

# Incidence et survie des tumeurs neuroépithéliales de l'adulte dans la Somme: une étude rétrospective à partir des données du registre des cancers de la Somme de 2003 à 2013

Diana Bello Roufai

#### ▶ To cite this version:

Diana Bello Roufai. Incidence et survie des tumeurs neuroépithéliales de l'adulte dans la Somme : une étude rétrospective à partir des données du registre des cancers de la Somme de 2003 à 2013. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02104542

### HAL Id: dumas-02104542 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02104542

Submitted on 19 Apr 2019

**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.

## UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE FACULTE DE MEDECINE



Année 2018

n°2018-133

Incidence et survie des tumeurs neuroépithéliales de l'adulte dans la Somme: une étude rétrospective à partir des données du registre des cancers de la Somme de 2003 à 2013

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ETAT) Spécialité: ONCOLOGIE, OPTION ONCOLOGIE MÉDICALE

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 3 octobre 2018

#### Par Diana BELLO ROUFAI

**Président du jury:** Monsieur le Professeur Bruno Chauffert **Membres du jury:** Monsieur le Professeur Henri Sevestre

Monsieur le Professeur Jean-Marc Constans

Madame le Docteur Bénédicte Lapôtre-Ledoux

**Directeur de thèse:** Monsieur le Professeur Olivier Ganry

A mon maître,

#### Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier Chef du service d'Oncologie médicale CHU d'AMIENS

Pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse, pour la qualité de votre didactisme, votre dévouement à l'enseignement, votre attention permanente portée à la formation des internes et à notre épanouissement tout au long de notre cursus.

Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

A mon maître,

#### Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie Adjoint au chef de l'Oncopôle

Pour votre expertise dans l'analyse anatomopathologique des tumeurs cérébrales, Merci de me faire l'honneur et le plaisir de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon maître,

#### Monsieur le Professeur Olivier GANRY

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (Epidémiologie, économie de la santé et Prévention) Responsable du service d'Epidémiologie, hygiène hospitalière et santé publique Pôle "Biologie, pharmacie et santé des populations"

Pour m'avoir proposé et confié ce sujet, pour la qualité de votre encadrement qui m'a permis de mener à bien cette étude. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect. A mon maître,

#### Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE

Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale

Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IREM de recherche du GIE Faire Face

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Pour votre expertise en neuroradiologie,

Merci de me faire l'honneur et le plaisir de juger ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon maître,

#### Madame le Docteur Bénédicte LAPOTRE-LEDOUX

Praticien hospitalier

(Epidémiologie, économie de la santé et Prévention)

Service d'Epidémiologie, hygiène hospitalière et santé publique

Pôle "Biologie, pharmacie et santé des populations"

Pour ton encadrement, ton soutien à la réalisation de ce travail et ton entière disponibilité,

Je te prie de croire en l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

## **Remerciements**

Je remercie les Dr P. Caillet, E. Trecherel et L. Bauchet pour leur soutien méthodologique, leur sens pédagogique, leur disponibilité et leur bienveillance exemplaires.

Aussi, je tiens à remercier à l'issue des mes études médicales débutées en 2006, ma famille, dont le soutien inconditionnel, la confiance et les conseils ont constitué la recette imparable et indispensable aux franchissements des multiples étapes de ce riche parcours.

Enfin, je remercie ma communauté amicalo-professionnelle, constituée de mes co-internes amiénois, qui forme une équipe exceptionnelle, et dont le soutien et les rires ont silloné ces cinqt ans de trajet d'internat.

Merci donc aux enseignants pour leurs lumières et leur abnégation à nous guider vers la bonne voie, à ma famille pour m'y avoir accompagnée, donné la force et la sérenité de la suivre et d'arriver à bon port et à mes amis pour avoir égayé la voie vers cette belle et transversale spécialité qu'est l'oncologie médicale.

## **Abstract**

**CONTEXTE:** L'épidémiologie descriptive des tumeurs du système nerveux central (SNC) est rare et ancienne. Afin d'évaluer l'impact des nouveaux standards thérapeutiques et diagnostiques, il est essentiel de recueillir des données actualisées. L'objectif de cette étude est de décrire l'évolution de l'incidence et de la survie des adultes atteints de tumeurs neuroépithéliales primitives du SNC à partir des données du registre des cancers de la Somme entre 2003 et 2013.

**METHODES :** Nous avons calculé les taux d'incidence standardisée sur l'âge (ISA) avec pour référence la population mondiale type OMS, ainsi que leur évolution par classes d'âge et au cours du temps. Les tumeurs étaient codées selon la CIMO-3 (Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, 3ème édition) et regroupées en sous-groupes histologiques selon la classification OMS 2007. Une régression de Poisson a permis d'évaluer les effets indépendants sur l'incidence de l'âge, du sexe et de l'année de diagnostic. La survie globale a été évaluée par un modèle de Cox ajusté sur l'âge, le sexe, les sous-groupes histologiques et la période de diagnostic. Une consultation des dossiers médicaux a permis d'identifier les traitements administrés pour le glioblastome.

**RESULTATS**: 257 tumeurs histologiquement confirmées ont été recensées: 75.1% de tumeurs astrocytaires, 11.3% de tumeurs oligoastrocytaires, 7.8% de tumeurs oligodendrogliales, 2% de tumeurs épendymaires, 1.5% de tumeurs embryonnaires et 2.3% de tumeurs mixtes. Les tumeurs astrocytaires étaient constituées de 82.4% de tumeurs de grade IV et leurs modalités de prise en charge étaient respectueuses des standards validés. L'incidence était statistiquement plus élevée chez les hommes (RR<sub>F/H</sub>=0.7, IC95%=0.55-0.90, p<0.001) et chez les sujets âgés (RR=1.02, IC95%=1.01-1.03, p<0.001). L'ISA était de 4.5 cas pour 100 000 personne-années : 3.4 cas pour 100 000 femme-années et 5.5 cas pour 100 000 homme-années. Le pourcentage d'accroissement annuel de l'incidence était estimé à 7.6% par an (p<0.001). Le risque de décès a été réduit de 30% entre le 1<sup>er</sup> quinquennat (2003-2008) et le 2<sup>ème</sup> (2009-2013) (HR=0.70, IC95%=0.50-0.96, p=0.03).

**CONCLUSION:** On constate une incidence accrue des tumeurs du SNC dans la Somme, affectant essentiellement les sujets âgés, une amélioration de la survie au cours du temps et une majorité de confirmations histologiques. Ceci peut s'expliquer par un accès plus systématique et précoce aux outils diagnostiques et par l'amélioration des pratiques thérapeutiques.

## Liste des abbréviations

- **5-OS**: 5 year overall survival
- **ADN**: acide désoxyribonucléique
- ANOCEF: Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française
- **AT/RT**: tumeurs atypiques tératoïdes et rhabdoïdes
- **CCNU**: lomustine
- **CIM-0 3**ème édition : classification internationale des maladies en oncologie 3ème édition
- **CPP** : comité de protection des personnes
- **EORTC**: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- **Gy**: Gray
- **HR**: hazard ratio
- **IC95%**: intervalle de confiance à 95%
- **IDH**: Isocitrate Deshydrogénase
- **INSEE**: institut national de la statistique et des études économiques
- **IRM**: imagerie par résonance magnétique
- **ISA**: incidence standardisée sur l'âge
- **MGMT**: Méthyl-Guanine-Méthyl-Transférase
- **NOS**: not otherwise specified
- **NS**: non significatif
- **OMS**: organisation mondiale de la santé
- **OS**: overall survival
- **PAC**: pourcentage annuel de changement
- **PCV**: procarbazine- lomustine-vincristine
- **RR**: risque relatif
- **SHH**: sonig hedgehog
- **SNC**: système nerveux central
- **TB**: taux brut
- **TMZ**: temozolomide
- **TTF**: Tumor Treating-Fields
- **VEGF**: vaso-epithelial growth factor

## Table des matières

INDEX DES TABLES	9
INDEX DES FIGURES	9
<u>INTRODUCTION</u>	10
1. DEFINITION HISTO-MOLECULAIRE	10
1.1 Biomarqueurs pronostiques	
1.2 Spécificités de la classification OMS 2016	
1.3 Application pratique de la classification histo-moléculaire	
2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	
2.1 Gliomes de grade IV en 1 <sup>ère</sup> ligne	
2.2 Gliomes de grade IV en 2 <sup>ème</sup> ligne	20
2.3 Gliomes de grade III	
2.4 Gliomes de grade II	
CONTEXTE DE L'ETUDE	22
1 HIGDIELGA BLON GOLENBURGUE	22
1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE	
1.1 Hypothèses de recherche	
1.2 Retombées attendues	
2. OBJECTIFS	
2.1 Objectif principal	
2.2 Objectifs secondaires	
3. CONCEPTION DE LA RECHERCHE	23
METHODES	24
1. CRITERES D'ELIGIBILITE	22
1. CRITERES D'ELIGIDILITE	
1.1Critères d'inclusion.	24
1.2 Critères de non inclusion.	
1.3 Modalites d'identification des participants	
2. MODALITES DE RECUEIL DE L'INFORMATION	
3. CRITERES D'EVALUATION	
3.1 Critère d'évaluation principal	
3.2 Critères d'évaluation secondaires	
4. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	
5. ASPECTS STATISTIQUES	
5.1 Méthodes statistiques	
5.2 Calcul de l'effectif de l'étude	
6. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	
DECLE HARD	
RESULTATS	27
1. ANALYSE DESCRIPTIVE DES SOUS-GROUPES HISTOI	
2. ANALYSE DE L'INCIDENCE PAR SOUS-GROUPES HIS	
ET PAR SEXE	

3.	ANALYSE DE LA SURVIE PAR SOUS-GROUPES	
	HISTOLOGIQUES	32
4.	ANALYSE DES TRAITEMENTS ADMINISTRES DANS LE	
	GLIOBLASTOME	34
DI	ISCUSSION	37
CO	ONCLUSION	38
	ONTRIBUTION PERSONNELLE AU PROJET	
	EFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
	NNEXES	
1.	DONNEES DES POPULATIONS DE REFERENCE UTILISEES PO	OUR LA
	ΓANDARDISATION	
	ARTICLE PUBLIE DANS LA REVUE « Journal of Cancer	
	olicy »	43
- 0		,

## **INDEX DES TABLES**

II (BEIL BEO III BEED
<b>Table 1 :</b> Classification des tumeurs du tissu neuroépithélial selon la classification OMS 2007 et CIM-0 3ème édition
Table 2. Caractéristiques des glioblastomes IDH mutés et sauvages
Table 3. Diagnostic intégré des gliomes diffus incluant les grades différenciation.       différenciation
Table 4. Résumé des principaux diagnostics multimodaux de médulloblastomes aver leur corrélation clinique
Table 5. Analyse à 5 ans de l'essai EORTC 22981
Table 6: Distribution des tumeurs neuroépithéliales selon la classification OMS 200 pour les tumeurs du système nerveux central
<b>Table 7:</b> Incidence par sous-types histologiques et sexe selon la classification OMS         2007
Table 8: Analyse multivariée des cas incidents selon l'âge, la période et le sexe
Table 9: Distribution par sexe des taux de survie globale observée à 5 ans (5-OS) de patients porteurs d'une tumeur du système nerveux central
<b>Table 10:</b> Analyse multivariée de la survie selon l'âge, le sexe et le groupe         histologique (les tumeurs astrocytaires étant le groupe de référence)
INDEX DES ILLUSTRATIONS
<b>Figure 1.</b> Algorythme simplifié de la classification des gliomes diffus selon les critères histologiques et morphologiques
<b>Figure 2.</b> Survie globale selon le statut du promoteur MGMT dans le glioblastome o sujet âgé
<b>Figure 3.</b> Bénéfice en survie sans progression et en survie globale du chamélectrique en adjuvant. Stupp et al JAMA 2015
<b>Figure 4:</b> Taux d'incidence standardisée sur l'âge par groupes d'âge et par sexe
Figure 5: Taux d'incidence standardisée sur l'âge par périodes et par sexe
<b>Figure 6:</b> Courbe de survie globale toutes histologies confondues
<b>Figure 7:</b> Courbe de survie globale par groupes histologiques selon la classification OMS 2007
<b>Figure 8a:</b> Description des traitements de 1 <sup>ère</sup> ligne des glioblastomes
<b>Figure 8b :</b> Description des traitements de 2 <sup>ème</sup> ligne des glioblastomes3
<b>Figure 8c :</b> Description des traitements de 3 <sup>ème</sup> ligne des glioblastomes3

#### **INTRODUCTION**

#### 1. DEFINITION HISTO-MOLECULAIRE

La classification internationale des tumeurs du système nerveux central (SNC) selon l'OMS (organisation mondiale de la santé) a connu plusieurs évolutions, la dernière datant de 2016(1). Cette dernière constitue comparativement à la précédente version de 2007 une avancée à la fois conceptuelle et pratique dans la mesure où les entités tumorales ne sont plus définies selon leur origine cellulaire présumée et leur degré de différenciation, mais également selon leurs caractéristiques moléculaires. Ainsi, la classification OMS 2007, encore référée dans les récentes données recueillies dans les registres classait les tumeurs neuroépithéliales de l'adulte selon les catégories suivantes :

