# Estimation du volume tumoral dans les gliomes diffus de bas grade à partir de la base de données nancéienne

Marie Blonski

▶ **To cite this version:**

Marie Blonski. Estimation du volume tumoral dans les gliomes diffus de bas grade à partir de la base de données nancéienne. Cancer. Université de Lorraine, 2021. Français. NNT : 2021LORR0354 . tel-03794891

**HAL Id: tel-03794891**

**https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03794891v1**

Submitted on 3 Oct 2022

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE | BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES

AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact bibliothèque : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr
*(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)*

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Laboratoire CRAN, UMR 7039 CNRS

(Centre de Recherche en Automatisme de Nancy)

**Thèse**

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

Par Marie BLONSKI

Sous la direction de Luc TAILLANDIER

Et la co-direction de Jean-Marie MOUREAUX

# Estimation du volume tumoral dans les Gliomes Diffus de Bas Grade à partir de la base de données nancéenne

Le 13 décembre 2021

**Membres du Jury :**

| | |
|---|---|
| Directeur de Thèse : | Mr Luc TAILLANDIER, Professeur, Centre Hospitalo-Universitaire, Centre de Recherche en Automatique Nancy - UMR 7039 BioSiS, Université de Lorraine, Nancy |
| Co-Directeur de Thèse : | Mr Jean-Marie MOUREAUX, Professeur, Centre de Recherche en Automatique Nancy - UMR 7039 BioSiS, Université de Lorraine, Nancy |
| Rapporteurs : | Me Valérie RIGAU, Professeure, Centre Hospitalo-Universitaire, INSERM U1051 - Plasticité cérébrale, cellules souches et tumeurs gliales de bas grade, Université de Montpellier |
| | Mr Emmanuel MANDONNET, Professeur, Hôpital Lariboisière, CNRS UMR 7225, INSERM U1127 – Institut du Cerveau ICM, Frontlab, Université de Paris |
| Examinateurs : | Mr Hugues DUFFAU, Professeur, Centre Hospitalo-Universitaire, INSERM U1051 - Plasticité cérébrale, cellules souches et tumeurs gliales de bas grade, Université de Montpellier |
| | Mr Guillaume VOGIN, Professeur, UMR 7365 CNRS, IMoPA Biopôle, Université de Lorraine, Nancy |
| | Me Amélie DARLIX, Docteur, INSERM U1051 - Plasticité cérébrale, cellules souches et tumeurs gliales de bas grade, Université de Montpellier |

# Table des matières


**ABREVIATIONS ..... 3**

**CHAPITRE 1 : DONNEES ACTUELLES SUR LES GLIOMES DIFFUS DE BAS GRADES ..... 5**

**1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ..... 5**
**2. HISTOIRE NATURELLE ..... 5**
**3. CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES ..... 7**
A) IRM MORPHOLOGIQUE ..... 7
B) VOLUMETRIE ET CINETIQUE TUMORALE ..... 9
C) SPECTROIRM ..... 10
D) TENSEUR DE DIFFUSION ..... 11
E) IRM FONCTIONNELLE ET RESTING STATE ..... 12
F) IMAGERIE METABOLIQUE ..... 13
**4. ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES ET MOLECULAIRES ..... 14**
**5. ASPECTS FONCTIONNELS ..... 17**
A) COGNITION ..... 17
B) QUALITE DE VIE ..... 18
**6. ASPECTS ONCOLOGIQUES ..... 19**
A) CHIRURGIE ..... 19
B) CHIMIOTHERAPIE ..... 20
C) RADIOTHERAPIE ..... 29
D) PERSPECTIVES ..... 30
**7. SURVIE, QUALITE DE VIE, QUALITE DE SURVIE, ENJEUX ONCO-FONCTIONNELS ..... 31**

**CHAPITRE 2 : PROBLEMATIQUES ..... 35**

**CHAPITRE 3 : BASE DE DONNEES NANCEENNE ..... 39**

**1. DONNEES DE LA LITTERATURE ..... 39**
A) PUBLICATIONS DE GRANDES SERIES ..... 39
B) ENJEUX ..... 40
**2. HISTORIQUE DE LA BASE ..... 41**
**3. STRUCTURATION DE LA BASE ..... 42**
A) DONNEES ..... 42
B) OPTIMISATION ..... 43
C) COLLABORATIONS ..... 44
D) TRAVAUX EFFECTUES ET PERSPECTIVES ..... 46
**4. VALORISATIONS SCIENTIFIQUES A PARTIR DE LA BDD ..... 46**
A) REVUE GLOBALE DE LA BBD NANCEENNE DEPUIS 1982 ..... 46
B) FOCALISATION SUR UN SOUS-GROUPE DE PATIENTS TRAITES PAR L'ASSOCIATION PCV-RT ..... 59
**5. MODELISATION DE LA REPONSE A LA CHIMIOTHERAPIE A PARTIR DES BDD NANCEENNE ET MONTPELLIERAINE ..... 74**
A) MODELISATION DE LA REPONSE A LA CHIMIOTHERAPIE PAR TEMOZOLOMIDE ..... 74
B) PREDICTION DE LA REPONSE AU TEMOZOLOMIDE EN COLLABORATION AVEC L'EQUIPE MONTPELLIERAINE ..... 80

**CHAPITRE 4 : ESTIMATION DU VOLUME TUMORAL DANS LES GDBG ..... 90**

**1. DONNEES GENERALES ..... 90**
**2. CINETIQUE ..... 91**
A) IMPACT DE LA CHIRURGIE ..... 91
B) IMPACT DE LA RADIOTHERAPIE ..... 92
C) IMPACT DE LA CHIMIOTHERAPIE ..... 93
D) IMPACT DE LA GROSSESSE ..... 93
**3. RECOMMANDATIONS EUROPEENNES ..... 94**
**4. INTERET ..... 95**
A) SUIVI « OBJECTIF » ..... 95
B) AIDE A LA DECISION ..... 95
I. Chirurgie ..... 95
II. Chimiothérapie ..... 96
III. Radiothérapie ..... 96
**5. MODALITES ..... 96**
A) IRM ..... 96
I. Séquences ..... 96
II. Plans de coupe ..... 97
III. Epaisseur de coupe ..... 97
IV. Fenêtrage ..... 98
V. Autres paramètres ..... 98
B) EVALUATION UNIDIMENSIONNELLE (RECIST) ..... 99
C) EVALUATION BIDIMENSIONNELLE (RANO) ..... 99
D) TECHNIQUE DES 3 DIAMETRES : TRIDIMENSIONNELLE ..... 100
E) SEGMENTATION MANUELLE ..... 100
I. Outils ..... 100
II. Test de reproductibilité inter-opérateur ..... 102
III. Mise en application du test de reproductibilité ..... 107
IV. Comparaison estimation du volume tumoral 1D, 2D, 3D, segmentation ..... 109
V. Comparaison technique des 3 diamètres et segmentation manuelle ..... 109
F) SEGMENTATION SEMI-AUTOMATIQUE ..... 115
G) SEGMENTATION AUTOMATIQUE ..... 115
H) SEGMENTATION PAR MACHINE LEARNING ET RESEAUX DE NEURONES ..... 116
**1. EN PRATIQUE ..... 116**
A) ETAT ACTUEL A L'ECHELLE INTERNATIONALE ET EUROPEENNE ..... 116
B) COMPLEXITE ..... 117
VI. Liée à la tumeur ..... 117
VII. Liée à la technique d'acquisition ..... 118
VIII. Liée au patient ..... 119
IX. Liée au traitement ..... 120
C) VOLUMETRIE AU QUOTIDIEN ..... 120
**2. PERSPECTIVES : ..... 121**
A) RECALAGE ..... 121
B) ESVR ..... 122

**CONCLUSIONS ..... 124**

**BIBLIOGRAPHIE ..... 126**

# Abréviations

**2-HG** 2-Hydroxyglutarate

**ADC** Apparent Diffusion Coefficient

**ATRX** Alpha Thalassemia/mental Retardation syndrom X-linked

**BDD** Base de données

**BHE** Barrière Hémato-Encéphalique

**BOLD** Blood Oxygenation Level Dependent

**CNI** Choline to N-Acetyl-Aspartate Index

**CT** Chimiothérapie

**DICOM** Digital Imaging and Communication in Medicine

**DTI** Diffusion Tensor Imaging - Imagerie en Tenseur de Diffusion

**DTM** Diamètre Tumoral Moyen

**ELGGN** European Low-Grade Glioma Network

**ESVR** Extra-Sphere Volume Ratio

**GDBD** Gliomes Diffus de Bas Grade

**FDOPA** [3,4-dihydroxy-6-[$^{18}$F]fluoro-L-phenylalanine

**FET** O-(2-[$^{18}$F]fluoroethyl)-L-tyrosine

**FLAIR** FLuid Attenuated Inversion Recovery

**HM** Hypermutated

**IDH-wt** Isocitrate DesHydrogenase wild type

**IDH-mut** Isocitrate DesHydrogenase mutant

**INA** Internexine alpha

**IK** Indice de Karnofsky

**IRM** Imagerie par Résonnance Magnétique

**IRMf** Imagerie par Résonnance Magnétique fonctionnelle

**MAPK** Mitogen Activated Protein Kinase

**MET** [$^{11}$C-methyl]-methionine

**MGMT** O6-MethylGuanine-DNA MethylTranferase

**MIPAV** Medical Image Processing, Analysis and Visualization

**MMR** Mismatch repair

**NAA** N-Acétyl-Aspartate

**NIfTI** Neuroimaging Informatics Technology Initiative

**OMS** Organisation Mondiale de la Santé

**PCV** Procarbazine CCNU Vincristine

**PDC** Prise De Contraste

**PFS** Progression Free Survival

**QDV** Qualité De Vie

**rCBV** relative Cerebral Blood Volume

**RECIST** Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

**ROI** Region of Interest

**RT** Radiothérapie

**SRM** Spectroscopie IRM

**SUV** Standard Uptake Value

**TA** Transformation Anaplasique

**TEP-scanner** Tomographie par Emission de Positions

**TERT** Telomerase reverse Transcriptase

**TMZ** Témozolomide

**VDE** Velocity Diametric Expansion

**VOI** Volume of Interest

# Chapitre 1 : Données actuelles sur les Gliomes Diffus de Bas Grades

## 1. Données épidémiologiques

L'incidence des tumeurs cérébrales du système nerveux central (toute entité confondue) a augmenté sur les trente dernières années (entre 1990 et 2018, rapport INCA 2019[1]), avec un accroissement moyen de + 0.8% par an chez l'homme et de + 0.6% par an chez la femme. L'incidence en 2018 était estimée à environ 11/100000 habitants. Les gliomes représentent les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes. Ils se répartissent classiquement en gliomes de haut grade (grade III, grade IV classification OMS 2016[2]) – les plus fréquents, et en gliomes diffus de bas grade GDBD (grade II OMS 2016) – incidence estimée de 1/100000 habitants[3,4]. L'âge moyen au diagnostic est estimé à environ 40 ans[3,4]. Sur le plan national, il semble exister une disparité géographique avec une incidence plus marquée dans le nord-est du territoire[4], soulevant l'hypothèse de facteurs environnementaux d'exposition.

Les facteurs de risques clairement identifiés concernent l'exposition aux radiations ionisantes et les facteurs génétiques[5].

D'autres facteurs tels l'exposition aux champs électromagnétiques, aux produits phytosanitaires ont été étudiés mais leur rôle potentiel demeure débattu (classés « cancérogènes possibles » selon le Centre International de Recherche sur le Cancer CIRC). 3 à 5% des tumeurs cérébrales[6] s'intègrent dans un contexte de prédisposition génétique associée à une mutation constitutionnelle de certains gènes suppresseurs de tumeurs (par exemple les gènes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 associés au syndrome de Lynch, le gène TP53 associé au syndrome de Li Fraumeni ; les gènes NF1 et NF2 associés aux neurofibromatoses ; le gène IDH associé à la maladie d'Ollier/ syndrome de Maffucci)[7,8].

## 2. Histoire naturelle

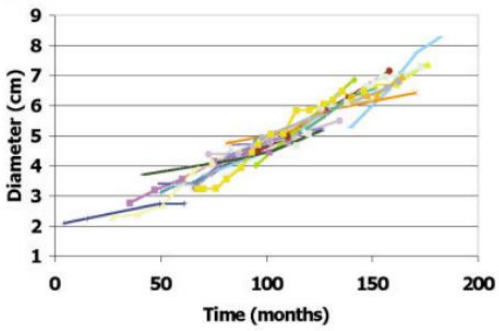
Les GDBG sont des tumeurs rares touchant essentiellement des patients jeunes (âge médian au diagnostic d'environ 40 ans), actifs. Dans 90% des cas, le symptôme révélateur est une crise épileptique. Au diagnostic, les patients sont généralement peu ou pas symptomatiques. Néanmoins, les bilans neurocognitifs réalisés à titre systématique au diagnostic mettent souvent en évidence des troubles des fonctions exécutives dont attentionnels et des troubles de la mémoire de travail, que les GDBG soient symptomatiques[9,10] ou découverts fortuitement [11].

Souvent considérés comme des tumeurs « bénignes », indolentes, expliquant l'attitude attentiste (« wait and see ») prônée pendant de nombreuses années, ces tumeurs évoluent inexorablement vers une tumeur de haut grade (transformation anaplasique) en moyenne 7-8 ans après le diagnostic radiologique, conduisant au

décès des patients (survie globale 13-15 ans)[12]. Les GDBG ont effectivement la particularité d'infiltrer progressivement le parenchyme cérébral et notamment de diffuser le long des faisceaux de substance blanche (connectivité sous corticale)[13,14].

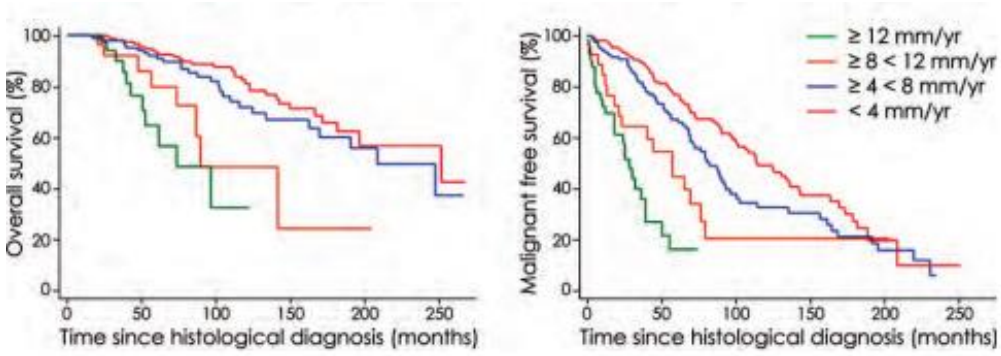
Les travaux de modélisation ont permis d'estimer la croissance des GDBG à environ 3,5-4mm/an qu'ils soient symptomatiques[15] ou non[16], suggérant leur possible émergence à l'adolescence[17,18].

**Mandonnet et al Ann Neurol 2003 :** Evolution du diamètre tumoral moyen chez tous les patients de l'étude, moyenne 4,1mm/an.




La cinétique de croissance tumorale constitue d'ailleurs un facteur pronostique[19,20].

**Pallud et al Neuro-Oncology 2013 :** Courbes de survie et délai de transformation anaplasique en fonction des cinétiques de croissance tumorale spontanée.

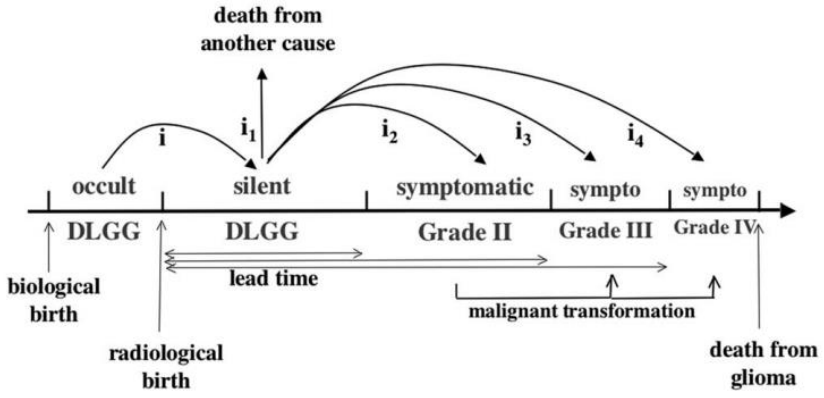



De plus en plus fréquemment, les GDBG sont découverts fortuitement compte tenu de l'accessibilité aux IRM et de leur systématisation dans le cadre de bilan de céphalées, vertiges, traumatisme crânien… [16,21]. Le volume au diagnostic de ces GDBG incidentaux (volume médian 17cc) est significativement moindre que celui des GDBG symptomatiques (volume médian 55cc) [16,22], rendant possible des exérèses « complètes » plus fréquemment (par rapport aux GDBG symptomatiques). A l'instar des GDBG symptomatiques, les GDBG incidentaux sont évolutifs, avec une vitesse de croissance tumorale similaire (3,5mm/an), et deviennent symptomatiques environ 48 mois (médiane) au décours de la découverte radiologique. La survie de ces GDBG incidentaux est significativement meilleure que celle des GDBG symptomatiques[16]. A la lumière de ces

données, la question d'un dépistage des GDBG a été soulevée en vue de proposer une prise en charge chirurgicale précoce permettant de maximiser la qualité de l'exérèse, ainsi d'améliorer la survie tout en préservant la qualité de vie[21,23]. Le dépistage pourrait concerner la population des 20-40 ans avec réalisation d'une IRM tous les 10 ans (soit la réalisation d'une IRM pour les tranches d'âge de 20 ans, 30 ans et 40 ans).

L'histoire naturelle d'un GDBG peut ainsi être schématisée[21] :

**Mandonnet et al Cancer 2014 :** Histoire naturelle d'un GDBG**.**




## 3. Caractéristiques morphologiques

### a) IRM morphologique

L'IRM cérébrale morphologique est indispensable. L'IRM permet le diagnostic et le suivi des GDBG. Des recommandations européennes au sein du réseau européen des GDBG (ELGGN) ont été proposées avec un protocole « minimal » comprenant des séquences T1 sans et avec injection de gadolinium, T2 et FLAIR avec un espace entre chaque coupe de moins de 3mm[24], des séquences de diffusion et de perfusion (calcul du rCBV). Idéalement, des acquisitions en coupes millimétriques 3D T1 sans et avec injection de gadolinium et en coupes millimétriques en séquence FLAIR permettant des reconstructions dans les trois plans (axial, sagittal, coronal) devraient être réalisées pour le suivi volumétrique des GDBG (meilleure précision).

L'aspect morphologique peut donner des indications sur les marqueurs moléculaires. Le « T2/FLAIR mismatch sign » semble spécifique pour caractériser les GDBG IDH-mut et non délété 1p19q. Ce marqueur non invasif se caractérise par un hypersignal T2 homogène de la tumeur associé à un hyposignal homogène tumoral FLAIR et un hypersignal FLAIR annulaire périphérique (spécificité 100%, sensibilité 11%)[25].

La topographie tumorale semble corrélée aux paramètres histo-moléculaires. Les gliomes situés au niveau frontal sont plus fréquemment IDH-mut (87%) et codélété 1p19q (45%) en comparaison aux gliomes temporo-insulaires (57% IDH-mut et 17% codélété)[26].

Concernant les critères radiologiques de réponse, les recommandations européennes[27] utilisent les critères RANO. Ces critères sont une extrapolation des critères radiologiques de réponse proposés dans les gliomes de haut grade[28]. Or, les présentations radiologiques des GDBG et des gliomes de haut grade sont clairement distinctes, de même que l'évolution, la prise en charge et le pronostic de ces deux entités. Ainsi les critères RANO tiennent-ils compte :

- Des séquences FLAIR,
- des séquences T1 avec injection de gadolinium (seuls 15% des GDBG présentent une prise de contraste au diagnostic[29])
- De l'apparition de nouvelles lésions en FLAIR (indépendamment des modifications présumées post thérapeutiques),
- De la prise de corticoïdes (théoriquement, aucun GDBG ne nécessite une corticothérapie initiale, en dehors de rare présentation clinique initiale d'hypertension intracrânienne)
- De l'état clinique du patient (brièvement évalué selon un état clinique jugé « stable », « amélioré » ou « dégradé »)

Les réponses sont définies en (critères RANO[27]) :

- Réponse complète correspondant à une régression présumée complète des anomalies FLAIR (un non-sens compte tenu du caractère infiltrant des GDBG et des limites de résolution de l'IRM[30])
- Réponse partielle selon une évaluation bidimensionnelle : réduction du volume tumoral estimée à 50% ou plus
- Réponse mineure : réduction du volume tumoral estimée entre 25% et 50%
- Maladie stable : ne correspondant ni à une réponse complète, ni partielle, ni mineure ou progression
- Progression : majoration du volume tumoral de plus de 25%

**Van den Bent et al Lancet Oncol 2011 :** Critère RANO, évaluant la réponse aux traitements dans le cadre des GDBG (évaluation bidimensionnelle du volume tumoral)

**Complete response**
Complete response requires all the following criteria compared with the baseline scan: (1) Complete disappearance of the lesion on T2 or FLAIR imaging (if enhancement had been present, it must have resolved completely); (2) no new lesions, no new T2 or FLAIR abnormalities apart from those consistent with radiation effects, and no new or increased enhancement; (3) patients must be off corticosteroids or only on physiological replacement doses; and (4) patients should be stable or improved clinically

**Partial response**
Partial response requires all of the following criteria compared with the baseline scan: (1) greater than or equal to 50% decrease in the product of perpendicular diameters of the lesion on T2 or FLAIR imaging sustained for at least 4 weeks compared with baseline; (2) no new lesions, no new T2 or FLAIR abnormalities apart from those consistent with radiation effects, and no new or increased enhancement; and (3) patients should be on a corticosteroid dose that should not be greater than the dose at time of baseline scan, and should be stable or improved clinically

**Minor response**
Minor response requires the following criteria compared with baseline: (1) a decrease of the area of non-enhancing lesion on T2 or FLAIR MR imaging between 25% and 50% compared with baseline; (2) no new lesions, no new T2 or FLAIR abnormalities apart from those consistent with radiation effect, and no new or increased enhancement; and (3) patients should be on a corticosteroid dose that should not be greater than the dose at time of baseline scan, and should be stable or improved clinically

**Stable disease**
Stable disease is present if the changes do not qualify for complete, partial, or minor response, or progression and requires: (1) stable area of non-enhancing abnormalities on T2 or FLAIR imaging; (2) no new lesions, no new T2 or FLAIR abnormalities apart from those consistent with radiation effect, and no new or increased enhancement; and (3) patients should be on a corticosteroid dose that should not be greater than the dose at time of baseline scan, and should be stable or improved clinically

**Progression**
Progression is defined by any of the following: (1) development of new lesions or increase of enhancement (radiological evidence of malignant transformation); (2) a 25% increase of the T2 or FLAIR non-enhancing lesion on stable or increasing doses of corticosteroids compared with baseline scan or best response after initiation of therapy, not attributable to radiation effect or to comorbid events; (3) definite clinical deterioration not attributable to other causes apart from the tumour, or decrease in corticosteroid dose; or (4) failure to return for evaluation because of death or deteriorating condition, unless caused by documented non-related disorders

Ces recommandations sont trop approximatives et insuffisantes pour moduler une stratégie thérapeutique dans les GDBG. De plus, elles ne prennent pas en compte la cinétique d'évolution tumorale pré-traitement notamment (facteur pronostique)[24].

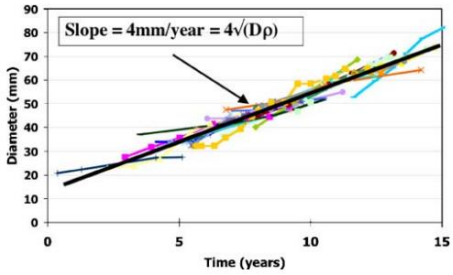
Concernant la fréquence des contrôles, les recommandations européennes proposent au minimum un suivi IRM et clinique semestriel, à moduler selon l'évolutivité (contrôles généralement rapprochés sous traitement par radiothérapie ou chimiothérapie, si évolutivité clinique ou doute sur évolutivité radiologique par exemple).

### b) Volumétrie et Cinétique tumorale

Longtemps, le suivi évolutif de ces lésions fut basé sur l'inspection visuelle sans mesure objective. Cette interprétation a clairement démontré ses limites[31]. Secondairement, une évaluation approximative du volume tumoral a été proposée à l'aide de la technique des trois diamètres D1, D2, D3 (dans les trois plans de l'espace: antéropostérieur, craniocaudal et transverse) permettant une approximation ellipsoide du volume tumoral[32]. Le volume tumoral V est extrapolé avec la formule suivante : V=D1 x D2 x D3 /2. A partir

de ce volume, un diamètre tumoral moyen DTM peut être déduit selon la formule suivante : $DTM=(2 \times V)^{1/3}$ . Ainsi, à partir du DTM, une cinétique de croissance tumorale peut être estimée par l'évolution du DTM dans le temps (c'est à dire entre deux IRM).

**Mandonnet Neurosurg Rev 2008:** Estimation de la cinétique de croissance tumorale (régression linéaire), pente moyenne estimée à 4mm/an.




Cette technique était privilégiée lorsque le clinicien disposait d'IRM sous forme de planches. Avec l'émergence des IRM sous format DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine), des logiciels gratuits (Osirix®, Horos®, MIPAV…) ont été développés permettant de reconstruire le volume tumoral à partir de segmentations manuelles du clinicien.

Les avantages et inconvénients de la volumétrie seront abordés dans le chapitre 4.

### c) SpectroIRM

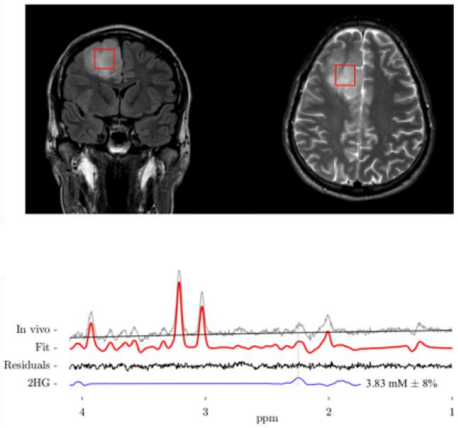
La spectroIRM est une autre modalité d'imagerie donnant des informations sur les modifications métaboliques au sein et en périphérie de la tumeur. Une séquence SRM se présente sous la forme d'un spectre des différentes molécules présentes dans la région d'intérêt sélectionnée. La SRM monovoxel recueille le signal d'un seul volume au contraire de la SRM multi-voxels (permettant d'obtenir une cartographie plus précise). Les GDBG se caractérisent en SRM par :

- Une élévation du pic de myoinositol (marqueur glial)
- Une réduction de N-Acétyl-Aspartate (reflet de la viabilité neuronale)
- Une élévation du pic de créatine (reflet du pool énergétique des cellules)
- Une élévation du pic de choline (reflet de l'anabolisme membranaire)
- Ainsi une élévation du CNI correspondant au rapport choline/NAA (inférieur à 2,4 dans les GDBG, reflet de l'agressivité tumorale)

Cette modalité d'imagerie non invasive peut être utile dans la démarche diagnostique (diagnostic différentiel par exemple avec une pathologie inflammatoire démyélinisante), peut guider un geste biopsique ou monitorer la réponse au témozolomide[33].

L'enquête européenne ELGGN[24] a révélé qu'environ deux tiers des centres européens interrogés (au nombre de 128 centres « experts ») réalisaient systématiquement une SRM dans le cadre du suivi des GDBD (50% en monovoxel et 50% en multi-voxels).

**Cuccarini et al Neurologial Sciences 2019 :** Exemple de spectre d'un GDBG IDH-mut avec détection de 2HG (ligne bleue)




De nouvelles techniques SRM ont été développées pour identifier l'accumulation de 2-hydroxyglutarate (reflétant la présence d'une mutation IDH) avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 100%[34]. La faisabilité de cette technique en pratique courante demeure à évaluer. Cette analyse pourrait aider à distinguer les hypersignaux flair post thérapeutiques, des hypersignaux flair tumoraux.

### d) Tenseur de diffusion

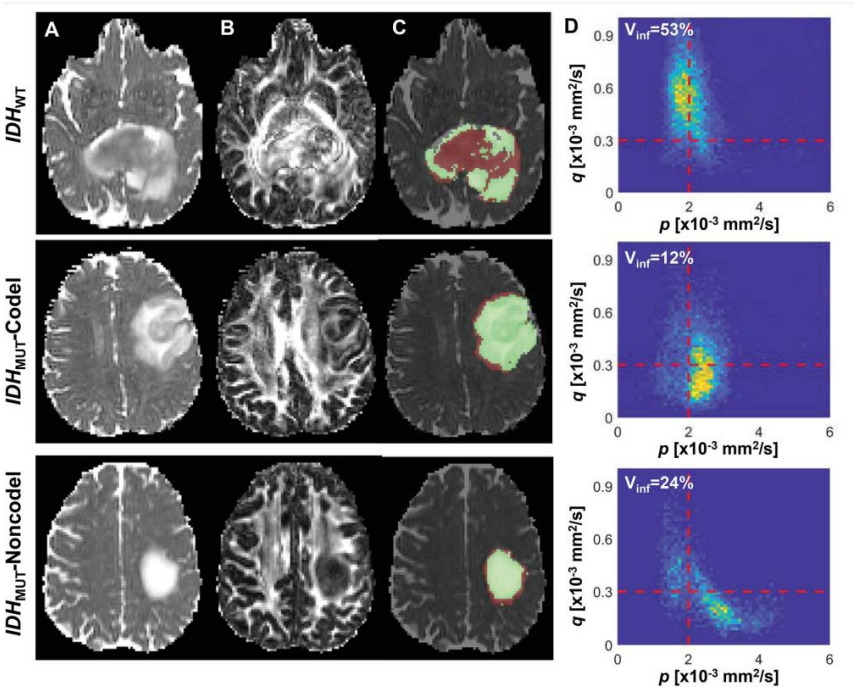
L'IRM de diffusion évalue les différences de mobilité des molécules d'eau de manière non invasive, en calculant le coefficient de diffusion apparent (ADC - Apparent Diffusion Coefficient), sans considération sur leur direction de déplacement. Les images du tenseur de diffusion DTI, obtenues à partir des images de l'IRM de diffusion, permettent de reconstruire le trajet des faisceaux de substance blanche en étudiant les directions des mouvements des molécules d'eau. Cette technique peut ainsi fournir des informations complémentaires sur l'impact de la tumeur sur les faisceaux de substance blanche (infiltration, compression, rupture), étant donné la propension des GDBG à diffuser le long de ces faisceaux, sans présumer du

retentissement fonctionnel (évalué par stimulation électrique sous corticale per opératoire en conditions éveillées).

Certaines études ont établi une corrélation entre la réponse à la chimiothérapie par témozolomide (réduction du volume tumoral FLAIR en IRM) et les modifications en séquences de diffusion et DTI, survenant précocement après la mise en place du TMZ. Ces données suggèrent des changements structurels intra-tumoraux (réduction de l'infiltration tumorale au sein de la substance blanche) qui précédent la réponse morphologique[35,36].

De même, le travail d'Aliotta et al[37] a révélé des patterns structurels distincts selon les données moléculaires. Ainsi, les GDBG IDH-wt présentent des caractéristiques hypercellulaires et infiltratives plus marquées en comparaison aux GDBG IDH-mut (avec ou sans délétion 1p19q).

**Aliotta at al J Neurooncol 2019 :** Exemple de cartographie DTI pour chaque entité montrant *p* (**a**) (isotropie) et *q* (**b**) (anisotropie) ; les régions non réhaussées avec *p* bas et *q* élevé (**c**, rouge) et le reste de la tumeur non réhaussée (**c**, vert). (**d**) histogramme *p*-*q* de chaque entité où $V_{inf}$ refléte le pourcentage de voxel tumoral non réhaussé avec *p* bas et *q* élevé (quadrant supérieur gauche); les lignes pointillées rouges indiquant les valeurs seuils ($p=2x10^{-3}mm^2/s$ ; $q=0,3x10^{-3}mm^2/s$)




### e) IRM fonctionnelle et Resting state

L'IRMf est basée sur l'effet BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) qui lie l'activité neuronale à une plus grande oxygénation sanguine (modifications hémodynamiques). Cette modalité d'exploration des fonctions cérébrales ne remplace pas la cartographie fonctionnelle corticale et sous corticale per opératoire par les stimulations électriques.

L'IRMf au repos (resting state) permet d'apporter des informations sur la connectivité fonctionnelle en détectant des fluctuations du signal BOLD de très faible fréquence (<0.1Hz), sans coopération active du patient[38]. Cette modalité non invasive semble permettre d'identifier des réseaux fonctionnels notamment sur le plan langagier, et semble corrélée aux données de la cartographie per-opératoire[39]. Cet outil pourrait être un complément de la cartographie per-opératoire. Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires pour valider son utilité et sa précision.

L'enquête européenne du ELGGN menée par Freyschlag et al, a montré que 50% des centres interrogés utilisaient l'IRMf en routine à des fins de suivi clinique et de recherche, 42% pour le suivi clinique uniquement et 6% uniquement dans le cadre de la recherche.

### f) Imagerie métabolique

La place de l'imagerie métabolique et du type de radiotraceur dans la prise en charge spécifique des GDBG reste à préciser. Classiquement, les indications de l'imagerie métabolique TEP-scanner comprennent[40] :

- A la phase diagnostique :
    - Distinction gliome de bas grade versus haut grade
    - Facteur pronostique
    - Orientation du geste biopsique (identification de la cible)
    - Définition des volumes en vue d'une radiothérapie
- A la phase de récidive :
    - Distinction progression tumorale et remaniements post thérapeutiques
- Dans le suivi sous et hors traitement :
    - Détection transformation vers un gliome de haut grade
    - Evaluation de la réponse au traitement

Les radiotraceurs utilisés en pratique dans les gliomes concernent les transports des acides aminés : [$^{11}$C-methyl]-methionine (MET) ; O-(2-[$^{18}$F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) et [3,4-dihydroxy-6-[$^{18}$F]fluoro-L-phenylalanine (FDOPA). Historiquement, la MET a montré son intérêt dans les indications précédemment citées mais demeure inaccessible en pratique courante compte tenu de la demi-vie brève du carbone 11 ($^{11}$C) (20 minutes environ). Des paramètres statiques (SUV Standard Uptake Value, ratio tumeur/striatum et ratio tumeur/ cerveau sain) et dynamique (TTP Time-To-Peak exprimé en minutes et pente exprimée en SUV/h)[41] peuvent être extraits des acquisitions en TEP-scanner. Dans les GDBG, l'évaluation des paramètres dynamiques en FDOPA (plus-value en comparaison aux paramètres statiques ?) reste à préciser.

La fixation initiale en FDOPA peut donner des indications sur le statut IDH dans les GDBG[42,43]: les GDBG IDH mutant présenteraient une fixation intense du radiotraceur.

L'enquête européenne du ELGGN[24], a montré que 30% des centres interrogés réalisaient à titre systématique au diagnostic une imagerie métabolique (Tep-scanner aux acides aminés), 9% réalisaient un suivi longitudinal systématique (Tep-scanner itératif). La prise en charge était très hétérogène selon les pays, 100% des centres interrogés en Belgique et en Autriche intégraient le Tep-scanner aux acides aminés dans le suivi systématique des GDBG versus aucun des centres interrogés en France.

## 4. Aspects anatomopathologiques et moléculaires

Les gliomes diffus seront gradés selon la classification de l'OMS 2021[44] comme suit, en intégrant de nouveaux marqueurs moléculaires :

- Gliomes diffus de type « adulte »
    - Astrocytome IDH-mutant, grade 2 ou 3 ou 4 : altération gène IDH1/2, ATRX, TP53, CDKN2A/B
        - La présence d'une perte homozygote de CDKN2A/B suffit à classer en grade 4 (même en l'absence de nécrose ou prolifération microvasculaire)
    - Oligodendrogliome IDH-mutant et délété 1p19q, grade 2 ou 3 : altération gène IDH1/2, 1p/19q, promoteur TERT, CIC, FUBP1, NOTCH1
    - Glioblastome IDH-wildtype, grade 4 : mutation du promoteur TERT, gain du chromosome 7 combiné à la perte du chromosome 10 (+7/-10), amplification EGFR
        - La présence de l'un de ces 3 marqueurs suffit à classer le gliome en glioblastome IDH-wildtype, selon les données publiées en 2018[45]
        - Ainsi un gliome diffus astrocytaire IDH-wildtype présentant soit un foyer de nécrose soit un foyer de prolifération microvasculaire soit l'un de ses 3 marqueurs moléculaires sera-t-il classé en glioblastome IDH-wildtype
- Gliomes diffus de type « pédiatrique »
    - Astrocytome diffus, avec altération MYB ou MYBL-1, grade 1
    - Gliome diffus de bas grade avec altération de la voie des MAP Kinases : altération des gènes BRAF et FGFR1
    - Gliome de haut grade, H3-wildtype et IDH-wildtype

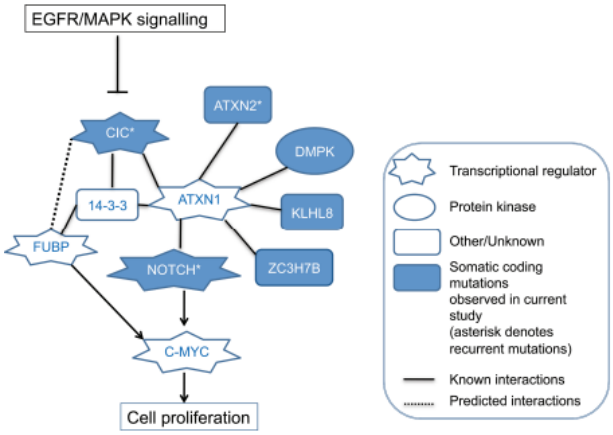
Indépendamment de l'impact oncologique, l'exérèse maximaliste des GDBG (à l'opposé d'un geste biopsique) permet d'obtenir des informations anatomopathologiques précises. Ces tumeurs présentent souvent des hétérogénéités. En effet, l'évolution du GDBG vers un gliome de haut grade est caractérisée par

un continuum du grade 2 au grade 3 ou 4, en évoluant par des étapes intermédiaires avec des foyers de densité cellulaire plus élevée, et/ou de densité vasculaire plus élevée et/ou de prolifération endothéliale[46]. L'analyse de l'ensemble des prélèvements peut permettre d'identifier des foyers de transformation anaplasique (microfoyer <1cm versus macrofoyer >1cm), et de les situer au sein de la tumeur ou en périphérie selon les indications du neurochirurgien. Cette dernière information conditionne ainsi la stratégie oncologique post opératoire (surveillance « rapprochée » ou mise en place d'un traitement adjuvant)[47,48].

