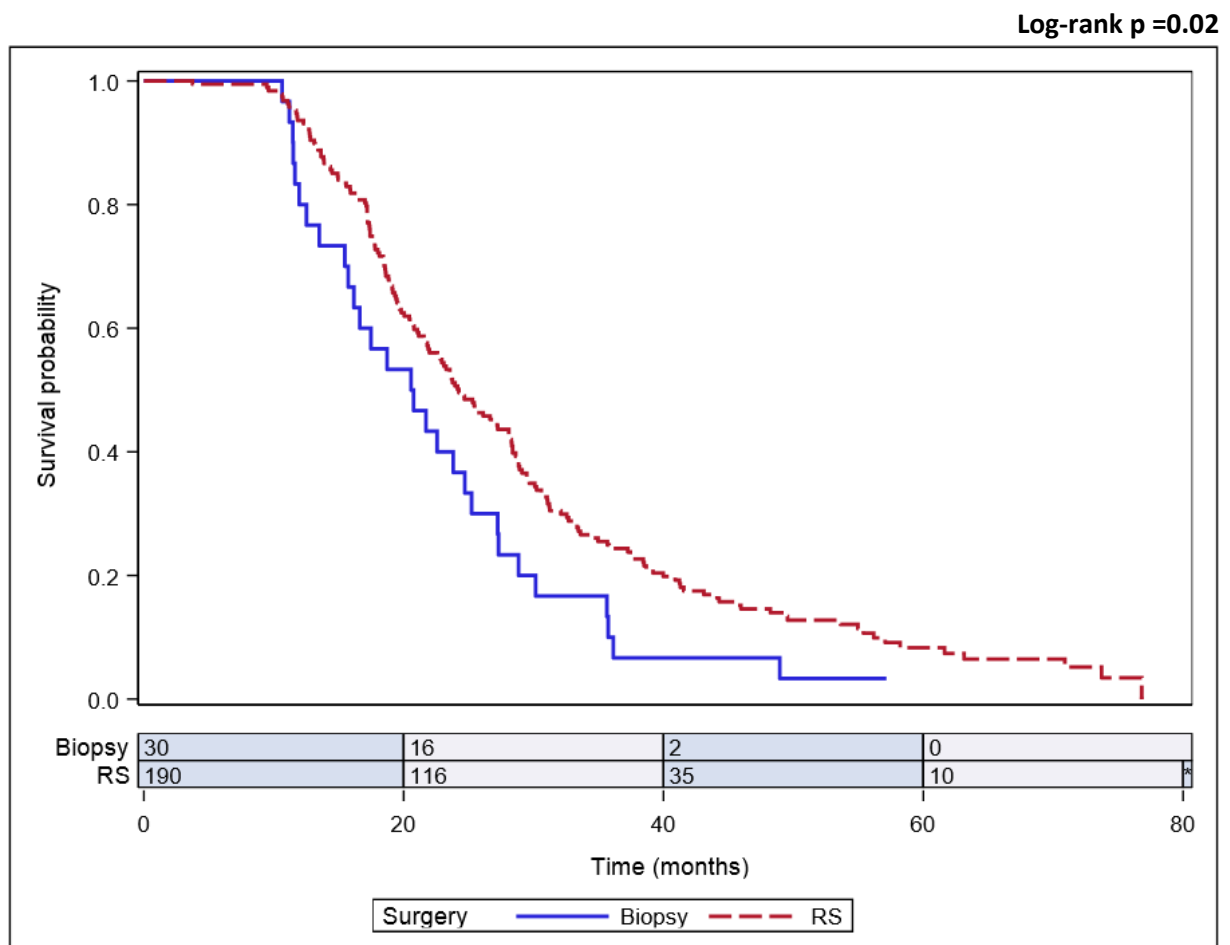
Supplementary Figure S3A Impact of the surgery (resection vs. biopsy) in the group of patients who received adjuvant temozolomide, according to the number of received cycles (c) of TMZ (<6c)



The numbers just below the x-axis represent the numbers at risk
 Abbreviation: RS, resection

Surgery	n	Median survival (95% Confidence Interval) months
Resection	308	13.3 (12.4-14.7)
Biopsy	112	11.0 (9.5-13.1)

Supplementary Figure S3B Impact of the surgery (resection vs. biopsy) in the group of patients who received adjuvant temozolomide, according to the number of received cycles (c) of TMZ (=6c)