- tumeurs astrocytaires
- tumeurs oligodendrogliales
- tumeurs oligoastrocytaires
- tumeurs épendymaires
- tumeurs du plexus choroïde
- tumeurs gliales neuronales et mixtes
- tumeurs embryonnaires
- tumeurs de la région pinéale
- autres tumeurs neuroépithéliales

**Table 1.** Classification des tumeurs du tissu neuroépithélial selon la classification OMS 2007 et CIM-0 3<sup>ème</sup> édition

HISTOLOGIE SELON LA CLASSIFICATION OMS 2007	Code CIM-O 3
Tumeurs astrocytaires	
Astrocytome pilocytique	9421/1
Astrocytome pilomyxoide	9425/3
Astrocytome subépendymaire à cellules géantes	9384/1
Xanthoastrocytome pléiomorphique	9424 /3
Astrocytome diffus	9400/3
Astrocytome fibrillaire	9420/3
Astrocytome gémistocytique	9411/3
Astrocytome protoplasmique	9410/3
Astrocytome anaplastique	9401/3
Glioblastome	9440/3

Glioblastome à cellules géantes	9441/3	Glioblastome	
Gliosarcome	9442/3	épithélioïde	
Tumeurs oligodendrogliales			
Oligodendrogliome	9.	450/3	
Oligodendrogliome anaplastique	9.	451/3	
Tumeurs oligoastrocytaires			
Oligoastrocytome	9:	350/3	
Oligoastrocytome anaplastique	9:	382/3	
Tumeurs épendymaires			
Subépendymome	9:	383/1	
Ependymome myxopapillaire	9:	394/1	
Ependymome (cellules papillaires, cellules claires, tanycytiques)	9391/3		
Ependymome anaplastique	9:	392/3	
Tumeurs du plexus choroïde			
Papillome du plexus choroïde	9390/0		
Papillome atypique du plexus choroïde	9390/1		
Carcinome du plexus choroïde	9390/3		
Autres tumeurs neuroépithéliales			
Astroblastome	9430/3		
Gliome choroïde du 3ème ventricule	9444/1		
Gliome angiocentrique	Gliome angiocentrique 9.		
Tumeurs gliales neuronales et mixtes			
Gangliocytome dysplastique du cervelet	9493/0		
Astrocytome desmoplastique infantile	9412/1		
Tumeurs neuroépithéliales dysembryoplastiques	9413/0		
Gangliocytome	9492/0		

Gangliogliome	9505/1
Gangliogliome anaplastique	9505/3
Neurocytome central	9506/1
Neurocytome extraventriculaire	9506/1
Liponeurocytome cérébelleux	9506/1
Tumeurs papillaires glioneuronales	9509/1
Tumeur glioneuronale du 4ème	9509/1
ventricule formant des rosettes	
Paragangliome	8680/1
Tumeurs de la région pinéale	
Pinéocytome	9361/1
Tumeur pinéale parenchymateuse de différenciation intermédiaire	9362/3
Pinéoblastome	9362/3
Tumeur papillaire de la région pinéale	9395/3
Tumeurs embryonnaires	
Médulloblastome	9470/3
Médulloblastome à extension nodulaire	9471/3
Médulloblastome anaplastique	9471/3
Médulloblastome à larges cellules	9474/3
Tumeurs neuroectodermiques primitives du SNC	9473/3
Neuroblastome	9500/3
Ganglioneuroblastome	9490/3
Médulloépithéliome	9501/3
Ependymoblastome	9392/3
Tumeurs atypiques tératoïdes/rhabdoïdes	9508/3

En rouge : entités retirées dans la classification OMS 2016

En vert : entités ajoutées dans la classification OMS 2016

#### 1.1 BIOMARQUEURS PRONOSTIQUES

Trois principaux biomarqueurs pronostiques ont été identifiés :

- La codélétion des chromosomes 1p/19q: perte concomittante du bras court du chromosome 1 et du bras long du chromosome 19, liée à une translocation déséqulibrée.
- La mutation du gène IDH (Isocitrate Deshydrogénase), codant pour une enzyme du cycle de Krebs.
- Le statut de méthylation du promoteur du gène MGMT (Méthyl-Guanine-Méthyl-Transférase) codant pour une enzyme de réparation de l'ADN.

Leur présence est associée de façon indépendante à une évolution pronostique plus favorable et est également prédictive dans certaines configurations thérapeutiques d'une meilleure chimiosensibilité.

#### 1.2 SPECIFICITES DE LA CLASSIFICATION OMS 2016

#### Cas des gliomes diffus

#### Astrocytomes diffus et astrocytomes anaplastiques

Les astrocytomes de grade II (ou diffus) et les astrocytomes de grade III (ou anaplastiques) sont désormais subdivisés en trois catégories selon leur statut IDH :

- IDH muté
- IDH sauvage ou wildtype
- NOS: not otherwise specified

Dans la grande majorité des cas, la mutation IDH est retrouvée lorsqu'elle est recherchée. Si l'analyse immunohistochimique de la protéine mutante R132H IDH1 et le sequençage du codon 132 d'IDH1 et du codon 172 du d'IDH2 sont tous deux négatifs, ou si le sequençage seul est négatif, la lésion peut être diagnostiquée comme étant IDH- wildtype. Ce cas de figure reste néanmoins relativement rare pour les astrocytomes.

#### **Glioblastomes**

Les glioblastomes sont désormais subdivisés en troix catégories :

- IDH sauvage ou wildtype (environ 90% des cas): correspondant plus fréquemment aux glioblastomes primaires ou de novo et prédominant chez les sujets âgés de plus de 55 ans.
- IDH muté (environ 10% des cas): correspondant le plus souvent aux glioblastomes secondaires survenant préférentiellement chez des sujets plus jeunes avec un antécédent de gliome de grade inférieur.
- NOS : diagnostic réservé aux tumeurs pour lesquelles la détermination du statut IDH ne peut être réalisée.

Table 2. Caractéristiques des glioblastomes IDH mutés et sauvages

	IDH-wildtype glioblastoma	IDH-mutant glioblastoma
Synonym	Primary glioblastoma, IDH-wildtype	Secondary glioblastoma, IDH-mutant
Precursor lesion	Not identifiable; develops de novo	Diffuse astrocytoma Anaplastic astrocytoma
Proportion of glioblastomas	~90%	~10%
Median age at diagnosis	~62 years	~44 years
Male-to-female ratio	1.42:1	1.05:1
Mean length of clinical history	4 months	15 months
Median overall survival Surgery + radiotherapy Surgery + radiotherapy	9.9 months	24 months
+ chemotherapy	15 months	31 months
Location	Supratentorial	Preferentially frontal
Necrosis	Extensive	Limited
TERT promoter mutations	72%	26%
TP53 mutations	27%	81%
ATRX mutations	Exceptional	71%
EGFR amplification	35%	Exceptional
PTEN mutations	24%	Exceptional

Données extraites de la classification OMS 2016(1)

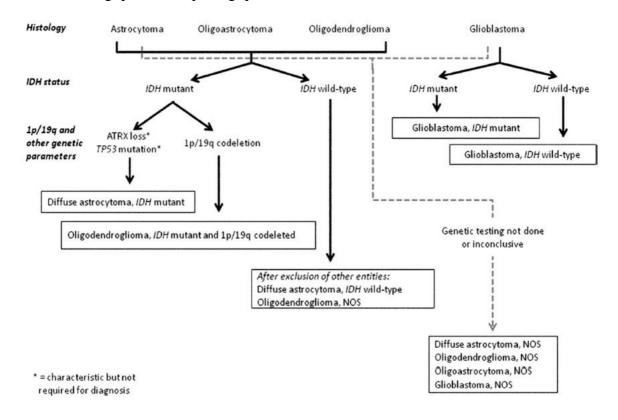
#### **Oligodendrogliomes**

Le diagnostic d'oligodendrogliome et d'oligodendrogliome anaplastique requiert à présent la confirmation combinée d'une mutation IDH et d'une codélétion 1p19q. En cas d'impossibilité à conduire les tests moléculaires adéquats ou de résultats non concluants, le diagnostic d'oligodendrogliome de type NOS peut être retenu dans les cas exceptionnels où des caractéristiques histologiques typiques d'oligodendrogliome sont retrouvées.

#### **Oligoastrocytomes**

La classification OMS 2016 recommande fortement d'éviter ce diagnostic dans la mesure où quasiment toutes les tumeurs comportant des signatures histologiques astrocytaires ou oligodendrogliales peuvent être classées soit en astrocytomes, soit en oligodendrogliomes par le biais des tests génétiques.

**Figure 1.** Algorythme simplifié de la classification des gliomes diffus selon les critères histologiques et morphologiques.



Données extraites de la classification OMS 2016(1)

A noter que contrairement à ce que peut suggérer ce diagramme, la démarche diagnostique ne procède pas nécessairement en premier lieu de l'analyse histologique, et que les signatures génomiques peuvent parfois primer sur les caractéristiques morphologiques dans le but d'aboutir à un diagnostic intégré.

Table 3. Diagnostic intégré des gliomes diffus incluant les grades de différenciation

	IDH sauvage	IDH muté	IDH muté et codélétion 1p19q	Sous-groupe histo-moléculaire	
Grade IV	X	X		Glioblastome	IDH
					sauvage
					ou muté
Grade III	X	X		Astrocytome IDH	
					sauvage
					ou muté
			X	Oligodendrogliome	
Grade II	X	X		Astrocytome	IDH
					sauvage
					ou muté
			X	Oligodendrogliome	
Survie	1-2 ans	5 ans	15 ans		
médiane					

#### Cas des médulloblastomes

Quatre sous-groupes moléculaires de médulloblastomes ont pu être identifiés :

- WNT activés (voie de la β caténine)
- SHH activés (voie sonig hedgehog)
- Groupe 3
- Groupe 4

La classification OMS 2016 recommande une approche diagnostique multimodale combinant les caractéristiques phénotypiques et moléculaires afin de définir les typologies de médulloblastomes selon les pronostics associés, comme le résume la table 4.

**Table 4.** Résumé des principaux diagnostics multimodaux de médulloblastomes avec leur corrélation clinique

Genetic profile	Histology	Prognosis		
	Classic	Low-risk tumour; classic morphology found in almost all WNT-activated tumours		
Medulloblastoma, WNT-activated	Large cell / anaplastic (very rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance		
	Classic	Uncommon high-risk tumour		
Medulloblastoma, SHH-activated,	Large cell / anaplastic	High-risk turnour; prevalent in children aged 7–17 years		
77 JOHNSON	Desmoplastic / nodular (very rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance		
	Classic	Standard-risk tumour		
Medulloblastoma, SHH-activated,	Large cell / anaplastic	Tumour of uncertain clinicopathological significance		
TP53-wildtype	Desmoplastic / nodular	Low-risk tumour in infants; prevalent in infants and adults		
	Extensive nodularity	Low-risk tumour of infancy		
Medulloblastoma,	Classic	Standard-risk tumour		
non-WNT/non-SHH, group 3	Large cell / anaplastic	High-risk tumour		
Medulloblastoma,	Classic	Standard-risk tumour; classic morphology found in almost all group 4 tumours		
non-WNT/non-SHH, group 4	Large cell / anaplastic (rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance		

Données extraites de la classification OMS 2016(1)

#### Cas des tumeurs épendymaires

Seul un sous-type moléculaire spécifique a été identifié : l'épendymome RELA fusion-positif. Cette variante représente l'essentiel des tumeurs supratentorielles de l'enfant.

Cas des tumeurs embryonnaires (autres que les médulloblastomes)

Leur reclassification a été marquée par la suppression des tumeurs neuroectodermiques primitives, et par l'identification dans de nombreux sous-types histologiques d'une amplification de la région C19MC du chromosome 19 : 19q13.42.

Les tumeurs atypiques tératoïdes et rhabdoïdes (AT/RT) sont désormais définies soit par une altération du gène INI1, soit, plus rarement par une altération du gène BRG1. Ainsi, pour les tumeurs présentant des caractéristiques histologiques d'AT/RT, en l'absence de ces altérations génétiques, seul le diagnostic de tumeur embryonnaire du SNC avec aspect rhabdoïde sera valable.

#### Autres tumeurs neuroépithéliales

Les autres variants histologiques n'ont pas fait l'objet de reclassifications histo-moléculaires significatives.

#### 1.3 APPLICATION PRATIQUE DE LA CLASSIFICATION HISTO-MOLECULAIRE

Il est attendu de cette nouvelle classification OMS 2016 qu'elle définisse des entités plus précises et objectives, aboutissant à des classifications plus adaptées à la réalisation des essais cliniques et à des catégorisations permettant d'affiner les données épidémiologiques. Il apparaît néanmoins que tous les types histologiques n'ont pas encore été explorés sur un mode génotypique et que cette classification reste perfectible.

Compte-tenu de son caractère récent, les résultats des essais thérapeutiques et des études épidémiologiques actuelles proviennent de données reposant sur l'ancienne classification OMS 2007. Il en est de même pour le contenu de cette thèse.

#### 2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES GLIOMES

Nous détaillerons uniquement la gestion thérapeutique des gliomes diffus, dans la mesure où ils représentent l'immense majorité des tumeurs malignes neuroépithéliales de l'adulte, et que leur prise en charge est rigoureusement standardisée. Les autres entités histomoléculaires malignes relèvent plus fréquemment d'avis d'expert à discuter au cas par cas du fait de leur rareté.