La mutation IDH est un événement précoce dans la pathogénèse des GDBG[49]. Les gènes impliqués en neurooncologie sont les gènes IDH1 et IDH2. La mutation du codon 132 du gène IDH1 (remplaçant l'arginine par une histidine G395A) représente la mutation IDH la plus fréquente dans les GDBG (90%). La mutation du gène IDH induit une perte de fonction, une transformation de l'α-kétoglutarate en 2-hydroxyglutarate (qui peut être détecté en SRM). Le 2-HG est responsable de modification épigénétique (hyperméthylation de la chromatine, modification des histones, prolifération des cellules gliales…). Compte tenu la précocité de survenue de cette mutation dans la gliomagenèse et de sa fréquence, des thérapies ciblées anti IDH ont été développées (cf Chapitre 1, Section 6.e).

La codélétion 1p19q est un marqueur de phénotype oligodendroglial correspondant à une translocation déséquilibrée centromérique ou péri-centromérique entre les chromosomes 19p et 1q : t(1 ;19) (p10 ;q10)[50]. Deux gènes ont été associés à la codélétion 1p19q : CIC (homologue du gène *capicua* de la drosophile) situé sur le 19q et FUBP1 codant pour la protéine FUSE (Far UpStream Element Binding Protein 1), situé sur le 1p. Lorsque le gène FUBP1 est muté, sa protéine traduite est inactive, annulant la régulation négative du proto-oncogène MYC[51].

**Yip J Pathol 2012 :** Intéraction CIC et autres marqueurs




L'association mutation IDH et délétion 1p19q est corrélée à un meilleur pronostic et une meilleure chimiosensibilité[52].

La mutation de TP53 est plutôt un marqueur astrocytaire, la protéine p53 est un facteur de transcription impliqué dans la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN ou l'apoptose. Sa mutation peut induire l'apoptose de la cellule. La codélétion 1p19q et la mutation TP53 sont mutuellement exclusives[53].

ATRX est la protéine Alpha Thalassemia/mental Retardation syndrom X-linked. La protéine ATRX interagit avec les composants de la chromatine et perturbe l'expression de certains gènes (régulation de la transcription). L'expression de la protéine ATRX est ubiquitaire à l'état « normal ». Sa perte d'expression est associée à un maintien anormal de la longueur des télomères, échappant à la sénescence réplicative habituelle (raccourcissement des télomères à chaque mitose survenant à l'état normal). La perte d'expression d'ATRX est mutuellement exclusive de la codélétion 1p19q et caractérise le phénotype astrocytaire.

La protéine TERT (Telomerase reverse Transcriptase) permet également de conserver la longueur des télomères. La mutation du promoteur induit une augmentation de l'expression de l'enzyme. L'impact de cette mutation dans les GDBG IDH-mut n'est pas clairement établi. En revanche, la présence de cette mutation dans les GDBG IDH-wt est associée à un moins bon pronostic[45,54].

**Weller et al Nature Reviews 2021[55] :** Principaux marqueurs moléculaires des GDBG et leurs implications

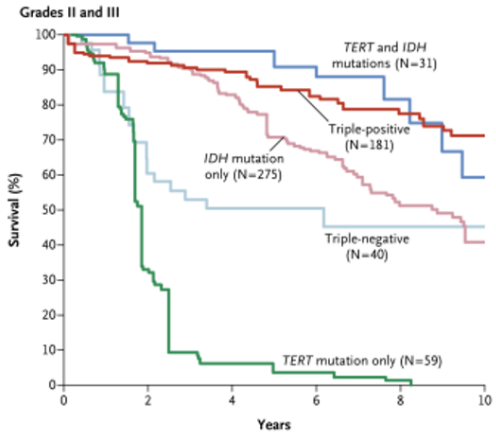
| Molecular marker | Biological function of affected genes | Diagnostic roles |
|---|---|---|
| IDH1 R132 or IDH2 R172 mutation | Gain-of-function mutation | Distinguishes diffuse gliomas with IDH mutation from IDH-wild-type glioblastomas and other IDH-wild-type gliomas |
| 1p/19q codeletion | Inactivation of putative tumour suppressor genes on 1p (such as *FUBP1*) and 19q (such as *CIC*) | Distinguishes oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted from astrocytoma, IDH-mutant |
| Loss of nuclear ATRX | Cell proliferation and promotion of cellular longevity by alternative lengthening of telomeres | Loss of nuclear ATRX in an IDH-mutant glioma is diagnostic for astrocytic lineage tumours |
| Histone H3 K27M mutation | Histone H3.3 (*H3F3A*) or histone H3.1 (*HIST1H3B/C*) missense mutation affecting epigenetic regulation of gene expression | Defining molecular feature of diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant |
| Histone H3.3 G34R/V mutation | Histone mutation affecting epigenetic regulation of gene expression | Defining molecular feature of diffuse hemispheric glioma, H3.3 G34-mutant |
| *MGMT* promoter methylation | DNA repair | None, but is a predictive biomarker of benefit from alkylating chemotherapy in patients with IDH-wild-type glioblastoma |
| Homozygous deletion of *CDKN2A/CDKN2B* | Encode cyclin-dependent kinase inhibitors 2A and 2B and tumour suppressor ARF, which function as regulators of Rb1 and p53-dependent signalling | A marker of poor outcome and WHO grade 4 disease in IDH-mutant astrocytomas |
| *EGFR* amplification | Cell proliferation, invasion and resistance to induction of apoptosis | *EGFR* amplification occurs in ~40–50% of glioblastoma, IDH wild type<br>Molecular marker of glioblastoma, IDH wild type, WHO grade 4 (REF.[3]) |
| *TERT* promotor mutation | Cell proliferation; promotes cellular longevity by increasing TERT expression | *TERT* promoter mutation occurs in ~70% of glioblastoma, IDH wild type and >95% of oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted<br>Molecular marker of glioblastoma, IDH wild type, WHO grade 4 (REF.[3]) |
| +7/–10 cytogenetic signature | Gain of chromosome 7 (harbouring genes encoding, among others, PDGFA and EGFR) combined with loss of chromosome 10 (harbouring genes including *PTEN* and *MGMT*) | Molecular marker of glioblastoma, IDH wild type, WHO grade 4 (REF.[3]) |
| $BRAF^{V600E}$ mutation | Oncogenic driver mutation leading to MAPK pathway activation | Rare in adult diffuse gliomas but amenable to pharmacological intervention |

La survie semble corrélée à certains marqueurs moléculaires. Ainsi trois groupes de GDBG se distinguent :

- Le premier qui serait associé à un meilleur pronostic : GDBG IDH-mut et colété 1p19q ;
- Le second avec un pronostic intermédiaire : GDBG IDH-mut et non codélété
- Le troisième associé à un moins bon pronostic : GDBG IDH-wt

Ces sous-groupes moléculaires ne tiennent pas compte des traitements oncologiques et notamment du statut chirurgical.

**Eckel-Passow et al N Engl J Med 2015[56] :** Courbes de survie en fonction des sous-groupes moléculaires.




## 5. Aspects fonctionnels

### a) Cognition

Les GDBG concernent le plus fréquemment des patients jeunes et actifs. Malgré l'absence de plainte cognitive au diagnostic, les évaluations neurocognitives exhaustives révèlent déjà un retentissement cognitif chez 90% des patients symptomatiques[9,57]. Les troubles mis en évidence concernent essentiellement des troubles des fonctions exécutives, attentionnels et de la mémoire de travail, un ralentissement dans le traitement de l'information, des troubles des émotions et dans la prise de décision. Les mêmes troubles ont été soulignés chez 60% patients présentant un GDBG de découverte fortuite[11]. A long terme, 90% des patients présentent des troubles neurocognitifs[58]. Différents facteurs peuvent aussi contribuer aux troubles cognitifs : les traitements oncologiques, l'épilepsie et les traitements antiépileptiques, les troubles de l'humeur[59]. La neurotoxicité à long terme de la radiothérapie a été la plus étudiée et documentée[60,61]. Peu de données sont disponibles concernant l'impact potentiel de la chimiothérapie dans les GDBD sur le plan neurocognitif : la chimiothérapie est souvent combinée à la radiothérapie et/ou la chirurgie[62]. La chimiothérapie pourrait avoir un impact positif en réduisant l'infiltration tumorale cortico-sous-corticale[63]. Quant à la chirurgie, l'utilisation de la cartographie per opératoire cortico-sous corticale permet de limiter au maximum les complications fonctionnelles. 87% des patients opérés d'un GDBG incidental (patients

présumés asymptomatiques) présentent un stabilité voire une amélioration des fonctions cognitives à 3 mois de l'intervention[64]. L'évaluation neurocognitive encadrant le geste opératoire (pré, per, post intervention) est structurée dans les différents centres européens[65]. Une rééducation cognitive est recommandée systématiquement au décours du geste. Un suivi neurocognitif longitudinal systématique et approfondi (non restreint à un MMSE) est indispensable afin d'estimer le bénéfice et le retentissement des stratégies oncologiques proposées, et de la maladie.

### b) Qualité de vie

La qualité de vie QDV demeure un paramètre essentiel à évaluer mais complexe, de perception et de ressenti variables d'une personne à l'autre mais également d'un instant à l'autre. Les patients atteints de GDBG ayant une survie prolongée, la prise en compte de la qualité de vie paraît indispensable dans le suivi, dans les propositions de traitements et décisions oncologiques[66]. La QDV peut être modifiée par la tumeur, l'épilepsie et ses traitements, les troubles thymiques et cognitifs, les traitements oncologiques[66]. La QDV est le plus fréquemment évaluée par un simple auto-questionnaire (EORTC QLQC30 + BN20[67]). L'évaluation de la QDV dans les GDBG demeure limitée (peu de données) et hétérogène[68].

39% des patients avec un GDBD (hors traitement oncologique) se plaignent d'une fatigue[69], limitant la possibilité de reprendre le travail[70]. Le retentissement socio-professionnel altère significativement la QDV des patients[71]. Une réadaptation et un accompagnement socio-professionnel seraient indiqués dans le suivi des patients et pourraient améliorer leur QDV, ainsi que celle de leur proche.

Le contrôle de l'épilepsie permet d'améliorer la QDV. Ainsi la chirurgie a-t-elle un impact significatif sur l'épilepsie, notamment pharmacorésistante. 80% des patients bénéficiant d'une exérèse « complète » ne présentent plus de crise épileptique, versus 53% des patients avec exérèse subtotale[72]. De même, la RT et la CT peuvent améliorer la QDV en réduisant la fréquence des crises épileptiques : 75-100% des patients avec une épilepsie pharmacorésistante avant la RT, deviennent libres de crise au décours avec parfois des réponses prolongées jusqu'à 8 ans sans crise ; et 50%-65% des patients présentent une régression en fréquence des crises au décours d'une CT (20-30% sans récidive de crise)[73].

La chirurgie avec cartographie cortico sous corticale peropératoire a permis d'améliorer la QDV des patients en limitant les séquelles fonctionnelles post opératoires[74]. Ainsi après une chirurgie fonctionnelle, 82,4% des patients ont-ils pu reprendre leur activité professionnelle alors que 61,8% des patients avec un emploi étaient en capacité de travailler avant l'intervention[75]. La proportion des patients pouvant reprendre le travail après une chirurgie fonctionnelle dans un contexte de GDBG incidental est plus élevée (97,6% avec un délai moyen de 6,8 mois, intervalle de 1 à 36 mois)[64]. Au décours d'une troisième chirurgie fonctionnelle, 84,6% des patients était en capacité de reprendre une activité professionnelle[76].

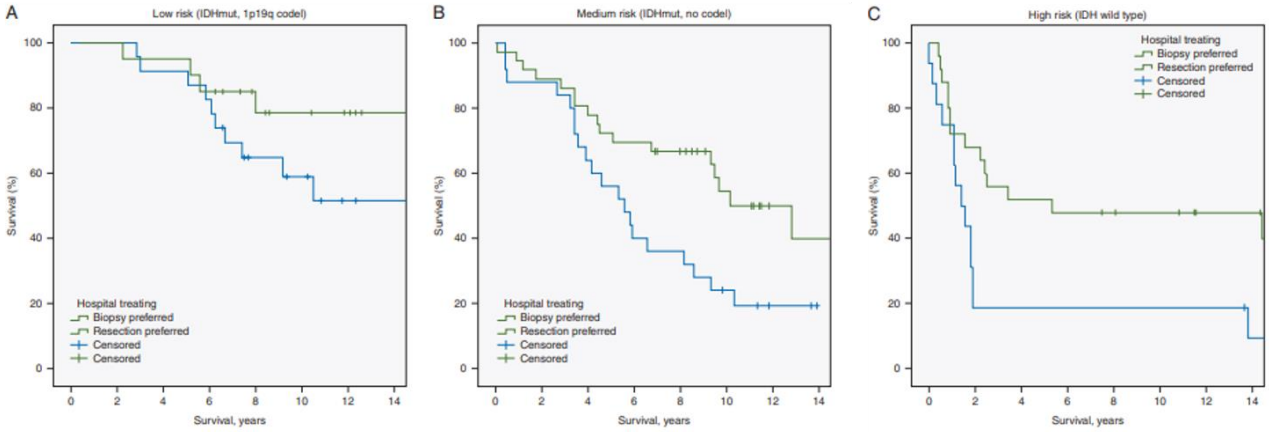
De même, la chimiothérapie semble relativement préserver la QDV[77]. Des projets sont en cours au niveau européen afin d'améliorer l'appréciation de la QDV[78].

## 6. Aspects oncologiques

### a) Chirurgie

La place de la chirurgie n'est plus à démontrer bien qu'aucune étude randomisée n'ait été réalisée. Les données rétrospectives sont suffisamment éloquentes. L'étude de Jakola et al, a clairement démontré qu'une exérèse chirurgicale précoce améliorait la survie en comparaison à des patients ayant bénéficié d'une « simple biopsie » : survie médiane de 14,4 ans (10,4-18,5) pour le premier groupe versus 5,8 ans (4,5-7,2) pour le second[79]. Le suivi à long terme de ces deux populations confirme le bénéfice d'un traitement chirurgical précoce, quel que soit le statut moléculaire. De même, le statut moléculaire ne semble pas influencer la qualité d'une exérèse en conditions fonctionnelles[80].

**Jakola et al Annals of Oncology 2017 :** Courbe de survie selon les trois sous-groupes moléculaires (IDH-mut et codélété **A** ; IDH-mut et non codélété **B** ; IDH-wt **C**)




Le traitement chirurgical est ainsi la première option à discuter, de plus en plus précocement compte tenu de son impact sur la survie et la transformation anaplasique[12,81-86]. Le geste doit être réaliser dans l'idéal en conditions éveillées (en l'absence de contre-indications anesthésiques : obésité, reflux gastro-oesophagien…) avec cartographie cortico-sous-corticale à l'aide de stimulations électriques, quelle que soit la topographie. Cette approche fonctionnelle permet des exérèses de qualité (75% d'exérèse « complète » versus 58% sans cartographie per opératoire). De même, la chirurgie fonctionnelle est associée à un moindre risque de déficits post opératoires (3,4% versus 8,2% sans cartographie per opératoire). Ces données relèvent d'une méta-analyse de 90 études, concernant 8091 patients[74]. Diverses fonctions peuvent ainsi est évaluées et cartographiées à l'échelle cortico-sous-corticale, en per opératoire : langage, motricité, émotion,

coordination bimanuelle, lecture, calcul, cognition visuo-spatiale, attention, mémoire de travail… Ainsi le geste chirurgical peut-il être « planifié » et personnalisé selon les projets personnels et/ou professionnels et/ou familiaux du patient, selon sa QDV, selon ses loisirs et passions[87]. La chirurgie a démontré son impact sur l'épilepsie[88] notamment dans le cas d'épilepsie pharmacorésistante associée à un gliome paralimbique avec exérèse étendue à l'hippocampe[89].

L'objectif est de réaliser une exérèse maximaliste (impact oncologique) : un bénéfice en terme de survie est rapporté pour des résidus de moins de 15cc[85] ou moins de 10cc[90]. Ainsi le concept d'exérèse supra-totale est-il né (au-delà des anomalies flair visualisées en IRM[91], environ 1-2cm au-delà). Ce type d'exérèse est le plus fréquemment possible aux stades « précoces », ie GDBG incidentaux souvent de volume moindre au diagnostic[92] par rapport à un GDBG symptomatique (révélé par une crise épileptique, symptôme reflétant l'infiltration significative des réseaux neuraux éloquents). La résection supra-totale a démontré un bénéfice en survie à long terme : avec un suivi post-opératoire médian de 11 ans (8-16,5 ans), 50% (8 patients) n'ont pas présenté de réévolution tumorale ; aucun patient n'a pas présenté de TA ; aucun patient n'est décédé[93].

Selon les recommandations européennes, la chirurgie est le traitement de référence[55,94,95].

### b) Chimiothérapie

Deux protocoles de chimiothérapie sont utilisés dans les GDBG : le témozolomide TMZ et le PCV (association de trois drogues Procarbazine - CCNU - Vincristine). Ces deux protocoles sont souvent opposés en l'absence d'étude randomisée.

Le TMZ est un traitement oral de la famille des alkylants et de la classe des triazènes et hydrazines (à l'instar de la procarbazine), présentant un profil de tolérance satisfaisant et réalisé en ambulatoire (forme orale). Le protocole habituel consiste classiquement en des cycles de 5 jours tous les 28 jours (dose initiale à 150mg/m2 puis 200mg/m2 à partir du second cycle). Il peut être associé à une toxicité hématologique (10%) (précoce, 2-3 semaines après le début du cycle). La gonadotoxicité du témozolomide semble limitée.

Le second protocole PCV est historiquement la première chimiothérapie proposée dans les tumeurs cérébrales[96] et comporte trois molécules :

- CCNU- bélustine - lomustine de la famille des alkylants et de la classe des nitrosourées (à l'instar du BCNU, et de la fotémustine) qui présente une bonne diffusion au travers de la barrière hémato-encéphalique BHE

- Procarbazine, de la famille des alkylants et de la classe des triazènes et hydrazines. Cette molécule semblait moins efficace que le témozolomide dans les gliomes de haut grade selon une étude de phase II[97].

- Vincristine de la famille des poisons du fuseau (vinca-alcaloïdes) dont la biodisponibilité au niveau du parenchyme cérébral est discutable (faible diffusion via la BHE). La vincristine est souvent stoppée en raison d'une toxicité neurologique (système nerveux périphérique, jusqu'à 50-60% des patients). L'omission de la vincristine ne semble pas avoir d'impact oncologique[98] mais, ces données restent à valider.

Le protocole PCV s'étale sur 28 jours selon le schéma suivant :

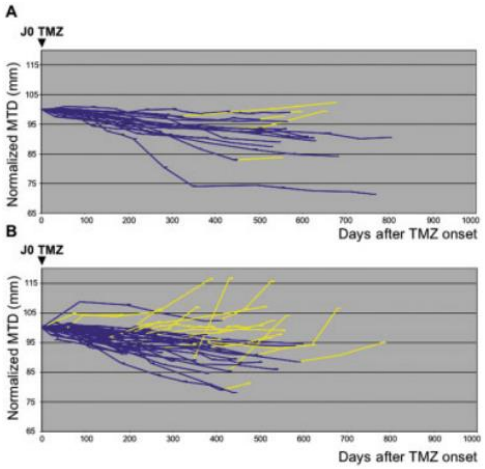
- CCNU 110mg/m2 à J1,
- Procarbazine 60mg/m2 de J8 à J21,
- Vincristine 1,4mg/m2 à J8 et à J29,

Les cycles sont reconduits toutes les 6-8 semaines. La toxicité hématologique est plutôt décalée par rapport au TMZ, survenant 4 à 6 semaines après le début du traitement, avec une toxicité cumulative. Ce protocole est associé à une toxicité hématologique plus importante (32% à 56% toxicité de grade 3 ou 4[99-101], une altération de l'état général (fatigue, perte de poids), à une gonadotoxicité également (risque de stérilité et ménopause). A long terme, il existe également un risque de myélodysplasie et leucémie. Le risque de fibrose pulmonaire (toxicité cumulative) semble plutôt observé sous carmustine, rare avec lomustine[102]. Néanmoins, compte tenu de survie prolongée, la prudence demeure par rapport à ces effets secondaires potentiels à long terme. Certaines équipes ont proposé d'espacer l'intervalle entre 2 cycles de PCV (intervalle entre deux cycles de 6 mois) afin d'optimiser/contrôler la réponse oncologique et de limiter la toxicité[103].

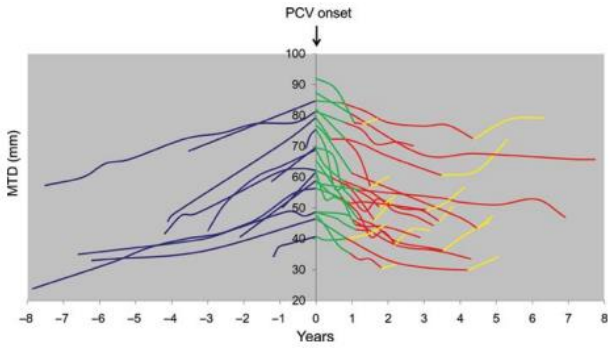
La cinétique tumorale per- et post- TMZ et PCV a été étudiée :

- Sous TMZ, environ 92% des patients présentent une cinétique tumorale négative (moyenne de -9,2mm/an[104], avec 36% des patients présentant une réévolution sous TMZ après une durée médiane de 367 jours (98-367). 20% (22/107) des patients présentent une réponse persistante (cinétique négative après l'arrêt du TMZ) mais de durée limitée : la majorité ayant à nouveau une cinétique positive dans l'année qui suit l'arrêt du TMZ[104,105]. La réponse semble plus prolongée en présence d'une codélétion 1p19q.
- Sous PCV, la cinétique tumorale est également négative (réduction du volume tumoral) -10,2mm/an[106] avec des durées de réponse prolongée : médiane de 2,7 ans (0-7) après l'arrêt du PCV.

**Ricard et al Annals of Neurology 2007 :** Evolution du DTM sous TMZ. **A**-dans les GDBG avec délétion 1p19q. **B**- dans les GDBG sans délétion 1p19q.




**Peyre et al Neuro-Oncology 2010 :** Evolution du DTM avant PCV (courbe bleue), pendant PCV (courbe verte), après PCV (courbe rouge), à la progression (courbe jaune).




Les deux protocoles présentent ainsi des profils de tolérance/ toxicité distincts mais également des profils de réponse oncologique différents. Le choix du protocole prendra en compte ces éléments et sera déterminé en concertation avec le patient en fonction de ses attentes personnelles/familiales/professionnelles… S'agissant de patients jeunes avec des survies prolongées, les risques de toxicité (hématotoxicité à long terme, gonadotoxicité) doivent être pris en compte et à pondérer avec les objectifs oncologiques.

Ces dernières années, un regain d'intérêt pour le PCV (et notamment la combinaison RT suivie par PCV) a été noté suite aux résultats de l'étude du RTOG-9802[100] dans les GDBG à « haut risque » (< 40 ans avec résection incomplète ou ≥ 40 ans quel que soit la qualité de l'exérèse), et les études EORTC 26951[101] et RTOG-9402[107].

Dans l'étude du RTOG-9802, les patients traités par RT puis PCV ont une médiane de survie 13,3 ans versus 7,8 ans pour les patients traités par RT seule. Dans les analyses de sous-groupes (limitées), les GDBG IDH-mut codélété et non codélété présentent des survies prolongées avec l'association RT+ PCV versus RT seule[108]. La problématique est l'absence de données neurocognitives à long terme (en dehors d'un suivi longitudinal du MMSE). Or, les risques de neurotoxicité neurocognitive de la RT et possiblement de la RT combinée au PCV

(cf Chapitre 3, Section 5.b , toxicité synergique ?) sont réels, pouvant évoluer chez certains patients vers des tableaux de démence[60,109].

Malgré l'absence de données de QDV et neurocognitives détaillées, les résultats des études dans les gliomes de haut grade ont été extrapolés aux GDBG. Les recommandations européennes proposées actuellement placent ainsi la RT combinée au PCV, en traitement adjuvant de la chirurgie[55]. Les GDBG IDH-mut codélété ou non et les gliomes anaplasiques IDH-mut codélété ou non sont traités selon les mêmes modalités, selon ces recommandations. Ainsi des patients avec a-priori des facteurs pronostiques favorables (<40 ans, GDBG IDH-mut et codélété, chirurgie « complète » ou supra-totale) seraient-ils traités de la même façon que des patients de plus de 40 ans présentant un gliome anaplasique IDH-mut non codélété et biopsié. La possibilité de ne pas mettre en place de traitement adjuvant et d'entreprendre une surveillance est évoquée pour les patients ayant des facteurs pronostiques « favorables » (au même niveau que la radiothérapie combinée au PCV). Finalement, la crainte est de « sur » -traiter des patients ayant a-priori un bon pronostic avec des survies prolongées (> 15 ans) et d'engendrer des troubles neurocognitifs définitifs à long terme.

Dans les GDBG IDH-mut et codélétés, la chimiothérapie seule « *remains investigational but might be an option to reduce the risk of late cognitive deficits in patients with large tumours owing to the favourable outcomes of this population relative to those with other subtypes* ». [55]

Dans les GDBG IDH-mut non codélétés, « *the use of chemotherapy alone as frontline therapy remains investigational but might be an option if radiotherapy is not feasible, for example in patients with large tumors.* »

**Weller et al Nature Reviews 2021** : Recommandations européennes de prise en charge des GDBG selon les statuts IDH et 1p19q

| Tumour type[a] | Treatment at diagnosis[b] | Treatment at progression or recurrence[c,d] | Comments |
|---|---|---|---|
| Astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 2, including gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 2 (cIMPACT-NOW, previously diffuse astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 2) | Wait-and-see or radiotherapy (50–54 Gy in 1.8–2 Gy fractions) followed by PCV (or temozolomide chemoradiotherapy) | Temozolomide (or nitrosourea) | RTOG 9802 (REF.[75]) and per extrapolation from WHO grade 3 tumours[88] |
| Diffuse astrocytoma, IDH wild type, WHO grade 2[a,e] | Wait-and-see (?); radiotherapy (50–54 Gy in 1.8–2 Gy fractions); radiotherapy followed by PCV or temozolomide chemoradiotherapy (by *MGMT* status?) | Temozolomide; nitrosourea; bevacizumab[f] | Heterogeneous group of tumours awaiting further subclassification[e] |
| Diffuse astrocytoma, NOS[g], WHO grade 2 | See astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 2 | See astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 2 | Per extrapolation because most of these tumours carry IDH mutations |
| Astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 3 (cIMPACT-NOW, previously anaplastic astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 3) | Radiotherapy (54–60 Gy in 1.8–2 Gy fractions) followed by temozolomide (or wait-and-see) | Nitrosourea; temozolomide rechallenge | [88] |
| Anaplastic astrocytoma, IDH wild type, WHO grade 3 | Radiotherapy (54–60 Gy in 1.8–2 Gy fractions); temozolomide chemoradiotherapy, by *MGMT* promoter methylation status (?) | Temozolomide rechallenge; nitrosourea; bevacizumab[f] | Per extrapolation from IDH-wild-type glioblastoma[32,59] |
| Anaplastic astrocytoma, NOS, WHO grade 3 | See astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 3 | Nitrosourea; temozolomide rechallenge | Per extrapolation because most of these tumours carry IDH mutations |
| Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 2 | Wait-and-see; radiotherapy (50–54 Gy in 1.8–2 Gy fractions) followed by PCV | Temozolomide | Per extrapolation from WHO grade 3 tumours[79,80] and RTOG 9802 (REF.[75]) |
| Oligodendroglioma, NOS, WHO grade 2 | See oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 2 | See oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 2 | Per extrapolation because most of these tumours carry IDH mutations |
| Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 3 (cIMPACT-NOW, previously anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 3) | Radiotherapy (54–60 Gy in 1.8–2 Gy fractions) followed by PCV (or wait-and-see) | Temozolomide | [79,80] |
| Anaplastic oligodendroglioma, NOS, WHO grade 3 | See oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 3 | See oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 3 | Per extrapolation because most of these tumours carry IDH mutations |
| Oligoastrocytoma, NOS, WHO grade 2 | Wait-and-see; radiotherapy (50–54 Gy in 1.8–2 Gy fractions) followed by PCV | Temozolomide | Per extrapolation from WHO grade 3 tumours[79,80] and RTOG 9802 (REF.[75]) |

Deux études de phase II ont évalué le TMZ en première ligne de chimiothérapie chez des patients avec un GDBG « à haut risque ». Le taux de réponse dans les 2 études (comportant les réponses partielles, mineures et maladie stable selon RANO), oscille entre 80-90%. Les résultats sont synthétisés dans le tableau ci-dessous.

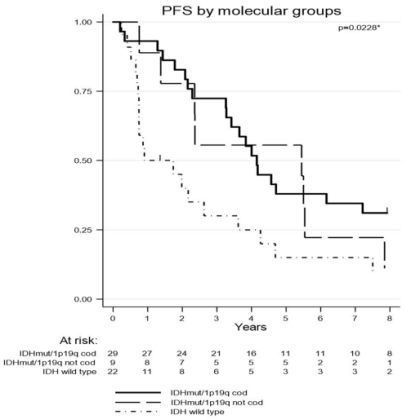
La première étude a été réalisée chez 120 patients[110] et la seconde étude menée par nos collègues italiens chez 60 patients[52].

| | Ruda et al. (60 patients)[52] | Wahl et al. (120 patients)[110]* |
|---|---|---|
| | • Suivi médian 8,2 ans (0,7-11,9) | • Suivi médian 7,5 ans |
| **GDBG IDH-mut et codélété** | • 29 patients<br>• mPFS : 4,2 ans (3,3 -7,2)<br>• mOS : 9,8 ans (7,6-9,9)<br>• Survie à 10 ans : 78,2%<br>• Non irradié : 58% | • 44 patients<br>• mPFS : 4,9 ans (3,8-NA)<br>• mOS : 9,7 ans (7,3-NA)<br>• survie à 10 ans : ND |
| **GDBG IDH-mut non codélété** | • 9 patients<br>• mPFS : 3,9 ans (0,8-7,8)<br>• mOS : 9,3 ans(9-9,8)<br>• Survie à 10 ans : 22,2%<br>• Non irradié : 22% | • 37 patients<br>• mPFS : 3,6 ans (2,1-5,4)<br>• mOS : 11,2 ans (6,9-NA)<br>• survie à 10 ans : ND |
| **GDBG IDH-wt** | • 22 patients<br>• mPFS : 10,8 mois (8,4-31,2)<br>• mOS : 5,4 ans (3,8-7)<br>• Survie à 10 ans : 17,1%<br>• Non irradié : 55% | • 16 patients<br>• mPFS : 0,6 an (0,4-NA)<br>• mOS : 1,8 ans (1,1-NA)<br>• survie à 10 ans : ND |
| | 54% réintervention à la récidive | 59% réintervention à la récidive |
| | | 53% non irradié avec suivi médian de 5,8ans |

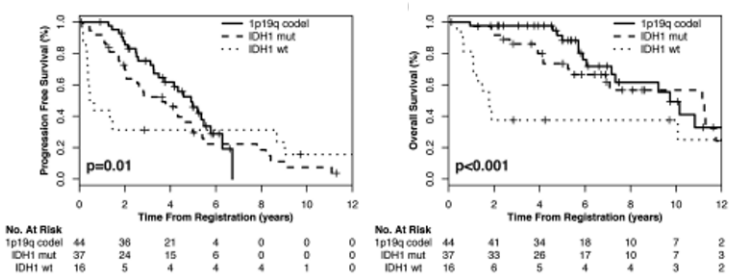
*NA non atteint*

** 97 patients avec données moléculaires disponibles*
*ND non disponible*

**Ruda et al Journal of Neurooncology 2019 :** PFS selon les sous-groupes moléculaires.




**Wahl et al Neuro-Oncology 2017 :** Courbes de PFS et de survie selon les statuts moléculaires.




Ces deux études soulèvent plusieurs questions :

- Certains patients avec a-priori des facteurs pronostiques péjoratifs (IDH-wt par exemple) répondent de manière prolongée à la CT

- Certains patients avec a-priori des facteurs pronostiques péjoratifs (IDH-wt par exemple) ont une survie prolongée

- Dans les deux études, le traitement à la récidive comportait dans environ 50% des cas une réintervention (impact oncologique). Cette stratégie est de plus en plus proposée[76].

- La CT a permis de retarder la RT de plusieurs années, quel que soit le statut moléculaire : il est possible de retarder la RT également dans le groupe IDH-wt.

- Les troubles neurocognitifs post RT peuvent apparaître dans les 6 années après la RT[60,111,112].

- Ces deux études soulignent à nouveau la difficulté à proposer des stratégies oncologiques standardisées à l'échelle d'un patient du fait de l'hétérogénéité des GDBG (hétérogénéité de réponse à la CT), malgré l'effort de caractérisation moléculaire (3 sous-groupes moléculaires classiquement reconnus, et caractérisation plus précise des GDBG IDH-wt avec la recherche de marqueurs moléculaires glioblastome-like[45]).

- Ces deux études montrent une survie prolongée avec des PFS prolongées notamment dans les GDBG IDH-mut et codélété, a priori de meilleur pronostic. Néanmoins, pour ces mêmes patients, les recommandations européennes actuelles proposent un traitement combiné par RT+PCV.

La chimiosensibilité des GDBG IDH-mut et codélétés est liée à la méthylation du promoteur de la MGMT (enzyme réparant les modifications induites au niveau de l'ADN par les alkylants, enzyme non active lorsque son promoteur est méthylé). Plus de 98% des GDBG IDH-mut et codélétés présentent une méthylation du promoteur de la MGMT versus 85% des IDH-mut et non codélétés et 33% IDH-wt[113]. Il semble également que le 2-HG (produit de la mutation IDH) ait un effet inhibiteur sur les enzymes de réparation α-KG dépendant de ALKBH réparant les dommages ADN induits par le TMZ, conduisant à une meilleure sensibilité aux alkylants.

Une nouvelle donnée émergente est également à prendre en compte : le risque d'induction de phénotype hypermutant sous TMZ, in fine faisant craindre le risque d'induire une TA plus précoce.

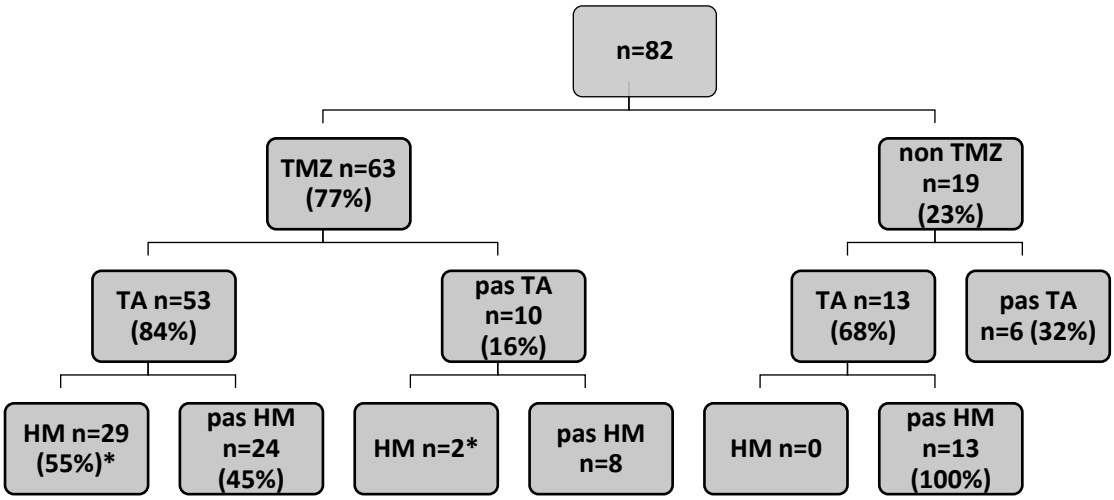
Quelques données de l'étude italienne précédemment citée (patients exposés au TMZ dose-dense) montrent que 75% (13/20 patients) des GDBG initialement MGMT méthylés deviennent non méthylés, suggérant un phénotype de chimiorésistance.

