



HAL
open science

Méthodologie des essais cliniques randomisés évaluant les traitements des gliomes de haut-grade

Magalie Tardy

► **To cite this version:**

Magalie Tardy. Méthodologie des essais cliniques randomisés évaluant les traitements des gliomes de haut-grade. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01712389

HAL Id: dumas-01712389

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01712389v1>

Submitted on 19 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
Faculté de Médecine

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE
POUR LE
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR

Magalie TARDY

Née le 16 Octobre 1985 à Dole

DISCIPLINE : ONCOLOGIE MÉDICALE

MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS
ÉVALUANT LES TRAITEMENTS DES GLIOMES DE HAUT-GRADE

SOUTENUE ET PRÉSENTÉE PUBLIQUEMENT
A NICE LE 5 Avril 2017

Devant les membres du jury

Monsieur le Professeur Antoine THYSS
Madame le Professeur Florence BLANC-PEDEUTOUR
Monsieur le Professeur Frédéric PEYRADE
Monsieur le Docteur Pierre-Yves BONDIAU
Madame le Docteur Fanny BUREL-VANDENBOS
Monsieur le Docteur Emmanuel CHAMOREY
Madame le Docteur Esma SAADA-BOUZID

Président du Jury
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Directeur de thèse

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice
Doyen

Vice-Doyen

Assesseurs

Conservateur de la bibliothèque

Directrice administrative des services

Doyens Honoraires

M. BAQUÉ Patrick

M. BOILEAU Pascal

M. ESNAULT Vincent

M. CARLES Michel

Mme BREUIL Véronique

M. MARTY Pierre

Mme DE LEMOS Annelise

Mme CALLEA Isabelle

M. AYRAUD Noël

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc

M. BALAS Daniel

M. BATT Michel

M. BLAIVE Bruno

M. BOQUET Patrice

M. BOURGEON André

M. BOUTTÉ Patrick

M. BRUNETON Jean-Noël

Mme BUSSIERE Françoise

M. CAMOUS Jean-Pierre

M. CANIVET Bertrand

M. CASSUTO Jill-patrice

M. CHATEL Marcel

M. COUSSEMENT Alain

Mme CRENESSE Dominique

M. DARCOURT Guy

M. DELLAMONICA Pierre

M. DELMONT Jean

M. DEMARD François

M. DOLISI Claude

M. FRANCO Alain

M. FREYCHET Pierre

M. GÉRARD Jean-Pierre

M. GILLET Jean-Yves

M. GRELLIER Patrick

M. GRIMAUD Dominique

M. HARTEUR Michel

M. INGLESAKIS Jean-André

M. JOURDAN Jacques

M. LALANNE Claude-Michel

M. LAMBERT Jean-Claude

M. LAZDUNSKI Michel

M. LEFEBVRE Jean-Claude

M. LE BAS Pierre

M. LE FICHOUX Yves

Mme LEBRETON Elisabeth

M. LOUBIERE Robert

M. MARIANI Roger

M. MASSEYEFF René

M. MATTEI Mathieu

M. MOUIEL Jean

Mme MYQUEL Martine

M. OLLIER Amédée

M. ORTONNE Jean-Paul

M. SAUTRON Jean Baptiste

M. SCHNEIDER Maurice

M. TOUBOL Jacques

M. TRAN Dinh Khiem

M VAN OBBERGHEN Emmanuel

M. ZIEGLER Gérard

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

Mme ROSE Patricia Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)

M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)

Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)

M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)

Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)

Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)

M. DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)

M. FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)

M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)

M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)

Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)

Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)

M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)

Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)

Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)

Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)

Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)

Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)

Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)

Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)

Mme SEITZ-POLSKI barbara Immunologie (47.03)

M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)

M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
M. GONZALEZ Jean-François Chirurgie Orthopédique et traumatologie (50.02)
M. PAPA Michel Médecine Générale (53.03)
M. WELLS Michael Anatomie-Cytologie (42.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale (53.03)
Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne
M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUS Manuella Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick Coordination prélèvements d'organes
M. ODIN Guillaume Chirurgie maxilo-faciale
M. PEYRADE Frédéric Onco-Hématologie
M. PICCARD Bertrand Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

Table des matières

INTRODUCTION	3
Epidémiologie.....	3
Définition et diagnostic histologique	3
Biomarqueurs moléculaires et génétiques	5
Traitements des gliomes de haut-grade	8
Score CONSORT	10
Objectifs de l'étude	10
MATÉRIEL ET MÉTHODES	11
Sélection des études	11
Acquisition des données	11
Analyses statistiques	12
RESULTATS.....	14
Sélection des études	14
Caractéristiques des essais randomisés inclus.....	14
Calcul des scores CONSORT.....	18
Facteurs associés avec un meilleur score CONSORT des essais randomisés inclus.....	18
DISCUSSION	22
REFERENCES	26
ANNEXES.....	29
SERMENT D'HIPPOCRATE	33

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ADN : Acide DesoxyriboNucléique

ANOVA : ANalysis of VAriance

ATRX : α -Thalassemia Retardation syndrome X-linked

CONSORT : CONSolidated Standards Of ReportIng

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESMO : European Society for Medical Oncology

IDH : Isocitrate DeHydrogenase gene

MGMT : O6-MethylGuanine ADN MethylTransferase

NAD : Nicotinamide Adenine Dinucleotide

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCV : Procarbazine, Lomustine, Vincristine

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

TTF : Tumour Treating Fields

INTRODUCTION

Epidémiologie

Les tumeurs cérébrales malignes représentent moins de 2% de tous les nouveaux cas de cancer, en Europe comme aux Etats-Unis ^{1, 2}. En 2012, l'incidence annuelle des tumeurs du système nerveux central était d'environ 31 000 cas en Europe, et 24 000 cas aux Etats-Unis. Les glioblastomes, ou gliomes de grade IV, sont les plus fréquentes des tumeurs cérébrales primitives malignes de l'adulte. Les gliomes de haut-grade (grade III et grade IV) peuvent survenir à tout âge mais l'incidence maximale se situe entre 50 et 60 ans ^{3, 4}. Les seuls facteurs de risque connus sont un antécédent d'irradiation cérébrale ⁵ ainsi que de très rares syndromes génétiques ⁶. La grande majorité des gliomes de haut-grade surviennent en l'absence de facteurs de risque individuels ou familiaux. Tout comme les autres tumeurs cérébrales primitives, ils ont la particularité de ne quasiment jamais métastaser à distance du système nerveux central ⁷. Le principal mode de progression et de récurrence est locorégional, avec dans de rares cas une dissémination méningée ⁸.

Définition et diagnostic histologique

Les gliomes sont des tumeurs cérébrales primitives malignes dérivant principalement des astrocytes et des oligodendrocytes. Ils sont classés en 4 groupes selon le grade, en fonction de leur potentiel d'agressivité et d'invasion, le grade IV étant le plus haut grade, le plus péjoratif ³. Les gliomes de grade III et IV sont regroupés sous le terme de gliomes de haut-grade.

La rareté et l'hétérogénéité des gliomes rendent leur diagnostic histologique particulièrement difficile et nécessitent une expertise anatomopathologique. En effet, selon les séries, le taux de discordance entre 2 anatomopathologistes pouvait atteindre 50% lorsque ceux-ci se basaient uniquement sur les caractéristiques histologiques des tumeurs ⁹, c'est-à-dire la différenciation astrocytaire ou oligodendrogliale, et les caractéristiques cytologiques (atypies cellulaires, densités cellulaires, mitoses, prolifération endothéliale et nécrose). Les efforts d'homogénéisation menés par des groupes d'experts ont conduit à des réactualisations de la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qui sert de référence sur le plan international. Malheureusement, et en dépit de l'expertise des anatomopathologistes, les caractéristiques histologiques ne suffisent parfois pas pour faire un diagnostic précis. Les données de biologie moléculaire et de génétique de ces tumeurs permettent de plus en plus souvent la confirmation ou le redressement des diagnostics évoqués après l'analyse histologique. La classification OMS a d'ailleurs été révisée en 2016 (Figure 1) afin d'intégrer les connaissances les plus récentes sur les caractéristiques génétiques des tumeurs cérébrales ¹⁰. Cette

nouvelle classification retient toujours la définition des sous-groupes de gliomes selon leur grade et introduit surtout une classification selon le statut moléculaire des tumeurs.

Figure 1 : Classification OMS 2016 des tumeurs cérébrales ainsi que leur grade (d'après Louis *et al.*, 2016 ⁵)

Tumeurs diffuses astrocytaire et oligodendrogiale		Tumeur glioneurale formant des Rosettes	I
Astrocytome diffus, <i>IDH</i> muté	II	Neurocytome central	II
Astrocytome anaplasique, <i>IDH</i> muté	III	Neurocytome extraventriculaire	II
Glioblastome, <i>IDH</i> sauvage	IV	Liponeurocytome du cervelet	II
Glioblastome, <i>IDH</i> muté	IV		
Gliome diffus de la ligne médiane, <i>H3K27M</i> muté	IV	Tumeurs de la région pinéale	
		Pinéocytome	I
Oligodendrogliome, <i>IDH</i> muté avec codélétion 1p19q	II	Tumeur du parenchyme pinéal de différenciation intermédiaire	II/III
Oligodendrogliome anaplasique, <i>IDH</i> muté avec codélétion 1p19q	III	Pinéoblastome	IV
Autres tumeurs astrocytaires		Tumeur papillaire de la région pinéale	II/III
Astrocytome pilocytique	I	Tumeurs embryonnaires	
Astrocytome subépendymaire à cellules géantes	I	Médulloblastome	IV
Xanthoastrocytome pléomorphique	II	Tumeur embryonnaire avec rosettes multicouches	IV
Xanthoastrocytome pléomorphique anaplasique	III	Médulloépithéliome	IV
Tumeurs épendymaires		Tumeur cérébrale embryonnaire non spécifiées	IV
Subépendymome	I	Tumeur atypique teratoïde/rhabdoïde	IV
Ependymome myxopapillaire	I	Tumeur cérébrale embryonnaire avec caractéristiques rhabdoïdes	IV
Ependymome	II	Tumeurs des nerfs périphériques	
Ependymome, avec fusion <i>RELA</i>	II/III	Schwannome	I
Ependymome anaplasique	III	Neurofibrome	I
Autres gliomes		Périneuriome	I
Gliome angiocentrique	I	Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques (MPNST)	II/III/IV
Gliome chordoïde du 3 ^{ème} ventricule	II	Méningiomes	
Tumeurs des plexus choroïdes		Méningiome	I
Papillome du plexus choroïde	I	Méningiome atypique	II
Papillome du plexus choroïde atypique	II	Méningiome anaplasique	III
Carcinome du plexus choroïde	III	Tumeurs mésoenchymateuses, non méningoépithéliales	
Tumeurs neuronales et mixte neuronales-gliales		Tumeur fibreuse solitaire	I/II/III
Tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique	I	Hémangioblastome	I
Gangliocytome	I	Tumeurs de la région sellaire	
Gangliogliome	I	Cranipharyngiome	I
Gangliogliome anaplasique	III	Tumeur à cellules granuleuses	I
Gangliogliome dysplasique du cervelet	I	Pituicytome	I
Astrocytome et gangliogliome dysembryoplasique de l'enfant	I	Oncocytome à cellules fusiformes	I
Tumeur glioneuronale papillaire	I		

Biomarqueurs moléculaires et génétiques

La caractérisation génétique et moléculaire des gliomes a permis d'affiner le diagnostic de ces tumeurs mais a également apporté une information sur le pronostic et la réponse à certains traitements. La classification OMS 2016 ¹⁰ fait reposer le diagnostic de certaines entités quasi-exclusivement sur des marqueurs génétiques ^{10,3}.

Les gènes *IDH 1* (Isocitrate dehydrogenase gene 1) (2q34) et *IDH2* (Isocitrate dehydrogenase gene 2) (15q26) sont identiques à 70% chez l'homme. Ils codent pour une enzyme capable de catalyser la décarboxylation de l'isocitrate en α -cétoglutarate et de réduire le NAD⁺ (Nicotinamide Adenine Dinucleotide) en NADH. Les mutations les plus fréquentes touchent les codons 132 du gène *IDH1* et 172 du gène *IDH2*. La mutation R132H d'*IDH1* est retrouvée dans 90% des cas et peut être détectée par immunohistochimie ¹¹. Le recours au séquençage des gènes est nécessaire pour la recherche des autres mutations plus rares. Leur mutation est un évènement précoce dans le développement de certains gliomes. Il s'agit d'un marqueur distinctif des gliomes de bas grade. Lorsqu'un glioblastome est porteur d'une mutation d'un gène *IDH*, alors on peut affirmer qu'il s'agit d'un glioblastome secondaire, développé à partir d'un gliome qui était primitivement de bas grade. La particularité de ces glioblastomes, qui représentent environ 10% de l'ensemble des glioblastomes, est d'être de meilleur pronostic ⁵. En effet un glioblastome muté *IDH*, qui est donc un gliome de grade IV est de meilleur pronostic qu'un astrocytome de grade III *IDH* sauvage ¹².

La codélétion 1p/19q est due à une translocation non équilibrée entre le bras court du chromosome 1 et le bras long du chromosome 19, qui conduit à la perte dans les cellules tumorales d'une partie des chromosomes 1 et 19 ³. La co-délétion 1p/19q, a fortiori lorsqu'elle est associée à une mutation des gènes *IDH1* ou *IDH2*, permet le diagnostic d'oligodendrogliome qui a un pronostic favorable. La co-délétion 1p/19q permet également de prédire une meilleure sensibilité à la radiothérapie et à la chimiothérapie par PCV (lomustine, vincristine, procarbazine) ¹³. La présence d'une mutation des gènes *IDH 1* ou *IDH2* et l'absence de co-délétion 1p/19q sont associées aux diagnostics d'astrocytome diffus ou anaplasique qui ont un pronostic intermédiaire.

L'absence de mutation des gènes *IDH1* ou *IDH2*, associée à des anomalies moléculaires fréquentes mais non systématiques telles que le gain du chromosome 7 et l'amplification du gène *EGFR* (epidermal growth factor receptor, 7p11.2) ou la perte du chromosome 10, permettent d'affirmer le diagnostic de glioblastome lorsque les caractéristiques histologiques d'un gliome de haut grade sont présentes.