La chirurgie reste le premier pilier d'une prise en charge optimale et doit être envisagée pour toute tumeur résécable sans risque de séquelle fonctionnelle altérant la qualité de vie, notamment compte-tenu du risque de récidives itératives que l'on constate fréquemment en dépit d'un traitement préalable réalisé à visée curative.

#### 2.1 GLIOMES GRADE IV EN 1ère LIGNE

#### **Protocole STUPP**

Le standard thérapeutique repose sur l'application du protocole STUPP défini en 2005 par un essai de phase III de l'EORTC 22981, reposant sur une association de radiochimiothérapie comportant 60 Gy délivrés sur 6 semaines par fractions de 1.8 Gy en association à une chimiothérapie par temozolomide (TMZ) à la dose de 75 mg/m²/jour pendant 6 semaines, suivie d'une chimiothérapie adjuvante par TMZ à la dose de 200 mg/m²/ jour pendant 5 jours pour un total de 6 cycles mensuels. Cette stratégie thérapeutique, comparée à une radiothérapie exclusive, a révélé un bénéfice

significatif en terme de survie globale(2). Au-delà de ce bénéfice en survie globale, l'analyse de survie réalisée à 5 ans a surtout révélé un taux accru de longs survivants dans le groupe bénéficiant de l'adjonction de TMZ(3).

**Table 5.** Analyse à 5 ans de l'essai EORTC 22981. Stupp et al Lancet 2009 (3)

	Radiothérapie n=286	Radiothérapie + TMZ	p-value
	<b>n 2</b> 00	n=287	
Survie médiane	12.1 mois	14.6 mois	< 0.0001
Taux de survie à 2	10%	27%	< 0.0001
ans			
Taux de survie à 3	4%	16%	< 0.0001
ans			
Taux de survie à 4	3%	12%	< 0.0001
ans			
Taux de survie à 5	1%	9%	< 0.0001
ans			

A noter qu'en pratique clinique, la durée d'administration du TMZ adjuvant peut être prolongée au-delà de 6 cycles selon la qualité de la réponse initiale.

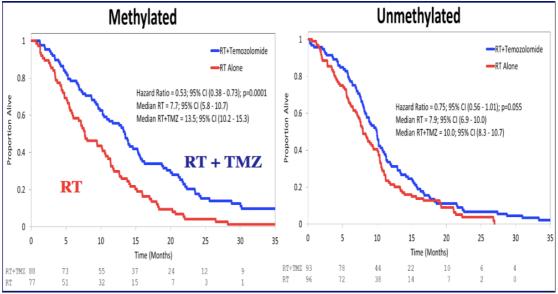
#### Sous-groupe bénéficiaire du protocole Stupp

Le gène MGMT code pour une enzyme de réparation de l'ADN et son expression peut de ce fait constituer un facteur de chimiorésistance, en réparant les lésions induites par la chimiothérapie. L'étude translationnelle associée à l'essai Stupp princeps a ainsi révélé que le sous-groupe de patients disposant d'une méthylation du promoteur du gène MGMT, et donc d'une inhibition de son expression, présentait un bénéfice accru en survie globale de l'ajout du TMZ(4).

#### Cas des personnes âgées

L'essai Stupp princeps n'incluait que des sujets âgés de moins de 70 ans.Un essai de phase III conduit par Perry et al en 2017 sur 562 patients âgés de plus de 65 ans a donc comparé la radiochimothérapie à base de TMZ à la radiochimothérapie seule et confirmé le bénéfice en survie globale conféré par la radiochimiothérapie, son bénéfice accru chez les sujets présentant une méthylation du promoteur MGMT, ainsi qu'une qualité de vie comparable dans les 2 principaux bras comparés(5).

**Figure 2.** Survie globale selon le statut du promoteur MGMT dans le glioblastome du sujet âgé

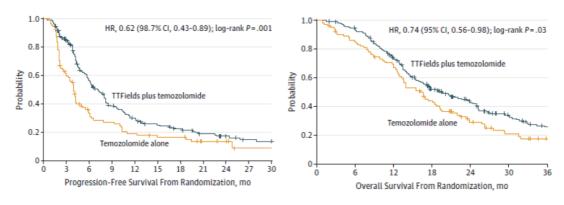


Compte-tenu du moins bon pronostic des sujets âgés, et du risque moindre de séquelles cognitives à long terme de la radiothérapie cérébrale, le standard thérapeutique proposé aux sujets âgés à l'état général conservé (index de Karnofsky > 70) est un protocole Stupp avec radiothérapie hypofractionnée délivrant 40 Gy en 15 fractions sur une durée de 3 semaines. Pour les sujets âgés à l'état général altéré (index de Karnofsky < 70 ans), un traitement par TMZ seul ou des soins palliatifs sont volontiers proposés.

#### Potentialisation du protocole Stupp : les champs électriques

Seul un essai thérapeutique a su montrer un bénéfice en survie globale accru comparativement au protocole Stupp standard : il s'agit d'un essai comparant un protocole Stupp standard, avec administration de TMZ en phase adjuvante, à un protocole Stupp associant en phase adjuvante à la fois le TMZ et un champ électrique alternatif à basse fréquence dénomé TTF (Tumor Treating-Fields)(6). Ce champ électrique bloque la division tumorale en agissant sur la polarisation des microtubules.

**Figure 3.** Bénéfice en survie sans progression et en survie globale du champ électrique en adjuvant. Stupp et al JAMA 2015



Ce dispositif reste néanmoins très peu utilisé en raison de son caractère onéreux, non remboursé et contraignant dans la mesure où il requiert le port permanent d'un casque à champ éléctrique. Les véritables limites méthologiques à soulever dans cet essai sont l'absence de placebo dans le bras TMZ seul et le caractère sélectionné de la population qui n'inclut et ne randomise que les patients ayant reçu de façon complète et adéquate l'ensemble de la phase concomittante de radiochimiothérapie.

#### Carmustine

En alternative au protocole Stupp, et en cas d'exérèse chirurgicale extensive, il peut être proposé de tapisser le foyer de résection tumorale de carmustine (Gliadel), puis de procéder à une radiothérapie adjuvante exclusive ou à une radiochimiothérapie. Aucun argument statistique ne justifie à l'heure actuelle un bénéfice de cette stratégie thérapeutique comparativement au protocole Stupp.

La chimiothérapie intra-tumorale reste en pratique relativement peu utilisée en raison de la dénaturation de l'imagerie post-chirurgicale qu'elle implique, et notamment de la difficulté à distinguer les remaniements post-thérapeutiques de la tumeur résiduelle. Par ailleurs, les essais thérapeutiques des patients en rechute excluent pour la plupart les patients ayant un antécédent de chimiothérapie intra-tumorale.

#### Quid du bevacizumab

Le protocole AVAGLIO consistant à rajouter du bevacizumab (Avastin), un anticorps anti-VEGF au TMZ en phase adjuvante n'a pas révélé de bénéfice en survie globale comparativement au protocole Stupp standard(7). Il a néanmoins identifié un bénéfice en survie sans progression (10.6 mois dans le groupe bevacizumab+ TMZ versus 6.2 mois dans le groupe TMZ+ placebo, HR= 0.64, IC95%= (0.55-0.74; p<0.001) ainsi qu'une prolongation de la qualité de vie et de l'état général de baseline. Il a également été constaté une consommation moindre de glucocorticoïdes dans le bras bevacizumab. L'ensemble de ces éléments conduisent certaines équipes à proposer cet anti-angiogénique dès la 1ère ligne, en dépit d'effets indésirables de grade 3 et plus, plus fréquents en cas d'administration de bevacizumab (32.5% versus 15.8%).

#### 2.2 GLIOMES DE GRADE IV EN 2ème lige

#### Bevacizumab

Après quelques séries de cas rapportant des résultats encourageant en termes de réponse objective et d'amélioration fonctionnelle sous bevacizumab, un essai de phase III comparant le CCNU (lomustine) en association au bevacizumab au bevacizumab seul est venu infirmer le potentiel bénéfice de celui-ci sur la survie globale des sujets en situation de récidive(8). L'amélioration de la survie sans progression et du taux de réponse objective conféré par l'adjonction d'antiangiogénique ont néanmoins été confirmés sans que cela ne retentisse sur la qualité de vie.

Une des explications potentielles à ces résultats pourrait être liée aux nombreuses situations de pseudoréponse sous bevacizumab, se traduisant par la

réduction de la prise de contraste vasculaire visible sur les séquences IRM injectées sans qu'une véritable réduction tumorale soit associée.

En pratique clinique, le bevacizumab reste une option thérapeutique largement utilisée en situation de récidive des gliomes de grade IV, en l'absence de meilleure alternative.

#### 2.3 GLIOMES DE GRADE III

Il s'agit de tumeurs notoirement plus chimiosensibles. Le protocole PCV (procarbazine- lomustine-vincristine) a d'ailleurs fait preuve de son efficacité en survie globale en situation adjuvante(9) et en situation néoadjuvante(10), comparativement à la radiothérapie seule. L'analyse translationnelle associée à ces essais de phase III, révèle que le sous-groupe moléculaire présentant une codélétion 1p19q (et dont on sait aujourd'hui qu'elle est accompagnée d'une mutation IDH catégorisant ainsi ces gliomes de grade III en oligodendrogliomes), présente un bénéfice significatif en survie globale et sans progression lié à l'ajout de la chimiothérapie à la radiothérapie.

Ainsi, les recommandations actuelles suggèrent d'encadrer la radiothérapie des gliomes de grade III avec codélétion 1p19q et/ou mutation IDH par une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante de type PCV. L'absence de ces mutations signe des gliomes au profil évolutif beaucoup plus agressif amenant à suggérer qu'il serait plus pertinent de leur proposer un traitement analogue aux gliomes de grade IV, à savoir un protocole Stupp. La réponse à la question de l'intérêt de cette dernière stratégie thérapeutique sera donnée par les résultats de l'essai européen CATNON actuellement en cours.

#### 2.4 GLIOMES DE GRADE II

Ces tumeurs, peu proliférantes et peu chimiosensibles ont longtemps été considérées comme étant exclusivement éligibles aux traitements chirurgicaux et à la radiothérapie en l'absence d'accès chirurgical sécure possible.

Les recommandations actuelles sont les suivantes :

- Opérer les tumeurs opérables afin de prévenir leur transformation en tumeur de haut grade
- Surveiller les tumeurs inopérables non évolutives
- En cas de tumeurs inopérables présentant des signes d'évolutivité (effet de masse, progression, épilepsie rebelle, symptomatologie déficitaire) : proposer une radiothérapie associée à une chimiothérapie adjuvante, dans la mesure où elle confère un bénéfice significatif en survie globale comparativement à la radiothérapie seule (11).

La question de la chimiothérapie optimale à proposer peut se poser. Le protocole PCV, bien qu'utilisé dans les essais de phase III a pour inconvénient sa tolérance médiocre, sa dose maximale tolérée de 6 cycles et son mode d'administration intraveineuse. Le TMZ, qui ne présente pas de toxicité cumulative et qui est dispensé sous forme orale lui est donc souvent préféré, notamment dans cette catégorie de patients à l'autonomie conservée.

#### **CONTEXTE DE L'ETUDE**

#### 1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

Les tumeurs du système nerveux central (SNC) sont rares. Elles représentent 2% des tumeurs malignes de l'adulte avec une incidence estimée à 4491 cas en France en 2009. Ce sont des tumeurs de mauvais pronostic se traduisant par une survie à 5 ans de 19% (12). Cette dernière décennie a été marquée par des innovations thérapeutiques dans la prise en charge des tumeurs primitives du système nerveux central. Ces nouvelles stratégies, reposant sur l'association de chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie ont été accompagnées de bénéfices cliniques dans certaines catégories choisies de populations. Elles s'expriment en termes d'amélioration fonctionnelle, de survie sans progression et de taux de réponse objective, mais aucun bénéfice en survie globale n'a pu être objectivé à ce jour (13,14). Afin d'évaluer l'impact de ces nouveaux standards thérapeutiques sur la population, il parait essentiel de recueillir des données épidémiologiques actualisées.

#### **Registres**

L'épidémiologie des tumeurs du SNC repose sur des données hétérogènes, variant sur de nombreux paramètres tels que le secteur géographique, les modalités de diagnostic (radiologique, histologique) ou encore les classifications anatomopathologiques utilisées qui se sont plusieurs fois modifiées au cours du temps, mettant ainsi à mal la reproductibilité des données. Par ailleurs, la faible prévalence de ces tumeurs limite la multiplicité des études de cohorte. La plupart des données disponibles proviennent de registres nord-européens et sont rares et anciennes. Les deux dernières séries européennes publiées sont une étude française(15) analysant une population de 1983 à 1990 et une étude espagnole (16) sur une population étudiée de 1994 à 2005. La réactualisation des données disponible est nécessaire.