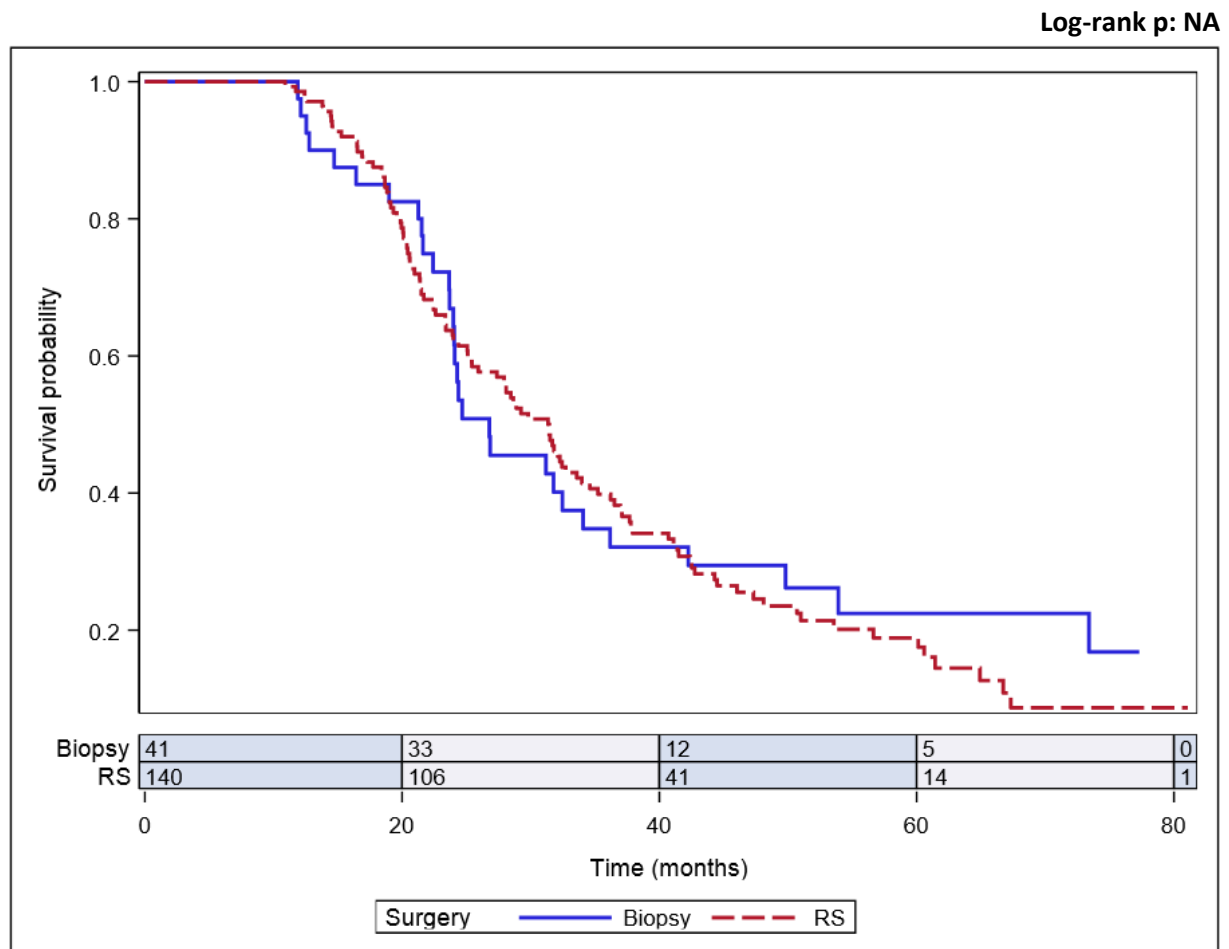


The numbers just below the x-axis represent the numbers at risk

Abbreviation: RS, resection

Surgery	n	Median survival (95% Confidence Interval) months
Resection	190	24.2 (21.8-28.1)
Biopsy	30	20.7 (15.7-25.2)

Supplementary Figure S3C Impact of the surgery (resection vs. biopsy) in the group of patients who received adjuvant temozolomide, according to the number of received cycles (c) of TMZ (>6c)



The numbers just below the x-axis represent the numbers at risk
 Abbreviation: RS, resection

Surgery	n	Median survival (95% Confidence Interval) months
Resection	140	31.4 (25.4-34.0)
Biopsy	41	26.8 (23.7-34.1)