Une étude récente a souligné l'implication du système MMR dans la résistance au TMZ. La défaillance du système MMR conduit à l'absence de reconnaissance des bases alkylées, à l'origine de multiples mutations dans le génome : phénotype hypermutant. Du fait de cette spécificité de base, les mutations induites par le TMZ ont une signature particulière (signature COSMIC 11). Le déficit MMR s'associe à l'acquisition de résistance au TMZ. Des données cliniques et expérimentales suggèrent que les cellules MMR déficientes conservent une sensibilité aux nitrosourées[113,114] (protocole PCV (CCNU)).

Une seconde étude américaine[115] publiée récemment conforte ces données. Des analyses moléculaires ont été réalisées chez 82 patients opérés à la récidive et corrélées à la TA (documentation histologique) :

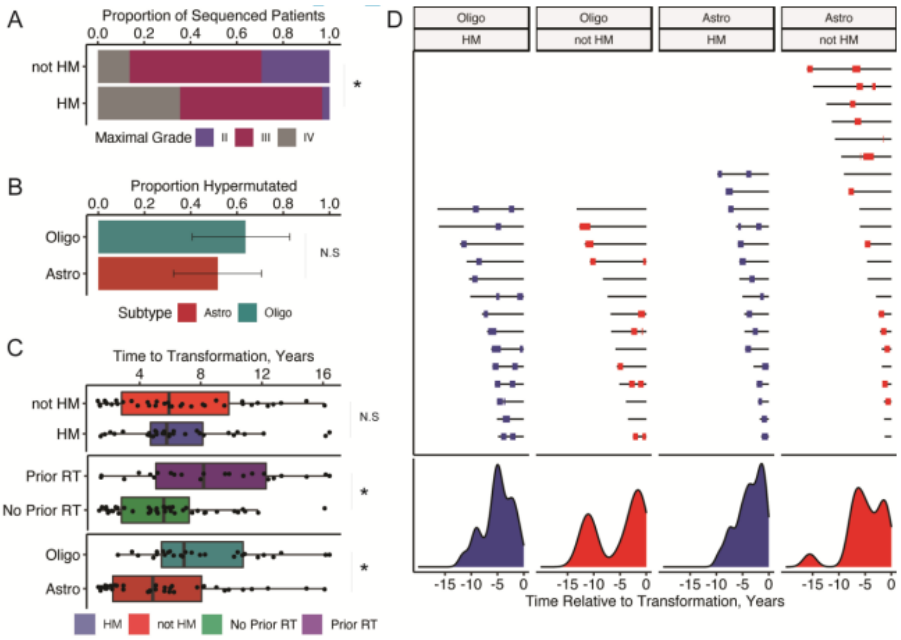
- Le TMZ induit un phénotype hypermutant (HM) chez 50% des GDBG
- Les GDBG avec TA non exposés au TMZ (n=13) ne sont pas HM
- Environ 60% des GDBG avec TA exposés au TMZ sont HM (chimiorésistance potentielle)
- Le phénotype HM est indépendant du type histologique
- En comparant les GDBG HM et non HM tous exposés au TMZ, il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre de cycle, ni le délai de TA.
- La survie après TA est significativement inférieure chez les phénotypes HM

**Yu et al Neuro-Oncology 2021** : Synthèse des données




** 2 patients étiquetés non TA ont possiblement été « sous-gradés », car ont présenté des signes radiologiques de TA 13mois et 21 mois après l'intervention - HM : Hypermutated*

**Yu et al Neuro-Oncology 2021 : A** - Les tumeurs de haut grade sont plus fréquemment HM ; **B** - Proportion de tumeurs avec TA exposées au TMZ et HM, représentées par sous-type histologique ; **C** - Délai de TA selon le sous-type histologique, antécédent de RT et selon le statut HM ou non ; **D** - Exposition au TMZ, les lignes noires représentent le délai entre le diagnostic et la TA (temps zéro). Les traits bleus et rouges représentent l'exposition au TMZ des tumeurs HM vs non HM. Les courbes d'exposition au TMZ sont représentées en dessous ; **à DROITE** - survie après le diagnostic de TA en fonction du statut HM et non HM




Finalement, les données actuelles soulèvent encore plus d'interrogations sur la stratégie oncologique. Le but de la chimiothérapie (PCV ou TMZ) est de retarder au maximum la RT compte tenu des risques de déficits neurocognitifs à long terme[94,116]. Les résultats montrent un bénéfice de la chimiothérapie sur la survie[117]. Concernant le « timing », la dose, la durée, le choix du protocole, il n'y pas de recommandations claires[116]. Compte tenu de l'émergence de données concernant la résistance au témozolomide, le choix du protocole va peut-être s'orienter vers le PCV en première ligne (+/- en association au témozolomide).

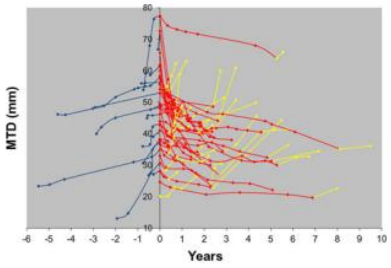
### c) Radiothérapie

Comme cité dans le précédent paragraphe, les recommandations européennes placent la RT en traitement adjuvant de première ligne dans les GDBG, par extrapolation des résultats de l'étude RTOG-9802[100] quel que soit le sous-groupe moléculaire, quels que soient a-priori les facteurs pronostiques (« favorables/défavorables »). Or, pour certains patients présentant des facteurs de risques « défavorables », il est possible de temporiser la mise en place d'un traitement oncologique (médiane de 3,4 ans après la chirurgie) sans « perte de chance » sur le plan oncologique (95% survie à 5 ans, en préservant la qualité de vie, survivant professionnellement actif et libre de crise épileptique)[48].

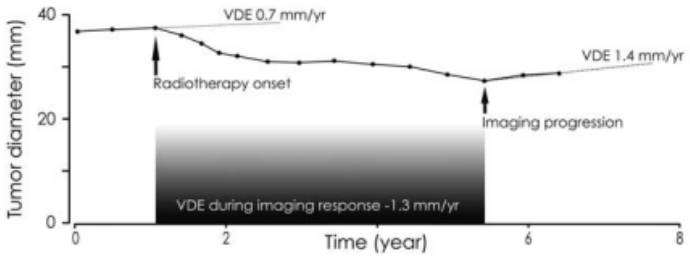
Selon l'étude de l'EORTC 22845, la RT réalisée précocement ou de manière retardée ne modifie pas la survie[118]. Ces données sont confirmées par les revues de la littérature[119-122]. Les résultats de l'étude ALLIANCE[123] ne mettent pas en évidence de bénéfice en terme de survie pour une dose totale de 64,8Gy en 36F en comparaison à une dose totale de 50,4Gy en 28F (inclusion entre 1986 et 1994). L'impact neurocognitif potentiel à long terme a été évalué à l'aide du MMSE.

La réponse à la radiothérapie a été récemment modélisée[124] et la cinétique de croissance tumorale a également été évaluée post-RT : -16,7mm/an (33 patients)[125]. Deux profils de répondeurs ont été mis en évidence : les GDBG présentant une réponse « rapide » post-RT (< -10mm/an ; médiane de survie 47,9 mois) avait une survie moindre que les GDBG avec une réponse « lente » post-RT (>-10mm/an ; survie 120,8 mois). La durée de réponse peut être prolongée pour certains patients jusque 8-9 ans[125,126]

**Ducray et al Journal of Neurooncology 2013 :** Evolution du DTM avant RT (courbe bleue), après RT (courbe rouge) à la progression (courbe jaune)




**Pallud et al Neuro-Oncology 2012 :** Exemple d'évolution du DTM avant, pendant et après la RT.



La radiothérapie peut induire à long terme une toxicité neurocognitive, pouvant évoluer à l'extrême vers un syndrome démentiel et pouvant nécessité la mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale (6/106 patients)[109]. Les symptômes peuvent être détectés 2 ans, 6 ans, 12 ans au décours de la radiothérapie[60,61,109]. La fréquence et l'intensité des troubles neurocognitifs sont d'autant plus marquées que le délai post-RT est long. De plus, il existe une possible synergie toxique entre le PCV et la RT (cf Chapitre 3, Section5.b).

Compte tenu de ces risques, la radiothérapie précoce doit être discutée au cas par cas (exemple d'un patient a priori inopérable présentant une épilepsie pharmacorésistante)[73].

La protonthérapie aurait-elle sa place afin de limiter les risques de toxicité à long terme ? Peu de données sont disponibles dans la littérature[127,128].

### d) Perspectives

Les marqueurs IDH sont des cibles thérapeutiques prometteuses. Ainsi ces dernières années, des thérapies ciblées anti IDH ont-elles émergées : ivosidenib (AG-120) ciblant la mutation IDH1; enasidenib (AG-221) ciblant la mutation IDH2 ; vorasidenib (AG-881) inhibiteur pan-IDH.

Des études préliminaires semblent montrer une efficacité potentielle du vorasidenib et de l'ivosidenib. Les résultats sont récapitulés dans le tableau ci-dessous. Aucun résultat n'est actuellement accessible concernant l'enasidenib.

Aucune de ces études ne précisent le potentiel bénéfice clinique de ces thérapies ciblées (notamment sur l'épilepsie).

| | **Ivosidenib[129]** | **Vorasidenib[130]** |
|---|---|---|
| **GDBG sans prise de contraste** | PFS médiane 13,6 mois (9,2-33,2)<br>Taux de réponse 4,2%<br>Réponse partielle 4,2%<br>Réponse mineure 0%<br>Maladie stable 85,7%<br>Progression 8,3%<br>Durée médiane du traitement 18,4 mois (1,4-47) | PFS médiane 36,8mois (11,2-40,8)<br>Taux de réponse 18%*<br>Réponse partielle 4,5%<br>Réponse mineure 13,6%<br>Maladie stable 72,7%<br>Progression 9,1%<br>Durée médiane du traitement 26,8 mois (1-50,9) |
| **GDBG avec prise de contraste** | PFS médiane 1,4mois (1-1,9)<br>Taux de réponse 0%<br>Réponse partielle 0%<br>Réponse mineure 0%<br>Maladie stable 45,2%<br>Progression 54,8%<br>Durée médiane du traitement 1,9mois (0,4-39,9) | PFS médiane 3,6 mois (1,8-6,5)<br>Taux de réponse 0%<br>Réponse partielle 0%<br>Réponse mineure 0%<br>Maladie stable 56,7%<br>Progression 40%<br>Durée médiane du traitement 3,3 mois (0,2-53,6) |

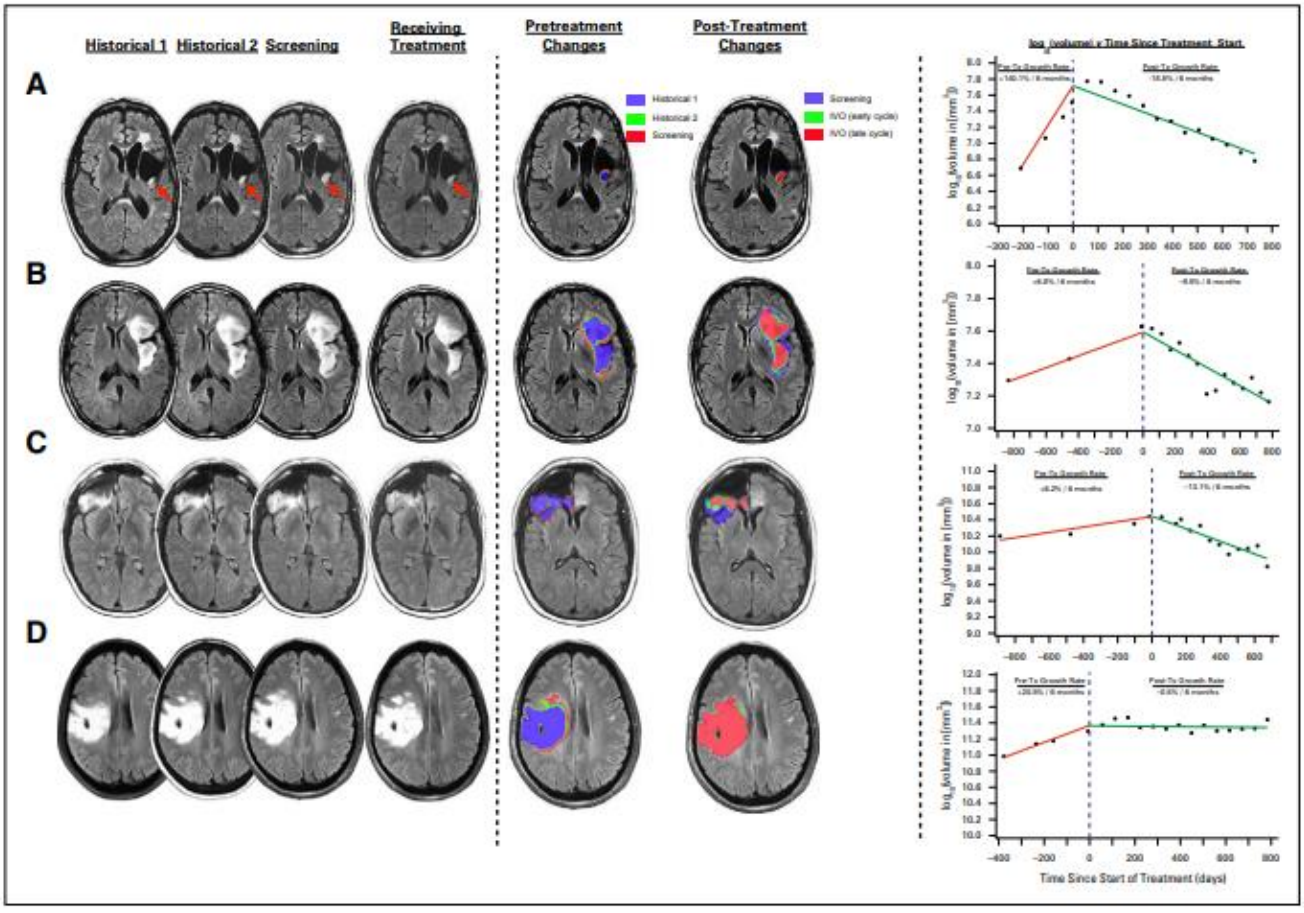
* 66,7% de régression volumique observée

Des études sont actuellement en cours :

- ivosidenib en association au nivolumab (phase II) : GDBG avec prise de contraste (?), étude non restreinte aux GDBG

- vorasidenib (étude INDIGO) (phase III) : GDBG sans prise de contraste biopsié ou opéré (quelle que soit la qualité de l'exérèse) n'ayant bénéficié d'aucun traitement systémique ni radiothérapie

**Mellinghoff et al Journal of Clinical Oncology 2020 :** Exemple de réponse à l'ivosidenib chez 4 GDBG sans prise de contraste.

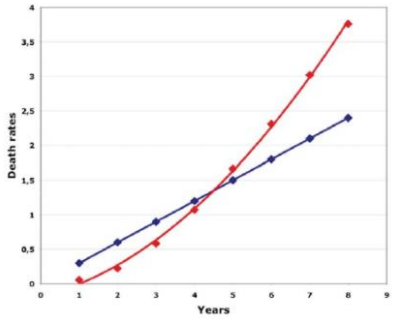



## 7. Survie, qualité de vie, qualité de survie, enjeux onco-fonctionnels

La prise en charge des GDBG est singulière et doit tenir compte des impacts oncologiques et fonctionnels. Ces patients ont des survies prolongées ; la préservation de la qualité de vie, de la qualité de survie est donc essentielle. C'est d'ailleurs pour cette raison, que leur prise en charge suscite de nombreuses interrogations et débats.

Sur le plan fonctionnel, le potentiel de plasticité cérébrale est limité[131]. La lente évolution des GDBG permet la mise en œuvre de ces phénomènes de plasticité à l'échelle corticale et sous corticale (processus plus limité). Néanmoins, l'infiltration progressive de la connectivité sous corticale (faisceaux de substance blanche) va induire des troubles cognitifs[132] de plus en plus invalidant[133] avec in fine l'apparition d'une épilepsie[134]. Ainsi une exérèse sera-t-elle moins complexe à un stade précoce (moins de risque de déficit fonctionnel post-opératoire, compte tenu du potentiel de plasticité préservé à ce stade) versus à un stade plus « avancé » associé à un moindre potentiel de plasticité, donc à un risque de retentissement fonctionnel. Il a également été démontré qu'après une période initiale de 4 ans, le risque de décès d'une autre cause devient moindre que le risque de décès associé au gliome[21]

**Mandonnet et al Cancer 2014 :** Courbes représentant le risque cumulé de décès d'une autre cause dans le cadre d'un GDBG asymptomatique (courbe bleue) et le risque cumulé de décès lié au GDBG asymptomatique mais évolutif.




C'est dans ce contexte que l'exérèse précoce des GDBG est désormais proposée, voire une exérèse « préventive » des GDBG incidentaux, avec une probabilité supérieure d'exérèse supratotale. La question d'un dépistage a d'ailleurs été soulevée[23].

La cartographie corticale mais également sous-corticale des fonctions sensorimotrices, visuo-spatiales, langagières, exécutives et émotionnelles (…) a permis d'améliorer la qualité d'exérèse d'un point vue oncologique (réduction du volume tumoral, impact sur la survie) et d'un point de vue fonctionnel (réduction des risques de séquelles post-opératoires, impact sur la qualité de survie)[135]. Les enjeux onco-fonctionnels sont envisagés d'un commun accord avec le patient. Dans l'exemple d'un GDBG envahissant les voies optiques, la discussion pré-opératoire avec le patient portera sur la préservation ou non des voies visuelles : soit le patient souhaite une préservation des voies visuelles sans retentissement sur la conduite automobile mais nécessitant de laisser en place un résidu tumoral limité ; soit le patient donne son accord pour « sacrifier » les voies visuelles en ayant connaissance des conséquences (contre-indication à la conduite automobile) et permet une exérèse plus large[136].

L'évolution de la chirurgie fonctionnelle dans les GDBG a apporté de nouvelles connaissances et permet de mesurer les risques potentiels d'une telle intervention. Cette réflexion onco-fonctionnelle ne s'applique pas

uniquement à la question chirurgicale, mais à la prise en charge thérapeutique globale et séquentielle. D'une part, les différents spécialistes prenant en charge des GDBG devraient avoir cette vision fonctionnelle (compétence) afin d'améliorer la qualité de prise en charge des patients et de mesurer les enjeux des traitements mis en œuvre (par exemple, discussion de la mise en place d'une chimiothérapie devant une évolution tumorale dans des zones jugées à risque fonctionnel ; par exemple, discussion de modulation de dose de radiothérapie dans des zones jugées à risque fonctionnel).

D'autre part, le choix d'une « option » thérapeutique doit certes s'accompagner de données scientifiques oncologiques « objectives », mais doit également tenir compte de la volonté du patient, de ses projets de vie (familial, personnel, professionnel, social…), de sa qualité de vie. La ligne de traitement se dessine à l'issue d'un échange libre avec le patient, ses proches, en pesant les bénéfices a-priori attendus d'un traitement et ses risques[137].

**Shileds et al World Neurourgery 2014 :** Avantages et risques des traitements oncologiques, en terme de qualité de vie et de neurocognition

| | Advantages | Disadvantages |
|---|---|---|
| Surgery: early and gross tumor resection | • Decreases patient symptoms related to mass effect or intracranial hypertension (65)<br>• Increases median survival duration (35, 70)<br>• Decreases incidence of recurrence, time to tumor progression, and incidence of malignant transformation and improves OS and PFS (4, 22, 53, 70, 78, 80, 91)<br>• Long-term improvement in verbal memory (7, 30, 85)<br>• Improves seizure control (27, 69, 79, 80)<br>• Beneficial use of intraoperative mapping and awake surgery to preserve NCF and QOL (17, 18, 21)<br>• Clinical value of intraoperative confocal microscopy to visualize cellular 5-ALA–induced tumor fluorescence (72) | • Risks of surgery (eloquent areas, deep thalamus) when patient is <40 years, has no evidence of radiographic tumor growth, and symptoms are well-controlled (65) |
| Radiation: early and low-dose | • Improves PFS (37, 80, 86, 91)<br>• Improves OS (77)<br>• No impairment in NCF and QOL in the short-term (≤6 years) (45, 83)<br>• Low-dose radiation has a less likely risk of lower levels of functioning and increased symptom burden compared with high-dose (39, 45, 76, 80)<br>• Reduces the incidence of seizures (68, 69, 79, 86) | • Long-term radiation-induced toxicities (dementia, radiation necrosis) (40, 58)<br>• Negatively impacts NCF and QOL (increased fatigue) in the long-term (≥12 years) (15, 19, 29, 31, 41, 43, 49, 58, 75)<br>• Delays radiation for patients <40 years, well-controlled symptoms, no evidence of radiographic progression (5, 58, 77, 86) |
| Chemotherapy: early | • Improves NCF, QOL, seizure control (3)<br>• Upfront chemotherapy may replace radiation with its potential neurotoxicities (80)<br>• Increases response rate and duration of response with associated 1p/19q codeletion (20, 36, 80) and MGMT promoter methylation (20, 28, 48)<br>• Decreases the frequency of seizures (20)<br>• Upfront TMZ improves QOL (6, 20, 50)<br>• Upfront PCV has a prolonged and positive ongoing response after chemotherapy (63) | • Discontinuation of TMZ in the absence of progression results in resumed growth within 1 year in 60% of LGG patients, suggesting TMZ treatment should be continued for longer periods of time (67)<br>• PCV is associated with greater toxicity (myelosuppression) than TMZ (36) |

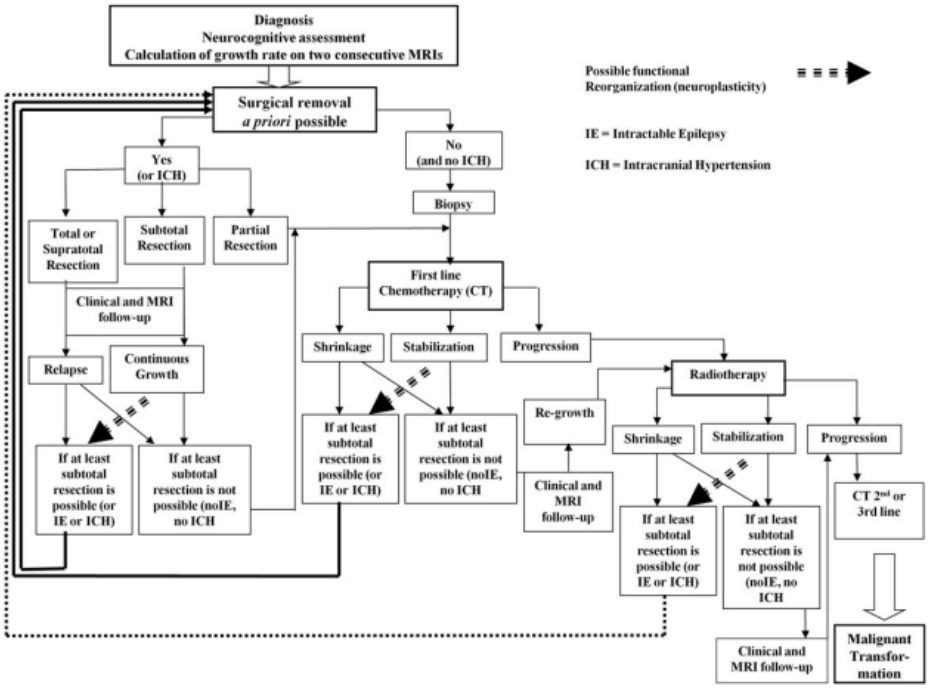
OS, overall survival; NCF, neurocognitive function; QOL, quality of life; 5-ALA, 5-aminolevulinic acid; TMZ, temozolomide; LGG, low-grade glioma; MGMT, O6-methylguanine-DNA methyltransferase; PCV, procarbazine, CCNU, and vincristine.

Les avancées récentes dans la biologie moléculaire et la classification des GBDG ont permis une meilleure compréhension des disparités pronostiques mais soulignent à nouveau la grande hétérogénéité au sein de chaque sous-groupe[2]. Cette hétérogénéité pronostique ne transparait pas dans les recommandations de prise en charge puisque, finalement la même stratégie est généralisée à l'ensemble des patients[55].

De même que la cartographie fonctionnelle d'un cerveau est singulière ; la conception de la vie, de sa qualité de vie est propre à chacun. Cette normalisation oncologique avec une prise en charge dichotomique/stratifiée (évolution culturelle ?) peut être rassurante pour le clinicien mais cette vision réductrice inhibe toute réflexion et est à l'opposé d'une prise en charge personnalisée.

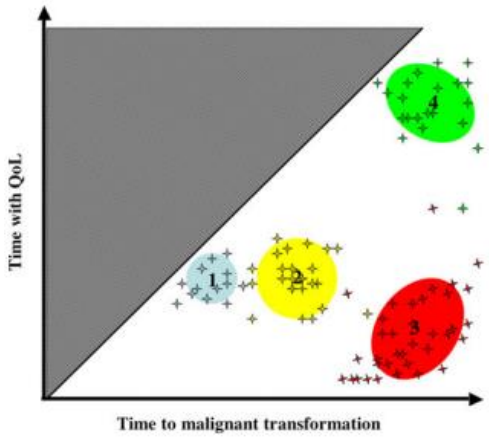
Finalement, l'objectif est d'anticiper et de personnaliser la prise en charge à long terme, de retarder au maximum la transformation anaplasique, tout en préservant la qualité de vie des patients. La séquence peut être résumée selon le schéma ci-dessous[90].

**Duffau, Taillandier NeuroOncology 2015 :** Dynamique de prise en charge onco-fonctionnelle et séquentielle




La stratégie onco-fonctionnelle globale et idéale correspondrait à la stratégie 4 proposée par Emmanuel Mandonnet[138] (cf figure ci-dessous).

**Mandonnet et al Journal of Neurooncology 2012 :** Graphique représentant les objectifs oncologiques et fonctionnels. Chaque patient est représenté par une étoile. L'axe des abscisses représente le délai de transformation anaplasique ; l'axe des ordonnées la QDV. Ainsi la stratégie 2 est plus efficace d'un point de vue oncologique, que la stratégie 1, avec un impact fonctionnel similaire. La stratégie 3 est très efficace d'un point de vue oncologique mais délétère d'un point de vue fonctionnel. La stratégie 4 est la stratégie idéale avec la meilleure réponse oncologique tout en préservant la QDV.




# Chapitre 2 : Problématiques

Le travail de cette thèse est né d'un questionnement perpétuel sur nos pratiques cliniques concernant notamment la place de la chimiothérapie dans les GDBG. L'idée était à l'issue de cette thèse d'obtenir des éléments de réponse afin d'améliorer la compréhension des réponses oncologiques observées en pratique, de guider les décisions oncologiques, et d'améliorer la prise en charge des patients.

Les immuables interrogations d'un neuro-oncologue comprennent :

- **Quand traiter ?**

- **Ce qui est acquis :**
  - Avant la transformation anaplasique
  - En cas d'évolutivité clinique : accentuation de la fréquence des crises épileptiques et/ou majoration de troubles cognitifs
  - En cas d'évolutivité radiologique : volumique, cinétique, apparition d'une prise de contraste
- **Ce qui apparaît dans les recommandations européennes**
  - Tous les patients, quel que soit le statut chirurgical, au décours de la RT (ou en association à la RT pour les GDBG-wt)
- **Ce qui n'est pas acquis :**
  - Autres critères à prendre en compte ?
  - Quel seuil volumique ?

        - Dans l'étude de Jakola et al[139], le volume médian de TA était de 40cc et moins de 10cc chez 7% des GDBG
    - Quel seuil cinétique ?
        - > à 8mm/an ? [20]
    - Place de l'imagerie métabolique (Tep-scanner 18F-DOPA) ?

**- Qui traiter ? = Comment prédire la réponse ?**

- **Ce qui est acquis :**
    - Tous les GDBG peuvent a priori répondre à la chimiothérapie[52,104,106,110,140]
    - La qualité de réponse varie a priori en fonction des sous-groupes moléculaires (a priori meilleure réponse pour les GDBG IDH-mut et codélétés puis les GDBG IDH-mut non codélétés puis les GDBG-wt, respectivement) : ce qui n'est pas nécessairement la vérité à l'échelle d'un patient
    - La durée de réponse varie a priori en fonction des sous-groupes moléculaires (a priori réponse plus prolongée pour les GDBG IDH-mut et codélétés puis les GDBG IDH-mut non codélétés puis les GDBG-wt, respectivement) : ce qui n'est pas nécessairement la vérité à l'échelle d'un patient
- **Ce qui n'est pas acquis :**
    - Pas de critères actuellement disponibles permettant d'identifier en amont les patients a priori répondeurs, des patients non répondeurs (à l'échelle d'un patient) ;
    - Pas de critères actuellement disponibles permettant d'identifier en amont les patients a priori longs répondeurs, des patients réévoluant rapidement

**- Comment traiter ?**

- **Ce qui est acquis :**
    - Réponse oncologique rapportée avec : TMZ conventionnel (5 jours tous les 28 jours)[104,110,140], TMZ dose dense (1 semaine on en alternance avec une semaine off)[52], PCV[100,106], CCNU[141]
    - Profils de toxicité (dont hématologie et fertilité :PCV>>CCNU>>TMZ) et d'efficacité distincts (réponse prolongée sous PCV)
- **Ce qui apparaît dans les recommandations européennes**
    - Place privilégiée du PCV (par extrapolation des résultats RTOG 9802)
    - TMZ en option pour les GBDG-wt en association à la RT
- **Ce qui n'est pas acquis :**
    - Aucune étude randomisée comparant les différentes molécules
    - Intérêt de la vincristine ? (Passage de la BHE limité, toxicité neurologique significative)

**- Combien de temps traiter ?**

- **Ce qui est acquis :**
  - PCV : toxicité cumulative du CCNU limitant la dose
  - TMZ : pas de toxicité cumulative mais risque de toxicité hématologique potentielle à long terme
- **Ce qui n'est pas acquis :**
  - Aucune recommandation précise sur la durée du traitement

**- Quels sont les risques à traiter par CT ?**

- **Ce qui est acquis :**
  - **A court terme :** Toxicité hématologique, générale, digestive (PCV>>TMZ)
  - **A moyen terme :** Toxicité gonadique (PCV>>TMZ)
  - **A long terme :** Toxicité hématologique à long terme semble limitée (syndrome myélodysplasique, leucémie)
- **Ce qui n'est pas acquis :**
  - Peu de données sur la toxicité gonadique (patients jeunes, survie prolongée)
  - Induction phénotype de résistance (TMZ >> PCV ?) ? induction TA ?

**- Comment évaluer la réponse ?**

- **Ce qui est acquis :**
  - Critères cliniques : régression en fréquence/ intensité des crises épileptiques, amélioration des troubles cognitifs
  - L'estimation du volume et de la cinétique apporte des informations plus précises que la simple comparaison visuelle[31]
  - La technique des 3 diamètres apporte des réponses plus précises que la simple comparaison visuelle
  - La technique des 3 diamètres surestime le volume tumoral[32]
  - L'estimation du volume tumoral est respectivement plus précise avec :
    - la segmentation manuelle >> 3 diamètres >> 2 diamètres (RANO) >> 1 diamètre (RECIST)[142]
  - Les critères radiologiques recommandés et utilisés dans les études (critères RANO) sont insuffisants et non adaptés aux GDBG
- **Ce qui apparaît dans les recommandations européennes :** critères de réponse RANO modifié[27] correspondant au produit des 2 diamètres perpendiculaires sur les séquences FLAIR

- **Ce qui n'est pas acquis :**
    - Elaboration de critères de réponse adaptés aux GDBG
    - Faisabilité de la volumétrie en pratique clinique quotidienne
    - Reproductibilité inter-, intra-opérateur
    - Critères métaboliques[143]

**- Quand arrêter ?**

- **Ce qui est acquis :**
    - Si toxicité jugée significative, allergie…
- **Ce qui n'est pas acquis :**
    - Aucune donnée dans la littérature
    - Critères cliniques : régression en fréquence/ intensité des crises épileptiques, amélioration des troubles cognitifs
    - Critères radiologiques : régression volumique (seuil ?), régression cinétique (seuil ?), régression d'une PDC, maladie stable sur plusieurs (combien ?) IRM successives ?
    - Critères métaboliques ? Tep-scanner FDOPA ?

**- Impact du traitement ?**

- **Ce qui est acquis :**
    - Peu d'impact sur QDV : peu d'impact a priori du TMZ[77]
    - Peu d'impact sur cognition[63] (TMZ)
- **Ce qui n'est pas acquis :**
    - Peu de données dans la littératures sur l'impact de la CT sur la QDV[68], sur les troubles neurocognitifs (bénéfice ? toxicité ?), sur le travail

**- Impact sur la TA ?**

- **Ce qui est acquis :**
    - La CT améliore PFS selon l'étude RTOG 9802.
    - La CT peut améliorer la qualité de la chirurgie, et ainsi avoir un impact oncologique[140,144,145]
- **Ce qui n'est pas acquis :**
    - Aucun résultat d'étude randomisée (Etude EORTC 22033-26033 dans les GDBG à haut risque - TMZ[146])
    - Induction de phénotype résistant au traitement ?

**- Impact sur la survie ?**

- **Ce qui est acquis :**
    - La CT améliore survie selon l'étude RTOG 9802
    - La CT peut améliorer la qualité de la chirurgie, et ainsi avoir un impact oncologique[140,144,145]
- **Ce qui n'est pas acquis :**
    - Aucun résultat d'étude randomisée (Etude EORTC 22033-26033 dans les GDBG à haut risque - TMZ)
    - Induction de phénotype résistant au traitement ?

Finalement, il reste encore de nombreuses interrogations sur la place de la chimiothérapie dans les GDBG.

La première étape du travail a consisté en l'élaboration d'une base de données BDD. Cette étape « socle » constitue une étape incontournable à la poursuite de nos travaux (analyse de nos pratiques et éléments de réponse à nos questionnements). A partir de ce travail préliminaire mais essentiel, quelques travaux ont pu voir le jour.

Une seconde étape se focalisera sur l'évaluation du volume tumoral, élément clé dans le suivi, impliqué dans l'orientation thérapeutique et pronostique.

# Chapitre 3 : Base de données nancéenne

## 1. Données de la littérature

### a) Publications de grandes séries

Peu de données existent dans la littérature concernant de grandes cohortes de patients suivis pour un GDBG avec un recul de plus de 30 ans. Les études randomisées sont rares et ont inclus des patients essentiellement avant les années 2000. Or, la prise en charge des patients a radicalement changé après 2000, avec : premièrement, la mise en place d'un traitement chirurgical de plus en plus précoce ; deuxièmement, une modification des pratiques chirurgicales à l'aide de la cartographie fonctionnelle per-opératoire, limitant les complications fonctionnelles et optimisant l'exérèse ; conduisant troisièmement à des indications chirurgicales plus larges.

| | Période d'inclusion | Effectif | Année de publication | Survie médiane |
|---|---|---|---|---|
| **EORTC 22845** [118] | Mars 1986 à septembre 1997 | 311 | Van den Bent 2005 | 7,4 ans vs 7,2 ans |
| **EORTC 22033-26033**[146] | Décembre 2005 et décembre 2012 | 477 | En attente | NA (suivi médian 48 mois) |
| **RTOG 9802**[100] | 1998 à 2002 | 251 | Buckner 2016 | 13,3 ans vs 7,8 ans |
| **NCCTG-86-72-R1/RTOG 9110**[123] | 1986 à 1995 | 203 | Breen 2020 | 8,4 ans |
| **EORTC 22844**[147] | Avril 1985 à 1991 | 379 | Karim 1996 | <6 ans |

Les études observationnelles sont également très informatives. Elles reflètent la prise en charge des patients in « real life », au quotidien. Les résultats de ces séries en terme de survie ne sont pas inférieurs aux études randomisées (ce qui est « rassurant »).

| | Période d'inclusion | Effectif | Année de publication | Survie médiane |
|---|---|---|---|---|
| **Etude Norvégienne*[148]** | 1970 à 1993 | 993 | Johannesen 2003 | 6,4 ans<br>1970-1981 : 4,9 ans<br>1982-1993 : 9,4 ans |
| **Mayo Clinic[149]** | 1960 à 1992 | 314 | Schomas 2009 | 6,9 ans |
| **Mayo Clinic[150]** | 1960 à 2011 | 852 | Youland 2013 | 8 ans<br>1960-1989 : 33% survie à 10 ans<br>1990-2001 : 47% survie à 10 ans |
| **REG[12]** | Janvier 1985 à décembre 2007 | 1091 | Capelle 2013 | 15 ans |
| **Etude Norvégienne[79]** | 1998 à 2009 | 153 | Jakola 2017 | 14,4 ans vs 5,8 ans |
| **US National Cancer Database[151]** | 2004 à 2015 | 13621 | Garcia 2018 | 11,3 ans |

* inclusion astrocytome pilocytique

### b) Enjeux

Les problématiques des études randomisées sont[137] :

- La restriction d'inclusion à une population très sélective (c'est le principe de ces études). Dans ce contexte, l'extrapolation des résultats à d'autres populations est difficile ;

- La limitation à un objectif « principal », une question posée. Cette nouvelle restriction limite à nouveau la pertinence de ces études. Comme mentionné précédemment, les questions relatives à la prise en charge de ces patients sont multiples. Il est difficile « d'attendre » les résultats de ces études 10, 15, 20 ans plus tard ;

- La restriction en terme de stratégie thérapeutique : en effet, comme le montre le premier tableau, la majorité des études ont été menées avant les années 2000 et ont évalué l'impact d'un traitement à un instant. Ces études ne prennent donc pas en compte les modifications de pratiques notamment en terme de chirurgie, ce qui est préjudiciable compte tenu du bénéfice oncologique et fonctionnel de la chirurgie. Ce qui pose à nouveau la question de la pertinence de ces études ;

- La nécessité d'un suivi prolongé (15-20 ans, voire plus). La particularité des patients présentant GDBG est leur survie prolongée. Au cours de leur prise en charge, ces patients vont bénéficier de plusieurs traitements, d'une prise en charge séquentielle. Il paraît difficile d'évaluer l'impact « d'un traitement » mais plus judicieux d'évaluer l'impact « d'une stratégie ». De plus, la survie prolongée implique un suivi prolongé afin de ne pas méconnaitre de possibles toxicités à long terme d'une stratégie. Ainsi, ces études randomisées peuvent-elles

donner des éléments de réponses oncologiques à court terme ; mais les résultats oncologiques et neurocognitifs à long terme arrivent trop tardivement.