#### **Incidence**

L'incidence des tumeurs du SNC semble avoir augmenté entre les années 1990 et 2000 dans toutes les tranches d'âge (15,17), mais de façon plus notable dans les populations âgées. Cette évolution, imputée à de multiples facteurs tels que, l'accroissement du vieillissement démographique, l'amélioration des performances diagnostiques de l'imagerie cérébrale ou encore l'ajustement des procédures neurochirurgicales permettant une augmentation des confirmations histologiques des tumeurs, n'est cependant pas constatée de manière univoque au niveau mondial. Ainsi, en France, l'incidence des gliomes entre 1983 et 1990 s'est accrue de 5% par an(15). En revanche aux Etats-Unis, l'incidence standardisée sur l'âge des tumeurs malignes du SNC tous types histologiques confondus est passée de 7.4 à 7.1 pour 100 000 habitants entre 2005 et 2009(18). Ces données confortent la nécessité de réaliser des études descriptives locales, dans des catégories histologiques définies, avec une méthodologie permettant de comparer les variations temporelles et spatiales.

#### Survie et traitement

On observe une grande hétérogénéité de pronostic au sein des tumeurs dérivées du tissu neuroépithélial. Alors que les tumeurs astrocytaires présentent un

pronostic sombre, avec une survie à 5 ans inférieure à 20%, les tumeurs épendymaires et oligodendrogliales présentent des survies médianes jusqu'à 2 fois plus longues. La meilleure survie des patients atteints de tumeurs oligodendrogliales semble en partie expliquée par la présence de la codélétion 1p19q.

#### 1.1 HYPOTHESE DE RECHERCHE

Notre hypothèse de recherche principale est que les tumeurs malignes du SNC de l'adulte, dérivées du tissu neuroépithélial, bien que rares, présentent une incidence croissante au cours du temps, notamment chez les populations âgées du fait de l'amélioration des performances diagnostiques et de la diminution de la morbidité des outils de diagnostic d'une part, et du vieillissement de la population d'autre part.

Dans un deuxième temps, étant donné que les tumeurs malignes neuroépithéliales forment un groupe de tumeurs de pronostic intrinsèquement hétérogène, il est attendu que les survies globales de chaque sous-groupe histologique soient également très disparates.

#### 1.2 RETOMBEES ATTENDUES

Ce travail permet d'apporter des éléments descriptifs concernant les tumeurs malignes du SNC de l'adulte dans la Somme et leur évolution au cours du temps. Des analyses secondaires évaluent la survie des patients en fonction du type histologique des tumeurs et des caractéristiques individuelles de chaque patient. Cette étude permet par ailleurs de comparer les données épidémiologiques de la Somme aux données actuellement disponibles mais peut également servir de référence temporelle à d'autres analyses s'intéressant ce même groupe de tumeurs.

#### 2. OBJECTIFS

#### 2.1 OBJECTIF PRINCIPAL

Décrire l'incidence standardisée des tumeurs malignes du SNC selon l'âge et le sexe pour chaque sous-groupe histologique et sa variation entre 2003 et 2013 chez les patients domiciliés dans la Somme.

#### 2.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

- Analyse de la survie pour chaque sous-groupe histologique et pour les tumeurs non histologiquement confirmées.
- Analyse de la survie et de son évolution au cours du temps.
- Analyse du type de traitement reçu dans le cas du glioblastome pour chaque ligne de traitement en vue d'une évaluation des pratiques.

#### 3. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

Il s'agit d'une étude en population utilisant les données du registre du cancer de la Somme, soit la totalité des personnes domiciliées dans le département et atteintes de tumeurs primitives du SNC diagnostiquées entre 2003 et 2013.

#### **METHODES**

#### 1. CRITERES D'ELIGIBILITE

#### 1.1 CRITERES D'INCLUSION

Toute personne âgée de plus de 18 ans, possédant sa résidence principale dans la Somme, ayant présenté une tumeur du système nerveux central sur la période de janvier 2003 à décembre 2013. Les sujets diagnostiqués et pris en charge en dehors du département ont également été inclus. Les tumeurs du système nerveux central sont définies et localisées selon la Classification Internationale des Maladies pour l'oncologie 3ème édition(20) et classées par sous-groupes histologiques en fonction de la classification OMS 2007(21). Seules les tumeurs dérivant de tissu neuroépithélial ont été inclues dans la mesure où elles représentent une entité histologique à part entière.

#### 1.2 CRITERES DE NON INCLUSION

- Tumeurs pédiatriques (sujets âgés de moins de 18 ans).
- Tumeurs bénignes et in situ.

#### 1.3 MODALITE D'IDENTIFICATION DES PARTICIPANTS

Le registre du cancer de la Somme recueille de façon exhaustive l'ensemble des cancers déclarés survenant dans le département de la Somme. Les participants sont des patients ayant présenté une tumeur du SNC répondant aux critères d'inclusion cités ci-dessus et enregistrés par le registre pendant la période d'étude (2003-2013).

#### 2. MODALITES DE RECUEIL DE L'INFORMATION

Les données ont été extraites du registre et complétées, notamment pour les éléments de thérapeutique par les informations fournies via un retour au dossier. Au total, 257 cas ont été retrouvés dans la base de données du registre. Les informations ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire Epi info.

#### 3. CRITERES D'EVALUATION

#### 3.1 CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAL

- Incidence en taux brut et standardisée sur l'âge (ISA) exprimée en nombre de nouveaux cas pour 100 000 personnes-années par sous-groupe histologique selon le sexe et l'âge.
- Variation d'incidence entre 2003 et 2013 exprimée en pourcentage.

#### 3.2 CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

- Taux de survie à 5 ans par sous-groupes histologiques.

- Survie globale tous types histologiques confondus.
- Evolution de la survie au cours du temps.
- Type de traitement reçu pour chaque ligne thérapeutique dans le glioblastome.

#### 4. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

L'information des personnes concernées est assurée dans le cadre de l'activité du registre des cancers de la Somme.

#### 5. ASPECTS STATISTIQUES

#### 5.1 METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

#### Calcul d'incidence

L'incidence est définie comme le ratio du nombre de nouveaux cas durant la période de 2003 à 2013, par la population à risque estimée pendant cette même période. Elle a été calculée en taux brut et en incidence standardisée sur l'âge. Le nombre de personnes-années exposées sera calculé à partir des données du recensement de l'INSEE (22,23). La population moyenne en 2007 dans la Somme était de 565 909 habitants. Les personnes-années sur la période de 2003 à 2013 est donc estimée à 565 910\*11=6 225 010 personnes-années.

#### a. Calcul des taux d'incidence standardisée

L'incidence annuelle standardisée de chaque sous-groupe histologique, exprimée pour 100 000 personnes-années, avec un intervalle de confiance, a été estimée par la méthode de standardisation directe (package Epitools). Les taux d'incidence ont été standardisés sur l'âge, par classe de 5 ans, en prenant la population mondiale type OMS comme population de référence (annexe 2).

#### b. Calcul des taux bruts d'incidence

Les taux d'incidence brute, exprimés en pourcentage, sont définis de la manière suivante :

(Nombre de nouveaux cas/ population de la Somme)\* 100 000 au cours d'une année donnée.

## c. Variation de l'incidence au cours du temps : estimation du pourcentage annuel de changement

Un pourcentage annuel de changement (PAC), avec intervalle de confiance, déterminé à partir d'une régression de Poisson ajustée sur la classe d'âge, le sexe et sur l'année de diagnostic a été calculé. Nous nous sommes préalablement assurés de l'absence de surdispersion afin d'appliquer le modèle de suivant :

#### Cas= b0 + b1âge + b2période + b3sexe+offset (population)

Puis le PAC se calcule par la formule suivante :

#### $PAC = 100*(e^{b2-1})$

#### Survie

Les courbes de survie ont été comparées par un log-rank test.

Un modèle de Cox multivarié a été réalisé pour analyser les facteurs associés à la survie suivants :

- âge
- sexe
- sous-groupe histologique
- période de diagnostic (2003-2008 versus 2009-2013)

#### Logiciel

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.1.1.

#### 5.2 CALCUL DE L'EFFECTIF DE L'ETUDE

Pour l'analyse de survie via le modèle de Cox, en considérant qu'un degré de liberté requiert 15 événements et que notre modèle de régression multivarié comprend 4 variables explicatives dont 3 quantitatives à 1 degré de liberté et 1 catégorielle (sous-groupe histologique) à 5 classes soit 4 degrés de liberté. Le nombre d'événements nécessaires est donc: 7\*15=105 décès. En prenant pour hypothèse un taux de survie à 5 ans, toute histologie neuroépithéliale confondue, de 50%, le nombre de sujets nécessaires est de : 7\*15/0.5=210 patients.

#### 6. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Le gestionnaire et la personne qui dirige et surveille la recherche se sont engagés à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la déclaration d'Helsinki.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CHU d'Amiens dans de le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, dans sa version modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Le CHU d'Amiens a adressé une demande d'avis à la sous-commission des recherches non-interventionnelles du comité de protection des personnes Nord-Ouest et a obtenu un avis favorable.

#### **RESULTATS**

## 1. ANALYSE DESCRIPTIVE DES DIFFERENTS SOUS-GROUPES HISTOLOGIQUES

Un total de 257 cas incidents de tumeurs du système nerveux central (SNC) avec un suivi médian de 17 mois (écart interquartile : 31 mois) a été identifié dans le registre des cancers de la Somme entre 2003 et 2013 selon les critères de sélection définis. 97 patients (38%) étaient encore vivants à la date de point de Janvier 2016. Toutes les tumeurs étaient histologiquement confirmées.

Selon la classification OMS 2007, les sous-groupes histologiques étaient distribués de la façon suivante : 193 (75.08%) tumeurs astrocytaires, 29 (11.28%) tumeurs oligoastrocytaires, 20 (7.79%) tumeurs oligodendrogliales, 5 (1.95%) tumeurs épendymaires, 5 (1.95%) de tumeurs d'histologie mixte, 4 (1.56%) tumeurs embryonnaires et 1(0.39%) astroblastome classé dans les diverses tumeurs neuroépithéliales. La tumeur astrocytaire la plus fréquente était le glioblastome suivi de l'astrocytome diffus. L'âge moyen était de 55.7 ans. Les hommes représentaient 151 cas soit 58.75% de l'effectif total (**Table 6**).

**Table 6.** Distribution des tumeurs neuroépithéliales selon la classification OMS 2007 pour les tumeurs du système nerveux central

Histologie	CIM-O 3*	Cas (n)	Cas (%)	Age moyen (min-max)	Hommes (%)
Tumeurs astrocytaires		193	75.08	59.52 (18-86)	117 (59.4)
Astrocytome pilocytique	9421/1	5	1.94		
Astrocytome diffus	9400/3	17	6.61		
Astrocytome fibrillaire	9420/3	2	0.78		
Astrocytome gémistocytique	9411/3	2	0.78		
Astrocytome protoplasmique	9410/3	1	0.39		
Astrocytome anaplastique	9401/3	7	2.72		
Glioblastome	9440/3	152	59.14		
Glioblastome à cellules géantes	9441/3	7	2.72		
Tumeurs		20	7.79	44.2 (18-68)	12 (60)

oligodendrogliales					
Oligodendrogliome	9450/3	18	7.0		
Oligodendrogliome anaplastique	9451/3	2	0.79		
Tumeurs oligoastrocytiques		29	11.28	48.2 (36-75)	14 (48.3)
Oligoastrocytome anaplastique	9382/3	29	11.28		
Tumeurs épendymaires		5	1.95	30 (21-72)	3 (60)
Subépendymomes	9383/1	1	0.39		
Ependymome myxopapillaire	9394/1				
Ependymome (cellulaire papillaire, cellules claires, tanycytique)	9391/3	4	1.56		
Tumeurs du plexus choroïde		0	0		
Autres tumeurs neuroépithéliales		1	0.39		
Gliome choroïde du 3ème ventricule	9444/1	1	0.39		
Tumeurs gliales neuronales et mixtes		5	1.95	44.6 (26-63)	2 (40)
Astrocytome desmoplastique infantile	9412/1	1	0.39		
Gangliogliome	9505/1	1	0.39		
Neurocytome central	9506/1	3	1.17		
Tumeurs de la région pinéale		0	0		
Tumeurs embryonnaires		4	1.56	30.2 (23-47)	3 (75)
Médulloblastome	9470/3	4	1.56		

TOTAL	257	100	55.72	151
			(18-86)	(58.75)
			(10 00)	

\*CIM-O 3: Classification Internationale des Maladies pour l'oncologie, 3ème édition

## 2. ANALYSE DE L'INCIDENCE PAR SOUS-GROUPES HISTOLOGIQUES ET PAR SEXE

Sur la période 2003-2013, le taux brut (TB) d'incidence des tumeurs du SNC de l'adulte dans la Somme était de 5.5 cas pour 100 000 personne-années et l'incidence standardisée sur l'âge (ISA) était de 4.5 cas pour 100 000 personne-années. L'incidence brute était de 4.4 cas pour 100 000 femme-années et 6.8 pour 100 000 homme-années. L'incidence standardisée était respectivement de 3.4 et 5.5 cas pour 100 000 personne-années pour les femmes et les hommes. Le ratio homme/femme était de 1.4 toute histologie confondue (**Table 7**). Le groupe histologique présentant l'incidence standardisée la plus élevée était: les tumeurs astrocytaires (3.0 cas pour 100 000 personne-années), suivies par les tumeurs oligoastrocytaires (0.7 cas pour 100 000 personne-années) et les tumeurs oligodendrogliales (0.5 cas pour 100 000 personne-années).