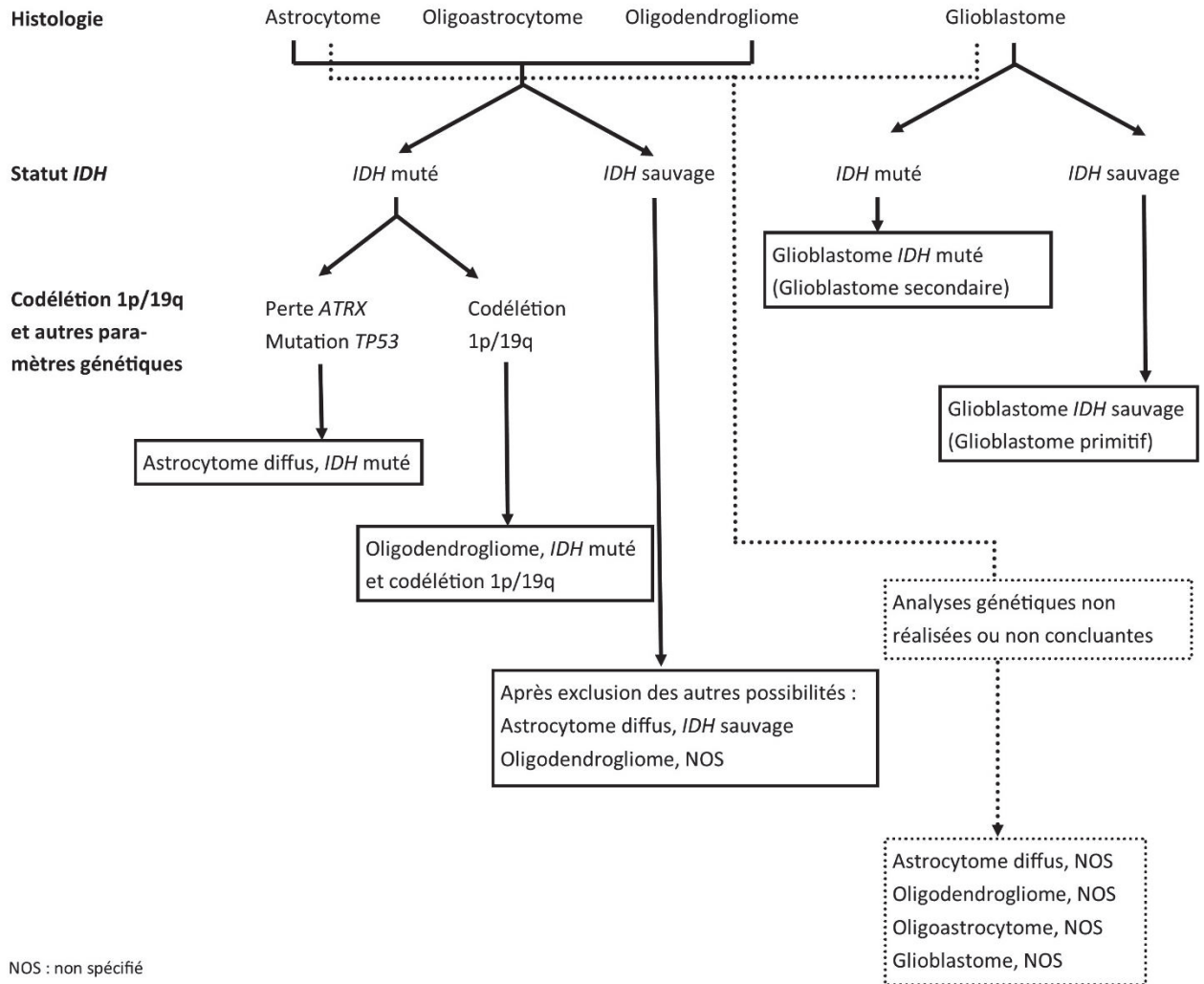
Enfin, bien que n'apparaissant pas dans la classification OMS 2016, la recherche de la méthylation du promoteur du gène *MGMT* (O6-methylguanine ADN methyltransferase) (10q26) doit

être citée dans ce paragraphe concernant les biomarqueurs pronostics et prédictifs des gliomes de haut grade ^{14, 15}. Le gène *MGMT* code pour une protéine impliquée dans la réparation de l'ADN. La protéine catalyse le transfert d'un groupement méthyl du O(6)-alkylguanine ou d'autres fractions méthylées de l'ADN à sa propre protéine, ce qui permet de réparer les lésions toxiques causées par les chimiothérapies, en particulier de la famille des alkylants. La méthylation du promoteur du gène *MGMT* est responsable d'une perte d'expression de la protéine et ainsi d'un défaut de réparation de l'ADN. Ces tumeurs présentent une sensibilité augmentée aux chimiothérapies de la famille des alkylants, dont fait partie le temozolomide. La difficulté pour l'utilisation de ce marqueur réside dans l'utilisation en routine de techniques suffisamment sensibles et spécifiques pour le détecter.

D'autres anomalies génétiques ^{3, 10}, comme l'amplification du gène *EGFR* (epidermal growth factor receptor) (7p11.2), la présence d'une mutation dans le gène *TP53* (17p13.1) ou encore la perte du système de réparation de l'ADN *ATRX* (α -thalassemia retardation syndrome X-linked) (Xp21.1) ont également été introduites dans cette nouvelle classification. Elles peuvent être utilisées pour aider au diagnostic.

Des algorithmes d'aides à la décision ont donc été élaborés afin d'ajouter aux données phénotypiques et morphologiques les données génétiques et de biologie moléculaire (Figure 2).

Figure 2 : Algorithme de classification des gliomes diffus selon les caractéristiques histologiques et génétiques (modifié d'après Louis *et al.*, 2016⁵)



Traitements des gliomes de haut-grade

Le traitement standard des gliomes de haut-grade est basé sur une combinaison de modalités thérapeutiques : exérèse chirurgicale, si celle-ci est possible, suivie d'une radiothérapie adjuvante, seule, ou en association à une chimiothérapie³. L'algorithme de traitement des gliomes de haut grade, proposé dans les recommandations européennes est présenté en Figure 3³.

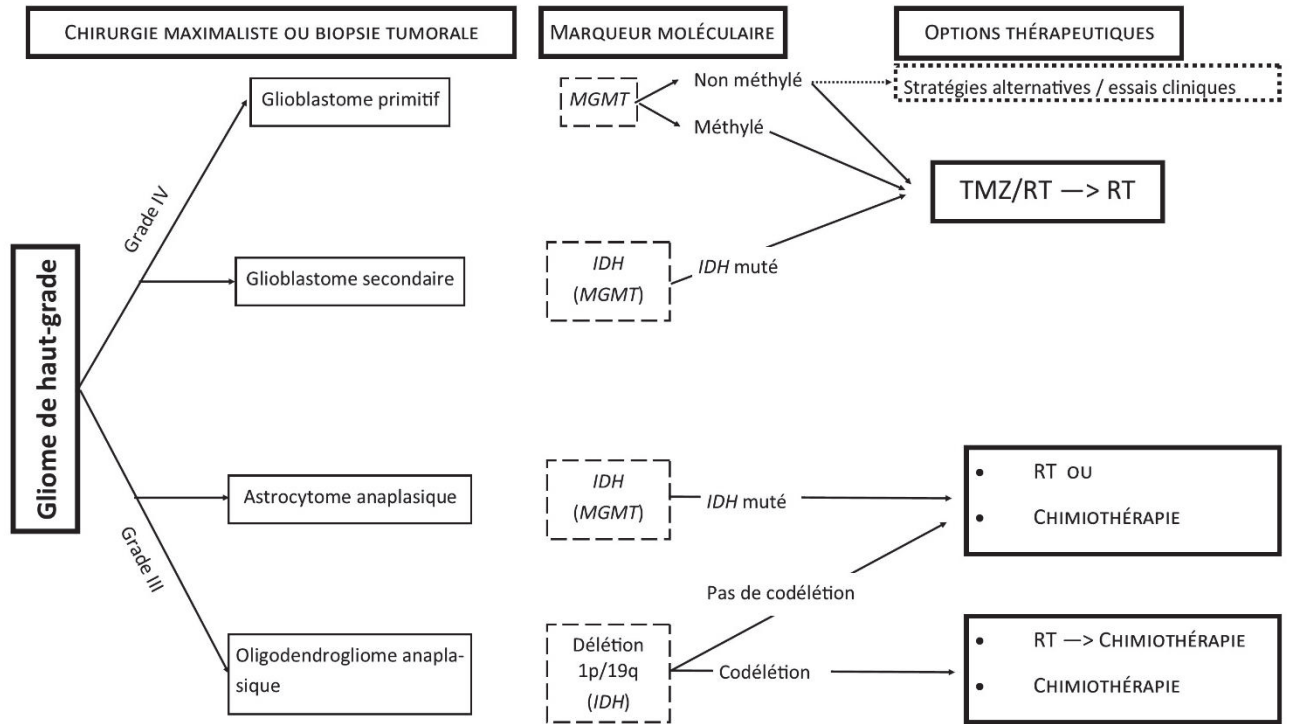
La première étape du traitement des gliomes de grade III ou IV repose sur la chirurgie d'exérèse, qui doit être la plus complète possible, sans pour autant compromettre les fonctions neurologiques des patients. Il a été démontré que la réalisation d'une chirurgie complète est associée à un impact positif sur la survie globale des patients¹⁶.

En ce qui concerne les gliomes de grade III, le traitement adjuvant standard est encore mal défini. L'apport de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie, qu'elles soient concomitantes ou séquentielles, après l'exérèse chirurgicale n'est pas encore très clair¹³. Les protocoles de chimiothérapies pouvant être utilisés dans ces situations sont soit le temozolomide, soit une poly-chimiothérapie de type PCV (procarbazine, lomustine, vincristine). Ces chimiothérapies peuvent précéder ou suivre la radiothérapie, notamment pour les gliomes de grade III présentant une codélétion 1p/19q, de bon pronostic et qui ont une meilleure radio- et chimio-sensibilité¹⁷.

Pour les patients qui ont un glioblastome et un état général conservé, le traitement standard est une exérèse chirurgicale, la plus complète possible, suivie d'une radiothérapie adjuvante de 60 Grays en 30 fractions (6 semaines), potentialisée par une prise quotidienne de 75 mg/m² de temozolomide (J1 à J42), suivie de 6 cycles de temozolomide de 150 à 200 mg/m² (J1 à J5, tous les 28 jours)¹⁸. Ce protocole est plus connu sous le nom de « protocole Stupp » du nom du premier auteur de la publication princeps^{17, 19}. Pour les patients âgés ou en mauvais état général, des traitements moins intensifs peuvent être proposés, telles qu'une radio-chimiothérapie « raccourcie »²⁰, une radiothérapie seule²¹ parfois hypofractionnée²², ou une chimiothérapie exclusive par temozolomide²³. Les soins de support exclusifs peuvent également être discutés selon les degrés d'altération de l'état général et du statut neurologique.

Malgré les progrès réalisés sur la connaissance des anomalies moléculaires et génétiques des tumeurs cérébrales, ainsi qu'un grand nombre d'essais cliniques, les taux de survie des patients atteints d'un gliome de haut-grade et notamment d'un glioblastome n'ont été que très peu modifiés²⁴.²⁵. Actuellement la survie médiane des patients atteints d'un glioblastome est de 15 mois^{3, 19}.

Figure 3 : Algorithme de traitement des gliomes de haut grade non pré-traités, selon les recommandations de l'ESMO 2014 (modifié d'après Stupp *et al.*, 2014³)



RT : radiothérapie

TMZ : temozolomide

Chimiothérapie : PCV ou temozolomide

Score CONSORT

Pour évaluer objectivement les effets d'un nouveau traitement, la méthode de référence est l'essai clinique randomisé ²⁶. Ce type de méthodologie est particulièrement nécessaire pour obtenir l'approbation d'un nouveau traitement par les autorités de santé. Elle est également utilisée par les professionnels de santé pour adapter les traitements et la prise en charge de leurs patients, dans l'ère actuelle de la « médecine basée sur les preuves », qui prend en compte non seulement les données de la recherche les plus actuelles, mais également l'expérience clinique et le choix du patient ²⁷. La force du niveau de preuve dépend bien évidemment de la qualité de la méthodologie des essais cliniques. Pour améliorer la qualité des essais cliniques randomisés en évitant les biais et en permettant aux lecteurs d'avoir une opinion critique, un groupe d'experts internationaux a établi en 1996 une liste de recommandations, appelée les recommandations du CONSORT (CONSORT Statement : CONSolidated Standards Of Reporting) ²⁸. Ces recommandations sont rapidement devenues un standard et ont été adoptées par la plupart des conseils éditoriaux des journaux internationaux ²⁹, supposant ainsi que la qualité avec laquelle un essai clinique est retranscrit dans la publication reflète la qualité de l'essai lui-même. Les recommandations du CONSORT contiennent une liste d'items qui doit dans l'idéal être suivie pour la publication des essais cliniques randomisés ainsi que les instructions pour la construction du diagramme de flux des participants de l'étude. Les recommandations du CONSORT ont été révisées deux fois depuis leur introduction ^{30, 31}.

Objectifs de l'étude

En dépit d'une amélioration globale des résultats de la prise en charge des patients atteints de cancer, peu de progrès ont été réalisés dans le traitement des gliomes de haut-grade ³². Nous avons donc fait l'hypothèse que cette absence de progrès pourrait, au moins en partie, être liée à la qualité des essais cliniques réalisés. Nous avons également fait l'hypothèse que la qualité avec laquelle un essai clinique est retranscrit dans la publication reflète la qualité de l'essai lui-même. Dans cette étude, nous avons évalué la façon dont le Score CONSORT est utilisé par les auteurs des essais randomisés concernant le traitement des gliomes de haut-grade de l'adulte. Nous avons également cherché à identifier des critères associés avec une meilleure qualité de la retranscription de ces essais cliniques randomisés.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Sélection des études

Nous avons cherché à identifier tous les essais randomisés, publiés, traitant exclusivement des gliomes de haut-grade, entre le 1^{er} janvier 1990 et le 1^{er} décembre 2016. Pour cela nous avons réalisé une recherche sur Pubmed et avons également recherché dans les références citées par les articles les publications correspondant à ces critères. Deux recherches indépendantes ont été faites sur Pubmed. Pour les deux recherches nous avons utilisé les mots « English », « clinical trials » et « randomized controlled trials » comme limites. Pour l'une des recherches nous avons utilisé les mots-clés « randomized », « glioblastoma » et « human » et pour la seconde, « randomized », « high-grade glioma » et « human ».