- La limitation des données en terme de qualité de vie, de neurocognition, de travail... Aucune étude n'a évalué de manière exhaustive le retentissement potentiel sur la qualité de vie et la neurocognition (évaluation souvent limitée à un MMSE) (impact fonctionnel). Cependant, pour apprécier une neurotoxicité potentielle à long terme, des évaluations exhaustives et longitudinales sont indispensables.

Pourtant, à partir d'une étude randomisée RTOG 9802, les recommandations[55] ont été « actualisées » et paradoxalement « uniformisées » (stratégie proposée identique à l'ensemble des GDBG), alors que l'hétérogénéité caractérise les patients, les GDBG et leurs évolutions.

Dans ce contexte, les études observationnelles peuvent jouer un rôle important et répondre à certaines questions. Une étude de la Cochrane semble également aller dans ce sens[152], soulignant que les résultats des études randomisées et des études observationnelles sont souvent concordants. La pertinence d'une étude observationnelle dépendra de l'effectif de patients, du nombre de données manquantes et d'un recul suffisant. Le caractère monocentrique sera également une « valeur ajoutée » dans la pertinence des résultats (prise en charge homogène a-priori).

## 2. Historique de la base

Les premières collaborations datent des années 2000 avec la structuration d'un réseau, le Réseau d'Etude des Gliomes REG. Ce réseau regroupait des spécialistes de quelques centres notamment de la région Grand-Est (Reims, Nancy, Besançon, Dijon, Strasbourg, Paris, Montpellier…) ayant un intérêt commun pour les GBDG.

De ces collaborations, une base de données multicentrique a été créée. La publication de la série (Capelle et al, 2013[12]) regroupe 1097 cas de GDBG. Il s'agit de l'une des plus grandes séries publiées (la plus grande). La médiane de survie dans cette série est de 15 ans, l'une des plus longues rapportées dans la littérature. Le suivi médian depuis le diagnostic était de 5,5 ans (0-38,5 ans). Les patients ont bénéficié rapidement d'un traitement au décours du diagnostic (médiane de 4 mois), le plus souvent chirurgical (72,6%) avec des exérèses de qualité (subtotale chez 50,7% des patients). A la récidive, 33% des patients ont été (ré)opérés, 58% ont bénéficié d'une CT et 21% d'une RT. Le délai médian de transformation anaplasique depuis le diagnostic était de 4,8 ans (0,3 à 35,4 ans).

C'est dans ce contexte qu'est né le projet de création d'une base de données nancéenne des GBDG.

Dans un second temps, nous avons créé une équipe de recherche pluridisciplinaire dédiée aux GDBG. Cette équipe est composée :

- Jean Marie Moureaux, Professeur à TELECOM Nancy (Université de Lorraine), chercheur au CRAN (Centre de Recherche en Automatique de Nancy) (Génie informatique, automatique et traitement du signal),
- Sophie Mézières, Maître de Conférence, Institut Elie Cartan de Lorraine IECL (recherche en mathématique),
- Yann Gaudeau, Maître de Conférence (Génie informatique, automatique et traitement du signal), CRAN,
- Luc Taillandier, Professeur des Universités, Neurooncologue CHRU Nancy, chercheur au CRAN,
- Fabien Rech, Maître de Conférence, Neurochirurgien CHRU Nancy, chercheur au CRAN,
- Tiphaine Obara, titulaire d'un doctorat de mathématique, Interne en médecine, CHRU Nancy, IECL

## 3. Structuration de la base

### a) Données

Depuis 2009, je collige les données relatives aux patients atteints de GBDG pris en charge au CHRU de Nancy.

Ces données concernent :

- Des renseignements cliniques : date des premiers symptômes, type des premiers symptômes, âge au diagnostic, antécédents personnels et familiaux, grossesse, préservation de fertilité, profession, IK, latéralité, traitement antiépileptique longitudinal (type et dose)
- Des renseignements radiologiques : date de la première IRM, date de l'ensemble des IRM réalisées, centre de radiologie, volume, topographie, prise de contraste, DICOM
- Des renseignements métaboliques : date des Tep-scanner FDOPA
- Des renseignements thérapeutiques : date et type des traitements proposés (séquence thérapeutique longitudinale), dose des molécules de chimiothérapie, dose de radiothérapie
- Des renseignements biologiques : hémogramme, bilan hépatique, bilan rénal
- Des renseignements anatomopathologiques et moléculaires (classification OMS 2007 et 2016) : type histologique, grade (II, II+, III voire IV[48]), statut IDH + 1p19q +/- 10q, mitoses, atypies, prolifération endothéliocapillaire, hyperplasie endothéliale, Ki67, p53, ATRX, INA
- Des renseignements neurocognitifs : date des bilans (neuropsychologiques et orthophoniques)

Les données sont recueillies de manière rétrospective.

Début octobre 2021, 527 patients sont inclus dans la base :

- 211 patients avec des données moléculaires disponibles : 81 GDBG IDH-mut et délété 1p19q, 95 GDBG IDH-mut non codélété, 43 GDBG IDH-wt

- Ce qui correspond à 13600 IRM :
    - 795 IRM sous forme de planches (avant 2000)
    - 10100 sont intégrées dans la base (74%), format DICOM
- Ce qui correspond à 560 Tep-scanner FDOPA
- La séquence thérapeutique en première ligne comportait :
    - 33,6% biopsie, 60,2% chirurgie (50% non fonctionnelle ; 50% fonctionnelle)
    - 200 patients traités par TMZ première ligne ; 76 patients par PCV

### b) Optimisation

La collection initiale des données utilisait un système basique (archaïque) à l'aide de fichiers Microsoft Excel®. Ce système permet d'archiver les données et de les classer mais n'est pas adapté aux requêtes (devenant complexe compte tenu de l'accroissement des données).

Le travail conjoint avec Tiphaine Obara nous a permis d'optimiser en partie la structuration de la BDD. Le logiciel actuellement utilisé est Microsoft Access®. Les données sont anonymisées et le tableau de correspondance est archivé sur un ordinateur du CHRU de Nancy. Ce transfert de logiciel a permis une meilleure lisibilité des données disponibles, une implémentation facilitée des données et la réalisation de requête.

Néanmoins, ce fonctionnement est encore loin d'être optimal. Plusieurs points sont limitant :

1) La difficulté à obtenir une vision claire des IRM accessibles dans la BDD et à faire le lien avec la séquence thérapeutique (par exemple, la requête « *combien de patients ont bénéficié de 4 IRM per-CT ?* » est impossible)
2) La difficulté à obtenir une vision claire sur le contenu des IRM accessibles dans la BDD : type de séquence (FLAIR ?, 3D FLAIR ?, 3D-T1 gadolinium ?). Ce point est essentiel car indispensable à la réalisation de nombreux travaux (par exemple les séquences 3D-T1 gadolinium sont indispensables à la normalisation des IRM dans les repères du Montreal Neurological Institute MNI, atlas cérébral standardisé). Globalement, un patient peut accumuler entre 30-50 IRM au cours de son suivi (patients ayant des survies prolongées et selon les recommandations, réalisation théoriquement d'une IRM par semestre- au minimum)
3) La difficulté à intégrer toutes les données sur un même support (actuellement, les données biologiques, les données cliniques relatives à l'épilepsie, les données de neurocognition ne sont pas intégrées à la base Microsoft Access®).
4) L'absence d'implémentation prospective efficiente

De même, il reste des données manquantes importantes. Or, la qualité d'une BDD et la pertinence de ses interprétations sont jugées sur le nombre de patients inclus, un recul suffisant et la minimisation des données manquantes. Actuellement, ces données manquantes et d'intérêt comportent :

1) La relecture centralisée anatomopathologique et moléculaire : en effet, la prochaine classification de l'OMS 2021[44] va intégrer de nouveaux paramètres moléculaires (TERT, EGFR, CDKN2A/B, CIC, FUBP, NOTCH, statut 10q et 7p). Or, notre BDD actuelle comporte des diagnostics anatomopathologiques basés sur la classification OMS 2007 et 2016. Une relecture détaillée serait également utile afin d'identifier de potentiels foyers de transformation anaplasique au sein de la tumeur (grade « II+ », foyers infracentimétriques, supracentimétriques, foyer de grade IV OMS ?)
2) Les IK longitudinaux (une partie des données est accessible sous format Microsoft Excel®)
3) Les volumes tumoraux longitudinaux
4) La fréquence crises épileptiques sur le suivi longitudinal
5) Les données relatives à la RT (dose totale, fractionnement, centre) (une partie des données est accessible sous format papier)

Un dernier point essentiel comporte la nécessité de poursuivre le travail d'anonymisation des IRM.

La restructuration de la BDD devra tenir compte de tous ces éléments.

### c) Collaborations

Ainsi, afin d'améliorer la structuration de la BDD actuelle, un projet de convention de partenariat entre le CHRU de Nancy (Direction de la recherche clinique et de l'innovation DRCI) et l'Université de Lorraine UL (en tant que cotutelle de TELECOM NANCY) est né. La convention a été élaborée conjointement et sera très prochainement signée. L'hébergement des données aurait lieu à TELECOM NANCY.

La structuration de la BDD qui sera hébergée à TELECOM NANCY sera optimisée. Cette démarche s'effectue en lien avec des élèves ingénieurs depuis 3 ans dans le cadre de leur projet industriel PI. La nouvelle équipe d'étudiants pour l'année 2021-2022 devra poursuivre les travaux de leurs prédécesseurs, consistant en :

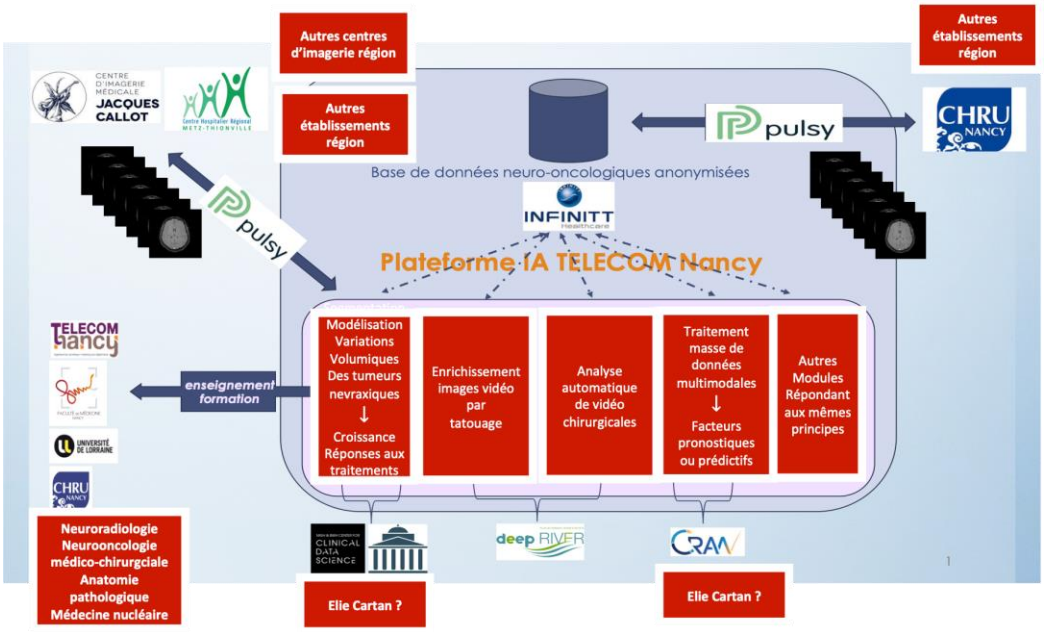
- La création d'une application permettant l'implémentation prospective des données dans la BDD en consultation
- La création concomitante d'un courrier de consultation à partir des données implémentées dans l'application
- L'amélioration de la structuration de la BDD qui sera hébergée à TELECOM NANCY
- La structuration du parcours des IRM destinées à la BDD à TELECOM NANCY (anonymisation, transfert, stockage, répertoire)

Dans la convention CHRU/UL (TELECOM NANCY), il est prévu que l'université de Lorraine et le CHRU puissent répondre à des appels à projets. C'est dans ce cadre que l'équipe a répondu à l'appel à projet à projets « PACTE COMPETENCES -2021/2023 » de la région Grand-Est, en avril 2021, projet accepté. Le projet proposé est la création d'une Plateforme IA d'expérimentation et d'enseignement pour la Neuro-Oncologie digitale PIANO. L'objectif est de permettre l'intégration d'outils d'Intelligence Artificielle dans le domaine de la neuro-oncologie afin :

- De former des étudiants (médecin, ingénieur) et des médecins aux techniques de l'IA
- De permettre le développement d'outils spécifiques d'expérimentation pour la recherche clinique et l'amélioration de la prise en charge des patients, via des projets développés sur les données cliniques et d'imagerie, anonymisées et disponibles dans la BDD CHRU/TELECOM NANCY et par d'autres établissements de la région Grand Est.

L'originalité d'un tel projet réside dans la possibilité de construire un nouveau et double modèle de partenariat : santé/sciences du numérique ; structures privées/publiques/académiques.

**Projet PACTE 2021-2023:** Plateforme IA TELECOM Nancy




C'est également dans cet état d'esprit, qu'a été proposée depuis janvier 2019, une semaine d'enseignement « Neurosciences, neuro-oncologie et numérique » destinée aux élèves ingénieurs et aux étudiants en santé. Cet enseignement associe une partie théorique (cours « magistral ») et une partie pratique (formation de binôme, utilisation des différents outils à disposition, travail en autonomie sur une BDD, restitution du travail exploratoire). Les étudiants travaillent sur une partie des données de la BDD.

Ainsi, l'optimisation de la structuration de cette BDD et sa complétude permettront :

- D'évaluer nos pratiques cliniques dans la prise en charges des GDBG
- D'améliorer probablement la prise en charge de ces patients
- De proposer des projets de recherche (cliniques, fondamentaux, numériques….)
- De proposer des enseignements originaux, non restreints à un certain cercle de discipline mais ouverts à diverses spécialités

### d) Travaux effectués et Perspectives

Cette BDD pourrait ensuite être exploitée dans le cadre de :

- Thèse de médecine (de spécialités diverses) (thèse en cours Tiphaine Obara interne de médecine générale, Dylan Chiche interne de radiologie)

- Stages d'initiation à la recherche (des étudiants travaillent actuellement sur l'IRM au diagnostic des GDBG et leurs implications)

- De master

- De doctorat

- Thèse de doctorat en Automatique, traitement du signal et des Images, Génie Informatique soutenue en décembre 2016 par Meriem Ben Abdallah ;
- Thèse de doctorat en Automatique, traitement du signal et des Images, Génie Informatique soutenue par Cyril Brzenczek en avril 2021
- Projet de thèse d'Aurélie Broussois concernant la qualité de vie

Sur le plan de la recherche, la poursuite des collaborations avec les équipes de TELECOM NANCY, avec les équipes du CRAN (Hélène Dumond, Hélène Dubois-Pot-Schneider) pour une approche plus fondamentale est envisagée.

Sur le plan pédagogique, la poursuite des enseignements originaux réunissant des étudiants ingénieurs et des étudiants en santé est également proposée. Cette conception offre une valorisation mutuelle et une complémentarité.

## 4. Valorisations scientifiques à partir de la BDD

### a) Revue globale de la BBD Nancéenne depuis 1982

La BDD nancéenne des GDBG a donné lieu à une publication sur la série globale. 339 patients ont été inclus dans la base (entre janvier 1982 et janvier 2017), avec un suivi médian de 8,7 ans et avec une médiane de survie de 15,7 ans (12,3-17,9). Le délai médian de TA est de 6,9 ans.

La stratégie thérapeutique a été dissociée en « traitement précoce » (dans les 2 ans suivant le diagnostic radiologique) et « traitement retardé » (mise en place du traitement au-delà de ce délai). Concernant le moment de la RT, il a été distingué en 3 moments : « précoce » - 23,9% (en première ou seconde ligne de traitement); « retardé » - 57,5% (RT en troisième ligne et plus mais avant TA) ; « après TA » - 18,6%.

Les principaux résultats sont énoncés ci-dessous :

- La qualité de l'exérèse a un impact significatif sur la survie : la survie des patients ayant bénéficié d'une exérèse complète (20%) n'est pas atteinte, versus 11,7 en cas d'exérèse partielle et 17,9 ans en cas d'exérèse subtotale (p=0,01).

- La RT délivrée précocement (« early ») ou de manière retardée (« delayed ») n'affecte pas la survie, 15,6 ans versus 17,9 ans, respectivement. En revanche, la RT réalisée après la TA est significativement associée à une survie moindre (8,3 ans) ($p$<0,0001).

- Les patients non irradiés (n=172, 50,7%), dont 142 survivants avec une survie estimée de 22,4 ans.

- La survie semble prolongée chez les patients traités par PCV versus TMZ, sans atteindre la significativité, notamment pour des volumes tumoraux > 49cc (survie médiane 17,2 ans versus 10,2 ans, respectivement, p=0,065)

- Le délai médian avec un IK supérieur à 80 était de 12,2 ans (10,2-15,2)

- Les données moléculaires sont limitées dans cette série : le statut IDH était disponible chez 51,6% des patients et le statut 1p19q chez 53,6% des patients.

La particularité de cette série est le caractère monocentrique avec une prise en charge thérapeutique globalement homogène. Il s'agit également de l'une des séries les plus importantes rapportées dans la littérature.

Les données de survie se distinguent des séries existantes (cf tableau ci-dessous) avec une préservation relative de la QDV (maintien IK >80 avec délai médian de 12,2 ans):

| | Période d'inclusion | Effectif | Année de publication | Survie médiane |
|---|---|---|---|---|
| **Etude Norvégienne*[148]** | 1970 à 1993 | 993 | Johannesen 2003 | 6,4 ans<br>1970-1981 : 4,9 ans<br>1982-1993 : 9,4 ans |
| **Mayo Clinic[149]** | 1960 à 1992 | 314 | Schomas 2009 | 6,9 ans |
| **Mayo Clinic[150]** | 1960 à 2011 | 852 | Youland 2013 | 8 ans<br>1960-1989 : 33% survie à 10 ans<br>1990-2001 : 47% survie à 10 ans |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **REG[12]** | Janvier 1985 à décembre 2007 | 1091 | Capelle 2013 | 15 ans |
| **Etude Norvégienne[79]** | 1998 à 2009 | 153 | Jakola 2017 | 14,4 ans vs 5,8 ans |
| **US National Cancer Database[151]** | 2004 à 2015 | 13621 | Garcia 2018 | 11,3 ans |
| **Nancy** | **Janvier 1982 à janvier 2017** | **339** | **Obara 2020[153]** | **15,7 ans** |

* inclusion astrocytome pilocytique

Le caractère monocentrique de ce travail apporte une valeur supplémentaire dans la pertinence des données compte tenu de la prise en charge homogène des patients.

Ce premier travail permet de conforter la stratégie appliquée dans notre centre, c'est-à-dire une stratégie personnalisée, adaptée à chaque patient, en temps réel, en pesant les risques et bénéfices a-priori, en concertation avec le patient et en l'impliquant dans les orientations thérapeutiques.

Ce travail représente la première pierre de l'édifice, le socle qui va permettre de décliner de futurs projets.

**Contributions :**

Pour cette étude, j'ai recueilli l'ensemble des données de la base nancéenne (travail initié en 2009) (clinique, survie, séquences thérapeutiques, IRM longitudinale, IK longitudinal…). J'ai réalisé les volumétries des tumeurs. J'ai participé à l'analyse des données statistiques en collaboration avec Tiphaine Obara.

frontiers in Oncology

ORIGINAL RESEARCH
published: 28 October 2020
doi: 10.3389/fonc.2020.574679

# Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: 35-Year Experience at the Nancy France Neurooncology Unit

*Tiphaine Obara[1,2], Marie Blonski[1,2], Cyril Brzenczek[1], Sophie Mézières[3,4], Yann Gaudeau[1], Celso Pouget[5,6], Guillaume Gauchotte[5,6], Antoine Verger[7,8], Guillaume Vogin[9,10], Jean-Marie Moureaux[1], Hugues Duffau[11,12], Fabien Rech[13] and Luc Taillandier[1,2]**

[1] Centre de Recherche en Automatique Nancy France - UMR 7039 – BioSiS Department, Faculty of Medicine, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France, [2] Neurology Departement, Neurooncology Unit, CHRU, Nancy, France, [3] Department of Mathematics, Elie Cartan Institute, Nancy, France, [4] INRIA Biology, Genetics and Statistics, Nancy, France, [5] Department of Pathology, CHRU, Nancy, France, [6] Centre de Ressources Biologiques, BB-0033-00035, CHRU Nancy, France, [7] Department of Nuclear Medicine and Nancyclotep Imaging Platform, CHRU Nancy, France, [8] IADI, INSERM U1254, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy, France, [9] UMR 7365 CNRS, IMoPA Biopole Lorraine University Faculty of Medicine, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France, [10] Department of Radiation Therapy, Baclese Radiation Therapy Centre, Esch/Alzette, Luxembourg, [11] Department of Neurosurgery, Montpellier University Medical Center, Gui de Chauliac Hospital, Montpellier, France, [12] Team "Plasticity of Central Nervous System, Stem Cells and Glial Tumors", U1051 Laboratory, National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Institute for Neurosciences of Montpellier, Montpellier University Medical Center, Montpellier, France, [13] Department of Neurosurgery, CHRU, Nancy, France

OPEN ACCESS

**Edited by:**
*Christine Marosi,*
*Medical University of Vienna, Austria*

**Reviewed by:**
*Roberta Rudà,*
*University Hospital of the City of Health and Science of Turin, Italy*
*Rimas Vincas Lukas,*
*Northwestern University, United States*

***Correspondence:**
*Luc Taillandier*
*l.taillandier@chru-nancy.fr*

**Specialty section:**
*This article was submitted to Neuro-Oncology and Neurosurgical Oncology, a section of the journal Frontiers in Oncology*

**Received:** *20 June 2020*
**Accepted:** *20 August 2020*
**Published:** *28 October 2020*

**Citation:**
*Obara T, Blonski M, Brzenczek C, Mézières S, Gaudeau Y, Pouget C, Gauchotte G, Verger A, Vogin G, Moureaux J-M, Duffau H, Rech F and Taillandier L (2020) Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: 35-Year Experience at the Nancy France Neurooncology Unit. Front. Oncol. 10:574679. doi: 10.3389/fonc.2020.574679*

**Background:** To report survival, spontaneous prognostic factors, and treatment efficacy in a French monocentric cohort of diffuse low-grade glioma (DLGG) patients over 35 years of follow-up.

**Methods:** A monocentric retrospective study of 339 patients diagnosed with a new DLGG between 01/01/1982 and 01/01/2017 was created. Inclusion criteria were patient age ≥18 years at diagnosis and histological diagnosis of WHO grade II glioma (according to 1993, 2007, and 2016 WHO classifications). The survival parameters were estimated using the Kaplan-Meier method with a 95% confidence interval. Differences in survival were tested for statistical significance by the log-rank test. Factors were considered significant when $p \leq 0.1$ and $p \leq 0.05$ in the univariate and multivariate analyses, respectively.

**Results:** A total of 339 patients were included with a median follow-up of 8.7 years. The Kaplan-Meier median overall survival was 15.7 years. At the time of radiological diagnosis, Karnofsky Performance Status score and initial tumor volume were significant independent prognostic factors. Oncological prognostic factors were the extent of resection for patients who underwent surgery and the timing of radiotherapy for those concerned. In this study, patients who had delayed radiotherapy (provided remaining low grade) did not have worse survival compared with patients who had early radiotherapy.

The functional capabilities of the patients were preserved enough so that they could remain independent during at least three quarters of the follow-up.

**Conclusion:** This large monocentric series spread over a long time clarifies the effects of different therapeutic strategies and their combination in the management of DLGG.

**Keywords: diffuse low-grade glioma, prognosis, survival, quality of life, surgery, chemotherapy, radiation therapy**

## HIGHLIGHTS

This article relates a long period (35 years) French neurooncology center experience concerning a cohort of DLGG patients. This is the first article describing an overview. The number of patients (339) is substantial for a monocentric approach. Our results confirm the importance of awake surgery with cortico-subcortical intraoperative stimulations, and identify prognostic factors consistent with other series already published. The analysis of overall survival was made by integrating patient's quality of life.

## INTRODUCTION

Diffuse low-grade gliomas are rare tumors (about 15% of gliomas) in young and middle-age adults (median age at diagnosis is around 40 years) at the interface of neuroscience and oncology (1–3). The conventional therapeutic approach with surgery, radiotherapy, alkylating agent–based chemotherapy has drastically changed in the last 15 years and allowed—a unique fact in oncology—doubling the median survival while preserving quality of life (QoL) without new therapeutic tools but just by progressing in the so-called onco-functional balance analysis (4). These advances are primarily related to awake functional surgery and its articulation with chemotherapy (5). Radiotherapy remains a subject of discussions concerning timing, optimal dose–volume distribution, and association or not with chemotherapy and its potential toxicity (6). Many questions continue to feed the debates, essentially related to the slow evolution of the heterogeneous disease, the succession different therapeutic steps adapted to each patient, and the limits of evidence-based medicine for this pathological profile (7). As a result, analysis of databases remain relevant (7). We report results from a single French center over a period of more than 35 years. We analyze spontaneous and therapeutic prognostic factors and survival for 339 patients with DLGG.

## METHODS

### Patients Selection

The patients selected were extracted from the neurooncology unit of the Nancy France University Hospital database containing more than 400 consecutive patients diagnosed with DLGG according to various WHO classifications over time between 01/01/1982 and 01/01/2017. To be included, patients had to fulfill the following criteria: age ≥18 years at radiological diagnosis and pathological diagnosis of WHO grade II gliomas. Exclusion criteria were a medical follow-up not entirely carried out in Nancy, gliomatosis defined as involvement of 3 or more lobes except fronto-temporo-insular locations, and death not related to the tumor. All living patients provided written informed consent regarding the use of their data.

### Definitions and Concepts

Here, we introduce concepts and definitions used in the following parts and helpful for the reader's understanding. We have defined the "delayed treated" group as patients who didn't have any treatment within the 2 years following the radiological diagnosis, and the "early treated" group received at least a first-line treatment in this interval of time. Several types of first-line treatment were considered, including surgery alone (S), chemotherapy alone (CT), radiotherapy alone (RT), surgery + adjuvant chemotherapy (S+CT), surgery + adjuvant radiotherapy (S+RT), or chemotherapy + radiotherapy (CT+RT). Adjuvant treatments were administrated within the 3 months following the surgery or chemotherapy. Concerning surgery, gross total, subtotal, and partial resection are defined by no residual tumor volume, residue ≤10 and ≥10 $cm^3$ on flair-weighted MRI, respectively. The choice of these three groups resulted from a previous study evaluating the role of radical resection in DLGG (8). Patients who underwent radiotherapy were divided into three groups according to the timing of irradiation; in the "early radiotherapy" group, patients had irradiation at first- or second-line treatment; in the "delayed radiotherapy" group, patients had irradiation at least after the third line; the last group included patients with radiotherapy after malignant transformation.

### Treatment Practice

Two modalities of chemotherapy were used: temozolomide (TMZ) or a combination of procarbazine + CCNU + vincristine (PCV). TMZ was used conventionally (150 then 250 mg/m2 orally, 5/28 days). The duration was variable over time. In general, treatment was prolonged as long as the patient responded subject to acceptable tolerance. The majority received from 12 to 24 cycles. We also used standard PCV with a majority of patients who received 3 to 6 cycles. Procarbazine was administered at the dose of 60 $mg/m^2$ orally per day on days 8 through 21 of each cycle, CCNU at a dose of 110 $mg/m^2$ on day 1 of each cycle, and vincristine at a dose of 1.4 $mg/m^2$ with a maximum dose of 2.0 mg administered intravenously on days 8 and 29 of each cycle. The cycle length was 6 to 8 weeks.

The modalities of radiotherapy were conventional. Patients received 54 to 59.4/60 Gy with standard 1.8 to 2 Gy each (prescribed to the isocenter) over a period of 6 weeks.

## Data Collection

The data used in this study were recovered from the 339 patients having met inclusion criteria. Clinical data included patient age, sex, date plus type of first symptoms (seizure, neurological trouble, headache) and Karnofsky Performance Status (KPS) score at diagnosis and during the follow up. Imaging data included location, number of involved lobes, contrast enhancement, and volume. The volumetric quantification was performed using the three diameters technique (9) at the beginning (films) and then using the manual segmentation under OsiriX software (digital imaging) (10). All volume evaluations were performed exclusively by two physicians (MB, LT) using the data provided by the following MRI sequences: T1-weighted before and after gadolinium injection, T2-weighted and fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) sequences for the volumes. Concerning treatment, the following data were collected: type of surgery (conventional or functional-guided surgery), extent of resection, and the chemotherapeutic regimen (drugs, number of cycles). About pathology, diagnoses were made on the different WHO classifications (11–13). The main biomolecular variables KI67 index, 1p19q codeletion, and IDH mutation were also recovered if available. Malignant transformation was considered when histologically proven or when nodular and intense enhancement.

## Statistical Analysis

All data analyses were performed using R version 1.1. For descriptive statistics, we used numbers and percentages; for qualitative ones, variables; and for quantitative ones, medians and ranges. The starting point chosen for our analyses was the radiological diagnosis. Survival was calculated as the time from the radiological diagnosis until death. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method with a 95% confidence interval and differences tested by the log-rank test. To check the assumption of proportional hazards, we used graphical evaluation. To assess prognostic factors, univariate analysis was first performed using log-rank tests for qualitative variables and univariate Cox models for quantitative ones. Prognostic factors with $p$ value ≤ 0.1 were considered as candidates for the multivariate Cox regression analysis. In the final analysis, only factors with $p$ value ≤ 0.05 were considered statistically significant.

# RESULTS

## Patient Characteristics

Summary patient characteristics for the data sets used in this analysis are reported in **Table 1**. A total of 339 patients diagnosed were included. At radiological diagnosis, the median age was 38 years with a large part of patients diagnosed between 34 and 60 years. Epilepsy was the most common symptom leading to let on the lesion (83.2%), and headache and neurological troubles revealed the tumor in 8.6% and 4.1% of cases, respectively. Incidental detection represented 4% of the cases. Concerning the radiological characteristics, the frontal lobe was invaded in 67.4% of cases, and the temporal lobe was invaded in 25.3% of the cases. Moreover, 33.1% of patients presented a tumor with multiple lobes affected. We noted a contrast enhancement for 25.1% of the cases, usually patchy (16.8%) and less often nodular (5.3%) or ring like (2.4%), and pathological examination confirmed the WHO II grade in all of these cases. Median volume on diagnosis MRI was 49 $cm^3$. As regards the histological type, the biomolecular data as IDH and 1p19q status were unavailable for 48% and 46.4% of patients; 58.7%

**TABLE 1** | Summary of epidemiological characteristics at radiological and histological diagnosis.

| | Parameter | No. | % |
|---|---|---|---|
| **Patient sex** | female | 151 | 44.5 |
| | male | 188 | 55.5 |
| **Age in years** | ]18;34] | 181 | 53.4 |
| | ]34-60] | 130 | 38.3 |
| | ]60-80] | 28 | 8.3 |
| **Median age in years (range)** | | 38 (18-80) | |
| **Symptom** | epilepsy | 282 | 83.2 |
| | neurological trouble | 14 | 4.1 |
| | headache | 29 | 8.6 |
| | incidental finding | 14 | 4.1 |
| **KPS score median (range)** | | 100% (50%-100%) | |
| **Tumor location** | frontal | 171 | 50.4 |
| | frontal + parietal | 14 | 4.1 |
| | frontal + temporal | 10 | 2.9 |
| | frontal + insular | 34 | 10.0 |
| | temporal | 32 | 9.4 |
| | temporal + insular | 44 | 13.0 |
| | parietal | 16 | 4.7 |
| | occipital | 8 | 2.4 |
| | multifocal | 6 | 1.8 |
| | basal ganglia | 4 | 1.2 |
| **Number of lobes involved** | 1 | 227 | 66.9 |
| | 2 | 102 | 30 |
| | ≥ 3 | 10 | 3.1 |
| **Tumor side** | right | 156 | 46.0 |
| | left | 174 | 51.3 |
| | bilateral | 9 | 2.6 |
| **Contrast enhancement** | no | 254 | 74.9 |
| | patchy | 57 | 16.8 |
| | nodular | 18 | 5.3 |
| | ring | 8 | 2.4 |
| | NA | 2 | 0.6 |
| **Tumor volume (in $cm^3$)** | < 49 | 136 | 40.1 |
| | ≥ 49 | 134 | 39.5 |
| | NA | 69 | 20.4 |
| **Biomolecular** | IDH mutated | 128 | 37.8 |
| | IDH nonmutated | 33 | 9.7 |
| | NA | 178 | 52.5 |
| | codeletion 1p19q | 64 | 18.8 |
| | noncodeletion 1p19q | 107 | 31.6 |
| | NA | 168 | 49.6 |
| **Histological type** | Oligodendroglioma | 199 | 58.7 |
| | Astrocytoma | 86 | 25.4 |
| | Oligoastrocytoma | 54 | 15.9 |

*NA, data no available at the time of the study.*

of tumors were identified as oligodendroglioma, 25.4% as astrocytomas, and 15.9% were oligoastrocytoma.

## Therapeutic Strategy

As summarized in **Figure 1A**, among the 339 patients with a DLGG radiological diagnosis, the initial strategy consisted of early treatment for 283 patients (83.5%), and close monitoring was preferred for 56 patients (16.5%). The delayed treatment was preferred for patients who had better prognosis regarding their clinical and radiological data (low volume, no contrast, low kinetic profile). In the early treated group, a median of 3 months separated the radiological diagnosis from the first-line treatment (surgery, chemotherapy, rarely radiotherapy or combined treatments), and it was 33 months in the monitoring group. The time between the two therapeutic sequences did not differ between the groups (25 vs. 21 months). The first-line treatment consisted of surgery alone for a large number of patients (61%) in the "early treated" group, and chemotherapy and surgery were indifferently performed in the "delayed treated" group. As shown in **Figure 1B**, the first-line treatment has constantly evolved over time, and surgery has become the primary first-line treatment (from 33% in 1989–1996 to 62% in the last period 2013–2016). Adding all the patients who had at least a surgery in their first-line treatment (S alone, S+CT, S+RT), the proportion of patients who were early operated reaches 70%. For those not involved in the surgery group, chemotherapy alone largely dominates. **Table 2** summarizes the characteristics of oncological parameters for the 338 patients treated at the grade II stage (1 patient recently included had a biopsy without any treatment). Regardless of the initial strategy, the first-line

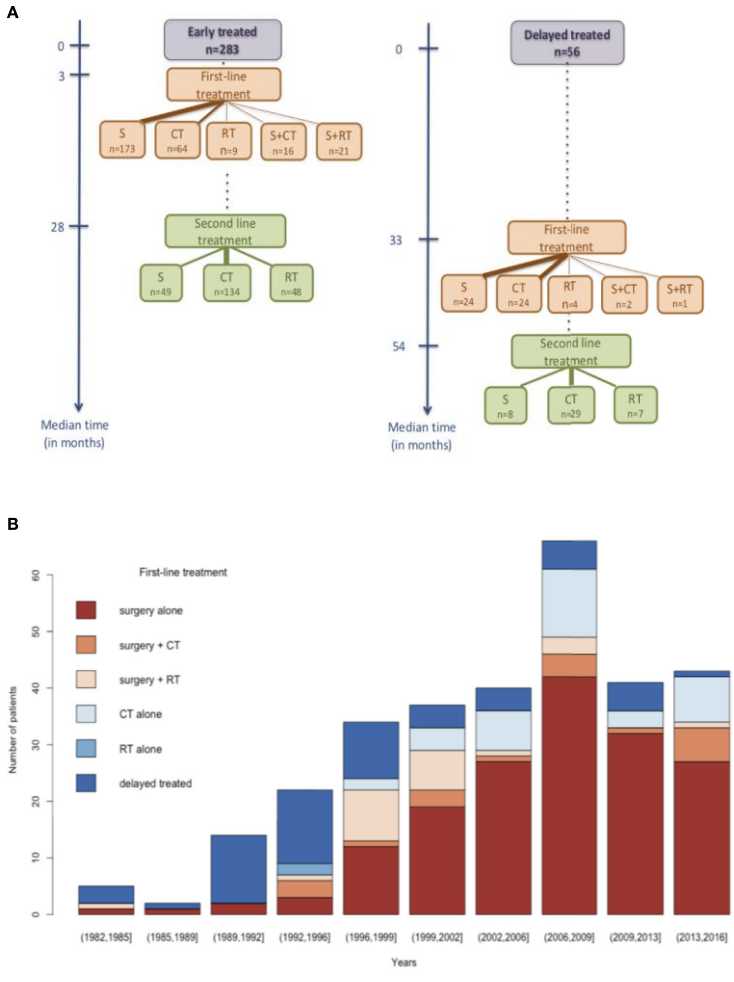



**FIGURE 1** | First-line therapeutic strategy and its evolution over time. **(A)** The median time delay is presented for both groups: patients who were early treated and delayed treated. The width of the arrows is proportional to the percentage of patients that have received the different treatments. **(B)** Change of first-line therapeutic strategy over time. S, surgery; CT, chemotherapy; RT, radiotherapy.