L'évolution de l'ISA selon les classes d'âge et le sexe est décrite sur la **Figure 4**. Les sujets âgés de 60 à 64 ans présentaient la plus forte incidence (ISA : 14.2 cas pour 100 000 personne-années). A partir de 30 ans, le nombre de cas incidents augmente progressivement jusqu'à atteindre un pic entre 70 et 74 ans. 82 (31.9%) cas incidents concerne la population âgée de plus de 65 ans. Ces tendances s'observent aussi bien chez les hommes que chez les femmes mais avec une incidence significativement moindre chez ces dernières (RR<sub>F/H</sub>=0.7, IC95%= 0.55-0.9, p<0.001) (**Table 8**).

La **figure 5** présente l'incidence standardisée sur l'âge pour chaque année et par sexe. Elle a significativement augmenté entre 2003 et 2013(RR=1.07, IC95%=1.03-1.12, p<0.001). Dans l'analyse multivariée des cas incidents ajustés sur les classes d'âge, l'année de diagnostic et le sexe, cette variation se traduit par un pourcentage annuel de changement de 7.6% (IC95%= 3.43-11.99). De même, l'incidence augmente significativement avec l'âge (RR=1.02, IC95%=1.01-1.03, p<0.001) (**Table 8**).

**Table 7.** Incidence par sous-types histologiques et sexe selon la classification OMS 2007

	Tous s	sexes confo	ondus			Femm	Femmes			Hommes					Sexe	
Sous-type histologique	n	%	ТВ	ISA	IC 95%	n	%	ТВ	ISA	IC 95%	n	%	ТВ	ISA	IC 95%	Ratio H/F
Tumeurs astrocytaires	193	75.08	4.2	3.0	2.5-3.5	76	71.7	3.2	2.2	1.7-2.9	117	77.5	5.3	3.8	3.1-4.7	1.27
Tumeurs oligodendrogliales	20	7.79	0.4	0.5	0.3-0.7	8	7.6	0.5	0.5	0.21.0	12	7.9	0.5	0.6	0.3-1.1	1.2
Tumeurs oligoastrocytaires	29	11.28	0.8	0.7	0.5-1.1	15	14.2	0.9	0.9	0.5-1.6	14	9.3	1	1	0.5-1.7	1.43
Tumeurs épendymaires	5	1.95	0.1	0.1	0-0.3	2	1.9				3	2.0				
Tumeurs gliales neuronales et mixtes	5	1.95	0.1	0.1	0-0.3	3	2.8				2	1.3				
Tumeurs embryonnaires	4	1.56	0.1	0.1	0-0.3	1	0.9				3	2				
Autres tumeurs neuroépithéliales	1	0.39				1	0.9				0	0				
Total	257	100	5.5	4.5	3.9-5.1	106	100	4.4	3.4	2.8-4.3	151	100	6.8	5.5	4.6-6.6	1.4

ISA: taux d'incidence standardisée sur l'âge, IC95%: intervalle de confiance à 95%, TB: taux brut d'incidence

Table 8. Analyse multivariée des cas incidents selon l'âge, la période et le sexe

	RR	IC95%	p	PAC	IC95%
Periode*	1.07	1.03-1.12	<0.001	7.6	3.43-11.99
Age	1.02	1.01- 1.03	0.006		
Sexe (F/M)	0.70	0.55-0.90	<0.001		

RR: Risque Relatif, IC95%: intervalle de confiance à 95%, PAC: pourcentage annuel de changement

<sup>\*</sup> Chaque période est définie par une année calendaire

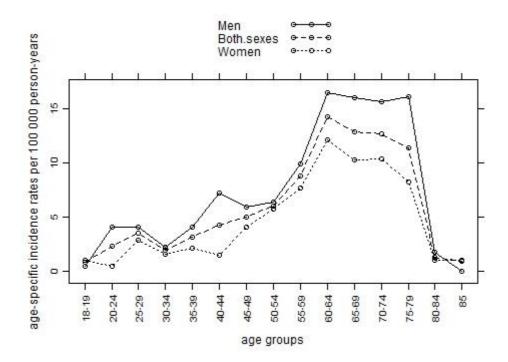


Figure 4. Taux d'incidence standardisée sur l'âge par groupes d'âge et par sexe

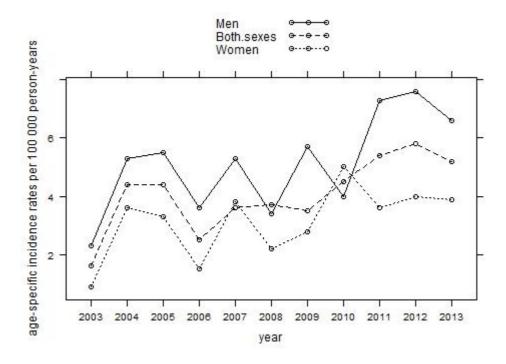


Figure 5. Taux d'incidence standardisée sur l'âge par périodes et par sexe

#### 3. ANALYSE DE LA SURVIE PAR SOUS-GROUPES HISTOLOGIQUES

La survie globale médiane toutes histologies confondues à partir du diagnostic était de 19 mois (IC 95%= 16-25) (**Figure 6**). Les patients présentant le meilleur taux de survie globale à 5 ans étaient ceux porteurs d'un diagnostic de tumeurs embryonnaires (100%, IC 95%= 100-100), suivis des tumeurs oligodendrogliales (84.7%, IC 95%= 70.2-100) (**Table 9**). Cependant, compte-tenu du faible effectif des tumeurs embryonnaires, épendymaires et neuronales, les estimations obtenues pour ces sous-groupes doivent être interprétées avec précaution. Les tumeurs astrocytaires présentaient le plus mauvais pronostic avec une survie globale à 5 ans de 19% (IC 95%= 13.2-27.4). La **figure 7** représente les courbes de survie globale pour les 3 principaux sous-groupes-histologiques. La différence entre ces courbes sont statistiquement significatives (log rank test : p<0.0001).

D'après l'analyse de la survie ajustée sur l'âge, le sexe, les 3 principaux sous-groupes histologiques et le temps divisé en deux périodes ( de 2003 à 2008 et de 2009 à 2013), les tumeurs oligodendrogliales et oligoatrocytaires étaient respectivement associées à une réduction du risque relatif de décès de 87% ( HR=0.13, IC 95%=0.04-0.40, p<0.001) et 56% (HR=0.44, IC 95%=0.25-0.81, p<0.007) comparées aux tumeurs astrocytaires. La survie était significativement plus élevée durant la seconde période que pendant la première (HR=0.70, IC 95%=0.50-0.96, p<0.03). La survie globale médiane était de 14 mois (IC 95%= 10-22) durant la première période et 20 mois (IC 95%=16-36) durant la deuxième. L'âge constituait un facteur de risque indépendant de décès (HR=1.03, IC 95%=1.02-1.04, p<0.0001) (**Table 10**).

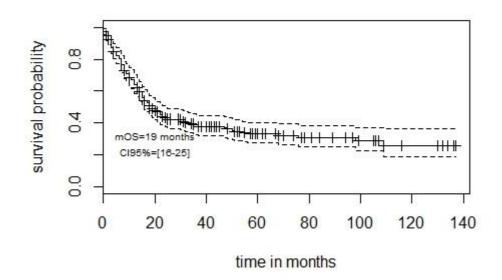


Figure 6. Courbe de survie globale toutes histologies confondues

**Table 9.** Distribution par sexe des taux de survie globale observée à 5 ans (5-OS) des patients porteurs d'une tumeur du système nerveux central

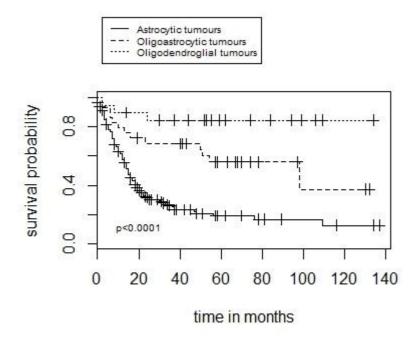
Histologie	Tous sexes confondus			Femmes			Homr	Hommes			
	n	5-OS	IC95%	n	5-OS	IC95%	n	5-OS	IC95%		
Tumeurs astrocytaires	193	19	13.2-27.4	76	21.2	13.0-34.5	117	15.8	8.9-28.0		
Tumeurs oligodendrogliales	20	84.7	70.2-100	8	91.7	77.3-100	12	72.9	46.8-100		
Tumeurs oligoastrocytaires	29	55.9	39.8-78.6	15	61.9	40.2-95.3	14	50	29.2-95.3		
Tumeurs épendymaires	5	60	29.3-100	2	NS	NS	3	50	12.5-85.5		
Tumeurs gliales neuronales et mixtes	5	75	42.6-100	3	50	12.5-100	2	100	100-100		
Tumeurs embryonnaires	4	100	100-100	1	100	100-100	3	NS	NS		

IC95%: intervalle de confiance à 95%, NS: non significatif

**Table 10.** Analyse multivariée de la survie selon l'âge, le sexe et le groupe histologique (les tumeurs astrocytaires étant le groupe de référence)

	HR	IC95%	p value
Age	1.03	1.02-1.04	<0.0001
Sexe (F/M)	1.12	0.81-1.54	0.50
Tumeurs oligodendrogliales	0.13	0.04-0.40	<0.001
Tumeurs oligoastrocytaires	0.44	0.25-0.81	0.007
Période (B/A)	0.70	0.50-0.96	0.03

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, Période A: 2003-2008, Période B: 2009-2013



**Figure 7.** Courbe de survie globale par groupes histologiques selon la classification OMS 2007

#### 4. ANALYSE DES TRAITEMENTS ADMINISTRES DANS LE GLIOBLASTOME

La **figure 8** représente la distribution des traitements administrés en première, deuxième et troisième ligne aux patients présentant des tumeurs astrocytaires de grade IV, correspondant aux 159 patients présentant un glioblastome ou un glioblastome à cellules géantes. Pour le traitement de première ligne, 45.3% des patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale macroscopiquement complète et 19.5% d'une résection macroscopiquement partielle. Le protocole STUPP, reposant sur une radiothérapie associée de façon concomittante à du temozolomide et relayée par 4 à 6 cycles de chimiothérapie adjuvante par temozolomide dispensé 5 jours par mois, a été utilisé dans 60.4% des cas. Parmi eux, 13.2% ont reçu du temozolomide au-delà des 6 cycles adjuvants conventionnels. Cette attitude 34/47

thérapeutique était essentiellement justifiée par la persistance d'un résidu tumoral après le traitement standard. 13.2% des patients ont reçu une thérapie antiangiogénique par bevacizumab, soit en association avec du temozolomide et de la radiothérapie selon le protocole AVAGLIO, soit en association avec du temozolomide néoadjuvant exclusivement. 11 patients (6.9%) ont bénéficié d'implants de carmustine: 9 après une résection macroscopique complète et 2 après résection macroscopique partielle, suivis d'un protocole STUPP pour dix d'entre eux (**Figure 8a**).

Pour la seconde ligne thérapeutique, 47 patients (29.6%) ont reçu du bevacizumab. Il a été la plupart du temps administré en association avec une chimiothérapie intraveineuse (18.2%), mais aussi parfois de façon exclusive (9.4%), pour ses vertus anti-oedémateuses. 9 patients (5.7%) ont reçu de la radiothérapie : soit seule (1.3%), soit dans le cadre du protocole STUPP (4.4%). Parmi ces cas, 4(2.5%) étaient des réirradiations (**Figure 5b**). 3 patients (1.9%) ont été inclus dans un essai clinique.

Le bevacizumab, essentiellement associé à la chimiothérapie, a été administré à 16 patients (10.1%) en 3ème ligne. Par conséquent, il constitue le traitement le plus fréquemment utilisé en 3ème ligne de traitement, suivi par la fotemustine (4.4%), la belustine (3.1%), le carboplatine (1.3%) et le temozolomide (1.3%). Seul un patient (0.6%) a été inclus dans un essai clinique (**Figure 5c**).

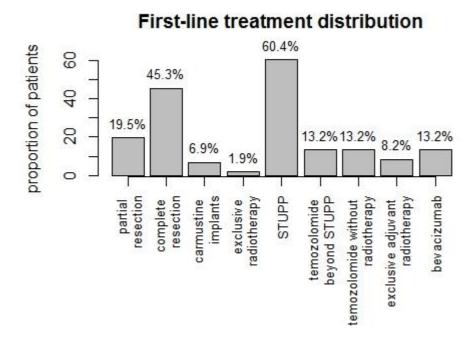


Figure 8a. Description des traitements de 1ère ligne des glioblastomes

### Second-line treatment distribution 29.6% proportion of patients 11.3% 9.4% 3.8% 3.1% 1.9% carmustine implants campto partial exclusive radiotherapy STUPP exclusive temozolomide complete belustine bevacizumab foremustine

Figure 8b : Description des traitements de 2ème ligne des glioblastomes

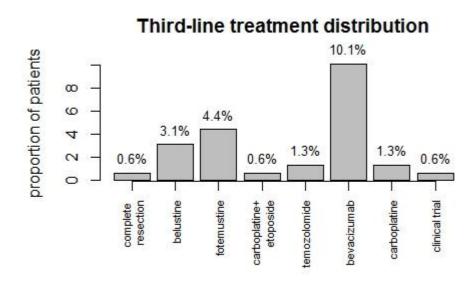


Figure 8c : Description des traitements de 3<sup>ème</sup> ligne des glioblastomes

## **DISCUSSION**

Cette étude est fondée sur le registre exhaustif d'une population locale et fournit ainsi des informations fiables sur l'incidence et la survie des sujets domiciliés dans le département de la Somme. L'épidémiologie descriptive des tumeurs du système nerveux central en Europe est rarement rapportée et actualisée. A notre connaissance, cette étude est la première à présenter des données descriptives sur ce domaine à partir d'un registre français sur la dernière décennie(24).