Nous avons lu les résumés de tous les articles identifiés par la recherche Pubmed et exclu les essais qui ne répondaient pas à nos critères d'inclusion, c'est à dire : essai clinique de phase II ou III concernant le traitement des gliomes de grade III et/ou IV de l'adulte, la présence d'un groupe contrôle, la répartition des patients entre les groupes devait être précisée comme « randomized », « randomly allocated » ou « allocated by randomization ». Les essais qui avaient inclus moins de 10 patients ont été exclus, de même que les articles qui rapportaient une étude ou un essai déjà publié par le passé. Nous avons choisi de ne pas retenir les essais explorant les techniques chirurgicales ou radiologiques. Les articles de revue, les méta-analyses, les études observationnelles ou les études rétrospectives ont également été exclus. Nous n'avons défini aucune restriction sur le type de journal dans lesquels étaient publiés les essais tant qu'ils étaient écrits en anglais. Après cette première sélection, les articles complets ont été lus.

Si tous les critères n'étaient pas respectés, les articles pouvaient être exclus après la lecture des résumés ou après la lecture complète. La lecture des résumés a été réalisée par Magalie TARDY et les articles ont été lus de façon indépendante par Magalie TARDY et Esmâ SAADA-BOUZID.

Acquisition des données

Nous avons créé une fiche standardisée, modifiée d'après la fiche CONSORT 2010 (Tableau 1), qui a été remplie de façon indépendante par les deux lecteurs pour chaque article sélectionné. Les items 20 (« *Limitations de l'essai, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécision, et au cas où, en tenant compte de la multiplicité des analyses* »), 21 (« *Généralisation (validité externe, applicabilité) des résultats de l'étude* ») et 22 (« *Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents* ») du CONSORT 2010, concernant la qualité de la discussion, n'ont pas été repris dans notre fiche modifiée,

en raison de leur potentielle subjectivité. Nous avons également retiré l’item 17b (« *Pour les variables binaires, une présentation de la taille de l’effet en valeurs absolues et relatives est recommandée* ») car il ne correspondait pas aux études d’oncologie que nous avons étudiées. La présence de chaque item a été recherchée dans tous les articles sélectionnés lors de la lecture. Nous avons coté 1 pour chaque item qui était clairement présent, soit dans le corps de l’article soit dans les annexes et 0 s’il ne l’était pas. Pour l’item 11a, concernant la méthode de l’aveugle, nous avons décidé de donner 1 point aux articles dans lesquels les personnes « aveugle » étaient clairement définies mais également 1 point aux articles dans lesquels l’absence d’aveugle était indiquée. Afin que les 2 lecteurs aient la même interprétation des items, l’article explicatif édité par le groupe CONSORT : *CONSORT 2010 explanation and elaboration article* ³³ a servi de support pour la définition de chacun des items et nous a aidé à la résolution des cas discordants. Chaque lecteur a rempli indépendamment cette fiche CONSORT modifiée pour chaque article inclus dans l’étude puis chaque discordance a été discutée et résolue par consensus. La liste des articles inclus dans l’étude est présentée en annexe dans la Figure Supplémentaire (Annexe).

Pendant la lecture des articles, nous avons également recueilli d’autres données pouvant être utiles pour évaluer la qualité des essais cliniques étudiés, tels que l’année de publication, le nombre de patients inclus, l’intervention (radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie...), le continent où l’étude a eu lieu, la phase de l’étude, l’histologie, le journal dans lequel l’article a été publié. Nous avons également recherché l’impact factor en 2015 de chacun de ces journaux. Nous avons relevé la source de financement des essais (académique, industriel ou les deux), l’utilisation de biomarqueurs pour la sélection des patients et le critère de jugement principal (survie globale, survie sans progression, critères multiples ou autres). Enfin, nous avons relevé la positivité ou non de l’étude, considérant qu’une étude était positive quand l’hypothèse faite sur le critère de jugement principal était atteinte.

Analyses statistiques

Le score CONSORT correspond à la somme de la cotation des items pour chaque article. Les données quantitatives ont été représentées sous forme de médiane, extrême, moyenne et écart-type. Les données qualitatives ont été représentées sous forme de fréquence, pourcentage et intervalle de confiance à 95%. Les comparaisons statistiques ont été réalisées en utilisant les tests du χ^2 et de Fischer pour les variables qualitatives et les tests de Student et de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Pour comparer les variables qualitatives et quantitatives, nous avons utilisé le test de l’ANOVA (pour les cas paramétriques) ou le test de Kruskal-Wallis (pour les cas non paramétriques). Lorsqu’une différence significative était retrouvée, le test de Tukey (cas paramétrique) ou de Nemenyi

(cas non paramétrique) a été réalisé. La relation entre le score CONSORT et le nombre de patients inclus a été évaluée par une méthode de type « courbes de splines ». Toutes les variables significatives lors de l'analyse univariée ont été introduites dans le modèle pour l'analyse multivariée. Nous avons vérifié que toutes les variables introduites dans le modèle multivarié étaient bien indépendantes les unes des autres. Nous avons conçu un modèle final en utilisant la procédure « pas à pas descendant » en ne gardant que les variables significatives du modèle initial. Les analyses multivariées ont quant à elles été effectuées à l'aide de modèles de régression linéaire. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en hypothèse bilatérale et le degré de signification a été fixé pour une valeur p inférieure ou égale à 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées par Jocelyn GAL, en utilisant les logiciels R.3.2.2, gss³⁴ et KappaGUI.

RESULTATS

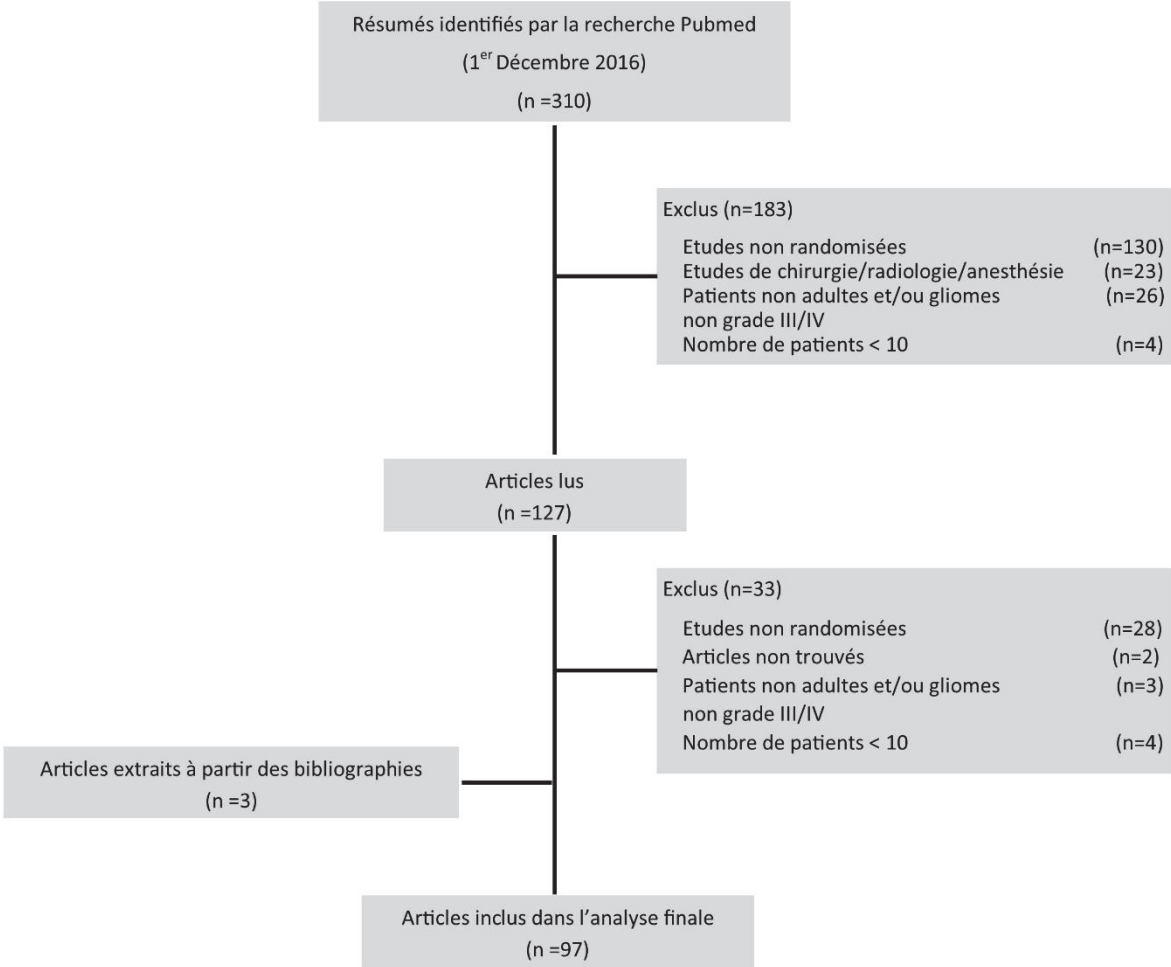
Sélection des études

Notre recherche Pubmed a permis d'identifier 310 articles (Figure 4). Après la lecture des résumés, 183 études se sont avérées non éligibles parce qu'elles ne répondaient pas à l'ensemble des critères d'inclusion. La plupart d'entre elles étaient non randomisées (n=130). Soixante-sept articles concernaient des études de phase II non-randomisées, 19 des études de phase I, 14 des études rétrospectives, 26 des méta-analyses, des revues ou des études ancillaires et 4 articles étaient des explications de protocoles. Cent-vingt-sept articles ont donc été sélectionnés pour une lecture complète. Trente-trois articles supplémentaires ont été exclus après cette étape de lecture : 28 ne concernaient pas des études randomisées, 3 incluaient d'autres histologies que des gliomes de grade III et/ou IV. Nous ne sommes pas parvenus à obtenir les manuscrits complets de 2 études, et les recherches dans les références des articles lus nous ont permis de trouver 3 articles supplémentaires répondant aux critères d'inclusion. Au total, 97 articles ont été inclus dans notre analyse.

Caractéristiques des essais randomisés inclus

Les caractéristiques des essais randomisés inclus dans l'étude sont présentées dans le Tableau 2. Le nombre d'essais randomisés publiés a régulièrement augmenté au fil des ans : entre 1990 et 1999, en moyenne 2,2 articles étaient publiés par an. Il y a eu 3,9 articles publiés par an entre 2000 et 2009 et 5,4 publiés par an entre 2010 et Novembre 2016. Le nombre médian de patients inclus par étude était de 200 [18-290]. L'intervention qui était la plus fréquemment évaluée était la chimiothérapie (58%). Depuis 2010, les deux histologies de gliomes de haut-grade (grade III et IV) étaient de moins en moins fréquemment regroupées : les grade III et IV étaient séparés dans 82% des études après 2010 *versus* seulement 49% avant 2010 (p=0,001). L'utilisation de biomarqueurs pour la sélection des patients dans les études est également significativement plus importante depuis 2010 (47% des études après 2010 *versus* 7% avant 2010, p<0,001). Nous avons noté un changement dans le choix du critère de jugement principal des études au cours du temps. En effet, la survie globale était le critère le plus fréquemment utilisé avant 2010 (39%). Mais depuis 2010 la survie sans progression ou des critères de jugements multiples, incluant souvent un critère de qualité de vie, sont majoritairement utilisés (44% des études depuis 2010 *versus* 22% avant 2010, p=0,01). Bien que la source de financement ne fût pas précisée dans la majorité des articles (36%), le financement par les industries pharmaceutiques, qu'il soit total ou partiel, a significativement augmenté au fil des ans (20% avant 2010 *versus* 61% depuis 2010, p=0,006). Trente-deux articles (33%) ont été publiés dans des journaux avec un impact factor ≥ 10 . De plus, la majorité des essais rapportés était négative (73%).

Figure 4 : Diagramme de flux de la méthode de sélection des essais randomisés publiés.



Description des critères CONSORT		Etudes dans lesquelles les 2 juges étaient bien reportés (avant consensus)	Etudes dans lesquelles les items étaient bien reportés
		No	%
Titre et résumé	1a	55	94
	1b	70	82
Introduction	2a	95	96
	2b	60	73
Méthodes	3a	72	74
	3b	15	15
	4a	92	95
	4b	50	52
	5	85	89
	6a	71	73
	6b	1	1
	7a	57	59
	7b	28	29
	8a	28	29
Résultats	8b	31	32
	9	24	25
	10	22	23
	11a	17	18
	11b	2	2
	12a	83	86
	12b	71	73
	13a	74	76
	13b	70	72
	14a	56	58
Autres informations	14b	57	59
	15	88	91
	16	80	82
	17a	60	62
	18	72	74
	19	76	78
	23	41	42
	24	13	13
	25	63	65

Tableau 1 : Qualité du report, en utilisant les items modifiés d'après la fiche CONSORT 2010, et la concordance entre les juges.

Tableau 2 : Caractéristiques des essais randomisés sélectionnés avant et après la publication de la dernière version des recommandations CONSORT : 2010.