**TABLE 2** | Oncological treatment parameters.

| Parameter | Number (%) |
|---|---|
| **Type of first-line treatment** | ***n*=338** |
| surgery | |
| alone | 197 (58.3) |
| + CT | 18 (5.3) |
| + RT | 22 (6.5) |
| CT | |
| alone | 84 (25.4) |
| + RT | 4 (1.2) |
| RT | |
| alone | 13 (3.3) |
| **Type of first surgery** | ***n*=237** |
| conventional | 134 (56.6) |
| functional | 103 (43.4) |
| **Postoperative tumor volume** | ***n*=237** |
| ≥ 10 $cm^3$ | 31 (18.2) |
| < 10 $cm^3$ | 105 (61.8) |
| no residual tumor | 34 (20) |
| NA | 67 |
| **Type of first chemotherapy** | ***n*=274** |
| TMZ | 213 (77.8) |
| PCV | 47 (17.2) |
| FTM | 9 (3.2) |
| BCNU | 5 (1.8) |
| **Moment of radiotherapy** | ***n*=167** |
| early | 40 (23.9) |
| delayed | 96 (57.5) |
| after anaplastic transformation | 31 (18.6) |

*CT, chemotherapy; RT, radiotherapy; TMZ, Temozolomide; PCV, procarbazine-CCNU-vincristine; FTM, fotemustine; BCNU, carmustine; NA, data non available at the time of the study.*

treatment mostly consisted of resection alone (58.3%) and, less often, chemotherapy alone (25.4%), while radiotherapy alone was marginal (3.3%). When surgery was decided, the resection was performed according to functional awake surgery in 43.4% of the cases. Gross total resection and subtotal resection were achieved in 20% and 61.8% of cases, respectively. When patients were treated by chemotherapy, the first regimens consisted predominantly of TMZ (77.8%) and PCV (17.2%) protocol, whereas Fotemustine (FTM) and Carmustine (BCNU) were marginally administered. Regarding radiotherapy, the proportion of patients in the "early radiotherapy," "delayed radiotherapy," and "after maligant transformation" groups were respectively 23.9%, 57.5%, and 18.6%.

## Prognostic Factors and Survival Outcome

### Overall Survival

Kaplan-Meier OS estimates are displayed in **Figure 2**. The median OS time since radiological diagnosis was 15.7 years (95% CI: 12.3-17.9), and the median time with a KPS score above or equal to 80 was 12.2 years (95% CI: 10.2-15.2). Note that we could not assess the initial KPS score for 7 patients because they presented an altered QoL not related to their cerebral tumor.

During the follow-up, 142 (41.9 %) patients died at a mean delay of 9.6 years (median at 8.7) after radiological diagnosis. The mean observed survival for the 197 patients alive at the last follow-up since radiological diagnosis was 9.6 years (median at 8.2). Malignant transformation occurred in 158 (46.6%) cases at

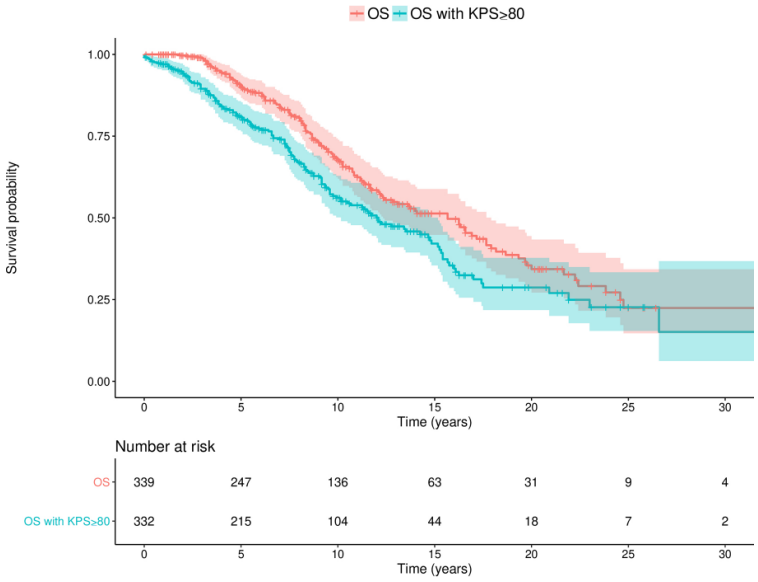



**FIGURE 2** | Overall survival since radiological diagnosis. Kaplan-Meier estimate curves (with 95% CI) showing both the OS and the OS with a KPS score above or equal to 80.. OS, Overall survival; KPS, Karnofsky Performance Status.

a mean delay of 7.6 years (median at 6.9) since radiological diagnosis. The median delay between malignant transformation and death was 1.4 years.

Finally, the OS rates at 5, 10, and 15 years were respectively 89.6%, 69.8%, and 56.8%.

### Spontaneous Prognostic Factors

Univariate and multivariate analyses are summarized in **Table 3**. The univariate analysis was performed for each pretreatment factor presented in **Table 1** and for oncological parameters presented in **Table 2**. At the time of radiological diagnosis, a priori independent prognostic factors were KPS score and initial volume (**Figure 3**). Other parameters, such as number of lobes involved and tumor location (single frontal location vs. other sites), were significant in univariate analysis only.

**TABLE 3** | Baseline demographic and oncological predictors (univariate and multivariate models).

| | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|---|---|---|---|---|
| **Factor** | **p-value** | **p-value** | **HR(95% CI)** | **Estimated median OS (years)** |
| **Sex** | 0.15 | | | |
| **Age** | 0.3 | | | |
| **Symptoms** | 0.6 | | | |
| **KPS score** | 0.01 | 0.03 | | |
| <90 | | | 1 | 8.75 |
| ≥90 | | | 0.48 (0.25-0.91) | 16.25 |
| **Main tumor location** | 0.003 | NS | | |
| **Number of lobes involved** | <0.0001 | NS | | |
| **Tumor side** | 0.56 | | | |
| **Contrast enhancement** | 0.5 | | | |
| **Initial tumor volume** | 0.01 | 0.05 | | |
| <49 $cm^3$ | | | 1 | 16.9 |
| ≥49 $cm^3$ | | | 1.72 (1.14-2.59) | 10.8 |
| **Histological type** | 0.5 | | | |
| **Type of first-line treatment** | 0.2 | | | |
| **Type of first-line surgery** | 0.18 | | | |
| **Postoperative volume** | 0.015 | 0.015 | | |
| ≥10 $cm^3$ | | | 1 | 11.7 |
| <10 $cm^3$ | | | 0.65 (0.36-1.18) | 17.9 |
| no residual tumor | | | 0.24 (0.08-0.66) | Not reached |
| **Type of first CT** | 0.077 | NS | | |
| **Moment of RT** | <0.0001 | <0.0001 | | |
| after anaplastic transformation | | | 1 | 9 |
| early | | | 0.27 (0.14-0.50) | 15.3 |
| delayed | | | 0.36 (0.23-0.56) | 13.7 |

*HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OS, overall survival; RT, radiotherapy; CT, chemotherapy; NS, not significant.*

### Subgroup Analysis

In the subgroup analysis, prognostic factors were postoperative tumor volume for patients operated and moment of radiotherapy for those who had radiotherapy. We also assessed if the type of first chemotherapy could impact the survival.

#### *Residual Volume*

A total of 237 patients were resected with partial, subtotal, or gross total resection. The patients who underwent a complete resection had better survival than those who had partial or subtotal resection (median not reached, log-rank test: $p$=0.01). Kaplan Meier curves comparing OS of the residual volume are displayed in **Figure 3**.

#### *Timing of Radiotherapy*

Among the 339 patients, 167 received radiotherapy at different stages of their illness. The timing of irradiation was decided according to the symptomatology, histological, and/or radiological criteria. Considering the three groups (early, delayed, or after malignant transformation), we did not find a significant difference in survival between early and delayed radiotherapy (15.6 vs. 17.9 years, **Figure 3**), but the median OS survival was worse when patients were treated after malignant transformation (8.3 years, $p$<0.0001). Furthermore, among the 172 patients who have not (or not yet) been treated with radiotherapy at the end of the follow-up, 30 are dead (median survival at 8.3 years), and 142 were still alive with an estimated Kaplan-Meier OS of 22.4 years.

#### *Type of First Chemotherapy*

In this series, 274 patients were treated by chemotherapy during the follow-up. Before their tumor had progressed, 213 patients received TMZ, and PCV was administrated in 47 of them. Moreover, 5 received BCNU, and 9 received FTM. We compared survival according to the type of the first chosen chemotherapy (TMZ vs. PCV) and found better, but not significant, survival for patients treated by PCV chemotherapy especially for patients with an initial volume >49 $cm^3$ (median at 17.2 vs. 10.2 years, $p$=0.065).

## Biomolecular Data

The IDH status was obtained for 175 (51.6%) patients of which 139 had an IDH mutation. The 1p19q codeletion status was obtained for 182 (53.6%) patients of which 64 had an 1p19q codeleted glioma. The estimated Kaplan-Meier OS was 18.6 years (95% CI: 13- not reached) for patients IDH mutated, 16.5 years (95% CI: 15.7- not reached) for patients 1p19q codeleted, 9.3 years (95% CI: 8.3- not reached) for patients with IDH mutation and without 1p19q codeletion and 15.9 years (95% CI: 11- not reached) for patients without IDH mutation nor 1p19q codeletion. Unfortunately, we were unable to interpret these results or perform more statistical analyses because the number of events in each subgroup was too small.

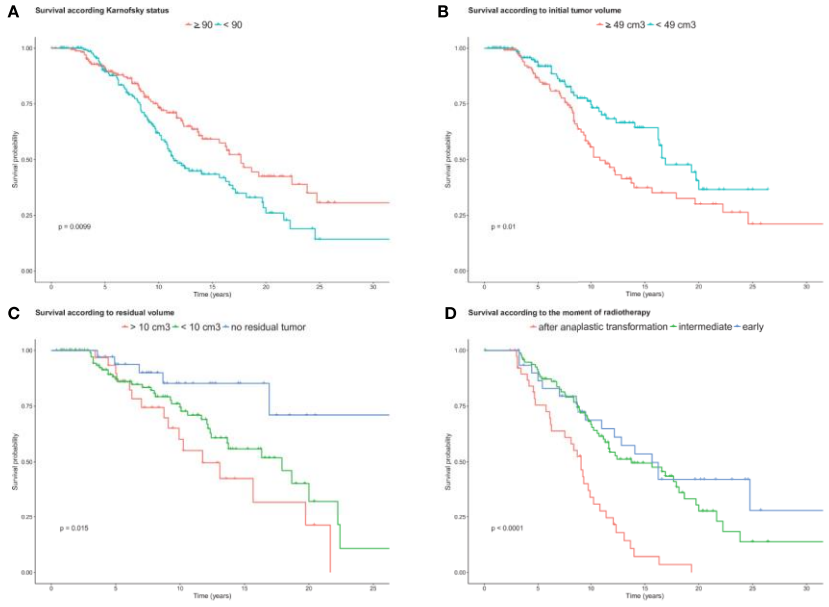



**FIGURE 3** | Overall survival curves. **(A)** Kaplan-Meier estimate curves showing the overall survival according to KPS (≤90 vs >90, *n*=339 patients). **(B)** Kaplan-Meier curves showing the overall survival according to the tumor volume at diagnosis (<49 $cm^3$ vs. ≥49 $cm^3$, *n*=339 patients). **(C)** Kaplan-Meier estimate curves according to postoperative residual volume (*n*=191 patients). **(D)** Kaplan-Meier estimate curves according to the moment of radiotherapy (*n*=167 patients).

## DISCUSSION

To our knowledge, this cohort of 339 patients included since 1982 is one of the largest and longest follow-up monocentric retrospective studies of DLGG. All patients were indeed followed from the diagnosis to the end of their illness in the same center with a common ambition of personalized medicine. The results are relevant because of the long median follow-up (close to the mean delay observed deaths), the low rate of those lost to follow-up (<5%), and the few missing data (except the biomolecular component). The study finds an estimated Kaplan-Meier OS close to 16 years. This OS estimation is better than an older retrospective series reported in the early 2000s with an estimated median OS at 6.4 years (14) or some more recent studies (15–21). Considering other monocentric series equivalent in number of patients, such as the Mayo Clinic (22), the results appear better in terms of median OS with 15.7 years versus 6.9 years despite the difficulty to compare populations because of the important median follow-up difference (13.6 vs. 8.7 years) and the disparity of initial populations in terms of histological types and extent of surgery.

QoL assessment was implicit during patient follow-up. We have formalized data (EORTC QLQC30 + BN 20) for a limited number of patients and, unfortunately, not always longitudinally. In the same way, neuropsychological data can indirectly reflect the QoL. It was systematically collected around surgical procedures and more randomly during the follow-up (especially for patients who were diagnosed more than 20 years ago). In this article reporting the follow-up of a homogeneous cohort over a long period, it nevertheless seemed essential to use a marker that could indirectly reflect functional evolution of patients and, therefore, their QoL even if, of course, this parameter remains too reductive to reflect the overall concept of QoL. So we decided to report the evolution of the KPS over time and more precisely the time of survival with a KPS score above or equal to 80. The estimated Kaplan-Meier was 12.2 years, signifying that the patients can have a normal life for the most part of their disease. With an overall survival of 15.7 years, we nevertheless note a 3.5-year differential, i.e., a survival with less than 80 KPS for a period of 3.5 years. Work in progress should allow us to better analyze events occurring in the last years of life.

Concerning the prognostic factors, consistent with the literature, our study confirms that, at the time of radiological diagnosis, KPS and volume at diagnosis are independent strong prognostic factors (23, 24). However, other factors such as age, contrast enhancement and histological type, described as strong prognostic factors in others studies, were not retrieved.

**KPS.** A significant difference was observed between the patients with a KPS <90 compared with those who had a KPS ≥90. This result is coherent because KPS alteration is essentially related to either comorbidities or a marked tumoral evolution with functional connectivity infiltration (25).

**Volume at Diagnosis.** We confirmed the importance of the volume in the prognosis with the choice of 2 classes (≤49 vs. >49

$cm^3$). This factor has been described in several other studies as a poor factor prognosis (24). The number of involved lobes is a significant factor on univariate analysis but not on multivariate certainly due to the correlation with the tumor volume. We can indeed imagine that large volumes are correlated with the infiltration of the minimal common brain (26) with the impossibility of radical surgery related to a poor prognosis.

**Age.** Although age is considered as a strong prognostic factor in many studies (23, 27), we did not find significant difference in OS between three age classes (<34, 35–60 and >60). Age can be linked to a worse prognosis for various reasons: presence of intrinsically more pejorative tumor factors (including molecular factors) or an "under treatment" related to several more or less relevant factors (comorbidities, less expected plasticity, or not necessarily founded medical fears). We can evoke the hypothesis of a major prognostic impact of "aggressive" and personalized therapeutic strategies able to reverse the poor prognosis of this factor.

**Pathology.** Our results indicate that histological oncotype did not influence OS between patients with astrocytomas, oligodendroglioma, or oligoastrocytoma. However, we present initial results, which, for the most part, correspond to the two previous WHO classifications. This heterogeneity probably limits the importance of our conclusions (reevaluation with the new WHO classification in progress).

**Contrast Enhancement.** Among the 339 patients, some contrast enhancement (CI) was present on initial MRI in 25.1% of cases. In agreement with other series, the presence of CI was not related to worse prognosis (17, 28). Even if the presence of CI is quite surprising, it is as part of all DLGG series, and it has been clearly shown that the presence of a patchy and faint enhancement did not have a worse prognostic (28). Accordingly, we decided to include these patients in the series. The presence of a more intense or nodular CI conventionally reflects the presence of malignant transformation. These cases were included in our series when the pathological data obtained just after the incriminated MRI were in favor of a real DLGG.

Therapeutic strategies are constantly discussed because of the long duration of the disease, knowledge evolution about effectiveness of therapies and better apprehension of patients' QoL. As far as possible, the therapeutic sequence was adapted to each patient. Therefore, a randomized control trial does not appear to be the most appropriate study design for this chronic pathology (29). In this part, we chose not to multiplicate log-rank tests to compare survival according to treatment but rather to highlight the main points that can help clinicians to treat better the patients while keeping their QoL. Among the remaining questions, we wonder about which chemotherapy we should propose as the first line and the best timing to introduce radiotherapy.

The impact of functional-based surgery in DLGG, first mentioned in the mid-1990s, is now well established (10, 30). Our updated results corroborate the main published data (31). A complete surgery performed by specialized teams remains the first treatment to offer the best prognosis while respecting patient's QoL (30–42). We did not find any difference in OS between subtotal and partial surgery. This may be related to the fact that partial surgeries have residual postoperative volume close to subtotal surgeries.

In our series, the concept of "early treatment" means delivering at least one therapeutic modality within the 2 years following the radiological diagnosis. We did not find any significant difference between the two groups even if we note better results in the group "delayed treatment." This point could be explained by the selection of therapeutic strategies: the concept of "delayed treatment" was more easily proposed to young patients in excellent general condition with a small, not contrast-enhanced volume and a slow kinetic profile.

Regarding the type of first chemotherapy, we did not highlight any difference between patients who received PCV versus TMZ. In the subgroup analysis (initial volume <49 vs. >=49 $cm^3$) even if no significant difference was found, PCV seems associated with a better survival especially when the initial volume is greater than 49 $cm^3$. Clinicians preferred the use of TMZ because of less hematological or gonadal toxicities and less general status deterioration with the possibility of continuing a near-normal life during therapeutic periods (43, 44). For patients with initial volumes greater than 49 $cm^3$ (related to poor prognosis), we nevertheless wonder about a switch of strategy and a return to PCV. The impact of PCV on OS was reported previously (15) (median OS of 13.3 years for the RT+CT group vs. 7.8 years for RT, $p$=0.003) even though a PCV arm is lacking in this trial. Otherwise, two phase II studies reported that patients with 1p/19q codeletion receiving adjuvant TMZ had a high rate of radiographic stability and favorable OS allowing to delay radiotherapy in a significant number of patients (45, 46).

In our series, the association PCV + RT is associated with long survivals with a median OS close to 20 years. Nevertheless, several studies show that the association PCV+RT has a significant toxicity (47, 48). Moreover, we do not have precise data concerning the long-term outcome of patients treated with PCV+RT in regards on cognition and QoL (49, 50). As long as these data remain inaccessible, it seems difficult to systematically propose this strategy even for high-risk patients.

In our series, 167 patients received radiotherapy during their illness. We did not find a difference in OS between patients who received early radiotherapy from those who received delayed radiotherapy. Our results are in agreement with the only randomized control trial that compared the OS of early versus delayed radiotherapy (20) and the only one to be included in the meta-analysis (51), which has the same conclusions as ours. Our analysis is also consistent with a recent retrospective study on the U.S. National Cancer Database comparing the OS of patients who received postoperative radiation and those who did not, in which the multivariable analysis of the radiation group was associated with worse OS (HR 2.06, $p < 0.001$) (52). Nevertheless, in our series, the group of patients treated with radiation after malignant transformation had clearly the worst prognostic. It would seem, *in fine*, that the effect of radiotherapy performed at the low-grade stage is the same regardless of the time of completion (early or late), whereas early radiotherapy could affect the QoL via the cognitive toxicity. To the contrary,

delaying the timing of radiotherapy too much (after the malignant transformation) is associated with worse survival.

The current study has some limitations and biases. First, the data lacks pathology review, and some tumors might have been misclassified. A pathological revision using the 2016 WHO classification is in progress. Moreover, there was a lot of unavailable biomolecular data. During the revision, according to the available material, we supplement our data with molecular parameters (primarily 1p19q and IDH status). Despite the retained precautions to avoid confounding factors, this study is not a trial. The choice of each treatment was made at an individual level by integrating many parameters and always after the medical and surgical team's discussion with the patient and his or her entourage. Therefore, the interpretation of prognosis factors related to the oncological decision is a delicate work. Their statistical significance is probably due to the multiple adapted lines of therapy over time. Nevertheless, despite these issues, the results of these personalized treatments were revealed to be equal to the superior estimated OS than previous reports while always keeping in mind the preservation of QoL. Finally, one of the main shortcomings is probably the lack of longitudinally QoL data. To complete the results of the impact of radiotherapy, especially its timing, as well as the importance of functional-based surgery, the patients' QoL is among the most relevant questions and should be studied with more acuity in future work.

## CONCLUSION

We report a large single-center series of DLGG collected over 35 years. Our results confirm the major importance of the KPS score and the volume of the tumor at time of diagnosis. We highlight the favorable impact of surgery on survival, especially when resection is complete, and an identical impact of radiotherapy whatever the timing (early or late in the low-grade course) but ideally before malignant transformation. Personalized treatment, despite difficulties induced by the multiple possibilities, seems to offer the best compromise between a long survival and the preservation of the QoL.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

The author contributions are as follows: Design and conceptualized study: TO, MB, HD, FR, LT. Data collection and analysis: TO, MB, HD, FR, LT. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## REFERENCES


1. Duffau H. Toward an "active" cognitive assessment in patients with diffuse low-grade glioma. *World Neurosurg* (2014) 82(1-2):e129–31. doi: 10.1016/j.wneu.2014.03.023
2. Duffau H. The challenge to remove diffuse low-grade gliomas while preserving brain functions. *Acta Neurochir (Wien)* (2012) 154(4):569–74. doi: 10.1007/s00701-012-1275-7
3. Klein M, Duffau H, De Witt Hamer PC. Cognition and resective surgery for diffuse infiltrative glioma: an overview. *J Neurooncol* (2012) 108(2):309–18. doi: 10.1007/s11060-012-0811-x
4. Mandonnet E, Duffau H. An attempt to conceptualize the individual onco-functional balance: Why a standardized treatment is an illusion for diffuse low-grade glioma patients. *Crit Rev Oncol Hematol* (2018) 122:83–91. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.008
5. Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro-Oncol* (2015) 17(3):332–42. doi: 10.1093/neuonc/nou153
6. Ryken TC, Parney I, Buatti J, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* (2015) 125(3):551–83. doi: 10.1007/s11060-015-1948-1
7. Sarkiss CA, Germano IM. Machine Learning in Neuro-Oncology: Can Data Analysis from 5,346 Patients Change Decision Making Paradigms? *World Neurosurg* (2019) 124:287–94. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.046
8. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* (1994) 74(6):1784–91. doi: 10.1002/1097-0142(19940915)74:6<1784::AID-CNCR2820740622>3.0.CO;2-D
9. Pallud J, Taillandier L, Capelle L, Fontaine D, Peyre M, Ducray F, et al. Quantitative morphological magnetic resonance imaging follow-up of low-grade glioma: a plea for systematic measurement of growth rates. *Neurosurgery* (2012) 71(3):729–39; discussion 739–740. doi: 10.1227/NEU.0b013e31826213de
10. Ben Abdallah M, Blonski M, Wantz-Mezieres S, Gaudeau Y, Taillandier L, Moureaux J-M. Statistical evaluation of manual segmentation of a diffuse low-grade glioma MRI dataset. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* (2016) 2016:4403–6. doi: 10.1109/EMBC.2016.7591703
11. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* (1993) 3(3):255–68. doi: 10.1111/j.1750-3639.1993.tb00752.x
12. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* (2007) 114(2):97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
13. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Kavenee KW, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* (2016) 131(6):803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
14. Johannesen TB, Langmark F, Lote K. Progress in long-term survival in adult patients with supratentorial low-grade gliomas: a population-based study of 993 patients in whom tumors were diagnosed between 1970 and 1993. *J Neurosurg* (2003) 99(5):854–62. doi: 10.3171/jns.2003.99.5.0854
15. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *New Engl J Med* (2016) 374(14):1344–55. doi: 10.1056/NEJMoa1500925
16. Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrmel KS, Sjåvik K, Unsgard G, Torp SH, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol* (2017) 28(8):1942–8. doi: 10.1093/annonc/mdx230
17. Garcia CR, Slone SA, Pittman T, St Clair WH, Lightner DD, Villano JL. Comprehensive evaluation of treatment and outcomes of low-grade diffuse gliomas. *PloS One* (2018) 13(9):e0203639. doi: 10.1371/journal.pone.0203639
18. Youland RS, Brown PD, Giannini C, Parney IF, Uhm JH, Laack NN. Adult low-grade glioma: 19-year experience at a single institution. *Am J Clin Oncol* (2013) 36(6):612–9. doi: 10.1097/COC.0b013e31825d580a

19. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* (2016) 17(11):1521–32. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30313-8
20. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström P-O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* (2005) 366(9490):985–90. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67070-5
21. Kim Y-H, Nobusawa S, Mittelbronn M, Paulus W, Brokinkel B, Keyvani K, et al. Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. *Am J Pathol* (2010) 177(6):2708–14. doi: 10.2353/ajpath.2010.100680
22. Schomas DA, Laack NNI, Rao RD, Meyer FB, Shaw EG, O'Neill BP, et al. Intracranial low-grade gliomas in adults: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic. *Neuro-Oncol* (2009) 11(4):437–45. doi: 10.1215/15228517-2008-102
23. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* (2002) 20(8):2076–84. doi: 10.1200/JCO.2002.08.121
24. Majchrzak K, Kaspera W, Bobek-Billewicz B, Hebda A, Stasik-Pres G, Majchrzak H, et al. The assessment of prognostic factors in surgical treatment of low-grade gliomas: a prospective study. *Clin Neurol Neurosurg* (2012) 114(8):1135–44. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.02.054
25. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, Buckner JC, Arusell RM, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2011) 81(1):218–24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.003
26. Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E, Duffau H. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain." *Neuroimage* (2011) 56(3):992–1000. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.022
27. Schomas DA, Laack NN, Brown PD. Low-grade gliomas in older patients: long-term follow-up from Mayo Clinic. *Cancer* (2009) 115(17):3969–78. doi: 10.1002/cncr.24444
28. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillevin R, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro-Oncol* (2009) 11(2):176–82. doi: 10.1215/15228517-2008-066
29. Duffau H. Paradoxes of evidence-based medicine in lower-grade glioma: To treat the tumor or the patient? *Neurology* (2018) 91(14):657–62. doi: 10.1212/WNL.0000000000006288
30. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Technical nuances of awake brain tumor surgery and the role of maximum safe resection. *J Neurosurg Sci* (2015) 59 (4):351–60.
31. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* (2015) 125(3):503–30. doi: 10.1007/s11060-015-1867-1
32. Yang K, Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, Ghayur H, Sourour M, et al. Biopsy Versus Subtotal Versus Gross Total Resection in Patients with Low-Grade Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* (2018) 120:e762–75. doi: 10.1016/j.wneu.2018.08.163
33. Berger MS, Rostomily RC. Low grade gliomas: functional mapping resection strategies, extent of resection, and outcome. *J Neurooncol* (1997) 34(1):85–101. doi: 10.1023/a:1005715405413
34. Xia L, Fang C, Chen G, Sun C. Relationship between the extent of resection and the survival of patients with low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* (2018) 18(1):48. doi: 10.1186/s12885-017-3909-x
35. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van Effenterre R, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2005) 76(6):845–51. doi: 10.1136/jnnp.2004.048520
36. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* (2012) 30(20):2559–65. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4818
37. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* (2001) 95(5):735–45. doi: 10.3171/jns.2001.95.5.0735
38. Duffau H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochir (Wien)* (2016) 158(1):51–8. doi: 10.1007/s00701-015-2621-3
39. Bady P, Kurscheid S, Delorenzi M, Gorlia T, Van den Bent MJ, Hoang-Xuan K, et al. The DNA methylome of DDR genes and benefit from RT or TMZ in IDH mutant low-grade glioma treated in EORTC 22033. *Acta Neuropathol* (2018) 135(4):601–15. doi: 10.1007/s00401-018-1810-6
40. Carstam L, Smits A, Milos P, Corell A, Henriksson R, Bartek J Jr, et al. Neurosurgical patterns of care for diffuse low-grade gliomas in Sweden between 2005 and 2015. *Neurooncol Pract* (2019) 6(2):124–33. doi: 10.1093/nop/npy023
41. Turkoglu E, Gurer B, Sanli AM, Dolgun H, Gurses L, Oral NA, et al. Clinical outcome of surgically treated low-grade gliomas: a retrospective analysis of a single institute. *Clin Neurol Neurosurg* (2013) 115(12):2508–13. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.10.010
42. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Role of surgical resection in low- and high-grade gliomas. *Curr Treat Options Neurol* (2014) 16(4):284. doi: 10.1007/s11940-014-0284-7
43. Trinh VA, Patel SP, Hwu W-J. The safety of temozolomide in the treatment of malignancies. *Expert Opin Drug Saf* (2009) 8(4):493–9. doi: 10.1517/14740330902918281
44. Hafazalla K, Sahgal A, Jaja B, Perry JR, Das S. Procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) versus temozolomide chemotherapy for patients with low-grade glioma: a systematic review. *Oncotarget* (2018) 9(72):33623–33. doi: 10.18632/oncotarget.25890
45. Wahl M, Phillips JJ, Molinaro AM, Lin Y, Perry A, Haas-Kogan DA, et al. Chemotherapy for adult low-grade gliomas: clinical outcomes by molecular subtype in a phase II study of adjuvant temozolomide. *Neuro-Oncology* (2016) now176. doi: 10.1093/neuonc/now176
46. Rudà R, Pellerino A, Pace A, Carapella CA, Dealis C, Caroli M, et al. Efficacy of initial temozolomide for high-risk low grade gliomas in a phase II AINO (Italian Association for Neuro-Oncology) study: a post-hoc analysis within molecular subgroups of WHO 2016. *J Neurooncol* (2019) 145(1):115–23. doi: 10.1007/s11060-019-03277-x
47. Lecavalier-Barsoum M, Quon H, Abdulkarim B. Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Cochrane Database Syst Rev* (2014) (5):CD007104. doi: 10.1002/14651858.CD007104.pub2
48. Jutras G, Bélanger K, Letarte N, Adam J-P, Roberge D, Lemieux B, et al. Procarbazine, lomustine and vincristine toxicity in low-grade gliomas. *Curr Oncol* (2018) 25(1):e33–9. doi: 10.3747/co.25.3680
49. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* (2000) 54(7):1442–8. doi: 10.1212/WNL.54.7.1442
50. Lassman AB. Procarbazine, lomustine and vincristine or temozolomide: which is the better regimen? *CNS Oncol* (2015) 4(5):341–6. doi: 10.2217/cns.15.36
51. Sarmiento JM, Venteicher AS, Patil CG. Early versus delayed postoperative radiotherapy for treatment of low-grade gliomas. *Cochrane Database Syst Rev* (2015) (6):CD009229. doi: 10.1002/14651858.CD009229.pub2
52. Youssef I, Lee A, Garay EL, Becker DJ, Schreiber D. Patterns of care and outcomes of postoperative radiation for low-grade gliomas in United States hospitals. *J Clin Neurosci* (2018) 58:124–9. doi: 10.1016/j.jocn.2018.09.010


**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

*Copyright © 2020 Obara, Blonski, Brzenczek, Mézières, Gaudeau, Pouget, Gauchotte, Verger, Vogin, Moureaux, Duffau, Rech and Taillandier. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.*

### b) Focalisation sur un sous-groupe de patients traités par l'association PCV-RT

Ce deuxième travail émane directement du précédent. Il s'agit de l'analyse d'un sous-groupe de patients de la BDD nancéenne, patients traités en première ligne par l'association PCV suivie d'une RT de clôture (RT dans les 3 qui ont suivi l'arrêt du PCV), quel que soit le statut chirurgical. Sur la BDD de 339 patients inclus entre janvier 1982 et janvier 2017, 20 patients ont été étudiés (2 exclus en l'absence d'imagerie disponible).

Les données cliniques (âge, symptômes, épilepsie, IK), radiologiques (estimation longitudinale des volumes tumoraux et calcul des cinétiques), de QDV (questionnaires EORTC QLQ C30, Beck, STAI, MFI), de neurocognition (7 domaines cognitifs évalués), de toxicité, de radiothérapie (dose totale, dose par fraction), de survie ont été analysées.

Les principaux résultats sont résumés ci-dessous :

- Le nombre médian de cycle de PCV était de 4 (2-6), avec une toxicité hématologique de grade 3-4 chez 45% des patients, conduisant à un arrêt du traitement chez 20% des patients

- Concernant la réponse volumique :

- 95% des patients ont répondu au PCV (réponse médiane 20%, soit une réduction volume médiane de 30cc)
- 100% des patients ont répondu à la RT (réponse médiane 13%)
- 95% des patients ont répondu à la combinaison PCV+RT (réponse médiane 31%, soit une réduction volume médiane de 41cc)

- Concernant la réponse cinétique :

- 95% des patients ont présenté une cinétique négative sous PCV, médiane -3,5mm/an (-0,4 à -29,4)
- 100% des patients ont présenté une cinétique négative pendant la RT, médiane -4,5mm/an (0 à-26,1)
- 80% des patients avec persistance d'une cinétique négative au décours du PCV+RT, médiane -2,3mm/an (-0,4 à -9,9)
- Durée médiane de la réponse négative post PCV+RT : 8,2 ans par rapport au début du PCV (2,3-22,5) et 6,7 ans par rapport à la fin de la RT (0,6-21,9), indépendamment du nombre de cycle de PCV

- Concernant la toxicité :

- Une leucopathie est constatée sur l'IRM chez 75% des patients après un délai médian de 6,9 ans après la fin de la RT (0,5-11,5)
- Des lacunes sont notées chez 30% des patients (n=6) dont 2 gardant des séquelles fonctionnelles

- Une hydrocéphalie a été mise en évidence chez 25% des patients, nécessitant la mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale DVP chez 3 patients, après un délai médian post RT de 6,9 ans (3,9-7,1)
- 10% (n=2) ont présente une insuffisance hypophysaire

- Concernant la survie :

- Le suivi médian de cette série est de 17,5 ans (4,8-29,5)
- Le délai de TA est de 10,6 ans (2,6-20) par rapport au diagnostic et 6,7 ans post RT (2-19)
- La survie estimée est de 17,4 ans (12-NA)

- Concernant les données de QDV et neurocognitives :

- 35% des patients étaient incapables de retravailler en raison de la toxicité des traitements
- 40% des patients (n=8) ont présentés des troubles cognitifs sévères ayant conduit à l'institutionnalisation chez 15% des patients (n=3) et au décès chez 25% des patients (grabatisation) (n=5)
- Chez les patients présentant des troubles cognitifs sévères, le volume tumoral médian avant PCV et RT était respectivement de 32cc (1-243) et 29cc (1-133)
- Sur les 8 patients survivants, 1 patient a refusé les tests neurocognitifs, 1 autre était incapable de réaliser l'évaluation (troubles cognitifs sévères) et 1 autre n'a pu réaliser la totalité des tests en raison des troubles cognitifs
- Globalement, les patients évalués présentent des troubles de la mémoire épisodique verbale, de la mémoire à court terme, de l'attention, des fonctions exécutives et du langage. Ces troubles s'accentuent dans le temps, notamment la mémoire épisodique verbale (2 patients ayant été évalués longitudinalement)
- Dans l'évaluation de la qualité de vie, les patients se plaignaient de fatigue et le score cognitif du questionnaire de l'EORTC QLQ C30 tendait à se dégrader sur les évaluations successives

D'un point de vue oncologique, l'association PCV immédiatement suivi d'une RT permet d'obtenir des réponses prolongées chez certains patients (médiane de 6,7 ans post RT), réponses plus prolongées par rapport au traitement par TMZ seul (moins d'un an)[104], au PCV seul (3,4 ans)[106], au CCNU seul (1,7 ans)[154] et à la RT seule (3,4 ans)[125]. De même, cette stratégie semble avoir un impact sur la survie de certains patients (cf tableau ci-dessous).

| | Période d'inclusion | Effectif | Année de publication | Survie médiane |
|---|---|---|---|---|
| **Etude Norvégienne*[148]** | 1970 à 1993 | 993 | Johannesen 2003 | 6,4 ans<br>1970-1981 : 4,9 ans<br>1982-1993 : 9,4 ans |
| **Mayo Clinic[149]** | 1960 à 1992 | 314 | Schomas 2009 | 6,9 ans |
| **Mayo Clinic[150]** | 1960 à 2011 | 852 | Youland 2013 | 8 ans<br>1960-1989 : 33% survie à 10 ans<br>1990-2001 : 47% survie à 10 ans |
| **REG[12]** | Janvier 1985 à décembre 2007 | 1091 | Capelle 2013 | 15 ans |
| **Etude Norvégienne[79]** | 1998 à 2009 | 153 | Jakola 2017 | 14,4 ans vs 5,8 ans |
| **US National Cancer Database[151]** | 2004 à 2015 | 13621 | Garcia 2018 | 11,3 ans |
| **Nancy** | **Janvier 1982 à janvier 2017** | **339** | **Obara 2020[153]** | **15,7 ans** |
| **PCV+RT** | **Janvier 1982 à janvier 2017** | **20** | **Blonski, submitted** | **17,4 ans** |

D'un point de vue fonctionnel, la qualité de vie est clairement altérée chez certains patients au décours du traitement associant PCV+RT. Il existe une possible synergie oncologique mais également toxique, avec un potentiel de neurotoxicité sévère à long terme : 40% de troubles cognitifs sévères, 15% d'institutionnalisation, 25% d'hydrocéphalie, 35% en incapacité de travail du fait des traitements et 25% de décès toxique à +/- long terme (DVP mise en place après un délai médian de 6,9 ans post RT, 3,9-7,1).