Au cours de ces 11 années d'observation, l'évolution des tumeurs du SNC observée dans la Somme corrobore les résultats des précédentes études européennes : l'incidence standardisée sur l'âge augmente notoirement avec l'âge et au cours du temps et les hommes ont un risque significativement plus élevé de développer ce type de pathologies. Pour les tumeurs épendymaires, embryonnaires et gliales de type neuronales et mixtes, les effectifs de chacune de ces catégories étant très faibles (<5), les estimations obtenues sont d'une robustesse contestable, comme en atteste la l'amplitude des intervalles de confiance.

Cette augmentation des taux d'incidence peut s'expliquer de différentes manières. La première repose sur le vieillissement de la population, soutenue par le fait que près d'un tiers des cas incidents sont diagnostiqués à partir de 65 ans. La seconde hypothèse repose sur l'accès croissant à l'imagerie diagnostique, et plus particulièrement à la volonté accrue du corps médical de proposer une prise en charge adaptée et spécialisée aux patients âgés. De la même façon, l'essor de la neurochirurgie et la faible morbidité des techniques de biopsies ont pu contribuer à ces évolutions.

Nous ne pouvons néanmoins pas exclure le rôle de potentiels nouveaux facteurs de risque dans ces tendances statistiques. Toutefois, nos hypothèses étiologiques sont confortées par le fait qu'aucune modification dans la procédure de recueil de données dans le registre n'a été réalisée durant notre période d'étude et que les techniques de neuro-imagerie médicale sont restées globalement constantes.

L'augmentation plus importante de l'incidence chez les hommes comparativement aux femmes suggère l'implication possible de facteurs hormonaux. Certaines études ont rapporté un effet protecteur de la ménopause et de l'ovariectomie bilatérale(25), mais l'usage croissant de traitements hormonaux depuis les années 1960 avec l'avènement de la contraception hormonale, de l'hormonothérapie substitutive et les traitements de la fertilité peuvent également être des hypothèses alternatives.

Notre population ne comprenait que les tumeurs histologiquement confirmées mais le registre comprend 10 à 15% de tumeurs sans histologie. La dernière étude sur les tumeurs du système nerveux central faite sur la base du registre de la Somme (1988-1997) comprenait 11.2% de tumeurs indéfinies(26). Une étude récente réalisée avec les données du registre de la Gironne (Espagne) entre 1994 et 2005 comprenait quant à elle 41% de tumeurs sans diagnostic anatomopathologique(16). Ces discordances entre deux registres géographiquement distincts mettent en exergue les différences de pratiques diagnostiques locorégionales. Ce manque de reproductibilité diagnostique risque de se reproduire dans les données fournies par la dernière classification OMS 2016, compte-tenu de la grande variabilité de spécificité et sensibilité des outils de diagnostiques moléculaires disponibles selon les différentes équipes.

Une autre explication de l'incidence accrue des tumeurs du SNC peut être liée au fait que l'oncogériatrie se soit notoirement développée cette dernière décennie en Picardie et notamment dans la Somme où tous les centres d'oncologie disposent d'un oncogériatre référent.

Par ailleurs, la communauté médicale est très fortement incitée à référer leurs patients à un centre expert pour définir la procédure diagnostique et thérapeutique.

Cette codification et systématisation de la pratique clinique a pour conséquence une prise en charge thérapeutique respectueuse des recommandations formulées par l'ANOCEF (Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française)(27). Cette application des standards thérapeutiques et l'intensification des soins de supports peuvent expliquer l'amélioration de la survie au cours du temps. Nous pouvons toutefois soulever une limite notable dans la prise en charge thérapeutique : le très faible taux de patients inclus dans des essais thérapeutiques. Les essais cliniques étant généralement ouverts aux patients à l'état général conservé, avec un indice de performance compris entre 0 et 1, la rareté des inclusions dans des essais peut s'expliquer par la précarité clinique des patients qui restent éligibles à un traitement systémique après la première ligne de traitement.

## CONCLUSION

Nos données décrivent une augmentation de l'incidence des tumeurs neuroépithéliales du système central dans la Somme entre 2003 et 2013, affectant plus particulièrement les personnes âgées. Cette tendance peut être attribuée au recours accru aux méthodes de diagnostic neurochirurgicales et à l'imagerie, à leur morbidité minime et donc à leur usage plus aisé chez des sujets potentiellement fragiles. Cet élargissement de l'offre de soins a vraisemblablement accompagné la diffusion des référents en oncogériatrie dans une région où la prise en charge des tumeurs cérébrales, très centralisée, systématisée et codifiée.

## CONTRIBUTION PERSONNELLE AU PROJET

Ma contribution à ce travail repose sur les axes suivants:

- L'élaboration et la rédaction du protocole de recherche
- La soumission du projet au CPP (comité de protection des personnes)
- L'élaboration du formulaire de recueil de données Epi Info et la vérification de la qualité et de l'exhaustivité des données qui le constituent
- La recherche des données cliniques via le retour aux dossiers médicaux individuels
- L'analyse et l'interprétation statistique
- La rédaction et la soumission de l'article

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol (Berl). 2016 Jun;131(6):803–20.
- 2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987–96.
- 3. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009 May;10(5):459–66.
- 4. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):997–1003.
- 5. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1027–37.
- 6. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Dec 15;314(23):2535–43.
- 7. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy—Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):709–22.
- 8. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1954–63.
- 9. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre J-Y, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 Jan 20;31(3):344–50.
- 10. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, et al. Benefit From Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in Oligodendroglial Tumors Is Associated With Mutation of IDH. J Clin Oncol. 2014 Mar 10;32(8):783–90.
- 11. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. N Engl J Med. 2016 Apr 7;374(14):1344–55.

- 12. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2015 Nov 24]. Available from: http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Survie-despersonnes-atteintes-de-cancer-en-France-1989-2007
- 13. al WA et. Glioblastoma survival: has it improved? Evidence from population-based studies. PubMed NCBI [Internet]. [cited 2016 Mar 8]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25364955
- 14. Antiangiogenic therapy for high-grade glioma. PubMed NCBI [Internet]. [cited 2015 Nov 3]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242542
- 15. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. PubMed NCBI [Internet]. [cited 2016 Apr 12]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9070498
- 16. Population-based incidence and survival of central nervous system (CNS) malignancies in Girona (Spain) 1994-2005. PubMed NCBI [Internet]. [cited 2015 Nov 3]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20544374
- 17. Johannesen TB, Angell-Andersen E, Tretli S, Langmark F, Lote K. Trends in Incidence of Brain and Central Nervous System Tumors in Norway, 1970–1999. Neuroepidemiology. 2004 Apr 16;23(3):101–9.
- 18. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005–2009. Neuro-Oncol. 2012 Nov 1;14(suppl 5):v1–49.
- 19. [Diagnostic and prognostic values of 1p and 19q deletions in adult gliomas: critical review of the literature and implications in daily clinical pr... PubMed NCBI [Internet]. [cited 2015 Nov 3]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565359
- 20. classification internationale des maladies pour l'oncologie cim o 3 Recherche Google [Internet]. [cited 2015 Nov 4]. Available from: https://www.google.fr/?gws\_rd=ssl#q=classification+internationale+des+maladies+pour+1%27oncologie+cim+o+3
- 21. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [Internet]. [cited 2015 Nov 3]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1929165/
- 22. Insee Département de La Somme (80) Dossier complet [Internet]. [cited 2016 Apr 12]. Available from: http://www.insee.fr/fr/themes/dossier\_complet.asp?codgeo=DEP-80
- 23. Enregistrement des Cancer: Principes et Méthodes [Internet]. [cited 2016 Apr 12]. Available from: http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/epi/sp95/
- 24. al BI et. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007. PubMed NCBI [Internet]. [cited 2016 Mar 15]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21980160

- 25. al SB et. Association between brain tumors and menopausal status. PubMed NCBI [Internet]. [cited 2016 Mar 15]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1495104
- 26. Ménégoz F, Martin E, Danzon A, Mathieu-Daudé H, Guizard A-V, Macé-Lesec'H J, et al. [Incidence and mortality of central nervous system tumors in France: trends over the period 1978-2000 and influence of registration practices on results]. Rev Epidémiologie Santé Publique. 2006 Oct;54(5):399–406.
- 27. ANOCEF Association des Neuro-Oncologue d'Expression Française [Internet]. [cited 2016 Mar 15]. Available from: http://www.anocef.org/

## **ANNEXES**

## Annexe 1

### Données des populations de référence utilisées pour la standardisation

#### Données des populations de référence utilisées pour la standardisation

L'âge utilisé pour le calcul des données d'incidence correspond à l'âge atteint dans l'année. De ce fait, il correspond à celui d'une population âgée d'une demi-année de moins par rapport aux classes d'âge calculées sur l'âge réellement atteint (âge révolu). Pour prendre en compte cette variation, les différentes populations de référence ont été recalculées en attribuant le poids correspond à chaque classe d'âge (tableau ci-dessous).

Tableau. Populations de référence en pourcentage.

Classes d'âge	Segui <sup>a</sup>	European <sup>b</sup>	Who <sup>c</sup> (2001)
0-4	0,1080	0,072	0,07974
5-9	0,1020	0,071	0,08707
10-14	0,0910	0,070	0,08609
15-19	0,0900	0,070	0,08483
20-24	0,0810	0,070	0,08245
25-29	0,0800	0,070	0,07959
30-34	0,0620	0,070	0,07642
35-39	0,0600	0,070	0,07196
40-44	0,0600	0,070	0,06646
45-49	0,0600	0,070	0,06095
50-54	0,0510	0,070	0,05437
55-59	0,0410	0,061	0,04632
60-64	0,0400	0,051	0,03803
65-69	0,0310	0,041	0,03036
70-74	0,0210	0,031	0,02285
75-79	0,0110	0,021	0,01589
80-84	0,0055	0,011	0,00971
85 et +	0,0055	0,011	0,00691

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan. 1960.

Doll R, & Cook P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. Int J

## Annexe 2: Article soumis à la revue « Journal of Cancer Policy » et sous presse

Cancer 2:269-79, 1967.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>Ahmad, O. B., Boschi-Pinto, C., Lopez, A. D., Murray, C. J. L., Lozano, R. and Inoue, M. Age Standardization of Rates: A new WHO Standard, Geneva: WHO. 2001



Contents lists available at ScienceDirect

## Journal of Cancer Policy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcpo



Incidence and survival rates for adult malignant neuro-epithelial brain tumors in the Somme county (France): A retrospective, population-based study from 2003 to 2013



D. Bello Roufai<sup>a,\*</sup>, P. Caillet<sup>b</sup>, B. Lapôtre-Ledoux<sup>c</sup>, E. Trecherel<sup>c</sup>, L. Bauchet<sup>d</sup>, B. Chauffert<sup>a</sup>, O. Ganry

- <sup>a</sup> Department of Clinical Oncology, Amiens University Medical Center, Amiens, France
- Department of Clinical Pharmacology, Nantes University Medical Center and UMR INSERM 1246, Nantes, France
  Department of Public Health and Somme Cancer Registry, Amiens University Medical Center, Amiens, France
- d Department of Neurosurgery, Hôpital Gui de Chauliac and INSERM U1051, Montpellier, France

#### ARTICLE INFO

#### Keywords: Neuro-epithelial primary brain tumor Population-based Incidence Survival Standard of care

#### ABSTRACT

Aims: To describe the incidence and survival rates for neuro-epithelial primary brain tumors (NPBTs) in adults in the Somme county between 2003 and 2013.

Methods: By analyzing the Somme Cancer Registry, we calculated the age-standardized incidence rates (ASRs) for NPBTs. Independent effects of age, gender and period of diagnosis on the incidence were evaluated in a Poisson regression analysis. A Cox proportional hazards model was used to adjust the overall survival rates for age, gender, histologic group and period.

Results: Of the 257 registered NPBTs, 193 (75.1%) were astrocytic tumors. The subpopulations most affected by NPBTs were men (incidence rate ratio (IRR) [95% confidence interval (CI)] females/males = 0.7 [0.55-0.90], p < 0.001) and the elderly (IRR [95% CI] = 1.02 [1.01–1.03] per year increment, p < 0.001). The ASR [95% CI] = 1.02 [1.01–1.03] per year increment, p < 0.001). CI] was 4.5 [3.9–5.1] cases per 100,000 person-years. The increase in incidence [95%CI] between 2003 and 2013 was estimated to be 7.6% [3.4–11.2%] per year (p < 0.001). Survival improved significantly between the 2003–2008 period and the 2009–2013 period (hazard ratio [95%CI] = 0.70 [0.50-0.96], p = 0.03).