	Avant 2010 N (%)	Après 2010 N (%)	p
Nombre d'articles randomisés publiés	59 (61)	38 (39)	
Région dans laquelle l'étude a eu lieu			0.002 ⁽²⁾
Europe	26 (44)	14 (37)	
Amérique du Nord	21 (36)	4 (10)	
Asie/Australie	3 (5)	7 (18)	
Internationale	6 (10)	12 (32)	
Autres	3 (5)	1 (3)	
Type d'intervention étudiée dans l'étude			0.5 ⁽²⁾
Chimiothérapie	33 (56)	23 (60)	
Radiothérapie	8 (14)	1 (3)	
Radio-chimiothérapie combinée	4 (7)	3 (8)	
Immunothérapie	6 (10)	5 (13)	
Autres ⁽³⁾	8 (14)	6 (16)	
Histologie			0.001 ⁽²⁾
Grade IV	25 (42)	30 (79)	
Grade III	4 (7)	1 (3)	
Grade III et IV	30 (51)	7 (18)	
Utilisation de biomarqueurs dans les critères de sélection			<0.001 ⁽¹⁾
Oui	4 (7)	18 (47)	
Non	55 (93)	20 (53)	
Critère de jugement principal			0.01 ⁽²⁾
Survie globale	23 (39)	14 (37)	
Survie sans progression	8 (14)	13 (34)	
Critère multiple	5 (8)	4 (10)	
Autre	3 (5)	4 (10)	
Non précisé	20 (34)	3 (8)	
Source de financement			<0.001 ⁽¹⁾
Non précisé	28 (47)	7 (18)	
Académique	19 (32)	8 (21)	
Industriel	4 (7)	14 (37)	
Mixé	8 (14)	9 (24)	
Phase de l'étude			0.1 ⁽¹⁾
Non précisé	28 (48)	10 (26)	
Phase II	12 (20)	12 (32)	
Phase III	19 (32)	16 (42)	
Impact Factor			0.6 ⁽¹⁾
<10	41 (70)	23 (62)	
≥10	18 (30)	14 (38)	
Positivité de l'étude			0.5 ⁽¹⁾
Oui	14 (24)	12 (32)	
Non	45 (76)	26 (68)	

⁽¹⁾ p d'après le test du χ^2 ; ⁽²⁾ p d'après le test de Fisher; ⁽³⁾ Composés variés tels que le lycopène, la mélatonine, les extraits de gui ou des agents physiques (TTF : Tumour Treating Fields)...

Calcul des scores CONSORT

Le pourcentage médian de concordance entre les 2 juges avant consensus était de 86% [71-99] pour les 33 items évalués (Tableau 1). Le score CONSORT médian calculé avec notre fiche CONSORT 2010 modifiée était de 20 [3-30] pour un score maximum théorique de 33. Les items qui étaient les mieux représentés dans les publications concernaient la structure de l'introduction (item 2a, présents dans 98% des articles) et les caractéristiques des patients (items 4a, 5 et 15 présent dans 95%, 89% et 91% des articles respectivement). Les items 12a, 13a et 16, évaluant la méthodologie statistique, étaient également correctement représentés dans les articles (respectivement 86%, 76% et 82%) de même que l'item 19 concernant la déclaration des effets secondaires observés (78%). Par contre, les items concernant la présence de changement dans le protocole après le début de l'essai (item 3b), la randomisation (Items 9 et 10), l'aveugle (items 11a et 11b) et l'accessibilité du protocole (item 24) étaient clairement présents dans moins de 25% des articles sélectionnés dans notre étude.

Facteurs associés avec un meilleur score CONSORT des essais randomisés inclus

Le score CONSORT des articles randomisés publiés a régulièrement augmenté au cours des années : pendant la période 1990-1995, le score CONSORT médian était de 13, puis 18 pour la période 1996-2004 et enfin 22 depuis 2005. L'amélioration du score CONSORT au cours du temps est représentée sur la Figure 5. Le score CONSORT était significativement plus élevé quand les gliomes de grade III et IV étaient séparés ($p=0,002$), et quand la source de financement ($p<0,001$), la phase de l'étude ($p=0,005$) ou encore le critère de jugement principal ($p<0,001$) étaient clairement définis dans l'article (Tableau 3). Le score CONSORT médian était également significativement plus haut pour les articles qui avaient utilisé des biomarqueurs dans leurs critères d'inclusion (23 *versus* 19, $p<0,001$) ou quand l'article était publié dans un journal avec un impact factor supérieur à 10 (23 *versus* 17, $p<0,001$). Il était également plus élevé pour les essais randomisés ayant inclus plus de 200 patients (21 *versus* 18, $p=0,01$). L'analyse multivariée finale a montré un lien statistique entre un score CONSORT élevé et une année de publication après 2010, un journal avec un impact factor supérieur à 10, un critère de jugement principal clairement défini et un nombre de patients inclus au-delà de 200 (Tableau 4).

Figure 5 : Distribution du score CONSORT en fonction des différentes périodes de publication des articles étudiés

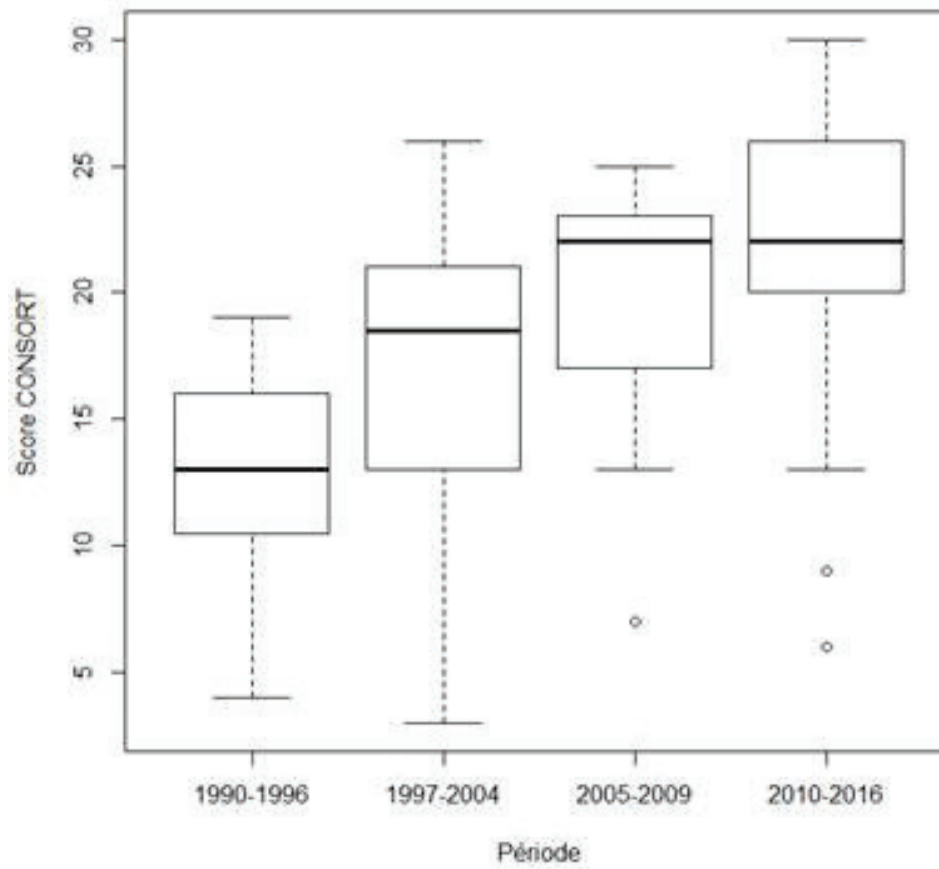


Tableau 3 : Analyse univariée des facteurs associés avec le Score CONSORT.

Analyse Univariée			
Caractéristiques	N (%)	Score CONSORT ⁽¹⁾	p
Date de publication			<0.001 ⁽³⁾
Avant 2010	59 (61)	17 (3-26)	
Depuis 2010	38 (39)	22 (6-30)	
Histologie			0.002 ⁽³⁾
Grade IV	55 (57)	21 (4-30)	
Grade III	5 (5)	22 (13-24)	
Grade III et IV	37 (38)	16 (3-26)	
Impact factor			<0.001 ⁽³⁾
<10	64 (67)	17 (3-27)	
≥10	32 (33)	23 (13-30)	
Phase de l'étude			0.005 ⁽¹⁾⁽⁵⁾
Non précisée	38 (39)	16 (3-27)	
Phase II ou Phase III	59 (61)	21 (4-30)	
Critère de jugement principal			< 0.001 ⁽⁴⁾⁽⁵⁾
Survie globale	37 (38)	21 (4.3)	
Survie sans progression	21 (22)	20 (4.9)	
Multiple	9 (9)	21 (4.7)	
Autre	7 (7)	22 (6)	
Non précisé	23 (24)	11 (5.4)	
Utilisation de biomarqueurs			<0.001 ⁽²⁾
Oui	22 (23)	23 (3-30)	
Non	75 (77)	19 (13-28)	
Source de financement			< 0.001 ⁽⁴⁾⁽⁵⁾
Académique	27 (28)	20.5 (3.9)	
Industrielle	18 (18.5)	23 (4)	
Mixte	17 (17.5)	21.5 (4.8)	
Non précisée	35 (36)	13 (5.9)	
Région dans laquelle l'étude a eu lieu			0.079 ⁽⁴⁾
Europe	40 (41)	18 (7.7)	
Amérique du Nord	25 (26)	19 (4.5)	
Asie/Australie	10 (10)	16 (6.4)	
Internationale	18 (19)	21 (3.6)	
Autres	4 (4)	13 (8.1)	
Positivité de l'étude			0.3 ⁽³⁾
Oui	26 (27)	20 (9-30)	
Non	71 (73)	19 (3-28)	
Type d'intervention étudiée dans l'étude			0.8 ⁽⁶⁾
Chimiothérapie	56 (58)	20 (4-28)	
Radiothérapie	9 (9)	19 (6-26)	
Radio-chimiothérapie combinée	7 (7)	22 (9-28)	
Immunothérapie	11 (11)	19 (3-30)	
Autres	14 (14)	18 (3-27)	

⁽¹⁾ moyenne (sd) ou médiane (min-max); ⁽²⁾ p-value d'après le test de Student; ⁽³⁾ p-value selon le test de Wilcoxon; ⁽⁴⁾ p-value selon le test Anova; ⁽⁵⁾ ces variables ont été exclues de l'analyse multivariée car le seul lien statistique était entre la catégorie Non Précisé et les autres groupes; ⁽⁶⁾ p-value selon le test de Kruskal-Wallis.

Tableau 4 : Analyse multivariée des facteurs associés avec le Score CONSORT.

Caractéristiques	Modèle initial ^a		Modèle Final ^b	
	SE	P	SE	p
Histologie				
Grade IV	-	-		
Grade III	1,02	0,504		NS
Grade III et IV	2,08	0,257		
Impact Factor				
≥10	-	-	-	-
<10	0,99	< 0,001	0,99	< 0,001
Date de publication				
Avant 2010	-	-	-	-
Depuis 2010	0,98	0,004	0,95	0,001
Phase de l'étude				
Phase II ou Phase III	-	-	-	NS
Non précisée	1.02	0.23		
Critère de jugement principal				
Survie globale	-	-	-	-
Survie sans progression	1.23	0.470	1.18	0.585
Critère multiple	1,58	0,649	1,57	0,648
Autre	1,74	0,300	1,75	0,433
Non précisé	1,21	< 0,001	1,20	< 0,001
Nombre de patients				
≥ 200 patients	-	-	-	-
< 200 patients	0.96	0.091	0.93	0.02

^a Modèle initial : incluant toutes les variables avec p < 0.05 dans l'analyse univariée

^b Modèle final : même modèle après un algorithme «pas à pas descendant»; R², 0.56; model F value, 18.61; P <.001

SE : Standard Error ; NS : Non significatif

DISCUSSION

A notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant, en fonction du score CONSORT et de façon systématique, la qualité avec laquelle les essais cliniques s'intéressant exclusivement au traitement des gliomes de haut-grade de l'adulte sont retranscrits dans la littérature médicale³⁵. Nous avons observé globalement une mauvaise qualité de la façon avec laquelle les essais cliniques réalisés dans cette pathologie sont rapportés, comme le montre le score CONSORT médian qui est de 20/33, signifiant que seulement 60% des items du score CONSORT étaient présents dans la publication. Cependant, l'introduction des recommandations du CONSORT en 1996, ainsi que ses versions révisées en 2005 et 2010 a été associée à une amélioration continue de la qualité avec laquelle les essais cliniques randomisés sur le traitement des gliomes de haut-grade sont rapportés dans la littérature.

Nos résultats sont cohérents avec ceux publiés précédemment, aussi bien dans le domaine de l'oncologie^{35, 36, 37, 38} que dans d'autres domaines de la médecine³⁹. Péron *et al.*⁴⁰ a étudié de façon systématique la façon dont les effets secondaires étaient retranscrits dans les publications des essais cliniques randomisés évaluant des traitements anticancéreux. Dans cette étude les auteurs ont retrouvé un score CONSORT de 10 sur une échelle de 16, soit 62% des items étudiés présents. Des scores CONSORT équivalents ont été trouvés dans différentes études en cancérologie : 9,5/15 (63%) dans une étude évaluant la façon dont les essais cliniques randomisés concernant le traitement des sarcomes étaient rapportés³⁶, et un score CONSORT de 5/11 (45%) dans une étude évaluant la façon dont les résultats étaient rapportés dans les essais cliniques en oncologie³⁸. Nous voyons donc que malgré des méthodologies différentes, des sujets d'étude différents et des versions de recommandations CONSORT différentes, nos résultats sont concordants avec ceux précédemment publiés.