Deux profils de neurotoxicité semblent se distinguer de ce travail préliminaire : le premier précoce et sévère survenant dans les 3-7 ans post RT ; le second latent et lentement progressif survenant à plus long terme (> 10 ans) mais non dénué d'impact sur la qualité de vie des patients.

Ces patients correspondent pour la plupart aux patients traités avant 2000. Depuis la prise en charge des patients s'est modifiée tant sur le plan chirurgical (exérèse fonctionnelle), que sur le plan de la radiothérapie (évolution des techniques). Cependant, cette neurotoxicité latente pour certains peut se révéler à (très) long terme ; c'est le suivi neurocognitif à long terme de ces patients qui révélera l'impact potentiel d'une telle séquence thérapeutique.

Certains patients sont plus à risque de neurotoxicité que d'autres, soulignant à nouveau l'hétérogénéité des réponses, de la tolérance et des toxicités. Le challenge sera d'identifier les patients pouvant bénéficier d'une telle stratégie avec le moins de risque fonctionnel.

**Contributions :**

Pour ce manuscrit, j'ai recueilli l'ensemble des données cliniques (épilepsie, qualité de vie, neurocognition), radiologiques (estimation longitudinale des volumes tumoraux et calcul des cinétiques), thérapeutiques (PCV et RT, dose, toxicité). J'ai participé à l'analyse statistique avec Tiphaine Obara. J'ai également rédigé le manuscrit.

frontiers in Oncology

ORIGINAL RESEARCH
published: 04 March 2022
doi: 10.3389/fonc.2022.827897

# Initial PCV Chemotherapy Followed by Radiotherapy Is Associated With a Prolonged Response But Late Neurotoxicity in 20 Diffuse Low-Grade Glioma Patients

*Marie Blonski[1,2*], Tiphaine Obara[1,2], Cyril Brzenczek[2], Celso Pouget[3,4], Céline Dillier[1], Mylène Meyer[1], Laura Lavigne[1], Natacha Forthoffer[1], Aurélie Broussois[1], Guillaume Gauchotte[3,4], Marie-Hélène Baron[1], Fabien Rech[2,5], Sophie Mézières[6,7], Yann Gaudeau[2], Antoine Verger[8,9], Guillaume Vogin[10,11], René Anxionnat[12], Jean-Marie Moureaux[2] and Luc Taillandier[1,2]*

[1] Department of Neurology, Neurooncology Unit, CHRU, Nancy, France, [2] Centre de Recherche en Automatique Nancy France - UMR 7039 - BioSiS Department, Faculty of Medicine, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès Nancy, France, [3] Department of Pathology, CHRU, Nancy, France, [4] Centre de ressources Biologiques, BB-0033-00035, CHRU, Nancy, France, [5] Department of Neurosurgery, CHRU, Nancy, France, [6] Department of Mathematics, Elie Cartan Institute, Nancy, France, [7] INRIA Biology, Genetics and Statistics, Nancy, France, [8] Department of Nuclear Medicine and Nancyclotep Imaging Platform, CHRU, Nancy, France, [9] IADI, INSERM U1254, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès Nancy, France, [10] Department of Radiation Therapy, Baclesse Radiation Therapy Center, Esch/Alzette, Luxembourg, [11] UMR 7635 CNRS, IMoPA Biopole Lorraine University Faculty of Medicine, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France, [12] Department of Neuroradiology, CHRU, Nancy, France

**Background:** Study RTOG 9802 in high-risk diffuse low-grade gliomas (DLGGs) showed the potential synergistic effect on survival of the procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) radiotherapy (RT) combination. Limited data on long-term neurocognitive impact and quality of life (QoL) have yet been reported.

**Patients and Methods:** We described a monocentric series of patients treated at first line by the combination of PCV immediately followed by RT between January 01, 1982 and January 01, 2017. Radiological data were collected and included volume, velocity of diametric expansion (VDE), and MRI aspects. Long-term neurocognitive and QoL were analyzed.

**Results:** Twenty patients fulfilled the eligibility criteria. The median response rate was 65.1% (range, 9.6%–99%) at the time of maximal VDE decrease corresponding to a median volume reduction of 79.7 $cm^3$ (range, 3.1 to 174.2 $cm^3$), which occurred after a median period of 7.2 years (range, 0.3–21.9) after the end of RT. An ongoing negative VDE was measured in 13/16 patients after the end of RT, with a median duration of 6.7 years (range, 9 months–21.9 years). The median follow-up since radiological diagnosis was 17.5 years (range, 4.8 to 29.5). Estimated median survival was 17.4 years (95% CI: 12; NR). After a long-term follow-up, substantial neurotoxicity was noticed with dementia in six progression-free patients (30%), leading to ventriculo-peritoneal shunt procedures in three, and premature death in five. Thirteen patients (65%) were unable to work with disability status. Successive longitudinal neurocognitive assessments for living patients showed verbal episodic memory deterioration.

OPEN ACCESS

**Edited by:**
Roberta Rudà,
University Hospital of the City of Health and Science of Turin, Italy

**Reviewed by:**
Antonio Silvani,
Carlo Besta Neurological Institute Foundation (IRCCS), Italy
Alessia Pellerino,
University Hospital of the City of Health and Science of Turin, Italy

***Correspondence:**
Marie Blonski
m.blonski@chru-nancy.fr

**Specialty section:**
This article was submitted to Neuro-Oncology and Neurosurgical Oncology, a section of the journal Frontiers in Oncology

**Received:** 02 December 2021
**Accepted:** 03 February 2022
**Published:** 04 March 2022

**Citation:**
Blonski M, Obara T, Brzenczek C, Pouget C, Dillier C, Meyer M, Lavigne L, Forthoffer N, Broussois A, Gauchotte G, Baron M-H, Rech F, Mézières S, Gaudeau Y, Verger A, Vogin G, Anxionnat R, Moureaux J-M and Taillandier L (2022) Initial PCV Chemotherapy Followed by Radiotherapy Is Associated With a Prolonged Response But Late Neurotoxicity in 20 Diffuse Low-Grade Glioma Patients. Front. Oncol. 12:827897. doi: 10.3389/fonc.2022.827897

**Conclusions:** PCV-RT combination seems to have not only an oncological synergy but also a long-term neurotoxic synergy to consider before initial therapeutic decision.

**Keywords: diffuse low-grade glioma, quality of life, neurocognition, neurotoxicity, kinetics, surgery, radiotherapy, chemotherapy**

## INTRODUCTION

Diffuse low-grade gliomas (DLGGs) are slow-growing brain tumors, which inevitably evolve to high-grade glioma leading to death. DLGGs affect socially active patients (median age at diagnosis of 40 years). The aim of the oncological management is to delay as much as possible the anaplastic transformation while preserving quality of life and neurocognition. The optimal treatment sequence remains controversial. Whereas functional surgery has to be prioritized given its impact on function and survival (1), the place of chemotherapy remains debated. A recent study underlines its benefit on survival (2). Especially, its timing and articulation with radiotherapy remain discussed. Radiotherapy alone presents the same results in terms of survival regardless of treatment timing (early or late) (3). However, radiotherapy and chemotherapy together seem to have a synergistic oncological effect as reported in Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9802 (2) and RTOG 0424 (4). Yet, no robust neurocognitive (MMSE) (5) and quality of life (QoL) (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) + BN20 questionnaire) data are available for this population, where many patients may live more than 10 years, thus being at risk of delayed neurocognitive toxicity. Despite the lack of these data and this potential risk, a trend towards the generalization of this strategy is noted (6).

In this context, we analyzed within our local database (7), the subgroup of patients treated by procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) immediately followed by radiotherapy whatever surgical status. We report here the long-term follow-up of 20 patients, with clinical, radiological, kinetics, neurocognitive and QoL data.

## PATIENTS AND METHODS

### Selection Criteria

We requested on our database including 339 DLGG patients diagnosed between January 01, 1982 and January 01, 2017 (7) according to the following criteria: patients older than 18 years at diagnosis; histological DLGG diagnosis before PCV chemotherapy; patients treated by the sequence PCV followed by radiotherapy at first-line adjuvant treatment without anaplastic transformation; validation of the therapeutic strategy in a multidisciplinary meeting; and delay between the end of PCV and radiotherapy onset of less than 6 months (**Figure 1**).

### Clinical and Treatment Data

Clinical data included age, sex, vascular risk factors, symptoms at diagnosis, longitudinal KPS score, seizure and dedicated treatments during the follow-up, dates of biopsy or surgical removal, and quality of resection.

The protocol consisted in the standard PCV schedule (lomustine 110 mg/m$^2$ on day 1, procarbazine 60 mg/m$^2$ on days 8–21, and vincristine 1.4 mg/m$^2$, maximum 2 mg on days 8 and 29, in 6-week cycles, for a maximum of 6 cycles). Toxicity and adverse effects were graded according to the NCI-CTC v4.0. Concerning radiotherapy, timing, total dose, and dose per fraction were collected.

### Neuroimaging Data

Tumor volumes were measured with the opensource medical imaging software Osirix Lite when MRI available at diagnosis and during the follow-up period (before, during and after the sequence PCV followed by radiotherapy).

When only printed images were available, tumor volumes were estimated with the three-diameter technique by the ellipsoid approximation (8). The measurements were performed on T2-weighted or fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) sequences by one investigator (MB).

The response rate was calculated using the following formula: [Vpre – Vpost]/Vpre, where Vpre and Vpost correspond to the "pre- and postchemotherapy/radiotherapy/combined treatment" volumes, respectively.

The quantitative analysis of the imaging tumor growth (i.e., the velocity of diametric expansion (VDE) was measured on serial MR examinations for each patient over the follow-up period. The mean

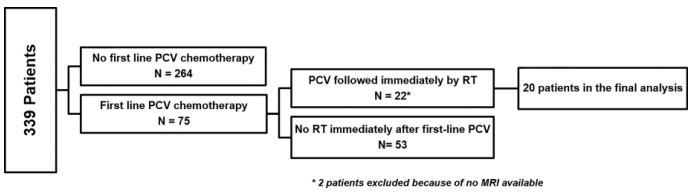



**FIGURE 1** | Flowchart of patient selection from the database.

tumor diameter (MTD) was deduced from the tumor volume (V) through the formula MTD = $(2 \times V)^{1/3}$. The VDE (i.e., the glioma growth curve) was plotted as a function of MTD over time using a method previously recommended (8). VDE was measured before, during, and after PCV chemotherapy and radiotherapy. VDE after chemotherapy corresponds to the VDE before radiotherapy. The response to PCV chemotherapy, radiotherapy, and combined treatment was respectively assessed by the quantitative radiological changes of tumor volume and VDE, before and after each sequence.

Topography and contrast enhancement at radiological diagnosis were noticed as absent, faint and patchy, nodular like, and ring like as previously described (9). Malignant transformation was proved histologically or suspected *via* the occurrence of a nodular-like or ring-like contrast enhancement (9).

To assess MRI abnormalities associated with delayed toxicity, different criteria were analyzed: (a) white matter FLAIR or T2-weighted lesions according to Fazekas scale (10), (b) cortico-subcortical brain atrophy assessed and graded on a 0–3-point scale, no atrophy (grade 0), some atrophy and widening of sulci (grade 1), pronounced atrophy and loss of volume in the gyri (grade 2), and end-stage atrophy with knife blade shapes (grade 3); and (c) cerebral small vessels disease signs, including lacunae of presumed vascular origin, perivascular spaces and cerebral microbleeds (11).

## Pathological and Molecular Data

All tumors were centrally reviewed by experiment neuropathologists (GG, CP) and were classified according to the 2016 WHO classification (12). Paraffin sections of 5 µm thickness were immersed in a 10-mM sodium citrate buffer (pH 6) for 20 min at 97°C for dewaxing and antigen retrieval. The following primary antibodies were used: Ki-67 (1/200; mouse monoclonal, MIB-1, Dako Cytomation, Glostrup, Denmark), Alpha-internexin (mouse monoclonal, 2E3, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), P53 (mouse monoclonal, DO-7, Dako Cytomation, Glostrup, Denmark), IDH1 R132H (1/70, mouse monoclonal, H09, Dianova, Hamburg, Germany), ATRX (1/200, rabbit polyclonal, Sigma, St. Louis, MO, USA). Immunohistochemistry was performed with Dako Autostainer Plus (Dako) and the Flex+ Envision revelation system (Dako). The percentage of MIB-1-positive cells was determined by counting cells in continuous microscopic fields at a magnification of ×400. A cutoff at 5% was established between a low and high proliferation index. Samples were considered positive for p53 expression when more than 10% of the nucleus was labeled. Loss of ATRX expression is mutually exclusive with 1p19q codeletion.

## Statistical Analyses

All data analyses were performed using R version 4.0. For descriptive statistics, we used numbers and percentages; for qualitative ones, variables; and for quantitative ones, medians and ranges. Estimated survival and time to TA were calculated from the time of radiological diagnosis until death and anaplastic transformation, respectively. Survival curves were estimated using the Kaplan–Meier method with a 95% confidence interval and differences tested by the log-rank test. Spearman correlation coefficient was used to assess any possible association between numerical variables, and a one-way ANOVA was performed to determine the relationship between a numerical variable and a categorical one. To assess prognostic factors, univariate analysis was first performed using log-rank tests for qualitative variables and univariate Cox models for quantitative ones. Factors with p value ≤ 0.05 were considered statistically significant.

## Neurocognitive and Quality- of- Life Assessments

A set of neuropsychological examinations was carried out in progression-free patients. The set used in the present study was the same as that detailed in a previous report (13). It was aimed to evaluate global efficiency, laterality, and seven cognitive domains: information processing/psychomotor speed, attention, episodic memory (verbal and nonverbal), verbal working memory, language, visuospatial abilities, and executive functions.

A complete set took from 90 to 120 min. Scores on all test parameters were converted to z-scores by comparison with the mean and standard deviation of a reference based on healthy control groups who were matched individually for age, sex, and educational level. All tests have been standardized for the French population. A deficient score was defined as a value of at least two standard deviations (SDs) under the corresponding value for a healthy control group or inferior to the fifth percentile.

At the end of neuropsychological evaluation, several QoL questionnaires were delivered to the patients: the EORTC QLQ-C30 questionnaire associated to the Brain Module BN-20 for quality of life (14), the Beck Depression Inventory (BDI) (15) for symptoms of depression, the State-Trait Anxiety Inventory (STAI-A, STAI-B) (16) for symptoms of anxiety, the Multi-dimensional Fatigue Inventory (MFI) (17) for fatigue assessment, and a socioprofessional questionnaire dedicated to this study. For purposes of analysis, all data were linearly transformed into a 0–100 range.

# RESULTS

## Clinical, Histological, and Molecular Data

Twenty patients fulfilled the eligibility criteria. Their main characteristics are listed in **Table 1**.

## PCV Chemotherapy Followed by Radiotherapy

PCV chemotherapy was proposed to 14 patients (70%) at diagnosis (nine patients with deemed unresectable tumor and five after surgical removal) and to 6 patients (30%) at progression, with a median time from radiological diagnosis of 11.3 months (range, 0.4–82.2) and a median time from surgical procedure of 9 months (range, 7–8). All patients were considered at high-risk DLGGs given their RTOG 9802 classification (2).

The median number of PCV cycles was 4 (range, 2–6). Four patients (20%) received less than 4 cycles and eight patients (40%) received six cycles. The regimen was associated with grades 3–4 hematological toxicity in nine patients (45%), with a discontinuation of the treatment in four patients. One patient

**TABLE 1** | Characteristics of the study population (*N* = 20).

| **Clinical features at radiological diagnosis** | |
|---|---|
| **Median age (year)** | 40 (24–62) |
| Sex (M/F) | 11/9 |
| Median KPS (%) | 90 (70–100) |
| Vascular risk | 3 |
| **Symptoms at diagnosis** | |
| Partial seizure | 12 |
| Secondarily generalized seizure | 6 |
| Intracranial hypertension | 2 |
| **Tumor location (right/left)** | |
| Frontal | 11 (3/8) |
| Temporal | 5 (1/4) |
| Parietal | 2 (0/2) |
| Fronto-temporal | 1 (1/0) |
| Temporo-parietal | 1 (0/1) |
| **Gadolinium enhancement at diagnosis** | |
| None | 10 |
| Patchy and faint | 7 |
| Nodular | 3 |
| **Previous surgery (or biopsy)**[a] | |
| Biopsy | 14 |
| Surgical removal | 6 |
| Partial | 1 |
| Subtotal | 5 |
| **Histological and molecular subtypes** | |
| IDH mutated/codeleted tumors | 10 |
| IDH mutated/noncodeleted tumors | 9 |
| IDH wild-type tumor | 1 |
| Median Ki-67 proliferation index (%) | 3 (0.5–10) |
| **At combined treatment onset** | |
| Median age at PCV onset | 43 (range, 29–62) |
| Median delay between radiological diagnosis and PCV onset | 11months (range, 0.4–82) |
| Median KPS at PCV onset | 90 (range, 70–100) |

*M, male; F, female; KPS, Karnofsky Performance Status.*
[a]*Surgical procedures performed before the combined therapy (PCV chemotherapy following by radiotherapy).*

exhibited significant neuropathy. No correlation was highlighted between PCV toxicity and age or antiepileptic drugs (enzymatic inhibitor or inductor).

Median KPS before PCV and at the end of PCV onset were respectively 90% (range, 60%–100%) and 80% (range, 70%–90%). Radiotherapy was initiated after a median of 2.4 months (range, 0.4–5.1) after PCV discontinuation. Median total dose of radiotherapy was 54 Gy (range, 45–60). Ten patients (50%) received a fraction per dose of 1.8 Gy and ten patients (50%) a fraction per dose of 2 Gy. Median KPS at the end of the combined treatment was 80% (range, 70%–90%).

## Tumor Kinetics and Volumes

The evolution of tumor volumes over time is detailed in **Table 2**. PCV induced tumor shrinkage in 17/18 cases with a median response rate of 20% (range, 0%–81%) corresponding to a median volume reduction of 30 $cm^3$ (range, 0–170). The only patient who presented tumor progression under PCV had a limited volume before PCV (10 $cm^3$). This patient and two others presented a tumor growth (positive VDE) between the end of PCV and RT onset, but tumor volume finally decreased for the three during RT (negative VDE) with prolonged and ongoing stabilization. RT allowed tumor volume decrease in 18/18

**TABLE 2** | Tumor volumes before, during, and after the combined therapy.

| | **Volume at diagnosis ($cm^3$) *N* = 18** | **Volume before PCV ($cm^3$) *N* = 18** | **Volume after PCV (before RT) ($cm^3$) *N* = 18** | **Volume variation induced by PCV % ($cm^3$) *N* = 18** | **Interval between end of PCV and RT (month)** | **Volume before RT ($cm^3$) *N* = 18** | **Volume after RT ($cm^3$) *N* = 19** | **Volume variation induced by RT % ($cm^3$) *N* = 18** | **Volume variation induced by PCV + RT % ($cm^3$) *N* = 18** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mean ± SD | 95 ± 42 | 112 ± 57 | 80 ± 58 | 24 ± 17[a] (44 ± 28) | 2.7 ± 0.8 | 82 ± 42 | 76 ± 47 | 17 ± 13 (14 ± 13) | 36 ± 17 (47 ± 31) |
| Median | 104 | 119 | 84 | 20[a] (30) | 2.4 | 85 | 75 | 13 (7) | 31 (41) |
| Range | 13–190 | 1–243 | 1–182 | 0–81[a] (0–170) | 0.4–5.1 | 1–182 | 1–175 | 0–65 (0–168) | 0–80 (0–168) |

*VDE, volumetric diametric expansion; RT, radiotherapy; SD, standard deviation.*
[a]*The only patient who presented tumor progression under PCV was not reported.*

available (100%) with a median response rate of 13% (range, 0%–65%). At the end of the combined treatment, 17/18 patients (95%) experienced a volume diminution with a median of 41 $cm^3$ (range, 0–168) corresponding to a median response rate of 31% (range, 0%–80%). An example of radiological response is shown in **Figure 2**. Median response rate was 29% (range, 0% to 81%) in IDH-mutated/codeleted tumors, 15% (range, 1% to 50%) in IDH-mutated/non-codeleted tumors and 5% in the only one IDHwt tumor.

The detailed evolution of kinetics is available in **Table 3**. The evolution of tumor volume before, during, and after the combined treatment is represented in **Figure 3**.

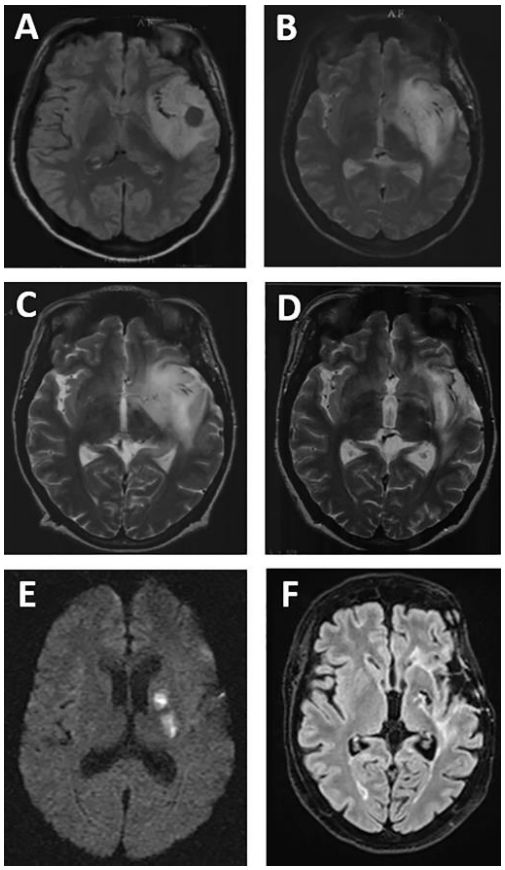



**FIGURE 2** | Example of MRI response and complication, in left temporal IDH/noncodeleted DLGG, in FLAIR **(A, F)**, T2-weighted **(B–D)**, and diffusion-weighted imaging **(E)**. Precise **(A)** at diagnosis and after biopsy. **(B)** MRI before PCV and 3 months after partial resection. **(C)** MRI after PCV (before RT). **(D)** MRI after RT (after PCV + RT). **(E)** MRI 6 years after the end of PCV + RT (stroke lesions). **(F)** MRI 19 years after the end of PCV + RT and 25 years after diagnosis.

Before PCV, two patients (10%) presented a VDE of 8 mm/year or more (high-rate group) (18). During PCV, the VDE decreased in 17/18 patients with a median of −3.5 mm/year (range, −0.4 to −29.4). At the end of PCV and before RT onset, VDE decrease was observed in 15/18 patients with a median VDE of −3.5 mm/year (range, −0.4 to −8.7). During RT, VDE decrease was reported in 18/18 patients (100%) with a median of −4.5 mm/year (range, 0 to −26.1). After the combined treatment, a persistent VDE decrease was observed in 13/16 patients (80%) with a median decrease of −2.3 mm/year (range, −0.4 to −9.9). After visual inspection, VDE was probably overestimated for these three VDE-positive patients after the combined treatment because of radiation-induced MRI changes. These three patients had no recurrence during the follow-up period. Moreover, one patient treated with three cycles of PCV and a total dose of 56 Gy experienced a transient positive VDE 14 months after the end of RT due to radionecrosis. This progression-free patient then exhibited a persistent negative VDE but developed severe cognitive disturbances leading to premature death.

The median duration of the negative VDE was 8.2 years (range, 2.3–22.5) after PCV onset, 6.3 years (range, 0.4–22.1) after RT onset, and 6.7 years (range, 0.9–21.9) after the end of the combined treatment.

Median duration of VDE negative after the end of the combined treatment was 8.1 years (range, 0.8 to 8.6) in IDH-mutated/codeleted tumors, 5.6 years (range, 2.5 to 21.9) in IDH-mutated/noncodeleted tumors, and 3.7 years in the IDHwt tumor.

For patients who received 6 PCV cycles ($n$ = 8), 4 PCV cycles ($n$ = 5), 3 PCV cycles ($n$ = 2), and 2 PCV cycles ($n$ = 5), the median duration of the negative VDE after PCV onset was respectively 6.9, 10.4, 9.2, and 8.7 years.

The median response rate was 65.1% (range, 9.6%–99%) at the time of maximal MTD decrease corresponding to a median volume reduction of 79.7 $cm^3$ (range, 3.1–174.2), which occurred after a median period of 7.2 years (range, 0.3–21.9) after the end of the combined treatment and after 8.1 years (range, 0.33–22.5) after PCV onset. A total of 60% patients demonstrated prolonged response (>3.6 years) after the end of RT without any other oncological treatment.

One patient was operated on 4 months after the end of the combined treatment with a subtotal resection. The tumor residue volume continued to decrease (meaning a negative VDE) 4.3 years after surgical removal.

## Neurotoxicity on MRI

Leuco-encephalopathy appeared in 15 patients (75%) with a median delay of 6.9 years (range, 0.5–11.5) after the end of RT. Leuco-encephalopathy was graded as Fazekas grade 3 in 10 patients, grade 2 in two patients, and grade 1 in three patients. Four (20%) patients presented microbleeds or radiation-induced cavernoma. Six patients (30%) showed enlargement of perivascular spaces. Lacunae of presumed vascular origin were seen in six patients (30%). Among them, two patients were symptomatic and one kept neurologic sequelae with right hemiparesis (**Figure 2**). Cortico-subcortical atrophy was noted in 12 (60%) patients (six patients with grade 1, three with grade 2, and three with grade 3). One patient exhibited radionecrosis 14

**TABLE 3** | Tumor kinetics before, during, and after the combined therapy.

| | Spontaneous VDE (before PCV) (mm/year) *N* = 11 | VDE during PCV (mm/year) *N* = 18 | VDE after PCV (before RT) (mm/year) *N* = 18 | VDE during RT (mm/year) *N* = 18 | VDE after RT (mm/year) *N* = 16 | Total duration of negative VDE (years) *N* = 14 | Duration of negative VDE after end of RT (years) *N* = 14 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mean ± SD | 4.9 ± 2.1 | −5 ± 4.5 | −0.4 ± 7 | −6.2 ± 4.9 | −2.1 ± 2.6 | 7.6 ± 4.4 | 7.4 ± 4.3 |
| Median | 3.8 | −3.4 | −3 | −4.5 | −1.7 | 6.4 | 5.6 |
| Range | 2.3 to 11.3 | −29.4 to 6.1 | −8.7 to 36 | −26.1 to 0 | −9.9 to 5.8 | 0.5–22.2 | 0.8–21.9 |

*VDE, volumetric diametric expansion; SD, standard deviation.*

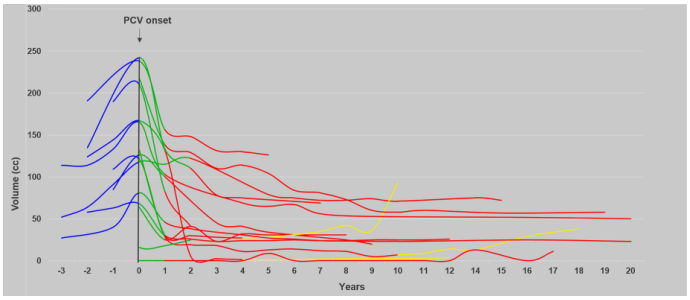



**FIGURE 3** | Evolution of the tumor volume over time before, during, and after the sequence PCV followed by RT. The evolution of tumor volume before (*n* = 10), during (*n* = 16), and after (*n* = 16) the sequence PCV followed by RT and at progression is shown in blue, green, red, and yellow, respectively.

months after the end of combined treatment. Five patients (25%) presented hydrocephalus requiring ventriculo-peritoneal shunt in three of them. Median delay between the end of RT and shunt procedure was 6.9 years (range, 3.9–7.1).

## Survival Analyses

At the time of the study, 8 patients (40%) are still alive with a follow-up from 7 to 29 years. Among these 8 patients, 6 patients were not operated on (only biopsy).

The median follow-up since radiological diagnosis was 17.5 years (range, 4.8–29.5), and the median follow-up since the end of RT was 15.6 years (range, 3.7–24). During this period, eight patients (40%) presented malignant transformation 10.6 years (range, 2.6–20) since radiological diagnosis and 6.7 years (range, 2–19) since the end of RT. Oncological treatments at anaplastic transformation consisted in temozolomide chemotherapy in five patients, PCV rechallenge in one patient, surgical removal in one patient, and palliative care for the last one due to altered general condition.

Estimated median survival was 17.4 years (95% CI: 12; NR). On molecular subgroups, estimated survival was 17 years (95% CI: 13; NR) in IDH/codeleted tumors and was not reached in IDH/noncodeleted tumors (95% CI: 12; NR).

On univariate analysis, KPS ≥90 before PCV and total dose of RT >54 Gy were associated with a better prognosis (hazard ratio = 0.68, $p < 0.05$).

On multivariate analysis, only the total dose of RT was significantly associated with a better survival. Estimated survival in patients who received a total dose ≤54 Gy was 13 years (95% CI: 10–NR); whereas, estimated survival was not reached for patients who received a total dose >54 Gy ($p < 0.05$).

## Neurocognitive and Quality-of-Life Data

At the time of the study, eight patients (40%) are still alive with a median KPS of 80% (range, 50%–100%) and a median follow-up since radiological diagnosis of 26.9 years (range, 7.9–29.5). Longitudinal evolution of KPS is represented in **Figure 4**.

Concerning seizure, PCV chemotherapy followed by RT allowed seizure control in all cases and eighteen patients (90%) were seizure free at the end of the combined treatment. Fifteen patients (75%) required only one antiepileptic drug during the follow-up period.

Professionally, two patients continued to work during the combined treatment. After treatment, seven patients (35%) were able to resume professional activity (temporarily for three and long term for four patients, with the same job for five patients, and with an adapted job due to disease or treatment for two patients). After the combined treatment, thirteen patients (65%) were unable to work with disability status linked to disease in five patients, to treatment toxicity in six patients, and to both in two patients.

Concerning cognitive functioning, two patients, still alive, developed severe neurocognitive disorder and became bedridden with dementia for one. One patient remains paretic since an ischemic stroke occurring 7 years after the end of RT (**Figure 2**).

On the global series, twelve patients (60%) died, including six deaths consecutive to tumor progression, five deaths consecutive

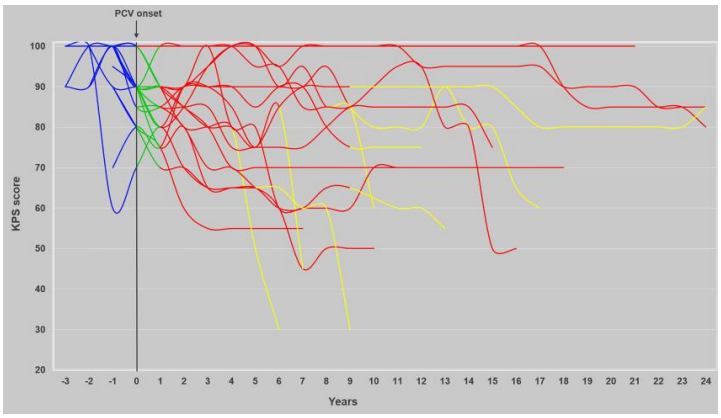



**FIGURE 4** | Evolution of KPS over time before, during, and after the sequence PCV followed by RT. The evolution of KPS ($n$ = 20) before, during, and after the combined treatment and at progression is represented in blue, green, red, and yellow, respectively.

to treatment neurotoxicity (cognitive deterioration evolving to dementia with no radiological argument in favor of tumor progression, and severe leukoencephalopathy), and one death related to both. We found positive correlation between age at the time of RT and neurotoxicity (dementia, atrophy, hydrocephalus) ($p < 0.05$) but not with sociocultural level, topography, dose per fraction, total dose of RT. Six patients (30%) exhibited severe cognitive impairment. One had vascular risk factors (hypertension, dyslipidemia). One had already mild psychiatric disorders related to alcohol dependence. For these six patients, the median tumor volumes before PCV chemotherapy and before RT were respectively 32 $cm^3$ (range, 1–243) and 29 $cm^3$ (range, 1–133). The median tumor volumes before PCV chemotherapy and RT in patients without cognitive deterioration were 121 $cm^3$ (range, 41–212) and 103 $cm^3$ (range, 34–182).

During follow-up, eight patients (40%) were evaluated on neurocognitive functioning with a median age of 55.9 (range, 47.1–64). The median interval after radiological diagnosis was 19.8 years (range, 10.4–23.3) and after RT completion 17.4 years (range, 5.8–17.9). Among the eight patients still alive, six were assessed on neurocognition. One patient refused evaluation, and the last one was unable to be evaluated because of severe neurological condition (bedridden with dementia). In another patient, neurocognitive testing was incomplete due to visual disorder and difficulties in understanding test instructions. Three patients were evaluated on twice with a median interval between the end of RT and the second evaluation of 24.1 years (range, 22.6–24.6), and one patient was evaluated on three times with a delay between the end of RT and the third evaluation of 24.5 years. Six cognitive domains were impaired. The main ones were verbal episodic memory (5 patients), divided attention (5 patients), language abilities (4 patients), working verbal memory (5 patients), and executive functions (5 patients). A second neurocognitive assessment was performed on three patients with a median delay of 6.7 years (range, 4.9–6.8) after the first evaluation, highlighting the development of verbal episodic memory and language impairments in one patient (stable results for the two other patients). A third neurocognitive evaluation was achieved in one nonprogressive patient (at 61.9 years) showing verbal episodic memory and information treatment speed deterioration, 1.9 years after the second evaluation.

Concerning endocrinologic complications, two patients (10%) presented pituitary insufficiency during the follow-up, leading to medically assisted procreation procedures in one patient.

Concerning QOL, questionnaires (EORTC QLQ-C30 + BN20, MFI 20, BDI, and STAY questionnaires) were proposed to the eight survival patients. A first assessment occurred in six patients, with a median interval of 21.9 years (range, 18.9–23.2) after MRI diagnosis and with a median interval of 24.1 years (range, 23.8–24.5) after RT completion. Two patients were unable to understand the grids. A second evaluation occurred in three patients with a median delay of 6.4 years after the first evaluation (range, 6.4–6.8). Three patients refused to complete the second evaluation and two patients were still unable to do so. At the first completion, the median global QOL score was moderately preserved: 70.8% (range, 50%–83.3%). Median role functioning (feeling of independence and socioprofessional life), cognitive, emotional, physical, and social well-being scores were respectively 100% (range, 50%–100%), 74.5% (range, 66.7%–100%), 75% (range, 33.3%–100%), 80.5% (range, 55.5%–93.3%), and 74.5% (range, 50%–100%). Among the general symptoms, the main complains were fatigue (median score, 22.2%; range, 11.1%–55.5%) and sleeping troubles (median score, 33.3%; range, 33.3%–66.7%). Financial impact (median score, 33.3%; range, 0%–66.7%) seemed to have a moderate influence on the QOL. At second QOL evaluation, scores were globally stable apart from median cognitive score (66.7%), which seems to deteriorate.

At first QOL assessment, no patient reached the cutoff of 15 in the inventory for signs or symptoms of depression (BDI); at second assessment, one patient presented significant mood disturbances.

Concerning fatigue, the median total score (global fatigue) was 58% (range, 46%–65%). The median scores for the subscales were as follows: 64% for physical fatigue (range, 49%–69%), 67% for mental fatigue (range, 47%–70%), 73% for reduced activity (range, 47%–80%), and 40% for reduced motivation (range, 20%–60%). Scores between the first and second evaluations were not significantly modified.

Concerning anxiety, no patient presented significant anxiety at the first assessment. Two patients reported moderate level of anxiety at the second.

# DISCUSSION

## Kinetics and Response Duration

To our knowledge, dynamic evaluation of the association of PCV followed by RT has not yet been reported. Several studies have already demonstrated the impact of temozolomide (TMZ) (19), PCV (20), CCNU (21), and RT (22, 23) on DLGG growth kinetics. In the present series, significant and prolonged responses were noticed. During PCV chemotherapy, VDE decrease was observed in 95% of patients with a median of −3.5 mm/year (range, −0.4 to −29.4) with slightly better results observed during a previous study of PCV alone (20) (−10.2 mm/year; range, −1 to −23), TMZ (19) (−9.2 mm/year; range, −0.5 to −39.1), and CCNU (21) (−5.1 mm/year; range, −1 to −8.9). During RT, all patients experienced a VDE decrease.

After the combined treatment, 80% patients had a prolonged negative decrease with a median of −2.3 mm/year (range, −0.4 to −9.9) as previously described after PCV alone (20) (−4 mm/year; range, −1.2 to −15.4) and after RT alone (−6 mm/year; range, −1 to −256.2—Pallud et al. (23) and −4.5 mm/year; range, −17.8 to −22—Ducray et al. (22).