Conclusion: We observed an increase in the incidence of NPBTs and in survival rates between 2009 and 2013. These increases might have been due to broader, earlier access to diagnostic tools and/or improvements in treatment procedures

#### 1. Introduction

Neuro-epithelial primary brain tumors (NPBTs) are rare. In 2009, they accounted for just 2% (n = 4491) of all malignant tumors in adults in France (a country with 64.7 million inhabitants at that time) [1]. The prognosis is poor, with a five-year survival rate of 19% [2]. Although the incidence of NPBTs has increased in all age groups, the elderly seem to have been particularly affected [3-6]. This trend has mainly been imputed to population ageing and improved diagnostic procedures (such as medical imaging [7] or neurosurgical biopsies) but is not observed worldwide or at all time points. The overall incidence of malignant brain tumors (all histologic types) increased by 1.1% a year between 1980 and 2012 in adults in France [8] but decreased by 3.1% a year between 2008 and 2010 in adults in the United States [9].

Data on NPBTs from European population-based studies are scarce,

and most of the published studies were performed in Scandinavia [10-12]. The survival rate varies from one type of neuro-epithelial tumor to another. For astrocytic tumors (which have the worst prognosis), the number of therapeutic options has increased over the last decade with the emergence of novel procedures for surgery, radiation therapy, chemotherapy and targeted therapy, and combinations thereof.

The primary objective of the present study was to describe the agestandardized incidence rates (ASRs) for NPBTs in the Somme county of France (by age and by gender) and to assess changes in these parameters between 2003 and 2013. The secondary objectives were to describe the overall survival rates and the treatments administered to patients with grade IV astrocytic tumors (the most incident and lethal histologic subtype).

https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2017.11.001 Received 12 September 2017; Accepted 17 November 2017 Available online 21 November 2017 2213-5383/ © 2017 Published by Elsevier Ltd.

<sup>\*</sup> Corresponding author at: Department of Clinical Oncology, Amiens University Medical Center, Avenue René Laennec, Amiens 80000, France. E-mail address: bellodiana@yahoo.fr (D. Bello Roufai).

Table 1
Incidence by gender and histologic subtype (according to the WHO 2007 classification)

Histologic subtype	Both genders				Women				Men				Gender ratio (M/F)			
	n	%	CR	ASR	[95%CI]	n	%	CR	ASR	[95%CI]	n	%	CR	ASR	[95%CI]	
Astrocytic tumors	193	75.08	4.2	3.0	2.5 – 3.5	76	71.7	3.2	2.2	1.7 – 2.9	117	77.5	5.3	3.8	3.1-4.7	1.5
Oligodendroglial tumors	20	7.79	0.4	0.5	0.3 - 0.7	8	7.6	0.5	0.5	0.2 - 0.1.0	12	7.9	0.5	0.6	0.3 - 1.1	1.5
Oligoastrocytic tumors	29	11.28	0.8	0.7	0.5 - 1.1	15	14.2	0.9	0.9	0.5 - 1.6	14	9.3	1	1	0.5 - 1.7	0.9
Ependymal tumors	5	1.95	0.1	0.1	0 - 0.3	2	1.9				3	2.0				
Neuronal and mixed neuronal-glial tumors	5	1.95	0.1	0.1	0 - 0.3	3	2.8				2	1.3				
Embryonal tumors	4	1.56	0.1	0.1	0 - 0.3	1	0.9				3	2				
Other neuro-epithelial tumors	1	0.39				1	0.9				0	0				
Total	257	100	5.7	4.5	3.9 - 5.1	106	100	4.6	3.4	2.8 - 4.3	151	100	6.8	5.5	4.6 - 6.6	1.4

The bold values corresponds to the results of the whole population described in thus study. ASR: age-standardized incidence rate, CI: confidence interval, CR: crude incidence rate.

#### 2. Materials and methods

The Somme Cancer Registry (SCR) is a population-based cancer registry located in the Somme county of northern France (population in 2014: 571,461). The SCR's main information sources are public- and private-sector hospitals and, in particular, the latter's central laboratories and pathology departments. Malignant, borderline and benign brain tumors are registered.

#### 2.1. Data selection

The present study's data were extracted from the SCR database. We selected adult patients (≥18 years of age) who had been diagnosed with a malignant NPBT between January 1st, 2003, and December 31st, 2013. The International Classification of Disease for Oncology (3rd edition) [13] was used to code the tumors in terms of their morphology and topography (code C71). The tumors were sorted into histologic subgroups according to the 2007 World Health Organization (WHO) classification [14] for tumors of the central nervous system (CNS). Benign tumors, cases lacking histologic confirmation, meningeal, soft tissue and spinal cord tumors, and primary brain lymphomas were excluded from the study. For grade IV astrocytic tumors, the treatment provided was determined by inspection of the patient's medical files.

#### 2.2. Statistical analysis

Incidence was calculated both as crude rate (CR) and as a world ASR for both genders and for men and women separately. We examined the period ranging from 2003 to 2013 and then each year within this period. The incidence rate was calculated as the number of new NPBT cases for 100,000 person-years for each year and (for five-year age groups) according to the age at diagnosis. Census data on the Somme county's population for each time period was obtained from the French National Institute of Statistics and Economic Studies (Institut National de la Statistique et des Études Économiques) [15].

To define whether the incidence of NPBTs decreased or increased over time, we applied a Poisson regression model (adjusted for age, gender and period) after confirming the absence of overdispersion.

Overall survival was calculated from the date of diagnosis and the censoring date was either January 15th, 2016, the date of last follow-up or the death date (whichever occurred first).

The Kaplan-Meier method was used to estimate survival. A log-rank test was used to compare survival among the different histologic subgroups. We did not include neuronal, embryonal and mixed tumors in this analysis, given the small sample size in these subgroups. A Cox proportional hazards model was built to assess the effect of gender, age, histologic subtype and period (2003–2008 or 2009–2013) on survival, after verification of the proportionality assumption.

Descriptive statistics were used to evaluate first-, second- and third-line treatments for grade IV astrocytic tumors. The results are presented  $\,$ 

as frequencies (i.e. proportion of percentage of glioblastomas treated with a given modality).

#### 3. Results

A total of 257 new cases were reported by the SCR between 2003 and 2013. The median (interquartile range) follow-up time was 17 (31) months. 97 patients (38%) were alive on January 15th, 2016. The mean age was 55.7, and males accounted for 151 cases (58.7%).

According to the 2007 WHO classification, the histologic subgroups were distributed as follows: 193 (75.1%) astrocytic tumors, 29 (11.3%) oligoastrocytic tumors, 20 (7.8%) oligodendroglial tumors, 5 (1.9%) ependymal tumors, 5 (1.9%) neuronal and mixed neuronal-glial tumors, 4 (1.6%) embryonal tumors and 1 (0.4%) chordoid glioma of the third ventricle (classified in the "other types of neuro-epithelial tumors" group). The most frequent astrocytic tumors were glioblastomas, followed by diffuse astrocytomas.

#### 3.1. Incidence

During the period 2003–2013, the CR for NPBTs (all types) among adults in the Somme county was 5.7 cases per 100,000 person-years, and the ASR [95% CI] was 4.5 [3.9–5.1] per 100,000 person-years. For women and men, the CR was respectively 4.6 and 6.8 per 100,000 person-years, and the ASR [95% CI] was 3.4 [2.8–4.3] and 5.5 [4.6–6.6) person-years respectively. The overall gender ratio (M/F) was 1.4 (Table 1). The highest incidence was found for astrocytic tumors (ASR [95%CI]: 3.0 [2.5–3.5] per 100,000 person-years), followed by oligoastrocytic tumors (0.7 [0.5–1.1] per 100,000 person-years) and oligodendroglial tumors (0.5 [0.3–0.7] per 100,000 person-years).

Age-specific incidence rates by gender are described in Fig. 1. The number of cases rose progressively from the age of 30 onwards, and the age-specific incidence rate [95%CI] peaked at 14.2 [12.4–15.7] per 100,000 person-years in the 60–64 age group. For NPBT cases as a whole, 82 (31.9%) occurred in patients aged 65 or over. These age trends were observed for both men and women.

The age-adjusted incidence increased significantly from 2003 to 2013. In the multivariate analysis of the incident cases adjusted for age group, year period and gender, this variation over time translates into an annual increase [95%CI] of 7.6% [3.4–12.0]. Similarly, the number of incident cases rose significantly per year of age (incidence rate ratio (IRR) [95%CI] = 1.02 [1.01–1.03]; p=0.006) and with male gender (IRR $_{\rm E/M}=0.70$  [0.55–0.90]) (Table 2).

#### 3.2. Survival

The median [95%CI] overall survival (from the date of histologic diagnosis onwards) was 19 [16–25] months. The patients with the best 5-year overall survival rates [95%CI] were those diagnosed with embryonal tumors (100% [100–100]), followed by those with

D. Bello Roufai et al. Journal of Cancer Policy 15 (2018) 5-9

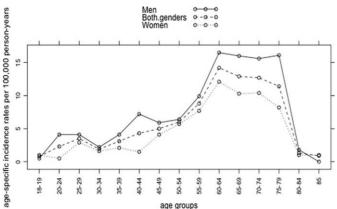


 Table 2

 The results of a multivariate analysis of incident cases by age, period and gender.

	Incidence rate ratio	95%CI	p	APC	95%CI
Period <sup>a</sup>	1.07	1.03-1.12	< 0.001	7.6	3.4–12.0
Age Gender (F/M)	1.02 0.70	1.01-1.03 0.55-0.90	0.006 < 0.001		

The bold values correspond to the significance of the confidence interval given for period age and gender.

Table 3

The results of a multivariate analysis of survival by age, gender, period and histologic subgroup (using astrocytic tumors as the reference subgroup).

	HR	95%CI	p value
Age	1.03	1.02-1.04	< 0.0001
Gender (F/M)	1.12	0.81-1.54	0.50
Oligodendroglial tumors	0.13	0.04-0.40	< 0.001
Oligoastrocytic tumors	0.44	0.25-0.81	0.007
Period (B/A)	0.70	0.50-0.96	0.03

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; Period A: 2003–2008, Period B: 2009–2013.

oligodendroglial tumors (84.7% [70.2–100]). Astrocytic tumors presented the worst survival rates, with a 5-year overall survival rate [95%CI] of 19% [13.2–27.4]. The Kaplan-Meier survival curves for the three main histologic subgroups differed significantly from each other (log rank test: p < 0001). Oligodendroglial and oligoastrocytic tumors were associated with a better prognosis than astrocytic tumors, with a relative risk reduction in death of 87% (hazard ratio (HR) [95%CI] = 0.13 [0.04–0.40]; p < 0.001) and 56% (HR = 0.44 [0.25–0.81]; p < 0.007), respectively. Survival has increased since 2009 (HR<sub>2003-2006/2009-2013</sub> = 0.70 [0.50-0.96]; p < 0.03). The median [95%CI] overall survival time was 14 months [10–22] between 2003 and 2008 and 20 months [16–36] thereafter. Age had an independent, negative effect on survival (HR [95%CI] = 1.03 [1.02–1.04] per year of age; p < 0.0001) (Table 3).

#### 3.3. Treatment

The first-, second- and third-line treatments given to the 159 patients with grade IV astrocytic tumors (i.e. glioblastomas, including giant cell glioblastomas) are summarized in Fig. 2. Data were missing for 3 (1.9%) of the 159 patients. In terms of first-line treatments, 72 (45.3%) patients underwent complete macroscopic resection and

31(19.5%) underwent partial macroscopic resection. The remaining 35.2% of the cases were diagnosed on the basis of a biopsy alone. The Stupp protocol (introduced in the Somme county in 2006) was applied in 60.4% cases. This protocol is based on a combination of radiotherapy and daily chemotherapy with temozolomide, and is generally followed by six cycles of adjuvant chemotherapy with temozolomide (5 days a month). Twenty-one cases treated with the Stupp protocol (13.2%) received more than the usual six adjuvant temozolomide cycles. The physicians mostly justified this choice by the persistence of residual

tumor tissue after six cycles. Bevacizumab (an antiangiogenic therapy

for glioblastoma introduced in 2010 in the Somme county) was given to 21 (13.2%) patients; it was combined with either temozolomide and radiotherapy (according to the AVAGLIO protocol [16]) or neoadjuvant temozolomide alone. Eleven patients (6.9%) received carmustine im-

plants (9 after complete macroscopic resection and 2 after partial macroscopic resection), followed by the Stupp protocol in 10 cases

Fig. 1. Age-specific incidence rates by gender.

Seventy-seven (48.4%) patients received second-line treatment: 47 (29.6%) received bevacizumab (administered in combination with chemotherapy in 29 (18.2%) cases and administered alone as a symptomatic anti-edema treatment in 15 (9.4%) cases) (Fig. 2b).

Twenty-five (15.7%) patients initiated a third line treatment. Bevacizumab (usually combined with chemotherapy) was administered to 16 (10.1%) patients (Fig. 2c).