L'analyse multivariée que nous avons réalisée nous a conduit à identifier 4 facteurs statistiquement et indépendamment associés avec une meilleure qualité de la façon dont ces essais cliniques étaient rapportés dans les publications :

- la date de publication
- l'impact factor du journal dans lequel l'article était publié
- une définition claire du critère de jugement principal
- le nombre de patients inclus dans l'étude

Nous avons observé une grande variabilité de la qualité avec laquelle les différents items du CONSORT étaient retranscrits dans les publications. Les items concernant la structure de l'introduction, la description de la population de l'étude ainsi que la description précise des interventions évaluées dans les essais, de même que les méthodes statistiques et la description des effets secondaires étaient particulièrement bien retranscrits, dans respectivement 98%, 93%, 89%, 81% et 78% des essais cliniques randomisés. Cette même qualité de retranscription des données a été décrite dans d'autres études publiées précédemment ⁴¹. Ces publications sont principalement destinées aux cliniciens, pour qui ces informations, concernant notamment la population de l'étude, sont particulièrement importantes, pouvant ainsi expliquer le soin particulier avec lequel ces données sont rapportées par les auteurs dans les publications. Nous avons observé une nette amélioration dans la définition des critères d'inclusion des patients dans les essais cliniques, comme par exemple une stratification plus systématique en fonction du grade du gliome ou des données de biologie moléculaire ou de génétique depuis 2010, traduisant un réel effort pour définir des groupes de patients plus homogènes. Nous avons également remarqué une augmentation significative de la part des essais cliniques financés par les compagnies pharmaceutiques au fil du temps, ce qui peut s'expliquer par le nombre croissant d'essais cliniques évaluant l'efficacité de médicaments. Malgré ces améliorations, certains items méthodologiques cruciaux, tels que la méthode de randomisation ou encore celle de l'aveugle, sont trop souvent mal rapportés dans les publications (respectivement 24 et 10% des essais cliniques randomisés inclus dans notre étude). Ces items restent imparfaitement retranscrits dans les publications les plus récentes.

Nos résultats doivent cependant être interprétés à la lumière des limites de notre étude. Ainsi, notre étude n'introduit pas de pondération des items du CONSORT dont l'impact sur la qualité de la méthodologie est variable. En effet, certains items, comme le calcul du nombre de sujets nécessaires ou la méthode de randomisation, jouent un rôle probablement plus important pour la qualité globale de la méthodologie de l'essai que les items concernant la structure du résumé. Or, ce sont le plus souvent les items qui ont un rôle méthodologique plus important qui sont le plus souvent peu ou pas décrits dans le manuscrit final de ces essais. De plus, en incluant uniquement des essais cliniques randomisés publiés en anglais, nous avons probablement exclu d'emblée des essais randomisés au score CONSORT bas. Nous devons également prendre en considération le nombre important d'analyses statistiques réalisées sur le même échantillon, ce qui pourrait être la source de résultats faussement positifs. Nous avons également fait l'hypothèse que la qualité avec laquelle les items du CONSORT étaient retranscrits dans les publications reflétait fidèlement la qualité méthodologique globale des essais cliniques randomisés correspondants. Cette notion fait l'objet de débats, avec des arguments pour ^{42, 43}, et contre ⁴⁴ dans la littérature.

Par ailleurs, la mauvaise qualité de l'élaboration des protocoles des essais cliniques ainsi que la façon dont ceux-ci sont retranscrits dans les publications, n'est qu'un des nombreux défis identifiés pour améliorer le traitement et la prise en charge des patients atteints de gliomes de haut-grade. En effet, les gliomes de haut-grade constituent un groupe de tumeurs rares et hétérogènes⁴⁵. De plus, la majorité des patients ont une dégradation rapide de leur état clinique associé à une survie globale très réduite, rendant notamment leur inclusion dans des essais cliniques difficile. S'ajoute à cela le fait que les gliomes sont localisés dans le sanctuaire anatomique que représente le système nerveux central, ce qui rend plus difficile non seulement l'accès des traitements systémiques *in situ* mais également la répétition des biopsies, qui permet pour d'autres tumeurs l'évaluation du suivi moléculaire tumoral. Ainsi, il est licite de penser que les essais cliniques randomisés, tels que nous les connaissons, ne sont peut-être pas les plus adaptés pour cette pathologie particulière, si nous considérons tous ces aspects^{46, 47, 48}. Des propositions ont été faites et récemment publiés afin d'aider à améliorer la qualité et l'efficacité des essais cliniques randomisés pour les maladies rares^{46, 48}. Il est ainsi recommandé de mettre en place des études internationales pour accélérer les inclusions. Il est également recommandé que ces essais soient financés par des budgets académiques publics. D'autre part, ils proposent d'autres modèles de conception des essais cliniques qui pourraient remplacer les traditionnels essais cliniques randomisés, avec par exemple un seul bras d'étude et une comparaison à une cohorte historique ou encore plusieurs étapes de randomisation dans un même essai et sur une même cohorte pour répondre à différentes questions, afin de minimiser le nombre de sujets nécessaires à inclure. Suivre ces recommandations impliquerait des modifications profondes dans la façon dont nous concevons les essais cliniques. En effet, les essais académiques, tels que ceux menés par les groupes coopérateurs européens (EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ou américains (RTOG : Radiation Therapy Oncology Group) prennent généralement un très long moment à être élaborés, acceptés par les différents pays participants, financés et publiés, ce qui implique que la publication des résultats de l'étude arrive bien souvent des années après que la question ait été posée. Ainsi, l'amélioration des résultats de la recherche clinique qui concerne les gliomes de haut-grade dépendra d'une simplification et d'une accélération des procédures réglementaires.

CONCLUSION

Nous avons pu observer dans notre étude que la qualité avec laquelle les essais cliniques randomisés concernant le traitement des gliomes de haut-grade sont rapportés dans les publications est imparfaite avec notamment une très mauvaise retranscription des méthodes de randomisation, de l'aveugle, ainsi que de l'endroit où le protocole complet peut être consulté. Cependant, nous avons noté une amélioration constante au cours du temps du score CONSORT et surtout nous avons identifié des facteurs qui sont associés avec un meilleur score CONSORT : l'impact factor des journaux dans lequel l'essai clinique a été publié, la définition correcte du critère de jugement principal, le nombre de patients inclus dans l'essai et l'année de publication.

L'utilisation et le respect le plus large possible des recommandations du CONSORT ainsi que l'adhésion aux critères que nous avons identifiés doivent être encouragés pour espérer mener à des progrès substantiels des traitements et de la prise en charge des patients atteints de gliomes de haut-grade.

REFERENCES

1. Cancer of the Brain and Other Nervous System - SEER Stat Fact Sheets. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/brain.html>. (Accessed: 9th May 2016)
2. EUCAN | Cancer Search. Available at: <http://eco.iarc.fr/eucan/CancerSearch.aspx>. (Accessed: 12th May 2016)
3. Stupp, R. *et al.* High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **25 Suppl 3**, iii93–101 (2014).
4. Cancer Statistics Review, 1975-2013 - SEER Statistics. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/. (Accessed: 19th March 2017)
5. Hartmann, C. *et al.* Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **19**, 5146–5157 (2013).
6. Melean, G., Sestini, R., Ammannati, F. & Papi, L. Genetic insights into familial tumors of the nervous system. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* **129C**, 74–84 (2004).
7. De Bonis, P. *et al.* The influence of surgery on recurrence pattern of glioblastoma. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **115**, 37–43 (2013).
8. Zhou, X. *et al.* Recurrence patterns in patients with high-grade glioma following temozolomide-based chemoradiotherapy. *Mol. Clin. Oncol.* **5**, 289–294 (2016).
9. van den Bent, M. J. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **120**, 297–304 (2010).
10. Louis, D. N. *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **131**, 803–820 (2016).
11. Nikiforova, M. N. & Hamilton, R. L. Molecular diagnostics of gliomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **135**, 558–568 (2011).
12. Hartmann, C. *et al.* Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **120**, 707–718 (2010).
13. Lecavalier-Barsoum, M., Quon, H. & Abdulkarim, B. Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007104 (2014). doi:10.1002/14651858.CD007104.pub2
14. Wick, W. *et al.* Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* **81**, 1515–1522 (2013).
15. Wick, W. *et al.* Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **13**, 707–715 (2012).
16. Lacroix, M. *et al.* A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J. Neurosurg.* **95**, 190–198 (2001).
17. Weller, M. *et al.* EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* **15**, e395–403 (2014).
18. Feuvret, L. *et al.* [Guidelines for the radiotherapy of gliomas]. *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* **20 Suppl**, S69–79 (2016).
19. Stupp, R. *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **352**, 987–996 (2005).

20. Perry, J. R. *et al.* Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1027–1037 (2017).
21. Keime-Guibert, F. *et al.* Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N. Engl. J. Med.* **356**, 1527–1535 (2007).
22. Roa, W. *et al.* Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **22**, 1583–1588 (2004).
23. Malmström, A. *et al.* Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **13**, 916–926 (2012).
24. Cancer Genome Atlas Research Network *et al.* Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2481–2498 (2015).
25. Brennan, C. W. *et al.* The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* **155**, 462–477 (2013).
26. Concato, J., Shah, N. & Horwitz, R. I. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1887–1892 (2000).
27. Masic, I., Miokovic, M. & Muhamedagic, B. Evidence Based Medicine – New Approaches and Challenges. *Acta Inform. Medica* **16**, 219–225 (2008).
28. Begg, C. *et al.* Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* **276**, 637–639 (1996).
29. Consort - Endorsers. Available at: <http://www.consort-statement.org/about-consort/endorsers>. (Accessed: 28th July 2016)
30. Moher, D., Schulz, K. F. & Altman, D. G. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* **357**, 1191–1194 (2001).
31. Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D. & CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* **340**, c332 (2010).
32. Miller, K. D. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA. Cancer J. Clin.* **66**, 271–289 (2016).
33. Moher, D. *et al.* CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int. J. Surg. Lond. Engl.* **10**, 28–55 (2012).
34. Gu, C. Smoothing Spline ANOVA Models: R Package *gss*. *J. Stat. Softw.* **58**, (2014).
35. Lai, R., Chu, R., Fraumeni, M. & Thabane, L. Quality of randomized controlled trials reporting in the primary treatment of brain tumors. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 1136–1144 (2006).
36. Toulmonde, M. *et al.* Quality of randomized controlled trials reporting in the treatment of sarcomas. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **29**, 1204–1209 (2011).
37. Kober, T., Trelle, S. & Engert, A. Reporting of randomized controlled trials in Hodgkin lymphoma in biomedical journals. *J. Natl. Cancer Inst.* **98**, 620–625 (2006).
38. Bylicki, O. *et al.* Poor patient-reported outcomes reporting according to CONSORT guidelines in randomized clinical trials evaluating systemic cancer therapy. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **26**, 231–237 (2015).
39. Moher, D., Jones, A., Lepage, L. & CONSORT Group (Consolidated Standards for Reporting of Trials). Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA* **285**, 1992–1995 (2001).

40. Péron, J., Maillet, D., Gan, H. K., Chen, E. X. & You, B. Adherence to CONSORT adverse event reporting guidelines in randomized clinical trials evaluating systemic cancer therapy: a systematic review. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 3957–3963 (2013).
41. Péron, J. *et al.* Quality of reporting of modern randomized controlled trials in medical oncology: a systematic review. *J. Natl. Cancer Inst.* **104**, 982–989 (2012).
42. Hróbjartsson, A. *et al.* Reporting on blinding in trial protocols and corresponding publications was often inadequate but rarely contradictory. *J. Clin. Epidemiol.* **62**, 967–973 (2009).
43. Pildal, J. *et al.* Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study. *BMJ* **330**, 1049 (2005).
44. Mhaskar, R., Djulbegovic, B., Magazin, A., Soares, H. P. & Kumar, A. Published methodological quality of randomized controlled trials does not reflect the actual quality assessed in protocols. *J. Clin. Epidemiol.* **65**, 602–609 (2012).
45. Gatta, G. *et al.* Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **47**, 2493–2511 (2011).
46. Billingham, L., Malottki, K. & Steven, N. Research methods to change clinical practice for patients with rare cancers. *Lancet Oncol.* **17**, e70–80 (2016).
47. Bhatt, D. L. & Mehta, C. Adaptive Designs for Clinical Trials. *N. Engl. J. Med.* **375**, 65–74 (2016).
48. Blay, J.-Y., Coindre, J.-M., Ducimetière, F. & Ray-Coquard, I. The value of research collaborations and consortia in rare cancers. *Lancet Oncol.* **17**, e62–69 (2016).

ANNEXES

Figure supplémentaire : liste des 97 articles inclus dans l'analyse finale

Premier Auteur	Journal	PMID	Date de publication
Bleehen N.M.	Br J Cancer	1654987	1991
Boiardi A.	Journal of Neuro-Oncology	1313860	1992
Mortimer J.E.	Cancer	1310889	1992
Shapiro W.R.	Journal of Neurosurgery	1564540	1992
Levin V.A.	Journal of the national cancer institute	1380989	1992
Glinski B.	Journal of Neuro-Oncology	8289094	1993
Schold C.	Journal of Clinical Oncology	8418246	1993
Halperin E.C.	American Journal of Clinical Oncology	8392285	1993
Dinapoli R.P.	Journal of Clinical Oncology	8315428	1993
Rampling R.	Br J Cancer	8123485	1994
Färkkilä M.	Br J Cancer	8018525	1994
Hildebrand J.	Neurology	8058153	1994
Halperin E.C.	Int J Radiation Oncology Biol Phys	8598355	1996
Lenartz D.	Anticancer research	9042260	1996
Lissoni P.	Oncology	8570130	1996
Pickles T.	Int J Radiation Oncology Biol Phys	9112443	1997
Valtonen S.	Neurosurgery	9218294	1997
Elliott T.E.	Journal of Neuro-Oncology	9195495	1997
Sneed P.K.	Int J Radiation Oncology Biol Phys	9457811	1998
Baumgartner G.	Cancer Letters	9839623	1998
Yung W.K.	Br J Cancer	10944597	2000
Levin V.A.	Clinical Cancer Research	11051233	2000
Rainov N.G.	Human Gene Therapy	11096443	2000
Kochi M.	Journal of Neuro-Oncology	11131988	2000
Lenartz D.	Anticancer Research	10928154	2000
Prados M.D.	Int J Radiation Oncology Biol Phys	11163499	2001
Buckner J.C.	Cancer	11466698	2001
Medical Research Council	Journal of Clinical Oncology	11208845	2001
Silvani A.	Neurol Sci	12522677	2002
Dalbasti T.	Journal of Neuro-Oncology	11995818	2002
Prados M.D.	Neuro-Oncology	12672281	2003
Phillips C.	Radiotherapy and Oncology	12885448	2003
Weller M.	Journal of Clinical Oncology	12947063	2003
Westphal M.	Neuro-Oncology	12672279	2003
Sharma R.R.	Neurology India	14742935	2003
Grossman S.A.	Journal of Clinical Oncology	12697871	2003
Briceno E.	Neurosurgery Focus	15727424	2003
Souhami L.	Int J Radiation Oncology Biol Phys	15465203	2004
Prados M.D.	Int J Radiation Oncology Biol Phys	15001257	2004
Roa W.	Journal of Clinical Oncology	15051755	2004
Immonen A.	Molecular Therapy	15509514	2004
Athanassiou H.	Journal of Clinical Oncology	15800329	2005
Stupp R.	NEJM	15758009	2005
Menei P.	Neurosurgery	15670372	2005
Levin V.A.	Journal of Neuro-Oncology	16636750	2006
Sotelo J.	Annals of Internal Medicine	16520474	2006
Imbesi F.	Anticancer research	16739319	2006
Buckner J.C.	Journal of Clinical Oncology	16921039	2006
Henriksson R.	Journal of Neuro-Oncology	16598426	2006
Van den Ben M.J.	Journal of Clinical Oncology	16782911	2006
Cairncross G.	Journal of Clinical Oncology	16782910	2006
Keime-Guibert F.	NEJM	17429084	2007