Nevertheless, duration of negative VDE is significantly longer after PCV followed by RT with a median of 8.2 years (range, 2.3–22.5) after PCV onset and 6.3 years (range, 0.4–22.3) after RT onset compared with 3.4 years (range, 0.8–7.7) after PCV alone (20), less than 1 year after TMZ alone (19), 1.7 years after CCNU alone (21), and 3.5 years (range, 0.4–9.8) after RT alone (22, 23). In our series, 60% of DLGG patients demonstrated an ongoing and prolonged response for more than 3.6 years without any oncological treatment compared with 2 years after PCV alone (20). First, multiple-agent chemotherapy (PCV) may improve duration of radiological response compared with single-agent chemotherapy (CCNU alone or TMZ alone). Second, the addition of PCV to RT may increase response duration by 2.8 years (20) and the addition of RT to PCV may increase response duration by 4.8 years (23). In our series, two patients benefited from this association for a long time with a persistent negative VDE 16.5 and 21.9 years after the end of PCV (without new treatment). Such prolonged responses were not reported after PCV alone or RT alone. Indeed, the median upper range observed was 7.7 years after PCV onset (20) and 9.8 years (23) or 8.1 years (22) after RT. Third, PCV associated with RT allowed a noteworthy volume response comparable with RT alone (median response rate of 65.1% (range, 9.6%–99%) in this study versus 65.9% (range, 11.7%–87%) after RT alone (23). We did not identify pattern of response as previously reported (fast and slow responders (23) or two-phase responses (22).

## Impact on Survival

In the present study, all patients were retrospectively considered at high-risk DLGGs as described in RTOG 9802: age ≥40 years with subtotal resection or biopsy irrespective of age (2). Estimated median survival since radiological diagnosis was 17.4 years (compared with 13.3 years in RTOG 9802). This subgroup of patients corresponds to the upper range of estimated median survival previously observed in our monocentric cohort of DLGG patients (median OS, 15.7 years) (7). Recent results have been published concerning the RTOG 0424 study in high-risk DLGGs (4) (risk differently defined from RTOG 9802) treated with TMZ-based chemoradiation followed by twelve cycles of TMZ. The median survival was 8.2 years. Our data corroborate that PCV chemotherapy and RT had a synergistic oncological effect with benefit on survival.

In RTOG 9802, median survival was longer in 1p19q codeleted tumors when they were treated by the combined treatment compared with RT alone: OS not reached versus 13.9 years (24). Nevertheless, molecular data were limited: 106 on 251 patients initially included were tested for molecular analysis of whom only 37 patients with 1p19q codeleted tumors (24). Concerning RTOG 0424 (4) and EORTC 22033-26033 (25) studies with TMZ-based chemotherapy, survival, and extensive molecular data are not yet available. Median survival seems to be higher in IDH-mutated/codeleted DLGGs. In this way, this subgroup is even more exposed to long-term neurotoxicity. In our series, we pointed out a better survival in patients who received a total dose of RT superior to 54 Gy whereas large previous studies demonstrated no impact of total dose of RT on survival (26). Our results may be biased due to the limited number of patients and the retrospective feature. However, KPS before the combined treatment, a well-recognized prognostic factor (27), was also significant in our study.

## Neurocognition and QOL Data

Neurocognitive assessment should be an integral part of long-term follow-up trials involving RT in DLGGs considering the risk of late cognitive decline occurring in at least 12% of patients who received RT (28). Cognitive deterioration may follow RT by several months to many years, despite limited volumes and fractions (28, 29). However, few data are available. This can be related to limited number of patients (30), concise MMSE assessment (5), or insufficient follow-up (31). Neither RTOG 9802 (2), NCCTG-RTOG-ECOG (32), nor EORTC 22844 (33) studies included formal and longitudinal neurocognitive assessments (other than MMSE) as an integral part of the trial. We will probably never get robust neurocognitive and QOL data from these prospective studies with long-term follow-up while these data seem essential. Extensive longitudinal neurocognitive data will be collected in EORTC 22033-26033 (25) and in RTOG

0424 (4) studies, evaluating TMZ-based chemotherapy. At long-term follow-up of EORTC 26951 study, 32 patients (on 368 initially included) were evaluated with a median survival of 12.3 years (9.3–14.2). A total of 69% were treated with the combined treatment. Four progression-free patients were unable to be tested neuropsychologically because of significant neurological or cognitive decline. Also, 30% suffered from severe cognitive impairment; whereas, 19% of progression-free patients needed to be institutionalized (15% in our series) and 41% were employed with or without adjusted work (30) (35% in our series). These data corroborate ours with 30% of severe cognitive decline with a median follow-up of 17.5 years leading to 25% of premature death in progression-free patients.

For surviving patients, the majority harbored significant cognitive impairment in several domains: verbal episodic memory, attention, verbal working memory, executive functions, and language abilities. Repetitive long-term neurocognitive evaluations confirmed cognitive deterioration over time, especially in verbal episodic memory, with a median delay of 24.1 years after RT completion. We probably have underestimated the presence and severity of cognitive impairment in our series, due to the lack of comprehensive and systematic neurocognitive follow-up (linked to the retrospective feature of this work). Severe central neurotoxicity has been observed after RT alone or in association with nitrosourea (34) and even after intensified PCV protocol with brain atrophy (35) that underlined the potential neurotoxicity of PCV chemotherapy alone. Indeed, CCNU and procarbazine are alkylating agents that easily cross the blood–brain barrier. Moreover, DNA adducts produced by procarbazine have been shown to potentiate nitrosourea cytotoxicity and DNA crosslinking in glioma cell lines (36). Radiation-induced cognitive impairment has been described in DLGG patients at 6 and 12 years after first diagnosis even with "safe" fraction doses (≤2 Gy). Deterioration mainly concerns attention functioning, executive functioning, and information processing speed deficits (37) as reported in our long-term survivors. However, neurotoxicity may be increased by CT given before, during, or after RT notably because of alterations in the blood–brain barrier promoted by RT. In this way, the association of CT and RT may potentiate the toxic effects of RT (28). Regarding fatigue, we reported a median score of 22.2% on EORTC QLQ-C30 and a median total score of 58% (range, 46%–65%) on MFI questionnaire for the six evaluable patients. These results seem to be more important than data described in Struik et al. (39%) (38). This symptom could play a part in QOL alteration. Indeed, in our series, global QOL was moderately impaired for the six living patients assessed (median score, 70.8%; range, 50%–83.3%). Successive QOL evaluations underlined a tendency to lower long-term scores (noticed for cognitive functioning scale).

## Place of RT, PCV, and TMZ

The optimal management of DLGGs is still debated.

The first point concerns the definition of the concept of "high risk," which differs from one study to another (2, 4, 25, 27) leading to some confusion. The high-risk definition in RTOG 9802 takes into consideration quality of surgical removal without specifying its modalities, although functional resection with intraoperative direct cortical and subcortical electrical stimulations has clearly demonstrated a strong impact on survival (39) all the more in codeleted tumors (40). So, according to RTOG 9802, a young patient (<40 years) with subtotal removal of an IDH-mutated/codeleted tumor is considered high risk whereas his expected survival is about 14 years or more. The actual debate completely eludes the place of surgery at diagnosis and at recurrence (41) while the most robust data in terms of survival concern surgical treatment. Safe reoperation could be performed at recurrence in selected patients while preserving QOL (42).

The second point concerns the paradox of proposing an intensive treatment to a population (IDH-mutated/codeleted tumor) with an *a priori* good prognosis (long-survival expected and lower tendency to progress to more aggressive tumors), while we know the risk of late toxicity due to RT possibly increased by the association with CT. This subgroup of patients could, on the contrary, represent a population for which adjuvant RT may be delayed.

Third, neither RTOG 9802 (2) nor RTOG 0424 (4) studies integrated an arm evaluating CT alone by reserving radiotherapy for progression (if no surgery can be offered). This type of information would be essential to guide initial treatment more clearly.

Fourth, recent studies on TMZ-based chemotherapy demonstrated oncological efficacy allowing to delay RT and potential cognitive deterioration: in the UCSF study, 53% of DLGG patients did not receive RT at a median follow-up of 5.8 years (43) and in the AINO study, 48% of patients did not receive RT (58% of them were codeleted tumors), at a median follow-up of 8.2 years (44).

The last question concerns the impact of a sequential approach consisting of initial chemotherapy (TMZ or PCV) followed by reoperation and/or RT more or less chemotherapy (TMZ or PCV) at relapse compared with early RT plus PCV in terms of onco-functional balance between oncological results/survival versus cognitive and QoL preservation.

Fifth, the question persists whether PCV- or TMZ-based chemotherapy is more effective. PCV seems to have longer response duration (as described in Peyre et al. (20) and our series) and could delay RT longer than TMZ, and so the cognitive deterioration associated to RT. Nevertheless, a recent study on TMZ-based chemotherapy alone (43) found similar results to radiation arm of RTOG 9802 study in terms of inclusion criteria and survival. Another debate emerged concerning the potential risk of hypermutated status induced by early alkylating agent especially TMZ-based chemotherapy (45). The hypothesis of recurrent defects in mismatch repair (MMR) pathway driving hypermutation and secondary resistance to TMZ has been recently evoked. Interestingly, MMR-deficient cells seem to keep sensitivity to CCNU, which could argue to prefer used PCV to TMZ. Nevertheless, further studies are needed, in order to specify which patients may develop a hypermutated status induced by TMZ (46) and if hypermutated status has an impact on clinical and radiological DLGG evolution (47).

Sixth, RT could negatively impact neuroplasticity by disrupting white-matter connectivity (48), especially after maximal functional removal (up to the axonal connectivity) (49) and at the same time, promote the emergence of long-term cognitive disorders. RT, even focal, may increase risk of delayed neurotoxicity, despite improvement of techniques, according to the risk of functional connectivity injury (48, 49). Chemotherapy seems to reduce subcortical fiber infiltration rather than disrupt them and, in this way, may not interfere with neuroplasticity mechanisms (50). The challenge remains to identify the patients most at risk of long-term neurotoxicity and to optimize RT planning at individual level, in order to preserve individual neural networks. The first step could consist in redefining the classical "organs at risk," by integrating structural and functional connectivity (51). As demonstrated in our series, neurocognitive deterioration is very heterogeneous, from severe and early cognitive impairment in 30% of patients with limited tumor volume before treatment (median tumor volume less than 35 $cm^3$ before PCV and before RT) to moderate and late cognitive impact in few long-term survivors (five patients). Interestingly, these five living and active patients were never operated on, presented a median volume tumor before PCV of 118 $cm^3$ (range, 68–174) and before RT of 81 $cm^3$ (range, 34–138). Four patients were able to resume a professional activity and the last was not due to driving license legislation. Nevertheless, on longer follow-up, they presented a significant cognitive decline (verbal episodic memory, working memory, executive functioning, attention, language). The comprehension of neural networks and their relationship with DLGG topography is necessary to estimate the possible neurocognitive deficits that could be induced by the tumor progression and/or by the different oncological options.

## LIMITATIONS

Our study has several limitations due to its retrospective feature, small sample size, and having focused on patients treated before 2000. Thus, only printed MRI were available, requiring the use of three-diameter technique to assess tumor volume, which may lead to volume overestimation, especially with concomitant radiation-induced leukoencephalopathy (8). Molecular data were also restricted to the assessment of the canonical IDH1-R132H mutation, so it is possible that the only patient classified as IDH1wt harbored undetected IDH mutations. 1p19q codeletion was deduced from ATRX and INA expressions. MGMT promoter methylation status was not studied, although it has been previously associated with benefit to PCV therapy. However, the presence of MGMT methylation seems to be correlated with IDH mutational status (52). Finally, sixteen patients (80%) were irradiated before 2000: irradiation techniques have improved since.

## CONCLUSIONS

We reported a series of twenty DLGG patients treated early by PCV immediately followed by radiotherapy, independent of surgical status. Although this combination was associated with an oncological benefit (oncological synergy), evidenced by prolonged duration of response, substantial long-term neurotoxicity, leading to premature death in a significant number of progression-free patients (neurotoxic synergy), was highlighted. The issues are (i) to specify which patients are at risk of long-term neurotoxicity, (ii) to determine which patients are optimal candidates to postpone RT while preserving the chances of survival with the best QoL, and (iii) to better understand mechanisms of neurotoxicity and impact of treatments on neuroplasticity and connectivity. These concepts lead to involve the patient in therapeutic orientation, by informing him of the potential benefits and risks of the proposed strategy, at short, middle and long term. The optimal balance on oncological and functional features pleads in favor of a personalized dynamic therapeutic strategy.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

## ETHICS STATEMENT

Ethical review and approval was not required for the study on human participants in accordance with the local legislation and institutional requirements. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Data collection: MB, TO, AB, CD, MM, LL, NF, CP, GG, and LT. Data analysis: MB, TO, and LT. Data interpretation: MB, TO, CP, GG, and LT. Report writing: MB, TO, CP, and LT. Proofreading and paper approval: MB, TO, CB, CP, CD, MM, LL, NF, AB, GG, M-HB, FR, SM, YG, AV, GV, RA, J-MM, and LT. All authors listed have made a substantial, direct, and intellectual contribution to the work and approved it for publication.

## ACKNOWLEDGMENTS

We sincerely thank Professor Hugues Duffau for his proofreading and his relevant remarks.

## REFERENCES

1. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of Extent of Resection in the Long-Term Outcome of Low-Grade Hemispheric Gliomas. *J Clin Oncol* (2008) 26(8):1338–45. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9337
2. 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) 374(14):1344–55. doi: 10.1056/NEJMoa1500925
3. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-Term Efficacy of Early Versus Delayed Radiotherapy for Low-Grade Astrocytoma and Oligodendroglioma in Adults: The EORTC 22845

Randomised Trial. *Lancet* (2005) 366(9490):985–90. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67070-5
4. Fisher BJ, Pugh SL, Macdonald DR, Chakravatri A, Lesser GJ, Fox S, et al. Phase 2 Study of a Temozolomide-Based Chemoradiation Therapy Regimen for High-Risk, Low-Grade Gliomas: Long-Term Results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2020) 107(4):720–5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.027
5. Prabhu RS, Won M, Shaw EG, Hu C, Brachman DG, Buckner JC, et al. Effect of the Addition of Chemotherapy to Radiotherapy on Cognitive Function in Patients With Low-Grade Glioma: Secondary Analysis of RTOG 98-02. *J Clin Oncol* (2014) 32(6):535–41. doi: 10.1200/JCO.2013.53.1830
6. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diffuse Gliomas of Adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* (2021) 18(3):170–86. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z
7. Obara T, Blonski M, Brzenczek C, Mézières S, Gaudeau Y, Pouget C, et al. Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: 35-Year Experience at the Nancy France Neurooncology Unit. *Front Oncol* (2020) 10:574679:574679. doi: 10.3389/fonc.2020.574679
8. Mandonnet E, Pallud J, Clatz O, Taillandier L, Konukoglu E, Duffau H, et al. Computational Modeling of the WHO Grade II Glioma Dynamics: Principles and Applications to Management Paradigm. *Neurosurg Rev* (2008) 31(3):263–9. doi: 10.1007/s10143-008-0128-6
9. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillevin R, et al. Prognostic Significance of Imaging Contrast Enhancement for WHO Grade II Gliomas. *Neuro Oncol* (2009) 11(2):176–82. doi: 10.1215/15228517-2008-066
10. Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, Offenbacher H, Horner S, Bertha G, et al. White Matter Signal Abnormalities in Normal Individuals: Correlation With Carotid Ultrasonography, Cerebral Blood Flow Measurements, and Cerebrovascular Risk Factors. *Stroke* (1988) 19(10):1285–8. doi: 10.1161/01.str.19.10.1285
11. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging Standards for Research Into Small Vessel Disease and its Contribution to Ageing and Neurodegeneration. *Lancet Neurol* (2013) 12(8):822–38. doi: 10.1016/s1474-4422(13)70124-8
12. 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* (2016) 131(6):803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
13. Blonski M, Taillandier L, Herbet G, Maldonado IL, Beauchesne P, Fabbro M, et al. Combination of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection as a New Strategy for WHO Grade II Gliomas: A Study of Cognitive Status and Quality of Life. *J Neurooncol* (2011) 106:353–66. doi: 10.1007/s11060-011-0670-x
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst* (1993) 85(5):365–76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365
15. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Inventaire De Dépression De Beck (BDI-II), Deuxième*. Paris: Éditions du Centre de Psychologie Appliquée (1998).
16. Spielberger C, Bruchon-Schweitzer M, Paulhan I. *Inventaire D'anxiété Etat - Trait Forme Y (STAI-Y)*. Paris: Éditions du Centre de Psychologie Appliquée (1993).
17. Gentile S, Delaroziere JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL. Validation of the French 'Multidimensional Fatigue Inventory' (MFI 20). *Eur J Cancer Care (Engl)* (2003) 12(1):58–64. doi: 10.1046/j.1365-2354.2003.00295.x
18. Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, Kujas M, Guillevin R, Galanaud D, et al. Prognostic Value of Initial Magnetic Resonance Imaging Growth Rates for World Health Organization Grade II Gliomas. *Ann Neurol* (2006) 60(3):380–3. doi: 10.1002/ana.20946
19. Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, Lejeune J, Marie Y, Mandonnet E, et al. Dynamic History of Low-Grade Gliomas Before and After Temozolomide Treatment. *Ann Neurol* (2007) 61(5):484–90. doi: 10.1002/ana.21125
20. Peyre M, Cartalat-Carel S, Meyronet D, Ricard D, Jouvet A, Pallud J, et al. Prolonged Response Without Prolonged Chemotherapy: A Lesson From PCV Chemotherapy in Low-Grade Gliomas. *Neuro Oncol* (2010) 12:1078–82. doi: 10.1093/neuonc/noq055
21. Kaloshi G, Roci E, Rroji A, Ducray F, Petrela M. Kinetic Evaluation of Low-Grade Gliomas in Adults Before and After Treatment With CCNU Alone. *J Neurosurg* (2015) 123(5):1244–6. doi: 10.3171/2014.12.JNS141068
22. Ducray F, Kaloshi G, Houillier C, Idbaih A, Ribba B, Psimaras D, et al. Ongoing and Prolonged Response in Adult Low-Grade Gliomas Treated With Radiotherapy. *J Neurooncol* (2013) 115(2):261–5. doi: 10.1007/s11060-013-1224-1
23. Pallud J, Llitjos JF, Dhermain F, Varlet P, Dezamis E, Devaux B, et al. Dynamic Imaging Response Following Radiation Therapy Predicts Long-Term Outcomes for Diffuse Low-Grade Gliomas. *Neuro Oncol* (2012) 14(4):496–505. doi: 10.1093/neuonc/nos069
24. Bell EH, Zhang P, Shaw EG, Buckner JC, Barger GR, Bullard DE, et al. Comprehensive Genomic Analysis in NRG Oncology/RTOG 9802: A Phase III Trial of Radiation Versus Radiation Plus Procarbazine, Lomustine (CCNU), and Vincristine in High-Risk Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol* (2020) 38(29):3407–17. doi: 10.1200/jco.19.02983
25. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide Chemotherapy Versus Radiotherapy in High-Risk Low-Grade Glioma (EORTC 22033-26033): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Intergroup Study. *Lancet Oncol* (2016) 17(11):1521–32. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30313-8
26. Breen WG, Anderson SK, Carrero XW, Brown PD, Ballman KV, O'Neill BP, et al. Final Report From Intergroup NCCTG 86-72-51 (Alliance): A Phase III Randomized Clinical Trial of High-Dose Versus Low-Dose Radiation for Adult Low-Grade Glioma. *Neuro Oncol* (2020) 22(6):830–7. doi: 10.1093/neuonc/noaa021
27. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, Buckner JC, Arusell RM, et al. Validation of EORTC Prognostic Factors for Adults With Low-Grade Glioma: A Report Using Intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2011) 81:218–24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.003
28. Klein M. Neurocognitive Functioning in Adult WHO Grade II Gliomas: Impact of Old and New Treatment Modalities. *Neuro Oncol* (2012) 14 Suppl 4:iv17–24. doi: 10.1093/neuonc/nos161
29. Surma-aho O, Niemelä M, Vilkki J, Kouri M, Brander A, Salonen O, et al. Adverse Long-Term Effects of Brain Radiotherapy in Adult Low-Grade Glioma Patients. *Neurology* (2001) 56(10):1285–90. doi: 10.1212/wnl.56.10.1285
30. Habets EJ, Taphoorn MJ, Nederend S, Klein M, Delgadillo D, Hoang-Xuan K, et al. Health-Related Quality of Life and Cognitive Functioning in Long-Term Anaplastic Oligodendroglioma and Oligoastrocytoma Survivors. *J Neurooncol* (2014) 116(1):161–8. doi: 10.1007/s11060-013-1278-0
31. Wefel J, Pugh S, Choucair A, Fisher B, Fox S, Meyers C, et al. NCOG-01. Neurocognitive Function (NCF) and Quality of Life (QOL) Results from A Phase II Study of Temozolomide-Based Chemoradiotherapy Regimen for High Risk Low-Grade Gliomas. *Neuro-Oncology* (2019) 21(Supplement_6):vi158–vi9. doi: 10.1093/neuonc/noz175.663
32. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective Randomized Trial of Low- Versus High-Dose Radiation Therapy in Adults With Supratentorial Low-Grade Glioma: Initial Report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* (2002) 20(9):2267–76. doi: 10.1200/JCO.2002.09.126
33. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A Randomized Trial on Dose-Response in Radiation Therapy of Low-Grade Cerebral Glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1996) 36(3):549–56. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00352-5
34. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-Term Outcome of Low-Grade Oligodendroglioma and Mixed Glioma. *Neurology* (2000) 54(7):1442–8. doi: 10.1212/wnl.54.7.1442
35. Postma TJ, van Groeningen CJ, Witjes RJ, Weerts JG, Kralendonk JH, Heimans JJ. Neurotoxicity of Combination Chemotherapy With Procarbazine, CCNU and Vincristine (PCV) for Recurrent Glioma. *J Neurooncol* (1998) 38(1):69–75. doi: 10.1023/a:1005909318270
36. Levin VA. Treating Anaplastic Oligodendrogliomas and WHO Grade 2 Gliomas: PCV or Temozolomide? The Case for PCV. *Oncol (Williston Park)* (2015) 29(4):264, 6–8.
37. Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, et al. Cognitive and Radiological Effects of Radiotherapy in Patients With

Low-Grade Glioma: Long-Term Follow-Up. *Lancet Neurol* (2009) 8(9):810–8. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70204-2
38. Struik K, Klein M, Heimans JJ, Gielissen MF, Bleijenberg G, Taphoorn MJ, et al. Fatigue in Low-Grade Glioma. *J Neurooncol* (2009) 92(1):73–8. doi: 10.1007/s11060-008-9738-7
39. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* (2012) 30(20):2559–65. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4818
40. Garton ALA, Kinslow CJ, Rae AI, Mehta A, Pannullo SC, Magge RS, et al. Extent of Resection, Molecular Signature, and Survival in 1p19q-Codeleted Gliomas. *J Neurosurg* (2020) 134:1–11. doi: 10.3171/2020.2.jns192767
41. Uppstrom TJ, Singh R, Hadjigeorgiou GF, Magge R, Ramakrishna R. Repeat Surgery for Recurrent Low-Grade Gliomas Should be Standard of Care. *Clin Neurol Neurosurg* (2016) 151:18–23. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.09.013
42. Hamdan N, Duffau H. Extending the Multistage Surgical Strategy for Recurrent Initially Low-Grade Gliomas: Functional and Oncological Outcomes in 31 Consecutive Patients Who Underwent a Third Resection Under Awake Mapping. *J Neurosurg* (2021) 10:1–10. doi: 10.3171/2021.3.jns21264
43. Wahl M, Phillips JJ, Molinaro AM, Lin Y, Perry A, Haas-Kogan DA, et al. Chemotherapy for Adult Low-Grade Gliomas: Clinical Outcomes by Molecular Subtype in a Phase II Study of Adjuvant Temozolomide. *Neuro Oncol* (2017) 19(2):242–51. doi: 10.1093/neuonc/now176
44. Rudà R, Pellerino A, Pace A, Carapella CM, Dealis C, Caroli M, et al. Efficacy of Initial Temozolomide for High-Risk Low Grade Gliomas in a Phase II AINO (Italian Association for Neuro-Oncology) Study: A Post-Hoc Analysis Within Molecular Subgroups of WHO 2016. *J Neurooncol* (2019) 145(1):115–23. doi: 10.1007/s11060-019-03277-x
45. Johnson BE, Mazor T, Hong C, Barnes M, Aihara K, McLean CY, et al. Mutational Analysis Reveals the Origin and Therapy-Driven Evolution of Recurrent Glioma. *Science* (2014) 343(6167):189–93. doi: 10.1126/science.1239947
46. Touat M, Li YY, Boynton AN, Spurr LF, Iorgulescu JB, Bohrson CL, et al. Mechanisms and Therapeutic Implications of Hypermutation in Gliomas. *Nature* (2020) 580(7804):517–23. doi: 10.1038/s41586-020-2209-9
47. Yu Y, Villanueva-Meyer J, Grimmer MR, Hilz S, Solomon DA, Choi S, et al. Temozolomide-Induced Hypermutation is Associated With Distant Recurrence and Reduced Survival After High-Grade Transformation of Low-Grade IDH-Mutant Gliomas. *Neuro Oncol* (2021) 23:1872–84. doi: 10.1093/neuonc/noab081
48. Chapman CH, Zhu T, Nazem-Zadeh M, Tao Y, Buchtel HA, Tsien CI, et al. Diffusion Tensor Imaging Predicts Cognitive Function Change Following Partial Brain Radiotherapy for Low-Grade and Benign Tumors. *Radiother Oncol* (2016) 120(2):234–40. doi: 10.1016/j.radonc.2016.06.021
49. Boissonneau S, Duffau H. Identifying Clinical Risk in Low Grade Gliomas and Appropriate Treatment Strategies, With Special Emphasis on the Role of Surgery. *Expert Rev Anticancer Ther* (2017) 17(8):703–16. doi: 10.1080/14737140.2017.1342537
50. Castellano A, Donativi M, Rudà R, De Nunzio G, Riva M, Iadanza A, et al. Evaluation of Low-Grade Glioma Structural Changes After Chemotherapy Using DTI-Based Histogram Analysis and Functional Diffusion Maps. *Eur Radiol* (2016) 26(5):1263–73. doi: 10.1007/s00330-015-3934-6
51. Duffau H. Why Brain Radiation Therapy Should Take Account of the Individual Structural and Functional Connectivity: Toward an Irradiation "À La Carte". *Crit Rev Oncol Hematol* (2020) 154:103073. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103073
52. Leu S, von Felten S, Frank S, Vassella E, Vajtai I, Taylor E, et al. IDH/MGMT-Driven Molecular Classification of Low-Grade Glioma is a Strong Predictor for Long-Term Survival. *Neuro Oncol* (2013) 15(4):469–79. doi: 10.1093/neuonc/nos317

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

*Copyright © 2022 Blonski, Obara, Brzenczek, Pouget, Dillier, Meyer, Lavigne, Forthoffer, Broussois, Gauchotte, Baron, Rech, Mézières, Gaudeau, Verger, Vogin, Anxionnat, Moureaux and Taillandier. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.*

## 5. Modélisation de la réponse à la chimiothérapie à partir des BDD nancéenne et montpelliéraine

### a) Modélisation de la réponse à la chimiothérapie par témozolomide

Ce travail a été réalisé en collaboration avec Meriem Ben Abdallah et s'est intégré dans son travail de thèse (« Un modèle de l'évolution des gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie »). L'idée de départ provient des interrogations perpétuelles des neurooncologues (Chapitre 2) : « qui traiter ? Combien de temps traiter ? Quand stopper la CT ?... »

Ce travail exploratoire a analysé les profils de réponses à la chimiothérapie par TMZ chez 16 patients de la BDD nancéenne. Il s'agissait d'une étape préliminaire permettant d'étudier le comportement des GDBG sous TMZ dans l'optique ensuite de proposer un outil de prédiction de la réponse à la CT.

La méthodologie de la modélisation est basée sur une approche macroscopique utilisant des coefficients de prolifération et de diffusion (et non une approche microscopique) et la mesure des volumes tumoraux par segmentation manuelle via le logiciel OsiriX® (et non la technique des 3 diamètres).

Des modèles de régression linéaire ont été testés pour apprécier l'évolution du diamètre tumoral moyen DTM sous CT. Deux types de comportement sous CT ont été notés : une évolution linéaire sous CT (n=13) et une évolution exponentielle (n=3). Néanmoins, chez certains patients l'évolution du DTM sous CT ne correspondait à aucun de ces deux profils et ont été exclus du travail (n=5).

Les deux modèles proposés permettent de prédire le DTM en tant que variable évoluant en fonction du temps. Ces modèles sont basés sur un ensemble d'apprentissage de 5 points (correspondants à 5 acquisitions IRM) dès le début de la CT.

Le modèle donne un intervalle de prédiction en temps réel :

- si le DTM mesuré au cours de la consultation se projette dans l'intervalle de prédiction, il s'agit d'une évolution « attendue », conforme du GDBG, ne justifiant pas de modifier la stratégie

- si le DTM mesuré au cours de la consultation se projette en dehors de l'intervalle de prédiction, il existe une modification du comportement tumoral pouvant suggérer une reprise évolutive (DTM mesuré au-delà de la

borne haute de l'intervalle de prédiction) pouvant justifier d'une modification de la stratégie thérapeutique ; ou une excellente réponse à la CT (DTM mesuré en deçà de la borne basse de l'intervalle de prédiction).

Les limites de ce travail concernant le faible effectif de patients testés. Ce faible échantillon était en partie lié aux critères requis de disposer de 5 IRM depuis le début de la chimiothérapie correspondant aux 5 points d'apprentissage. Au final, peu de patients de la BDD remplissaient ce critère.

**Contributions :**

Pour ce manuscrit, j'ai collaboré avec Meriem Ben Abdallah dans le cadre de sa thèse. J'ai sélectionné les patients éligibles à partir de la BDD nancéenne. J'ai effectué les volumétries longitudinales des tumeurs chez l'ensemble des patients. J'ai recueilli les données thérapeutiques (début et fin de CT). J'ai participé à la réflexion et à l'interprétation des résultats.

# Predictive models for diffuse low-grade glioma patients under chemotherapy

Mériem Ben Abdallah*, Marie Blonski*†, Sophie Wantz-Mézières‡, Yann Gaudeau*§,
Luc Taillandier*† and Jean-Marie Moureaux*
* Université de Lorraine, Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), CNRS UMR 7039,
Faculté de Médecine - Bât D - BP 184, Vandoeuvre-lès-Nancy, 54505, France
† Neuro-Oncology Unit, Nancy University Hospital, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny,
54035 Nancy, France
‡ Université de Lorraine, Institut de Mathématiques Elie Cartan, INRIA BIGS
CNRS UMR 7502, BP 239, F-54506 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex, France
§ Université de Strasbourg, 30 Rue du Maire André Traband, Haguenau, 67500, France

*Abstract*— **Diffuse low-grade gliomas are rare primitive cerebral tumours of adults. These tumors progress continuously over time and then turn to a higher grade of malignancy associated with neurological disability, leading ultimately to death. Tumour size is one of the most important prognostic factors. Thus, it is of great importance to be able to assess the volume of the tumor during the patients' monitoring. MRI is nowadays the recommended modality to achieve this. Furthermore, if surgery remains the first option for diffuse low-grade gliomas, chemotherapy is increasingly used (before or after a possible surgery). However, crucial and difficult questions remain to be answered: identifying subgroups of patients who could benefit from chemotherapy, determining the best time to initiate chemotherapy, defining the duration of chemotherapy and evaluating the optimal time to perform surgery, or otherwise radiotherapy. In this study, we propose to help clinicians in decision-making, by designing new predictive models dedicated to the evolution of the diameter of the tumor. Two proposed statistical models (linear and exponential) have been validated on a database of 16 patients whose temozolomide-based chemotherapy lasted between 14 and 32 months, with an average duration of 22.8 months. The selection of the most appropriate model has been achieved with the corrected Akaike's Information Criterion. The results are very promising, with coefficients of determination varying from 0.79 to 0.97 with an average value of 0.90 for the linear model. This shows it is possible to alert the clinician to a change in the tumor diameter's dynamics.**

## I. INTRODUCTION

Diffuse low-grade gliomas (DLGG) are rare and infiltrative brain tumors. Three phases characterize their evolution:

- The first phase is asymptomatic with a linear and constant tumor growth rate (about 3.5mm per year) [1].
- The second phase is associated with few neurological symptoms (seizure most frequently) allied with a linear and constant tumor growth rate of about 4 mm per year [2].
- The third phase corresponds to the anaplastic transformation (high-grade glioma) with an increased tumor growth rate.

The aim of treatments is to delay as much as possible the anaplastic transformation while preserving the quality of life [3]. Functional surgery is the first therapeutic option because of its clear impact on survival while maintaining or improving the quality of life [4]. Radiotherapy, which was the first complementary treatment proposed, has the same impact, regardless of its realization's moment (earlier at diagnosis or later at progression) [5]. Furthermore, in an increasing manner, chemotherapy takes place earlier in the management of these patients, either in a neoadjuvant position (as a possible first treatment before surgery) or in case of progression after surgery for non re-operable patients [6][7]. It is now admitted that MRI is recommended in the monitoring of the DLGG patients [6] and allows the assessment of the tumor volume. Indeed, volume monitoring is essential in therapeutic decision. In this context, two techniques have been proposed in the literature to estimate the tumor volume : three diameters technique [2] and segmentation [1] which is considered a gold standard. Regardless of the adopted technique, one crucial issue is that the treatment strategy should be strictly tailored to each patient [8]. In the framework of chemotherapy, it is of high importance to be able to assess the impact and the expected benefit of the treatment in order to control it. Thus, modelling the response to chemotherapy would help clinicians in decision-making by identifying subgroups of patients who could benefit from chemotherapy, determining the best time to initiate chemotherapy, fixing the duration of chemotherapy and evaluating the optimal time to perform surgery. In other words, clinicians could more easily propose a tailored solution to each patient. To our knowledge, two recent studies have been conducted to address this issue and have offered interesting results [9][10]. The proposed solutions in these studies are based on a microscopic approach, at the cellular scale. Furthermore, the volume measurement is obtained by the three diameters method. Here, we propose a different approach at a macroscopic scale which is based on the design of two predictive models for DLGG patients under Temolozomide chemotherapy. Another key point lies in the tumor volume assessment which is based here on MRI scans' segmentation. Our models are data-driven and adapt

978-1-4577-0220-4/16/$31.00 ©2016 IEEE

in real-time to each new MRI. This makes our approach a practical tool in a clinical routine to assist, simply and quickly, doctors in the establishment of their treatment strategy. The two proposed models allow us to predict the tumor diameter as a variable evolving according to time and are based on a training set of 5 MRI acquisitions from the begining of chemotherapy. We show that if a new observed diameter (corresponding to the current MRI examination) is inside the prediction interval given by the model, a normal evolution can be considered. On the contrary, if the new observation leaves the prediction interval, a change in the tumor diameter's dynamics of evolution is foreseen and an alert can be given to the clinician to help him in decision-making.

The rest of the paper is organized as follows. In section 2, the material and method are presented. Models are detailed in section 3. Results are given in section 4. Finally, section 5 provides a discussion and a conclusion.

## II. MATERIALS AND METHODS

Some DLGG patients have to undergo one or more chemotherapy sessions. After being confronted with the question of optimal timing of treatment initiation, physicians are then faced with the crucial choice of when to stop the treatment (if, of course, there is no tolerance problem). There is currently no consensus among the neuro-oncology community on how to determine that moment. In order to address this problem, we propose statistical predictive models which are based on the tumor diameter's evolution over time. This diameter is obtained from the tumor volume, that is numerically reconstructed from manual segmentations using the Delaunay-triangulation-based reconstruction algorithm of the OsiriX software. In this study, we will only consider patients in first-line chemotherapy, who didn't undergo any prior treatment, except surgery. We will also only investigate one type of chemotherapy, the temozolomide (TMZ), which is the most widely used molecule for DLGG due to its good tolerance by most patients and its practical use (oral treatment).

For this work, we tested multiple regression models to predict the moment to end chemotherapy. Spontaneously, without any treatment, DLGG tumor diameter evolves linearly over time [2]. We noticed that under chemotherapy, for some patients, the diameter evolves linearly, whereas, for other patients, the evolution is exponential. But for a small minority of cases, the evolution is neither monotonously decreasing nor even increasing and the curve does not fit any known or specific function. Our initial database included 21 patients who underwent TMZ chemotherapy. Five patients were excluded because they fitted neither the exponential nor the linear model. For these patients, and for other similar cases, we will adopt the classical approach of following up the dynamics of tumor growth. In the present article, we will only discuss the cases of patients following a linear or an exponential model, which represent the majority of our initial database (16/21 patients), and we will leave the discussion of other cases for later work. Our predictive models were thus applied on 16 patients whose duration of treatment lasted between 14 and 32 months, with an average duration of 22.8 months. In this first study, we have included tumors regardless of their pathological (astrocytomas versus oligodendrogliomas versus mixed tumors) or molecular (including IDH 1/2 or 1p19q) status. All patients were informed and provided proof of their written agreement to participate to the present study. Moreover, the patient information was anonymized and de-identified prior to analysis.

## III. STATISTICAL ANALYSIS

Let $D$ be the random variable representing the tumor diameter, following a simple linear regression model:

$$D = b_0 + b_1 T + \varepsilon \quad \text{with} \tag{1}$$

$T$ : the random variable representing the time of observation.
$\varepsilon$ : the unobserved error term.
$b_0$ : the initial value of the tumor diameter.
$b_1$ : the growth rate of the tumor diameter.