#### 4. Discussion

Our data showed an ASR of 4.5 per 100,000 person-years for NPBTs in the Somme county of northern France. Over the 11-year study period, we observed a mean annual increase of 7.6%. Age and gender had independent effects on the incidence of NPBTs. Our data also revealed an increase over time in survival for patients with NPBTs — particularly since 2009. Lastly, our results showed that the most frequently administered first-line therapies were surgery and/or the Stupp protocol and that the most frequently administered second- or third-line treatment was bevacizumab (alone or combined with other therapies).

The SCR population-based cancer registry provides exhaustive, reliable information on the incidence and survival of NPBT among the 571,000 inhabitants living in the Somme county. Our study thus constitutes an accurate, up-to-date description of the incidence of NPBTs in this area between 2003 and 2013. Although our sample may not be representative on the French national or European scale, the present study is (to the best of our knowledge) the first to use data from a population-based cancer registry to describe the epidemiology of NPBT in France over the last decade. The most recently published literature data covered a period ending in 2002 [17].

CI: confidence interval; APC: annual percentage change

a Each period is defined as a calendar year.

D. Bello Roufai et al. Journal of Cancer Policy 15 (2018) 5-9

particularly in central and northern Europe [25]. This trend was confirmed in our study, and suggests that therapeutic progress has indeed been achieved over the past decade [26]. However, elderly patients have not benefited from this increase in survival; despite the use of more interventional treatments in this age group, under-treatment may still be a concern. This increased over time in survival should be interpreted with caution, since a lead-time bias (due to earlier diagnosis) may be present.

Since 2006, the standard of care for glioblastoma in the Somme county has been the most extensive, well-tolerated surgical resection possible, followed by a combination of radiotherapy and temozolomide chemotherapy. Moreover, antiangiogenic treatment with bevacizumab was introduced in 2010. These clinical practices concord with the guidelines issued by the European Society of Medical Oncology) guidelines [27] and those issued by the Association of French-speaking Neuro-oncologists (Association des Neuro-oncologues d'Expression Française) [28]. Compliance with guidelines and the enhancement of supportive care may have contributed to increase in survival observed over recent years. It is nevertheless important to note that very few patients are included in clinical trials. This may be due to the frailty of the few patients who are still eligible for systemic treatment after first-

In conclusion, our data showed that incidence of NPBTs increased between 2003 and 2013 in the Somme county (particularly among the elderly). This trend is perhaps due to the increased use of diagnostic imaging and surgery, especially among elderly patients. The recent development of oncogeriatric units may have favored the adoption of a less conservative attitude to the treatment of elderly and/or frail patients.

#### Declaration of conflicts of interest

D. Bello Roufai declares potential conflicts of interest through her relationships with Sanofi Adventis, Sandoz, Novartis, Amgen and Chugai (reimbursement of symposium expenses).

#### Acknowledgements

We thank the technicians at the Somme Cancer Registry (Claudie Cussey, Christine Cotte, Caroline Boucher, Elodie Sobo and Agnès Thuillez) for their help in updating and completing the study data.

- [1] ALD n° 30 Guide médecin sur le cancer primitif du système nerveux central de http://www.hassante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types
- [2] Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989–2013 Partie 1: tumeurs solides/2016/Maladies chroniques et traumatismes/Rapports et synthèses/Publications et outils/Accueil. http://www.invs.sante.fr/Publ outlis/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides. Accessed 28, April 2016.
- [3] A. Fleury, F. Menegoz, P. Grosclaude, et al., Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France, Cancer 79 (1997) 1195–1202.
- [4] R. Fuentes-Raspall, L. Vilardell, F. Perez-Bueno, et al., Population-based incidence and survival of central nervous system (CNS) malignancies in Girona (Spain) 1994-2005, J. Neurooncol, 101 (2011) 117-123, http://dx.doi.org/10.1007/
- [5] T.B. Johannesen, E. Angell-Andersen, S. Tretli, et al., Trends in incidence of brain

- nd central nervous system tumors in Norway, 1970-1999, Neuroepidemiology 23
- (2004) 101–109, http://dx.doi.org/10.1159/000075952.
  [6] Q.T. Ostrom, L. Bauchet, F.G. Davis, et al., The epidemiology of glioma in adults: a state of the science review, Neuro-Oncology 16 (2014), http://
- Epidemiological characteristics of intracranial gliomas according to histology, Acta
- Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. 97 (1989) 547–555.
  [8] Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en Franceentre Estimation nationate de l'incidence et de la mortaite par cancer en Franceentre 1980 et 2012 — Partie 1 — Tumeurs solides — Ref: RAPTUMSOL13 | Institut National Du Cancer. http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-canceren-France-entre-1980-et-2012-Partie-1-Tumeurs-solides. Accessed 29, May 2016.
  [9] H.R. Gittleman, Q.T. Ostrom, C.D. Rouse, et al., Trends in central nervous system
- tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000–2010, Cancer 121 (2015) 102–112, http://dx.doi.org/10.1002/cncr.29015.

  [10] M. Kallio, The incidence of intracranial gliomas in southern Finland, Acta Neurol.
- Scand. 78 (1988) 480-483.
- [11] P. Joensen, Incidence of primary intracranial neoplasms in an isolated population (the Faroese) during the period 1962–1975, Acta Neurol. Scand. 64 (1981) 74–78.
   [12] A. Helseth, F. Langmark, S.J. Mørk, Neoplasms of the central nervous system in
- Norway, I. Quality control of the registration in the Norwegian Cancer Registry, Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. 96 (1988) 1002–1008.
- [13] Classification internation ale des maladies pour l'oncologie cim o 3 Recherche Google. https://www.google.fr/?gws\_rd=ssl#q=classification+internationale+des+maladies+pour+l%27oncologie+cim+o+3. Accessed 04, November
- [14] The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. http:// v.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1929165/. Accessed 03, November 2015.
- [15] Insee Département de La Somme 80 Dossier complet. http://www.themes/dossier\_complet.asp?codgeo=DEP-80. Accessed 12, April 2016.
- themes/dossier\_complet.asp?codgeo = DEP-80. Accessed 12, Apri [16] O.L. Chinot, W. Wick, W. Mason, et al., Bevacizumab plus radio-
- therapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma, N. Engl. J. Med. 370 (2014) 709–722, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1308345.

  E. Crocetti, A. Trama, C. Stiller, et al., Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe, Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990 (48) (2012) 1532–1542, http://
- dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.013.

  [18] F. Ménégoz, E. Martin, A. Danzon, et al., Incidence and mortality of central nervou system tumors in France: trends over the period 1978–2000 and influence of registration practices on results, Rev. Epidémiologie Santé Publique 54 (2006) 399–406.
- [19] R. Fuentes-Raspall, L. Vilardell, F. Perez-Bueno, et al., Population-based incidence and survival of central nervous system (CNS) malignancies in Girona (Spain) 1994-2005, J. Neurooncol. 101 (2011) 117-123, http://dx.doi.org/10.1007.
- [20] Q.T. Ostrom, H. Gittleman, J. Fulop, et al., CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012, Neuro-oncology 4 (Suppl. 4) (2015) iv1-iv62, http://dx.doi.org/10.1093/neu
- [21] I. Baldi, A. Huchet, L. Bauchet, H. Loiseau, Épidémiologie des glioblastomes, Neurochirurgie 56 (2010) 433–440, http://dx.doi.org/10.1016/j.neuchi.2010.07.
- [22] A. Wöhrer, T. Waldhör, H. Heinzl, et al., The Austrian Brain Tumour Registry: a A. Wolliel, I. Wadulof, H. Heilzl, et al., if exactinal brail fullional negacty, a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry, J. Neurooncol. 95 (2009) 401–411, http://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-9938-9.
   B. Schlehofer, M. Blettner, J. Wahrendorf, Association between brain tumors and menopausal status, J. Natl. Cancer Inst. 84 (1992) 1346–1349.
- [24] M. Sant, P. Minicozzi, S. Lagorio, et al., Survival of European patients with central nervous system tumors, Int. J. Cancer 131 (2012) 173–185, http://dx.doi.org/10.
- [25] O. Visser, E. Ardanaz, L. Botta, et al., Survival of adults with primary malignant brain tumours in Europe; Results of the EUROCARE-5 study, Eur. J. Cancer Oxf. Engl. (2015) 1990, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.032.
  [26] A. Woehrer, L. Bauchet, J.S. Barnholtz-Sloan, Glioblastoma survival: has it im-
- proved? Evidence from population-based studies, Curr. Opin. Neurol. 27 (2014) 666–674, http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000144.

  [27] High-Grade Malignant Glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO. http://
- rg/Guidelines/CNS-Malignancies/High-Grad
- Accessed 29, May 2016.
  ANOCEF Association des Neuro-Oncologue d'Expression Française. http://www ocef.org/. Accessed 15, March 2016.

Incidence et survie des tumeurs neuroépithéliales de l'adulte dans la Somme: une étude rétrospective à partir des données du registre des cancers de la Somme de 2003 à 2013

**CONTEXTE:** L'épidémiologie descriptive des tumeurs du système nerveux central (SNC) est rare et ancienne. Afin d'évaluer l'impact des nouveaux standards thérapeutiques et diagnostiques, il est essentiel de recueillir des données actualisées. L'objectif de cette étude est de décrire l'évolution de l'incidence et de la survie des adultes atteints de tumeurs neuroépithéliales primitives du SNC à partir des données du registre des cancers de la Somme entre 2003 et 2013.

**METHODES :** Nous avons calculé les taux d'incidence standardisée sur l'âge (ISA) avec pour référence la population mondiale type OMS, ainsi que leur évolution par classes d'âge et au cours du temps. Les tumeurs étaient codées selon la CIMO-3 (Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, 3ème édition) et regroupées en sous-groupes histologiques selon la classification OMS 2007. Une régression de Poisson a permis d'évaluer les effets indépendants sur l'incidence de l'âge, du sexe et de l'année de diagnostic. La survie globale a été évaluée par un modèle de Cox ajusté sur l'âge, le sexe, les sous-groupes histologiques et la période de diagnostic. Une consultation des dossiers médicaux a permis d'identifier les traitements administrés pour le glioblastome.

**RESULTATS**: 257 tumeurs histologiquement confirmées ont été recensées: 75.1% de tumeurs astrocytaires, 11.3% de tumeurs oligoastrocytaires, 7.8% de tumeurs oligodendrogliales, 2% de tumeurs épendymaires, 1.5% de tumeurs embryonnaires et 2.3% de tumeurs mixtes. Les tumeurs astrocytaires étaient constituées de 82.4% de tumeurs de grade IV et leurs modalités de prise en charge étaient respectueuses des standards validés. L'incidence était statistiquement plus élevée chez les hommes (RR<sub>F/H</sub>=0.7, IC95%=0.55-0.90, p<0.001) et chez les sujets âgés (RR=1.02, IC95%=1.01-1.03, p<0.001). L'ISA était de 4.5 cas pour 100 000 personne-années : 3.4 cas pour 100 000 femme-années et 5.5 cas pour 100 000 homme-années. Le pourcentage d'accroissement annuel de l'incidence était estimé à 7.6% par an (p<0.001). Le risque de décès a été réduit de 30% entre le 1<sup>er</sup> quinquennat (2003-2008) et le 2<sup>ème</sup> (2009-2013) (HR=0.70, IC95%=0.50-0.96, p=0.03).

**CONCLUSION :** On constate une incidence accrue des tumeurs du SNC dans la Somme, affectant essentiellement les sujets âgés, une amélioration de la survie au cours du temps et une majorité de confirmations histologiques. Ceci peut s'expliquer par un accès plus systématique et précoce aux outils diagnostiques et par l'amélioration des pratiques thérapeutiques.

Mots clés: tumeurs cérébrales neuroépithéliales, registre, incidence, survie, standard thérapeutique

# Incidence and survival rates for adult malignant neuro-epithelial brain tumors in the Somme county (France): a retrospective, population-based study from 2003 to 2013

**AIMS:** To describe the incidence and survival rates for neuro-epithelial primary brain tumors (NPBTs) in adults in the Somme county between 2003 and 2013.

**METHODS:** By analyzing the Somme Cancer Registry, we calculated the age-standardized incidence rates (ASRs) for NPBTs. Independent effects of age, gender and period of diagnosis on the incidence were evaluated in a Poisson regression analysis. A Cox proportional hazards model was used to adjust the overall survival rates for age, gender, histologic group and period.

**RESULTS:** Of the 257 registered NPBTs, 193 (75.1%) were astrocytic tumors. The subpopulations most affected by NPBTs were men (incidence rate ratio (IRR) [95% confidence interval (CI)] females/males = 0.7 [0.55-0.90], p<0.001) and the elderly (IRR [95%CI] = 1.02 [1.01-1.03] per year increment, p<0.001). The ASR [95%CI] was 4.5 [3.9-5.1] cases per 100,000 person-years. The increase in incidence [95%CI] between 2003 and 2013 was estimated to be 7.6% [3.4-11.2%] per year (p<0.001). Survival improved significantly between the 2003-2008 period and the 2009-2013 period (hazard ratio [95%CI] = 0.70 [0.50-0.96], p=0.03).

**CONCLUSION:** We observed an increase in the incidence of NPBTs and in survival rates between 2009 and 2013. These increases might have been due to broader, earlier access to diagnostic tools and/or improvements in treatment procedures.

**Keywords:** neuro-epithelial primary brain tumor, population-based, incidence, survival, standard of care