Hildebrand J.	European Journal of Cancer	18248979	2008
Kocher M.	Strahlentherapie und Onkologie	19016015	2008
Van den Bent M.J.	Journal of Clinical Oncology	19901104	2009
Van den Bent M.J.	Journal of Clinical Oncology	19204207	2009
Grabenbauer G.	Int J Radiation Oncology Biol Phys	19695435	2009
Friedman H.	Journal of Clinical Oncology	19720927	2009
Clarke J.	Journal of Clinical Oncology	19506159	2009
Puri T.	Neurology India	20228458	2010
Kunwar S.	Neuro-Oncology	20511192	2010
Wick W.	Journal of Clinical Oncology	20124186	2010
Dresemann G.	Journal of Neuro-oncology	19688297	2010
Yaneva M.P.	Clinical investigations	20380284	2010
Brada M.	Journal of Clinical Oncology	20855843	2010
Bogdahn U.	Neuro-Oncology	20980335	2011
Kim I.H.	Journal of Neuro-Oncology	21052775	2011
Cho D.Y.	World Neurosurgery	22120301	2011
Wick W.	Lancet Oncology	22578793	2012
Stupp R.	European Journal of Cancer	22608262	2012
Malmström A.	Lancet Oncology	22877848	2012
Westphal M.	The Lancet	23850491	2013
Solomon M.T.	BMC Cancer	23782513	2013
Szczepanek D.	Neurologia i neurochirurgia Polska	23649997	2013
Batchelor T.	Journal of Clinical Oncology	23940216	2013
Gilbert M.R.	Journal of Clinical Oncology	24101040	2013
Shibui S.	Cancer Chemother Pharmacol	23228988	2013
Stragliotto G.	International Journal of Cancer	23404447	2013
Hofland K.F.	Acta Oncologica	24456504	2014
Wang X.	Annals of Surgical Oncology	24248532	2014
Gilbert M.R.	NEJM	24552317	2014
Chinot O.L.	NEJM	24552318	2014
Chauffert B.	Annals of Oncology	24723487	2014
Taal W.	Lancet Oncology	25035291	2014
Stupp R.	Lancet Oncology	25163906	2014
Wick W.	Clinical Cancer Research	25338498	2014
Penas-Prado M.	Neuro-Oncology	25239666	2014
Blumenthal D.T.	Int J Clin Oncology	25407559	2015
Westphal M.	European Journal of Cancer	25616647	2015
Stupp R.	JAMA	26670971	2015
Roa W.	Journal of Clinical Oncology	26392096	2015
Weller M.	Clinical Cancer Research	26655102	2015
Lee E. Q.	Clinical Cancer Research	25910950	2015
Nayak L.	Journal of Neurooncology	25920709	2015
Field K. M.	Neuro-Oncology	26130744	2015
Ji N.	Oncotarget	26716896	2016
Herrlinger U.	Journal of Clinical Oncology	26976423	2016

PMID (PubMed ID) : Numéro propre assigné à chaque article indexé dans Pubmed

Quality of Randomized Controlled Trials Reporting in the Treatment of Adult Patients with High-Grade Gliomas

MAGALIE P. TARDY,^a JOCELYN GAL,^b EMMANUEL CHAMOREY,^b FABIEN ALMAIRAC,^d FANNY VANDENBOS,^e PIERRE-YVES BONDIAU,^c

ESMA SAADA-BOUZID^a

Departments of ^aMedical Oncology, ^bBiostatistics, and ^cRadiotherapy, Cancer Research Center, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France;

^dDepartment of Neurosurgery, Pasteur II University Hospital, Nice, France; ^eCentral Laboratory of Pathology, Pasteur I University Hospital, Nice, France

Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.

Key Words. Glioma • Glioblastoma • Randomized controlled trial • CONSORT statement • Quality report

ABSTRACT

Background. The randomized controlled trial (RCT) is the gold standard to objectively assess the effect of treatments. To help improve the quality of RCTs, experts established a list of recommendations, the CONSolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement. In this study, we evaluated the implementation of the CONSORT Statement in the field of high-grade gliomas in adult patients and looked for criteria associated with higher quality of RCTs.

Materials and Methods. We searched all high-grade gliomas RCTs published in PubMed between January 1990 and December 2016. The quality of these RCTs was assessed by completing a modified CONSORT Score (CS).

Results. Ninety-six published RCTs were identified. The median CS was 19.5 on a scale of 0–33. Items were not equally

reported. Items regarding the method of randomization or the blinding were reported in less than 25% of RCTs. However, the CS has constantly improved over the years. Before the implementation of the CONSORT Statement in 1996, the median CS was 13, whereas it was 17 for the period 1996–2004 and 22 after 2005. A higher CS was observed when RCTs were published in a journal with an impact factor above 10 ($p < .001$) or after 2010 ($p = .001$), when the primary outcome was clearly defined ($p < .001$) and for RCTs that enrolled more than 200 patients ($p = .004$).

Conclusion. Although there has been a steady improvement in the CS over the years in the field of high-grade gliomas, a major effort must be made in the reporting methods for randomization and blinding. *The Oncologist* 2017; 22:1–9

Implications for Practice: This study showed that the quality of reporting of randomized control trials (RCTs) concerning the treatment of high-grade gliomas is poor. Factors associated with a better quality of reports were identified and should be incorporated into the design of future RCTs. When clinicians read the results of RCTs, they should be aware of the possible inadequate reporting from these trials and take it into account for the management of their patients. This study identifies how RCTs can be improved in their reporting but also in their design, in order to advance care for patients with high-grade gliomas in the future.

INTRODUCTION

Primary brain tumors account for less than 2% of all new cancer cases [1, 2]. Among the high-grade gliomas, the World Health Organization classification distinguishes grade III and grade IV, the latter being more commonly called glioblastoma [3]. Glioblastoma is the most frequent primary brain tumor in adults. Despite multimodal therapy, the median overall survival (OS) of adult patients with high-grade gliomas hardly exceeds 12 months [4, 5].

The current standard of care for high-grade gliomas is based on a combination of surgical resection, whenever it is feasible, followed by adjuvant radiotherapy alone or associated with chemotherapy. For grade III gliomas, the benefit of adjuvant

chemotherapy and/or radiotherapy, given as single modalities or sequentially, is still unclear [6]. Chemotherapy with temozolomide or procarbazine, lomustine, and vincristine, either before or after radiotherapy, may be used, especially in case of 1p/19q codeletion [7]. For fit patients with glioblastoma, adjuvant radiotherapy should be given with daily temozolomide followed by six cycles of adjuvant temozolomide [7, 8]. In the last decade, major advances have been made in the understanding of molecular abnormalities underlying the biology of high-grade gliomas [9, 10]. Unfortunately, this progress has not led to improved patient outcomes, although many clinical trials have been conducted.

Correspondence: Esma Saada-Bouziid, M.D., Ph.D., Centre Antoine Lacassagne, 33 avenue de Valombrose, 06180 Nice, France. Telephone: 33-(0)492-031-514; e-mail: esma.saada-bouziid@nice.unicancer.fr Received May 3, 2017; accepted for publication September 26, 2017. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0196>

Table 1. Characteristics of the selected studies before and since the publication of the last revised CONSolidated Standards of Reporting Trials recommendations in 2010

Characteristics	Before 2010 n (%)	Since 2010 n (%)	p value
Number of published RCTs	58 (60.5)	38 (39.5)	
Region in which the trial took place			.002 ^a
Europe	25 (43)	14 (37)	
North America	21 (36.5)	4 (10)	
Asia/Australia	3 (5)	7 (18)	
Worldwide	6 (10.5)	12 (32)	
Other	3 (5)	1 (3)	
Intervention of RCTs			.5 ^a
Chemotherapy	32 (55)	23 (60)	
Radiotherapy	8 (14)	1 (3)	
Combined radiotherapy and chemotherapy	4 (7)	3 (8)	
Immunotherapy	6 (10)	5 (13)	
Others ^b	8 (14)	6 (16)	
Histology			<.001 ^a
Grade IV	24 (41.5)	30 (79)	
Grade III	4 (7)	1 (3)	
Grades III and IV	30 (51.5)	7 (18)	
Use of biomarkers in selection criteria			<.001 ^c
Yes	4 (7)	18 (47)	
No	54 (93)	20 (53)	
Primary outcome			.007 ^a
Overall survival	23 (40)	14 (37)	
Progression-free survival	7 (12)	13 (34)	
Multiple	5 (8.5)	4 (10)	
Other	3 (5)	4 (10)	
Unknown	20 (34.5)	3 (8)	
Source of funding			<.001 ^c
Unknown	28 (48)	7 (18)	
Academic	19 (33)	8 (21)	
Industry	4 (7)	14 (37)	
Mixed	7 (12)	9 (24)	
Phase of the trial			.088 ^c
Unknown	28 (48)	10 (26)	
Phase II	11 (19)	12 (32)	
Phase III	19 (33)	16 (42)	
Impact factor			.6 ^c
<10	41 (71)	24 (63)	
≥10	17 (29)	14 (37)	
Positivity of RCTs			.5 ^c
Yes	14 (24)	12 (32)	
No	44 (76)	26 (68)	

^aFisher's test p value.^bVarious compounds such as lycopene, melatonin, mistletoe extract, or original physical agents (e.g., "tumor-treating fields").^cChi-square test p value.

Abbreviation: RCT, randomized controlled trial.

To objectively assess the effect of a new treatment, the gold standard is the randomized controlled trial (RCT) [11]. This methodology is particularly required for approval by health authorities and is used by health care professionals to adapt

treatments in the era of evidence-based medicine. The strength of the evidence obviously depends on the quality of the methodology. To help improve the quality of RCTs by preventing biases and enabling readers to have a critical opinion, a group

Table 2. Quality of reporting, using modified items from the 2010 CONSORT statement, and judges' agreement

Item number	Description of the CONSORT criteria	Trials in which item was correctly reported: n (%)	Trials in which the two judges were concordant (before consensus): n (%)
Title and abstract			
1a	Identification as a randomized trial in the title	54 (56)	93 (97)
1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusion	69 (72)	81 (84)
Introduction			
2a	Scientific background and explanation of rationale	94 (98)	95 (99)
2b	Specific objectives or hypotheses	60 (62)	73 (76)
Methods			
3a	Description of trial design (such as parallel, factorial), including allocation ratio	71 (74)	76 (79)
3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	14 (15)	86 (90)
4a	Eligibility criteria for participants	91 (95)	91 (95)
4b	Settings and locations where the data were collected	49 (51)	68 (71)
5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	84 (88)	80 (83)
6a	Completely defined prespecified primary and secondary outcomes measures, including how and when they were assessed	70 (73)	86 (86)
6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	1 (1)	93 (97)
7a	How sample size was determined	56 (58)	84 (88)
7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	28 (29)	82 (85)
8a	Method used to generate the random allocation sequence	28 (29)	80 (83)
8b	Type of randomization; details of any restriction (such as blocking and block size)	30 (31)	74 (77)
9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	23 (24)	78 (81)
10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	21 (22)	79 (82)
11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (e.g., participants, care providers, those assessing outcomes) and how	17 (18)	80 (83)
11b	If relevant, description of the similarity of interventions	2 (2)	89 (93)
12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	83 (86)	89 (93)
12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	71 (74)	79 (82)
Results			
13a	For each group, the number of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analyzed for the primary outcome	73 (76)	79 (82)
13b	For each group, losses and exclusions after randomization, together with reasons	69 (72)	76 (79)
14a	Dates defining the recruitment and follow-up periods	56 (58)	83 (86)
14b	Why the trial ended or was stopped	56 (58)	84 (88)
15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	87 (91)	91 (95)

(continued)

Table 2. (continued)

Item number	Description of the CONSORT criteria	Trials in which item was correctly reported: n (%)	Trials in which the two judges were concordant (before consensus): n (%)
16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was done on the original assigned groups	79 (82)	81 (84)
17a	For each primary and secondary outcome, results for each group and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	59 (61)	89 (93)
18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing prespecified from exploratory	71 (74)	77 (80)
19	Any important harms or unintended effects in each group	75 (78)	78 (81)
Other information			
23	Registration number and name of trial registry	40 (42)	89 (93)
24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	12 (13)	84 (88)
25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	62 (65)	88 (92)

Abbreviation: CONSORT, CONSolidated Standards of Reporting Trials.

of international experts established a list of recommendations, the CONSolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement [12]. These recommendations rapidly became a standard and were adopted by most of the international journals' review boards [13], assuming that the quality of the report would reflect the quality of the trial. The CONSORT statement contains a list of items that should be followed for the reporting of RCTs and instructions for building a flow diagram. The CONSORT statement was revised twice since its introduction to more closely match the needs and evolution of RCTs [14, 15].

Despite a recent global improvement in outcomes for patients with cancer, not much progress has been made in the treatment of high-grade gliomas [16]. We hypothesized that this absence of progress could be, at least in part, linked to the quality of RCTs. In this study, we assessed the actual implementation of the CONSORT criteria in reporting RCTs dealing with the treatment of high-grade gliomas in adult patients. We also aimed to identify criteria associated with higher quality of RCTs.

METHODS

Trial Selection

We searched PubMed and bibliographies to identify all published RCTs in the field of high-grade primitive brain tumors between January 1, 1990, and December 1, 2016, the date of the search. We performed two independent searches in PubMed. For both, "English," "clinical trials," and "randomized controlled trials" were used as limits. For one of the searches we used the keywords "randomized," "glioblastoma," and "humans," and for the other one "randomized," "high-grade glioma," and "humans."

We read the abstract of each article extracted by the PubMed searches and removed the trials that did not meet our eligibility criteria: phase II and III clinical trials of treatment of grade III and/or IV gliomas in adult patients [3]; presence of a control group; assignment of patients specified as "randomized," "randomly allocated," or "allocated by randomization." We excluded trials with fewer than ten patients and articles reporting

a study or a cohort already published. Manuscripts dealing with methodological considerations of surgery or radiology were also excluded. Review articles or meta-analyses, observational studies, and retrospective studies were not considered. There was no restriction on the journal if the article was written in English.

Reading of the abstracts was performed by M.P.T. The full articles were read independently by M.P.T. and E.S.B.

Data Acquisition

For each selected article (supplemental online Table 1), a standardized data collection form was created to extract selected items of the 2010 CONSORT statement [15] (see Table 2 for selected items) and filled independently by M.P.T. and E.S.B. Both used the 2010 CONSORT explanation and elaboration article [17] to homogeneously define each item. Discussion items (20, 21, and 22), because of their potential subjectivity, as well as item 17b, which did not fit with oncological studies, were excluded. We scored 1 for each item that was clearly reported either in the core of the article or in the supplemental materials and 0 for each item that was not clearly reported. For item 11a, regarding the blinding method, we decided to score 1 for the articles that correctly defined who was blinded but also those that clearly reported the absence of blinding. Each discrepancy between the two readers was discussed and resolved by consensus.

We also extracted additional data that seemed relevant to further assess the quality of RCTs, such as the date of publication, the number of enrolled patients, the intervention (e.g., radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, etc.), the continent where the trial was conducted, the phase of trial (II or III), the histology, and the journal in which the article was published and its impact factor in 2015. We also collected data regarding the source of funding (industry, academic, or both), the use of biomarkers for the selection of patients, and the primary outcome (OS, progression-free survival [PFS], multiple, or others). We finally recorded whether the study was positive or negative, regarding studies in which the primary outcome was achieved as positive.

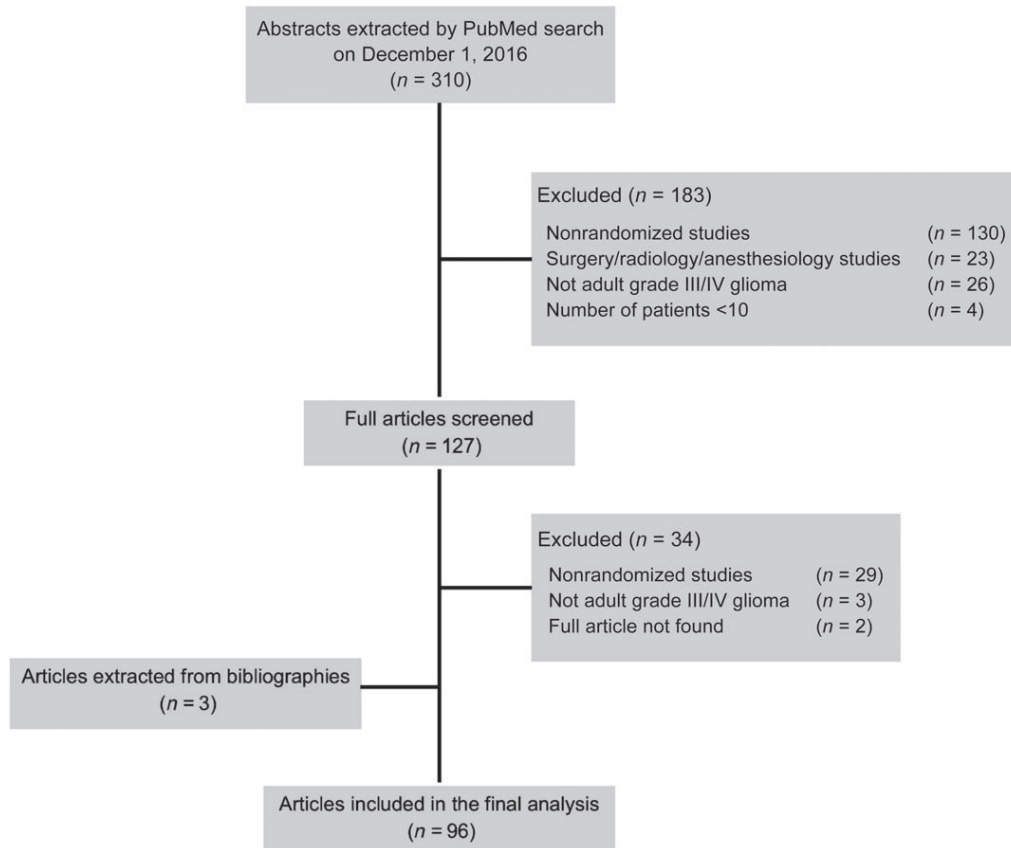


Figure 1. Flow diagram of the randomized controlled trials selection method.

Statistical Analysis

The CONSORT score (CS) was the sum of the number of items that were adequately reported. The CS was summarized using descriptive statistics such as median, extreme, mean, and standard deviation. Qualitative data are represented as frequency, percentage, and 95% confidence interval. Statistical comparisons were performed using the chi-square test or Fisher's exact test for categorical data and Student's *t* test or the Mann-Whitney *U* test for continuous variables. A parametric analysis of variance test (ANOVA) or a nonparametric Kruskal-Wallis test was performed to analyze qualitative versus quantitative variables. The cutoff for trial sample size was evaluated by using a smoothing spline ANOVA model. The choice of the final model was made by performing a backward stepwise selection model. All variables significant at a 5% level in the univariate models were included in a multivariate linear regression model. Colinearity between all variables entered in the initial multivariate model was evaluated. We considered the correlation between two scores when $r \geq .40$ or $r \leq -.40$: the closer the coefficient of correlation to 1 (or -1), the stronger the link between both variables. Variables significant at the 5% level in the final multivariate model were considered significant predictors. Statistical analyses were performed using R version 3.2.2 on Windows 7 (Microsoft, Washington) with *gss* [18], *KappaGUI*, and *binom* R packages.

RESULTS

Study Selection Process

We identified 310 articles from the PubMed search (Fig. 1). After abstract reading, 183 trials were not eligible because they

did not fit inclusion criteria. Most of them were nonrandomized trials ($n = 130$), including phase II non-randomized trials ($n = 67$), phase I studies ($n = 19$), retrospective studies ($n = 14$), meta-analyses, reviews or ancillary studies ($n = 26$), and protocol explanation articles ($n = 4$). One hundred twenty-seven articles were then selected for a complete reading. Thirty-four additional articles were excluded because they did not deal with randomized trials ($n = 29$; one of them was an ancillary study) or did not report exclusively on grade III and/or IV gliomas ($n = 3$). Two full-text articles were not found, and three articles were added to the selection after reading of bibliographies. Ninety-six articles were finally included in the analysis.

Characteristics of the RCT

The number of published RCTs per year increased regularly over time (Table 1): 2.0 articles per year were published between 1990 and 1999, 3.8 articles per year between 2000 and 2009, and 5.4 articles per year between 2010 and November 2016. The median number of included patients by study was 200 (range 18–920). The most frequently evaluated intervention was chemotherapy (58%). Since 2010, patients with grade III glioma were less frequently mixed with patients with grade IV glioma (grades III and IV were separated in 82% of RCTs after 2010 vs. 48% before 2010; $p < .001$). The use of biomarkers in the inclusion criteria of RCTs was significantly more frequent since 2010 (47% since 2010 vs. 7% before 2010; $p < .001$). The choice of the primary outcome changed over the years. OS was more frequently used before 2010 (39.5%), whereas PFS and multiple primary outcome, including, most of

Table 3. Univariate analysis of factors associated with CONSORT score

Characteristics	n (%)	CONSORT score: median (SD) or mean (min–max)	p value
Date of publication			<.001 ^a
Before 2010	58 (61)	17 (3–26)	
Since 2010	38 (39)	22 (6–30)	
Histology			.002 ^a
Grade IV	54 (56.5)	21 (4–30)	
Grade III	5 (5)	22 (13–24)	
Grade III and IV	37 (38.5)	16 (3–26)	
Impact factor			<.001 ^a
<10	65 (68)	18 (3–27)	
≥10	31 (32)	23 (13–30)	
Phase of the trial			.007 ^b
Unknown	38 (39.5)	16.1 (7.1)	
Phase II or phase III	58 (60.5)	19.7 (5.6)	
Primary outcome			<.001 ^c
Overall survival	37 (38.5)	2.6 (4.3)	
Progression-free survival	20 (21)	20.1 (5)	
Multiple	9 (9.5)	20.9 (4.7)	
Other	7 (7)	21.9 (6)	
Unknown	23 (24)	10.7 (5.4)	
Use of biomarkers in selection			<.001 ^a
Yes	22 (23)	23 (13–28)	
No	74 (77)	18 (3–30)	
Source of funding			<.001 ^c
Academic	27 (28)	20.5 (3.9)	
Industry	18 (19)	23 (4)	
Mixed	16 (16.5)	21.5 (4.8)	
Unknown	35 (36.5)	13 (5.9)	
Region in which the trial took place			.074 ^c
Europe	39 (40.5)	17.7 (7.8)	
North America	25 (26)	18.7 (4.5)	
Asia/Australia	10 (10.5)	16 (6.4)	
Worldwide	18 (19)	21.4 (3.6)	
Others	4 (4)	13.2 (8.1)	
Positivity of RCTs			.274 ^a
Yes	26 (27)	20 (9–30)	
No	70 (73)	19 (3–28)	
Intervention of RCTs			.825 ^d
Chemotherapy	55 (57.5)	20 (4–28)	
Radiotherapy	9 (9.5)	19 (6–26)	
Combined radiotherapy and chemotherapy	7 (7)	22 (9–28)	
Immunotherapy	11 (11.5)	19 (3–30)	
Others	14 (14.5)	18 (3–27)	
Number of patients			.004 ^b
<200	59 (61.5)	16.8 (6.8)	
≥200	37 (38.5)	20.6 (5)	

^aWilcoxon test *p* value.^bStudent's test *p* value.^cANOVA test *p* value.^dKruskal-Wallis test *p* value.

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; CONSORT, CONSolidated Standards of Reporting Trials; max, maximum; min, minimum; RCT, randomized controlled trial; SD, standard deviation.

Table 4. Multivariate analysis of factors associated with CONSORT score

Parameters	Initial model ^a			Final model ^b		
	Estimate	SE	<i>p</i> value	Estimate	SE	<i>p</i> value
Histology						
Grade IV	Reference					NS
Grade III	−0.65	1.03	.529			
Grades III and IV	2.34	2.04	.256			
Impact factor						
<10	Reference			Reference		
≥10	−3.56	1.01	<.001	−3.46	1.01	<.001
Date of publication						
Since 2010	Reference			Reference		
Before 2010	3.06	1.00	.003	3.38	0.96	.001
Phase of trial						
Unknown	Reference					NS
Phase II or phase III	−1.18	1.02	.25			
Primary outcome						
Overall survival	Reference			Reference		
Progression-free survival	−1.06	1.24	.396	−0.64	1.18	.467
Multiple	−0.70	1.58	.658	−0.71	1.57	.651
Other	1.78	1.75	.310	1.34	1.75	.443
Unknown	−7.02	1.21	<.001	−7.46	1.20	<.001
Number of patients						
<200	Reference					
≥200	−1.75	0.97	.076	−2.17	0.94	.023

Significant *p* value are bolded.

^aInitial model included all variables with *p* < .05 in univariate analysis.

^bFinal model: same model after backward stepwise algorithm: *R*², 0.565; model *F* value, 18.50; *p* < .001.

Abbreviations: CONSORT, CONSolidated Standards of Reporting Trials; NS, Not Significant; SE, standard error.

the time, a quality-of-life criterion, have been more widely used since 2010 (44% vs. 21% before 2010; *p* = .007). Although the source of funding remained mostly not defined (36%), partial or total funding by industry increased significantly over the years (19% before 2010 vs. 61% since 2010; *p* = .004). Thirty-two (33%) RCTs were published in journals with impact factor ≥10. The majority of RCTs (73%) were negative.

CONSORT Score Ratings and Report of Items

The median percentage of concordance between the two judges before consensus was 86% (range 71%–99%) for the 33 evaluated items (Table 2). The median 2010 revised CS was 19.5 (range 3–30) for a maximum theoretical score of 33. Most frequently reported items were related to the structure of the introduction (item 2a, 98%) and the characteristics of the patients (items 4a, 5, and 15 reported in 95%, 88%, and 91%, respectively). Statistical methods, evaluated by items 12a, 13a, and 16, were also frequently correctly reported (86%, 76%, and 82%, respectively), as was item 19 on the report of side effects (78%). Conversely, items related to changes in the protocol after the beginning of the trial (item 3b), randomization (items 9 and 10), blinding (items 11a and 11b), and the accessibility of the protocol (item 24) were correctly reported in less than 25% of RCTs.

Factors Associated with RCT Reporting Quality

The CS of published RCTs has steadily increased over the years (median CS = 13 during the period 1990–1995, median CS = 17 during 1996–2004, and median CS = 22 since 2005; *p* < .001). The median or mean CS was significantly higher when patients with grade III and grade IV gliomas were not mixed (*p* < .001) and when the source of funding (*p* < .001), the phase of the study (*p* = .013), and the primary outcome (*p* < .001) were known (Table 3). Median CS was also significantly higher when RCTs reported the use of a biomarker (23 vs. 18; *p* < .001) or were published in a journal with an impact factor above 10 (23 vs. 18; *p* < .001). Mean CS was also higher in RCTs that enrolled more than 200 patients (21 vs. 17; *p* = .004). The multivariate final model (Table 4) showed significant associations between higher CS and publication in a journal with an impact factor above 10, publication after 2010, a properly defined primary outcome, and the enrolment of more than 200 patients.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first systematic evaluation of the quality of reporting of RCTs according to the CONSORT statement focusing exclusively on high-grade gliomas in adult patients [19]. We observed an overall poor quality of reporting of RCTs conducted in this particular pathology, as shown by the

median CS of 19.5 on a 33-point scale (59%, range 3–30), meaning that less than 60% of the items were correctly reported. However, the introduction of the CONSORT statement in 1996 and its revised versions in 2005 and 2010 were associated with a continuous improvement in the quality of reporting of RCTs on high-grade gliomas.

Our results confirm the analyses previously reported in the field of oncology [19–22] and beyond [23]. In a systematic review of the reporting of adverse events in RCTs evaluating cancer therapy, Péron et al. found a CS equal to 10 on a 16-points scale (62%) [24]. Equivalent CSs were found in different cancer types: 9.5 on a 15-point scale (63%) for the reporting of sarcoma treatment [20] and CS equal to 5 out of 11 (45%) for the reporting of the outcome of cancer therapy [22]. Despite different methodologies, focusing on different items, and different CONSORT Statement references, our results were concordant with previously reported data. Other studies as well as ours showed that the CONSORT score remains poor but in progress over the years. All studies also concluded that important methodological items, such as those dealing with randomization, are frequently poorly reported. One study showed that the quality of reporting of RCTs was better for studies including more patients [19]. Another proved that the quality of report was higher in articles published recently or in journals with a high impact factor [20]. Our multivariate analysis led us to identify four factors statistically and independently associated with a better quality of report: the date of publication (better since 2010), the impact factor (better when ≥ 10), the definition of the primary outcome (better when overall survival), and the number of included patients (better when ≥ 200) [19, 20].

We observed a great disparity in the quality of reports among the different items of the CS. Items concerning the structure of the introduction, the description of the population of study, and the description of the intervention of the assay, as well as the statistical methods and the description of the side effects, were particularly well reported in 98%, 95%, 88%, 86%, and 78% of RCTs, respectively, as observed previously in other fields [25]. As published RCTs are mostly intended for clinicians, those aspects should have been reported with particular care. We also noted major improvements in the definition of inclusion criteria, such as a more systematic stratification according to grade or to presence of a biomarker since 2010, revealing an effort to define more homogeneous groups. We also observed a significant increase of the role of the industrial funding, probably explained by the increasing number of RCTs evaluating drug efficacy. Despite these advances over time, some crucial methodological items, such as items reporting randomization and the methods of blinding, have often been very poorly reported.

Our study has some limits, including the absence of weighting of different items. Indeed, some items, such as the determination of the sample size or the method of randomization, play a more important role in the overall quality of the trial methodology than, for example, the structure of the abstract. Moreover, we only included RCTs published in English, and by

definition, we did not evaluate RCTs that were never published because they were not accepted by the editorial board of journals or that were not published in English-language journals. We also assumed that the quality of the reporting could faithfully reflect the overall quality of the trial, which is still a subject of debate, with arguments against [26] and for [27, 28] this assumption in the literature.

Otherwise, lack of quality in designing and reporting RCTs is only one of the many identified challenges in improving the treatment of high-grade gliomas. Indeed, high-grade gliomas are rare heterogeneous diseases [29]. Gliomas have the peculiarity of forming in an anatomical sanctuary that renders access difficult for systemic treatments and repeat of biopsies. Thus, it is questionable whether RCTs should remain the ultimate way to evaluate new treatments in this particular disease [30–32]. Some propositions have been made and recently published. They concern not only recruitment, which should be international for a quicker and larger accrual in RCTs, and the source of funding, which should be sustained by a country-specific budget, but also the design of RCTs with, for example, only one arm and a comparison with a historical cohort or several randomizations in the same RCT to answer different questions in one clinical trial, minimizing the required number of included patients [30–32].

CONCLUSION

We observed that the quality of reporting of RCTs in the field of high-grade gliomas is imperfect, but close to other cancer locations, with particularly poor reporting of randomization methodology, blinding, and the accessibility of the complete protocol. However, we noticed an improvement of the CS over the years, and we identified factors associated with a better report (impact factor of the journal, definition of the primary outcome, number of included patients, and year of publication). Full use of the CONSORT statement and the completion of the criteria should be encouraged to achieve substantial progress in treatment of high-grade gliomas.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Cécile Michel for assistance in the reviewing of the manuscript.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception/design: Magalie P. Tardy, Esma Saada-Bouzid

Collection and/or assembly of data: Magalie P. Tardy, Esma Saada-Bouzid

Data analysis and interpretation: Magalie P. Tardy, Jocelyn Gal, Esma Saada-Bouzid

Manuscript writing: Magalie P. Tardy, Jocelyn Gal, Emmanuel Chamorey, Fabien Almairac, Fanny Vandenbos, Pierre-Yves Bondiau, Esma Saada-Bouzid

Final approval of manuscript: Magalie P. Tardy, Jocelyn Gal, Emmanuel Chamorey, Fabien Almairac, Fanny Vandenbos, Pierre-Yves Bondiau, Esma Saada-Bouzid

DISCLOSURES

The authors indicated no financial relationships.

REFERENCES

1. National Cancer Institute. Cancer stat facts: Brain and other nervous system cancer. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/brain.html>. Accessed May 9, 2016.

2. World Health Organization International Agency for Research on Cancer and EUCAN. Cancer fact-sheets. Available at <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer-Search.aspx>. Accessed May 12, 2016.

3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803–820.

4. Lawrence YR, Mishra MV, Werner-Wasik M et al. Improving prognosis of glioblastoma in the 21st century: Who has benefited most? *Cancer* 2012;118:4228–4234.
5. Stetson LC, Dazard JE, Barnholtz-Sloan JS. Protein markers predict survival in glioma patients. *Mol Cell. Proteomics* 2016;15:2356–2365.
6. Lecavalier-Barsoum M, Quon H, Abdulkarim B. Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5):CD007104.
7. Weller M, van den Bent M, Hopkins K et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 2014;15:e395–e403.
8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2015;352:987–996.
9. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 2015;372:2481–2498.
10. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 2013;155:462–477.
11. Concato J, Shah N, Horwitz RJ. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887–1892.
12. Begg C, Cho M, Eastwood S et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637–639.
13. Endorsers: Journals and organizations. CONSORT. Available at <http://www.consort-statement.org/about-consort/endorsers>. Accessed July 28, 2016.
14. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191–1194.
15. Schulz KF, Altman DG, Moher D et al. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
16. Miller KD, Siegel RL, Lin CC et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:271–289.
17. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2012;10:28–55.
18. Gu C. Smoothing spline ANOVA models: R package gss. *J Stat Softw* 2014;58:1–25.
19. Lai R, Chu R, Fraumeni M et al. Quality of randomized controlled trials reporting in the primary treatment of brain tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:1136–1144.
20. Toulmonde M, Bellera C, Mathoulin-Pelissier S et al. Quality of randomized controlled trials reporting in the treatment of sarcomas. *J Clin Oncol* 2011;29:1204–1209.
21. Kober T, Trelle S, Engert A. Reporting of randomized controlled trials in Hodgkin lymphoma in biomedical journals. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:620–625.
22. Bylicki O, Gan HK, Joly F et al. Poor patient-reported outcomes reporting according to CONSORT guidelines in randomized clinical trials evaluating systemic cancer therapy. *Ann Oncol* 2015;26:231–237.
23. Moher D, Jones A, Lepage L et al. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: A comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 2001;285:1992–1995.
24. Péron J, Maillet D, Gan HK et al. Adherence to CONSORT adverse event reporting guidelines in randomized clinical trials evaluating systemic cancer therapy: A systematic review. *J Clin Oncol* 2013;31:3957–3963.
25. Péron J, Pond GR, Gan HK et al. Quality of reporting of modern randomized controlled trials in medical oncology: A systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:982–989.
26. Mhaskar R, Djulbegovic B, Magazin A et al. Published methodological quality of randomized controlled trials does not reflect the actual quality assessed in protocols. *J Clin Epidemiol* 2012;65:602–609.
27. Hróbjartsson A, Pildal J, Chan AW et al. Reporting on blinding in trial protocols and corresponding publications was often inadequate but rarely contradictory. *J Clin Epidemiol* 2009;62:967–973.
28. Pildal J, Chan AW, Hróbjartsson A et al. Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: Cohort study. *BMJ* 2005;330:1049.
29. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG et al. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011;47:2493–2511.
30. Billingham L, Malottki K, Steven N. Research methods to change clinical practice for patients with rare cancers. *Lancet Oncol* 2016;17:e70–e80.
31. Blay JY, Coindre JM, Ducimetière F et al. The value of research collaborations and consortia in rare cancers. *Lancet Oncol* 2016;17:e62–e69.
32. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials. *N Engl J Med* 2016;375:65–74.



See <http://www.TheOncologist.com> for supplemental material available online.

Résumé accepté pour présentation Poster au congrès international de Neuro-Oncologie (WFNOS : World Federation of Neuro-Oncology Societies) en Mai 2017

Background

To objectively assess the effect of new treatments, the gold standard evaluation should be made by Randomized Controlled Trials (RCTs). The RCTs methodology must be particularly rigorous to achieve strong evidence of efficiency. To help improve the quality of RCTs, a group of experts established a list of recommendations, adopted by most international journals, called the CONSORT (CONsolidated Standards of Reporting Trials) Statement. In this study, we assessed the implementation of the CONSORT Statement criteria in the field of high grade gliomas. We also aimed to identify criteria associated with higher quality of RCTs.

Methods

We searched PUBMED to retrieve all RCTs concerning high grade gliomas published between the 1st January 1990 and the 1st December 2016. The quality of these RCTs was assessed by completing a modified CONSORT Score containing 33 items. This work was done independently by two investigators and every discordance was resolved by consensus. We also extracted data that seemed relevant to assess the quality of RCTs.

Results

Ninety-seven published RCTs were retrieved by the PUBMED search. The median CONSORT Score was 20 (range: 3-30). Items were not equally reported and items concerning the method of randomization, the blinding or the accessibility of the protocol were reported in less than 25% of RCTs. However, the CONSORT Score constantly improved over the years. The CONSORT Score has steadily increased over the years. Before the onset of the CONSORT Statement in 1996, the CONSORT Score was 13 whereas it was equal to 18 for the period 1996-2004. The median CONSORT Score for RCTs published after 2005 was 22. A better CONSORT Score was observed when RCTs were published in journal with impact factor above 10 (23 vs 17, $p < 0.001$). RCTs that enrolled more than 200 patients had a significantly higher CONSORT Score ($p = 0.004$).

Conclusion

This study demonstrated a continuous improvement over the years of the CONSORT Score of published RCTs in the field of high grade gliomas. We identified four factors associated with a better report of RCTs: the date of publication, the impact factor of the journal, the correct definition of the primary outcome and the number of patients included in the study. However, despite this improvement, the median CONSORT Score remains low reflecting a poor quality in the design and methodology of RCTs. In particular, the poor report of some key methodologic items such as the randomization or the blinding could raise important biases and led to inappropriate interpretation of the results. This could be one of the reason of the slow clinical advances made in the field of high grade gliomas.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction

Pour évaluer de façon objective l'effet d'un nouveau traitement, la méthode de référence est l'essai clinique randomisé et la force du niveau de preuve dépend de sa qualité méthodologique. Pour améliorer la qualité des essais cliniques randomisés, un groupe d'experts internationaux a établi une liste de recommandations, appelée les recommandations du CONSORT (CONsolidated Standards of Reporting Trials).

Objectif

Nous avons cherché à évaluer la façon dont les recommandations du CONSORT sont suivies par les auteurs des essais randomisés concernant le traitement des gliomes de haut-grade de l'adulte. Nous avons également tenté d'identifier des critères associés avec une meilleure qualité de la retranscription de ces essais cliniques randomisés.

Matériel et méthodes

Nous avons fait une recherche Pubmed pour retrouver tous les articles publiés rapportant les essais cliniques randomisés traitant exclusivement du traitement des gliomes de haut grade, entre le 1^{er} janvier 1990 et le 1^{er} Décembre 2016. La qualité des essais cliniques randomisés était évaluée à l'aide d'une fiche CONSORT 2010 modifiée contenant 33 items. Nous avons également recueilli d'autres données pouvant être utiles pour évaluer la qualité des essais cliniques randomisés.

Résultats

Quatre-vingt-dix-sept articles ont été inclus dans notre étude. Le score CONSORT médian était de 20 [3-30]. Les items n'étaient pas retranscrits de façon équivalente. Ceux concernant la méthode de randomisation, la méthode de l'aveugle et l'endroit où le protocole peut être consulté étaient présents dans moins de 25% des articles inclus dans notre étude. Cependant, le score CONSORT s'est constamment amélioré au fil du temps. Il était de 13 avant 1996 et la mise en place des recommandations du CONSORT, de 18 pour la période 1996-2004 et de 22 après 2005. Un meilleur score CONSORT a été observé quand les essais cliniques étaient publiés après 2010 ($p=0.001$), dans un journal avec un impact factor supérieur à 10 ($p<0.001$), quand le critère de jugement principal était clairement défini ($p<0.001$) et pour les essais ayant inclus plus de 200 patients ($p=0.014$).

Conclusion

Cette étude a démontré une amélioration constante du score CONSORT des essais cliniques randomisés concernant le traitement des gliomes de haut-grade. Nous avons identifié 4 facteurs associés avec une meilleure qualité de la retranscription des essais dans les publications : la date de publication, l'impact factor du journal, la définition correcte du critère de jugement principal et le nombre de patients inclus dans l'étude. Cependant, des efforts doivent être fait pour améliorer la façon dont certains items méthodologiques importants tels que la méthode de randomisation ou celle de l'aveugle, sont retranscrits dans les publications.