Let $D'$ be the random variable representing the tumor diameter, following an asymptotic exponential model:

$$D' = a_0 - a_1 e^{-a_2 T} + \varepsilon \quad \text{with} \tag{2}$$

$a_0$ : the asymptotic term which ensures the data's adequacy with reality where the tumor diameter never equals zero, regardless of the chemotherapy's efficiency.
$a_1$ : the difference between the asymptotic term and the initial value of the tumor diameter.
$a_2$ : the decay rate constant.

Our prediction models resort to a training dataset of an *iid* sample $(D_i, T_i, \varepsilon_i)$ for the linear model and $(D'_i, T_i, \varepsilon_i)$ for the exponential model, where $i$ is the observation number. Tumor diameters in the chemotherapy period, $(D_i)_{i=0\ldots n}$ and $(D'_i)_{i=0\ldots n}$, are obtained from MRI scans' manual segmentation by a clinician expert using the OsiriX software. The number of available training dataset $n$ is low, often around 6. In any case, to comply with our statistical analysis, $n$ must be at least equal to 5. The first step is to estimate the parameters, $b_0$ and $b_1$ for the linear model, $a_0$, $a_1$ and $a_2$ for the exponential model, from the training data set.This estimation is based on the least squares method for the linear model and on the Gauss-Newton algorithm for the exponential model.

In both models, the statistical error terms $\varepsilon_i$ are assumed to be independent, normally distributed $\mathcal{N}(0, \sigma)$ and to fulfill the homoscedasticity condition. After estimating the parameters, we verify that these hypotheses are fullfilled. The statistical error terms $\varepsilon_i$'s normality is verified using a Shapiro-Wilk test. The homoscedasticity condition is checked with a White test for the linear model and with the plot of the residuals vs. the fitted values for the exponential model. As for the independence hypothesis, a Durbin Watson test is used for the linear model and the plot of each residual vs. the previous residual is employed for the exponential model. Once these conditions are established,

a Student test is applied on $b_1$ for the linear model, on $a_1$ and $a_2$ for the exponential model, in order to evaluate the significance of the regression. Moreover, the linear model's prediction quality is analysed with the coefficient of determination $R^2$.
If, for a given patient, all previous conditions are met for both models, we resort to the corrected Akaike's Information Criterion ($AIC_c$) [11] to choose the model that best describes the dataset. $AIC_c$ is defined as follows:

$$AIC_c = n \ln \frac{SS}{n} + 2K + \frac{2K(K+1)}{n-K-1} \quad \text{with} \tag{3}$$

$SS$ : the sum of the square of the vertical distances of the points from the curve .
$K$ : the number of parameters fitted by the regression plus one. It equals 3 for the linear model and 4 for the exponential model.

The best model is the one with the minimum value of $AIC_c$. Once the model is validated, we agree the evolution of the tumor is either linear with estimated parameters $\hat{b}_0$, $\hat{b}_1$ or exponential with estimated parameters $\hat{a}_0$, $\hat{a}_1$, $\hat{a}_2$. Then a new observation is predicted at time $T_{n+1}$ as follows:

$$\begin{aligned} \hat{D}_{n+1} &= \hat{b}_0 + \hat{b}_1 T_{n+1} \quad \textit{Linear model} \\ \hat{D}'_{n+1} &= \hat{a}_0 - \hat{a}_1 e^{-\hat{a}_2 T_{n+1}} \quad \textit{Exponential model} \end{aligned} \tag{4}$$

A prediction interval is also defined for a certain type I error $\alpha$, providing the range of values in which $\hat{D}_{n+1}$ or $\hat{D}'_{n+1}$ is likely to fall given $T_{n+1}$. If the new observation is inside the prediction interval, a normal evolution of the tumor diameter is announced. If it leaves the prediction interval, a change in the tumor diameter's dynamics of evolution is observed. This can be medically interpreted either positively (in case the diameter decreases below the lower endpoint of the prediction interval, heralding a likely good response to the treatment) or negatively (tumor growth under chemotherapy above the higher endpoint of prediction interval, patient not responding positively to the treatment).

## IV. RESULTS

The results of this study have been implemented with the R software. Among the 16 patients of our dataset, 13 are classified as linear and 3 are classified as exponential. We selected a type I error $\alpha$ equal to 0.1. The coefficients of determination $R^2$ for the 13 linear patients vary from 0.77 to 0.97 with an average value of 0.90. In this paper, we will present one example of our linear predictive model and another one for the exponential predictive model for a representative purpose.

### A. Example for the linear model

Patient 1 underwent chemotherapy for 27 months. For the learning phase, we had 6 points and we predicted one point preceding the end of the chemotherapy. The estimation of the linear parameters $b_0$ and $b_1$ gave the values 5.268757 and -0.025601 respectively. We then tested the normality hypothesis with the Shapiro-Willk test: $W = 0.9888 > Wcrit = 0.713$ for type I error equal to 0.01. We validated the homoscedasticity condition with the White test: $f(2,3) = 30.82 > White = 3.7468$ for type I error equal to 0.01. We also confirmed the non correlation hypothesis with the Durbin Watson test: $DW = 1.9082$ which is between 1.5 and 2.5 as it should be to pass the test. We also verified the significance of the regression with a Student test on $b_1$. We then computed the coefficient of variation $R^2$ which is equal to 0.87.

We also tested the exponential model. The exponential model coefficients $a_0$, $a_1$ and $a_2$ were estimated at 4.71256, 0.61778 and 0.08615304 respectively. We checked the normality hypothesis with the Shapiro-Wilk test: $W = 0.9021 > Wcrit = 0.713$ for type I error equal to 0.01. The homoscedasticity and the correlation conditions were verified with the corresponding plots. As for the significance of the regression, we confirmed it with a Student test on $a_1$ and $a_2$.

To choose the best model, we computed $AIC_c$ for both models. $AIC_{c_{Linear}} = -6.495425 < AIC_{c_{Exponential}} = -1.268149$. We thus chose the linear model to predict the last value of the diameter before the completion of chemotherapy as well as the prediction interval for type I error $\alpha$ equal to 0.1. The visualization of the curve for the training dataset, the real diameter value at next time and the prediction interval in fig.1 show clearly that the data follows the regression line and that the real point for the predicted one is above the higher endpoint of the prediction interval. The displayed alert message is the following: "Significant increase in the diameter".

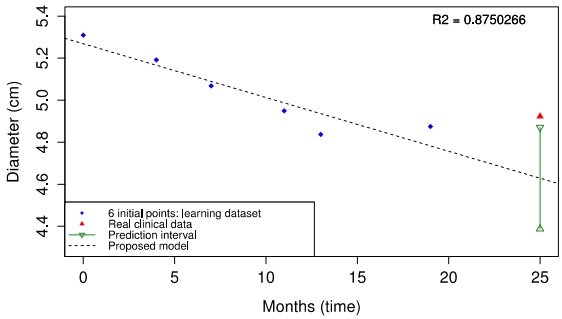



Fig. 1. The training dataset, the real value and the prediction interval with the linear model for patient 1.

### B. Example for the exponential model

Patient 2 underwent chemotherapy for 26 months. For the training phase, we had 6 points and we predicted one point preceding the end of the chemotherapy. Starting with the exponential model, the learning step returned the values 4.93097, 2.47087 and 0.1252605 for the estimation of $a_0$, $a_1$ and $a_2$ respectively. The normality hypothesis was tested with the Shapiro-Willk test: $W = 0.8965 > Wcrit = 0.713$ for type I error equal to 0.01. The homoscedasticity and the correlation conditions were verified with the corresponding

plots. As for the significance of the regression, we confirmed it with a Student test on $a_1$ and $a_2$. We also tested the linear model, but as the non correlation hypothesis was not confirmed ($DW = 1.0995 < 1.5$), this model was rejected.

With the selected exponential model, we finally estimated the last point preceding the end of the treatment as well as the prediction interval for type I error $\alpha$ equal to 0.1. Fig.2 shows the curve for the training dataset, the real diameter value, the predicted diameter and the prediction interval. The real data seems to perfectly fit the exponential model and the real point is inside the prediction interval. The displayed alert message is the following: "Regular diameter evolution".

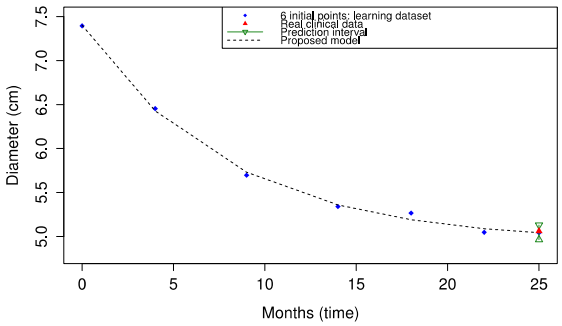



Fig. 2. The training dataset, the real value and the prediction interval with the exponential model for patient 2.

## V. DISCUSSION AND CONCLUSION

In this paper, we presented a new approach to help clinicians in decision-making for DLGG patients under chemotherapy. This approach is based on two statistical predictive models (linear and exponential) dedicated to the measure of tumor's diameter, as tumor size is one of the most important prognostic factors. Our study, conducted in Nancy University Hospital, France, relied on 16 patients whose temozolomide-based chemotherapy lasted between 14 and 32 months, with an average duration of 22.8. Within this database, 13 patients followed the linear model while the 3 others followed the exponential model. Based on a training set including at least 5 MRI scans, the model is able to predict the next diameter from the current one with significant accuracy. Thus, thanks to the corresponding computed prediction interval, it is possible to check if the actual measured diameter matches the predicted one. Then, if the actual diameter lies within the prediction interval, a "normal evolution" message is given. In the opposite case, the clinician is alerted by a "Significant increase in the diameter" message or by a "Significant decrease in the diameter" message. Note that the models' validation should normally rely on a different dataset than the learning dataset. However, the small number of cases does not allow to carry out this procedure. That is why, in order to increase the training set size, but also to allow our models to predict diameters sooner within the chemotherapy period, a new protocol has been established in Nancy University Hospital. New patients who agree to this protocol benefit from additional non injected MRI scans at the begining of the treatment. Furthermore, in the near future, we intend to enlarge our DLGG database thanks to a collaboration with Montpellier University Hospital, France. Finally, as other molecular (IDH 1 or 2 mutations, 1p19q codeletion, MGMT promoter methylation, TERT promoter or ATRX mutations, etc.) or radiological (perfusion MRI, MR spectroscopy, amino acid PET imaging, etc.) factors could significantly influence tumor growth, we plan to include some of them in the design of our proposed models. Our long-term goal is to design a decision support tool which, based on different factors (tumor diameter, molecular and radiological parameters, etc.), would deliver a message to the clinician on the evolution of the DLGG in order to enable a personalized therapeutic management of patients.

## ACKNOWLEDGMENT

This work has been supported by the CHRU Nancy-based NENO NGO.

## REFERENCES

[1] J. Pallud, D. Fontaine, H. Duffau, E. Mandonnet, N. Sanai, *et al.*, "Natural history of incidental world health organization grade II gliomas," *Annals of Neurology*, vol. 68 (5), pp. 727–733, Nov. 2010.

[2] E. Mandonnet, J.-Y. Delattre, M. L. Tanguy, K. R. Swanson, A. F. Carpentier, *et al.*, "Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas," *Annals of Neurology*, vol. 53 (4), pp. 524–528, Apr. 2003.

[3] H. Duffau, "Preserving quality of life is not incompatible with increasing overall survival in diffuse low-grade glioma patients," *Acta Neurochirurgica*, vol. 157 (2), pp. 165–167, Feb. 2015.

[4] A. S. Jakola, K. S. Myrmel, R. Kloster, S. H. Torp, S. Lindal, *et al.*, "Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas," *JAMA*, vol. 308 (18), pp. 1881–1888, Nov. 2012.

[5] M. J. van den Bent, D. Afra, O. de Witte, M. ben Hassel, S. Schraub, *et al.*, "Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the eortc 22845 randomised trial," *The Lancet*, vol. 366 (9490), pp. 985–990, Sept. 2005.

[6] R. Soffietti, B. G. Baumert, A. von Deimling, H. Duffau, M. Frénay, *et al.*, "Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an efns-eano task force," *European Journal of Neurology*, vol. 17 (9), pp. 1124–1133, Sept. 2010.

[7] M. Blonski, J. Pallud, C. Gozé, E. Mandonnet, V. Rigau, *et al.*, "Neoadjuvant chemotherapy may optimize the extent of resection of world health organization grade II gliomas: a case series of 17 patients," *Journal of Neuro-oncology*, vol. 113 (2), pp. 267–275, June 2013.

[8] H. Duffau and L. Taillandier, "New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach," *Neuro-Oncology*, vol. 17 (3), pp. 332–342, March 2015.

[9] B. Ribba, G. Kaloshi, M. Peyre, D. Ricard, V. Calvez, *et al.*, "A tumor growth inhibition model for low-grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy," *Clinical Cancer Research*, vol. 18 (18), pp. 5071–5080, Sept. 2012.

[10] P. Mazzocco, C. Barthélémy, G. Kaloshi, M. Lavielle, D. Ricard, *et al.*, "Prediction of response to temozolomide in low-grade glioma patients based on tumor size dynamics and genetic characteristics," *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, vol. 4 (12), pp. 728–737, Dec. 2015.

[11] H. Motulsky and A. Christopoulos, *Fitting Models to Biological Data using Linear and Nonlinear Regression : A practical guide to curve fitting*. Oxford University Press, 2004.

### b) Prédiction de la réponse au témozolomide en collaboration avec l'équipe montpelliéraine

Ce travail a été réalisé en collaboration avec Meriem Ben Abdallah et s'est intégré dans son travail de thèse (« Un modèle de l'évolution des gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie »).

Le travail fait suite à l'étude préliminaire réalisée chez 16 patients (Chapitre 3, section 6.a.) qui nécessitait une validation des résultats à plus grande échelle. Une des limitations du précédent travail était le nombre d'IRM nécessaire à l'outil de prédiction, limitant le nombre patients incluables à partir de la BDD nancéenne.

Afin d'évaluer la pertinence des résultats de la précédente étude (Chapitre 3, section 6.a.), ce second projet a été réalisé en collaboration avec l'équipe de Montpellier.

42 patients ont pu ainsi être inclus (versus 16 patients dans le travail exploratoire). 38 patients présentaient une réponse d'allure linéaire sous chimiothérapie versus 4 d'allure exponentielle (13 exclus car ne présentant ni un profil linéaire, ni un profil exponentiel).

Les données moléculaires étaient disponibles pour 19 patients avec : 6 GDBG IDH-mut et codélété, 5 GDBG IDH-mut et non codélétés, 8 GDBG IDH-wt. Sur les 4 profils exponentiels, 2 correspondaient à des GDBG IDH-mut et codélétés.

Cette étude complémentaire a validé la précision de l'outil d'aide à la décision proposé permettant de vérifier si le nouveau DTM (calculé lors de la consultation) se projette dans l'intervalle de prédiction ou en dehors.

La limitation de cet outil est liée essentiellement aux 5 points d'apprentissage requis.

**Contributions :**

Pour ce manuscrit, j'ai collaboré avec Meriem Ben Abdallah dans le cadre de sa thèse. J'ai sélectionné les patients éligibles à partir de la BDD nancéenne. J'ai effectué une partie des volumétries longitudinales des tumeurs chez l'ensemble des patients (de la BDD nancéenne et une partie de la BDD montpelliéraine). J'ai recueilli les données thérapeutiques (début et fin de CT). J'ai participé à la réflexion et à l'interprétation des résultats.

This article has been accepted for publication in a future issue of this journal, but has not been fully edited. Content may change prior to final publication. Citation information: DOI 10.1109/JBHI.2018.2834159, IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics



# Data-driven predictive models of diffuse low-grade gliomas under chemotherapy

M. Ben Abdallah, M. Blonski, S. Wantz-Mézières, Y. Gaudeau, L. Taillandier, J.-M. Moureaux , A. Darlix, N. Menjot de Champfleur and H. Duffau

***Abstract*—Diffuse Low-Grade Gliomas (DLGG) are brain tumors of young adults. They affect the quality of life of the inflicted patients and, if untreated, they evolve into higher grade tumors where the patient's life is at risk. Therapeutic management of DLGGs includes chemotherapy, and tumor diameter is particularly important for the follow-up of DLGG evolution. In fact, the main clinical basis for deciding whether to continue chemotherapy is tumor diameter growth rate. In order to reliably assist the doctors in selecting the most appropriate time to stop treatment, we propose a novel clinical decision support system. Based on two mathematical models, one linear and one exponential, we are able to predict the evolution of tumor diameter under Temozolomide chemotherapy as a first treatment and thus offer a prognosis on when to end it. We present the results of an implementation of these models on a database of 42 patients from Nancy and Montpellier University Hospitals. In this database, 38 patients followed the linear model and four patients followed the exponential model. From a training dataset of a minimal size of five, we are able to predict the next tumor diameter with high accuracy. Thanks to the corresponding prediction interval, it is possible to check if the new observation corresponds to the predicted diameter. If the observed diameter is within the prediction interval, the clinician is notified that the trend is within a normal range. Otherwise, the practitioner is alerted of a significant change in tumor diameter.**

***Index Terms*—Brain tumor, Chemotherapy, Glioma, MRI, Predictive model, Temozolomide, TMZ.**

## I. Introduction

DIFFUSE Low-Grade Gliomas (DLGG) are brain tumors of young adults. If untreated, they inevitably evolve into high-grade gliomas where the functional and then vital prognosis is more severe [1], [2]. The survival rate after five years being between 58% and 72%, this tumor cannot be considered as benign [1].

On the molecular level, data on the presence of an IDH1 mutation and of a 1p/19q co-deletion were integrated into the 2016 WHO classification of gliomas and both are considered as prognostic and/or predictive factors which must now be included in the diagnosis [3]. In more than two-thirds of DLGG cases, 1p/19q co-deletion is directly associated with lower evolution [4], better survival [5] and increased chemosensitivity [4]. On the other hand, 1p/19q non co-deletion is a poor prognostic factor [6]. As for IDH1 mutations, they appear to be typical of DLGGs. In addition, they are associated with a more favorable prognosis, increased chemosensitivity and better overall survival [7].

The management of DLGGs relies on FLAIR or T2 transverse MRI scans [1]. From these MRI sequences, tumor volume $V$ is obtained either through the three diameters method [8] or through a segmentation followed by a software reconstruction method [9]. As previous work by Mandonnet *et al.* [10] demonstrated that tumor diameter is a good predictor of the evolution of DLGGs, a longitudinal follow-up of tumor diameter $D$ is used to monitor DLGG patients. Considering a sphere with a volume equivalent to tumor volume, tumor diameter is calculated as follows:

$$D = (2 \times V)^{1/3}. \tag{1}$$

Based on the estimated tumor diameters obtained from two successive MRIs that are at least three months apart, doctors compute the slope of tumor progression. This slope provides information on the kinetics of tumor progression and allows the detection of rapidly growing gliomas (growth rate $>$ 8 mm/year), a behaviour that is characteristic of high-grade gliomas [1], [8], [11], [12].

The recommended therapeutic options for the treatment of DLGGs include surgery, chemotherapy and radiotherapy. It should be noted that none of these treatments are intended to cure the disease, but rather to limit its evolution and its infiltration in order to extend the survival of the patient while preserving the quality of life as best as possible [13]. Our contribution lies within this framework, as we propose new mathematical models for DLGG progression. Moreover, previous related works and their shortcomings will be discussed in more detail below.

Among the proposed treatments, surgery is the first to be considered for DLGGs because of its positive impact on survival. Indeed, it has been shown that surgery, so long as it excises as much of the lesion as possible, delays the transformation of DLGGs into higher grade gliomas [2]. Patients may be inoperable at the time of diagnosis for various reasons: large tumor infiltration in eloquent areas, a too voluminous glioma, gliomatosis (tumor present throughout the brain) or multifocal

M. Ben Abdallah was with the Université de Lorraine, CRAN, Vandoeuvre-lès-Nancy, France. She is now with the ÉTS, LIO, CRCHUM, Montréal, Canada.

M. Blonski and L. Taillandier are with the Neuro-Oncology Unit, Nancy University Hospital, Nancy, France and with the Université de Lorraine, CRAN.

S. Wantz-Mézières is with the Université de Lorraine, IECL, INRIA BIGS CNRS UMR 7502, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

Y. Gaudeau is with the Université de Strasbourg and with the Université de Lorraine, CRAN, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

J.-M. Moureaux is with the Université de Lorraine, CRAN, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

A. Darlix is with the Department of Medical Oncology, Institut régional du Cancer de Montpellier ICM Val d'Aurelle, Montpellier, France.

N. Menjot de Champfleur and H. Duffau are with the Neuro-Oncology Unit, Montpellier University Hospital, Montpellier, France.

2168-2194 (c) 2018 IEEE. Personal use is permitted, but republication/redistribution requires IEEE permission. See http://www.ieee.org/publications_standards/publications/rights/index.html for more information.

This article has been accepted for publication in a future issue of this journal, but has not been fully edited. Content may change prior to final publication. Citation information: DOI 10.1109/JBHI.2018.2834159, IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics



gliomas (tumor present in different areas of the brain) [14]. For these patients, chemotherapy is prescribed in order to reduce tumor infiltration or tumor size and subsequent surgery considered [1]. Studies have shown that chemotherapy allows a decrease in tumor diameter in the majority of cases [15], in particular for patients with 1p/19q co-deletion. Chemotherapy for DLGGs can be based on the combination of Procarbazine, CCNU and Vincristine (PCV) or on Temozolomide (TMZ). TMZ chemotherapy is preferred [4], [16]–[18] because of its efficiency and its better tolerance by patients compared to PCV chemotherapy. In the case of tumor progression after rounds of chemotherapy, radiotherapy is proposed as a therapeutic option. However, because of the cognitive impairment induced by this treatment, radiation treatment indications have been reduced [14].

Provided that TMZ chemotherapy is well tolerated by the patient, the duration of this treatment is not clearly defined. In current clinical practice, an empirical case-by-case approach is adopted to address this issue. We propose to model the response of tumor diameter, the main predictor currently used to monitor patients under chemotherapy, in order to predict the time of discontinuation of chemotherapy. Our goal is to improve patients' management under chemotherapy by helping clinicians design a personalized treatment. For this work, we focus on DLGG under TMZ chemotherapy as a first-line of treatment. Indeed, in order to exclude any resistance acquired during a previous round of chemotherapy or radiotherapy, our patient population will have had no previous treatment except surgery at more than three months from the start of chemotherapy.

We are aware of other studies [19]–[21] which tackle the same problem. The models in these studies are on a cellular microscopic scale.

In [20], the authors adopt the model proposed by [19], which is a predictive model that is based on a system of partial differential equations. This model follows the evolution of tumor diameter of DLGG during a first treatment of TMZ chemotherapy and integrates molecular parameters such as 1p/19q co-deletion and IDH1 mutation. Its formulation is based on the distinction between two classes of tumor cells, proliferative cells and quiescent cells, both of which can acquire resistance to TMZ. It was tested on DLGG patients and was able to predict, after three months of chemotherapy, the minimum reached tumor size and the duration of the response up to two years after the initiation of TMZ. Nevertheless, this model is based on biological assumptions that are difficult to verify.

The second microscopic model [21] uses the hypotheses of the previous model without taking into account the resistance of proliferative cells to TMZ. Based on simulations and not on actual patient data, this predictive model attempts to minimize the number of DLGG cells at the end of TMZ chemotherapy. The simulations carried out were for short (one month) and long (30 months) treatment periods. For the duration of the short treatment, a zero value dose of TMZ was taken and the administered dose was increased till reaching the maximum tolerated dose. The simulation of this configuration showed an initial growth of proliferative cells and quiescent cells, followed by a sharp decrease in these cells and an increase in quiescent cells that are affected by chemotherapy from the beginning of treatment. This case corresponds to a realistic clinical configuration of administering the maximum dose of TMZ tolerated by the patient. For simulations of longer treatment duration, TMZ is administered in low doses over a longer period, reaching a maximum dose during the last five months of treatment. At the beginning of the simulation, the proliferative and quiescent cells continue their growth before decreasing abruptly at the end of treatment, where the quiescent cells affected by the TMZ increase. It should be noted that for this second simulation, the mathematical conditions of application of the model are verified over part of the study interval but not over the entire interval. Moreover, the explored case is difficult to apply in clinical practice. Overall, this latter model is based on numerical simulations without application on real cases and is based, as for the first microscopic model, on biological hypotheses that are difficult to verify.

It should be mentioned that we are aware of previous studies correlating MRI-defined abnormalities to oedema [22] and proposing cellular microscopic models of DLGG regrowth after radiotherapy [23]. The presence of this oedema indicates the existence of tumoral glioma cells, which strengthens our decision to adopt an MRI-based approach as we propose a novel data-driven macroscopic predictive model. Unlike microscopic models, macroscopic models rely on empirical, verifiable assumptions. Based on tumor diameters, our model is able to adapt to every new MRI dataset in order to predict the following tumor diameter. Moreover, the model is simple and quick to implement, making its clinical deployment easy.

The rest of the paper is organized as follows: In section two, the proposed mathematical models are detailed. Clinical dataset and results are presented in section three. Finally, section four provides a discussion and a conclusion.

It should be noted that part of this work has been published in the EMBC's international conference proceedings [24]. The present article relies on a larger dataset than the EMBC's work, enabling us to accurately validate our models. In addition to further detailing our methodology, in the present work we explore molecular factors in addition to tumor diameter as DLGG prognosis predictors for our models.

## II. Proposed mathematical model

### A. Model's algorithm

As described by [10], tumor diameter is a good predictor of the evolution of DLGGs and, without any treatment, its spontaneous progression over time is linear. In this work, we want to assist clinicians in their decision-making process to determine, with each new MRI, whether they should continue or stop TMZ chemotherapy. For each patient, we rely on MRI scans available from the onset of disease diagnosis. From FLAIR or T2 MRI exams, we recover tumor diameters obtained after manual segmentation by an expert using the OsiriX software. An example of this segmentation is provided in Fig. 1, also highlighting the macroscopic characteristic of DLGG.

2168-2194 (c) 2018 IEEE. Personal use is permitted, but republication/redistribution requires IEEE permission. See http://www.ieee.org/publications_standards/publications/rights/index.html for more information.

This article has been accepted for publication in a future issue of this journal, but has not been fully edited. Content may change prior to final publication. Citation information: DOI 10.1109/JBHI.2018.2834159, IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics



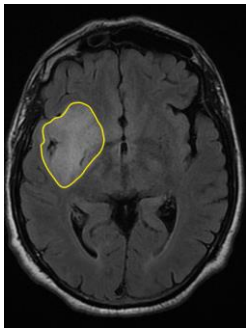


Fig. 1: FLAIR MRI slice of a Diffuse Low-Grade Glioma in the axial plane. The tumor was manually segmented (yellow) by a medical expert using OsiriX software.

For our mathematical models of tumor evolution, we are particularly interested in MRI exams during the course of the chemotherapy treatment and less than three months prior to the start of treatment. The latter time limit corresponds to the empirical period during which tumor diameter should not, according to practitioners' experience, differ considerably from the diameter after the beginning of treatment. If this information is not available, we begin the modeling at the beginning of treatment.

Tumor diameters and the time of acquisition of the MRI since the beginning of treatment represent our learning dataset. It should be noted that the number $n$ of available data is low, often around five or six. For some validation tests in our models, we need $n$ to be at least equal to five.
For this work, we monitored the evolution of tumor diameter under TMZ chemotherapy for a DLGGs' database. We found by observation that, for some cases, tumor diameter progression follows a linear model, while in some other cases, it follows an exponential model. But, for a few patients, tumor diameter evolution does not fit any known or specific function. One example of tumor diameter evolution over time for such patients is presented in Fig. 2.

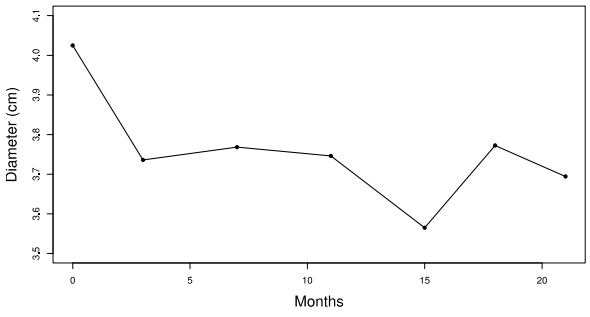



Fig. 2: An example of a tumor diameter evolution over time under chemotherapy for a patient labeled as "other".

For these patients that we label as "other", we propose a regular longitudinal follow-up of the velocity of tumor evolution under chemotherapy. If this velocity exceeds an eight mm/year threshold, showcasing a similar dynamics to that of a high-grade glioma, we alert the practitioner.
Our overall procedure is as follows: both of the linear and the exponential models are tested on each patient's set of data, and the coefficient of determination $R^2$ is calculated for the linear model to evaluate the quality of its prediction. In this study, if both linear and exponential models fit a patient's dataset, the corrected Akaikes Information Criterion (AICc) [25] is applied to select the best model. If neither of these models match the patient's data, we label it as an "other" case and we propose the follow-up described above.
Afterwards, we apply the selected model to predict the following tumor diameter. At the next observation, we are able to alert the clinician of any significant increase or decrease in tumor diameter, or to indicate a regular evolution that could be taken into consideration to end the treatment.
Fig. 3 summarizes the different steps of the proposed decision support algorithm. We will now describe the different models.

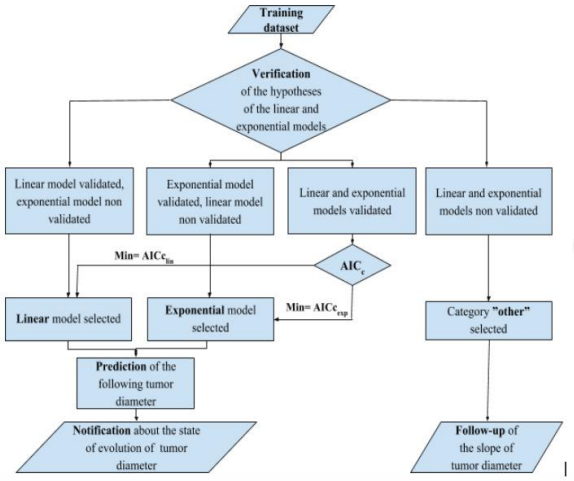



Fig. 3: Description of the proposed decision support algorithm.

### B. Linear model

Let $D$ be the random variable representing tumor diameter. This random variable follows a simple linear regression model:

$$D = b_0 + b_1 T + \epsilon \quad \text{with} \tag{2}$$

$T$ : the random variable representing the time of observation,
$\epsilon$ : the unobserved error term.

The model's parameters are:
$b_0$ : the initial value of the tumor diameter,
$b_1$ : the growth rate of the tumor diameter.

Our prediction models rely on a training dataset $(D_i, T_i, \epsilon_i)_{i=0...n}$ of size $n+1$. We assume that $\epsilon_i$, with $i$

2168-2194 (c) 2018 IEEE. Personal use is permitted, but republication/redistribution requires IEEE permission. See http://www.ieee.org/publications_standards/publications/rights/index.html for more information.

This article has been accepted for publication in a future issue of this journal, but has not been fully edited. Content may change prior to final publication. Citation information: DOI 10.1109/JBHI.2018.2834159, IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics



being the observation number, are independent observations of a random variable following a normal distribution $\mathcal{N}(0, \sigma)$. The unknown variables are $b_0$, $b_1$ and $\sigma$. Our aim is to estimate the parameters $b_0$ and $b_1$ from the training dataset. This estimation is achieved using the least squares method which is the classical parameters' estimation method in linear regression. The details of its equations are provided in Annex A.

We start by checking the linear regression's assumptions on the training dataset. Among the hypotheses to be verified, there is the normality of the residuals $\epsilon_i$. We choose to assess the normality hypothesis using the Shapiro-Wilk test [26] as it is relevant for a training dataset size $n \geq 5$, like in our case. It is defined as follows:

$$\begin{cases} (H_0) & \epsilon_i \text{ follows a normal distribution} \\ (H_1) & \epsilon_i \text{ does not follow a normal distribution} \end{cases} \tag{3}$$

The test statistic $W$ is defined as:

$$W = \frac{\sum_{i=1}^{\frac{n}{2}} c_i (e_{n-i+1} - e_i)^2}{\sum_i (e_i - \bar{e})^2} \tag{4}$$

Where $c_i$ values are derived from the Shapiro-Wilk tables and $e_i$ is the ordered residuals' series. The hypothesis $(H_0)$ is rejected if $W_{obs}$, $W$'s realization, satisfies: $W_{obs} < W_{crit}$ ($W_{crit}$ is supplied by the Shapiro-Wilk tables) for a given $\alpha$ level.

Moreover, we check the homoscedasticity condition which requires that all residuals have the same variance $\sigma$. To do this, we apply the White test [27] which is a classical test to assess the homoscedasticity for regression models. The White test is determined as follows:

$$\begin{cases} (H_0) & \sigma \text{ is constant} \\ (H_1) & \sigma \text{ is not constant} \end{cases} \tag{5}$$

The test statistic $White$ is defined as:

$$White = \frac{R^2}{1 - R^2} \frac{n-3}{2} \sim F_{2,n-3} \tag{6}$$

with
$R^2$ is the coefficient of determination, which is defined in Annex C.,
$n$ is the size of the learning dataset,
$F_{u1,u2}$ is an F-distribution with parameters $u1$ and $u2$. The F-distribution is detailed in Annex D.

$(H_0)$ is accepted if $White_{obs} < w$ ($w$ is the quantile supplied by the F-distribution table) for a given $\alpha$ level.

Finally, we verify that the residuals are mutually independent by applying the Durbin-Watson test [28] which is a classical test to assess autocorrelations in regression models. It is defined as follows:

$$\begin{cases} (H_0) & \text{non-correlation of residuals} \\ (H_1) & \text{auto-correlation of residuals} \end{cases} \tag{7}$$

The test statistic $DW$ is defined as:

$$DW = \frac{\sum_{i=1}^{n} (\epsilon_i - \epsilon_{i-1})^2}{\sum_{i=1}^{n} {\epsilon_i}^2}. \tag{8}$$

$DW_{obs}$ value is between zero and four. If $1.5 < DW_{obs} < 2.5$, we can conclude that the residuals are not correlated. Otherwise, we deduce that there is either a positive auto-correlation ($DW_{obs} \simeq 0$), or a negative one ($DW_{obs} \simeq 4$).

After the verification of the previous hypotheses, we compute the estimated parameters $\hat{b}_0$ and $\hat{b}_1$. We then apply a t-test [29] on the $\hat{b}_1$ slope to evaluate the regression's significance. We aim here at determining whether the linear regression model adequately describes the evolution of the available datatest and at excluding the particular case of the constant linear model. The definition of this t-test is detailed in the Annex B.

We can quantify the quality of the linear model' prediction thanks to the coefficient of determination $R^2$. The mathematical definition of $R^2$ is included in Annex C. The closer $R^2$ values are to one, the more significant the model is for the designed dataset.

A new observation is then predicted at time $T_{n+1}$ as follows:

$$\hat{D}_{n+1} = \hat{b}_0 + \hat{b}_1 T_{n+1}. \tag{9}$$

A prediction interval is also defined, providing the range of values in which $\hat{D}_{n+1}$ varies for a given $T_{n+1}$. Considering the quantiles $z$ and for a given $\alpha$ level, this interval is determined as follows [30]:

$$\hat{D}_{n+1} \pm z_{\frac{\alpha}{2},n-2} S_D \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(T_{n+1} - \bar{T})^2}{var(T)}} \tag{10}$$

with the residual standard deviation $S_D$ being equal to:

$$S_D = \sqrt{\frac{(D_{n+1} - \hat{D}_{n+1})^2}{n-2}}. \tag{11}$$

If the new observation $D_{n+1}$ falls within the prediction interval, a normal evolution of tumor diameter is identified. If it leaves the prediction interval, a change in the dynamics of tumor diameter evolution is reported. This can be medically interpreted either positively (in case the diameter decreases below the lower bound of the prediction interval, presumably announcing an improved response to treatment) or negatively (tumor growth under chemotherapy over the upper limit of the prediction interval, the patient no longer responds to treatment).

2168-2194 (c) 2018 IEEE. Personal use is permitted, but republication/redistribution requires IEEE permission. See http://www.ieee.org/publications_standards/publications/rights/index.html for more information.

This article has been accepted for publication in a future issue of this journal, but has not been fully edited. Content may change prior to final publication. Citation information: DOI 10.1109/JBHI.2018.2834159, IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics



### C. Exponential model

Let $D$ be the random variable representing tumor diameter, following an asymptotic exponential model:

$$D = a_0 - a_1 e^{-a_2 T} + \epsilon \quad \text{with} \tag{12}$$

$a_0$ : the asymptotic term which ensures the data conforms to the reality that tumor diameter never equals zero, regardless of the chemotherapy's efficiency,
$a_1$ : the difference between the asymptotic term and the initial value of tumor diameter,
$a_2$ : the decay rate constant.

Our prediction models resort to a training dataset $(D_i, T_i, \epsilon_i)_{i=0...n}$ of size $n+1$. Similarly to the linear model, we assume that $\epsilon_i$, with $i$ being the observation number, are independent observations of a random variable following a normal distribution $\mathcal{N}(0, \sigma)$.
We start by estimating the parameters $\hat{a}_0$, $\hat{a}_1$ and $\hat{a}_2$ from the training dataset using the Gauss-Newton algorithm [31] which solves non-linear least squares regression problems. Starting from predefined initial values, a curve is generated and the sum of the squares of the learning points with respect to the curve is calculated. An estimate of the sum of the squares' variation is defined for each small change of $a_0$, $a_1$ and $a_2$. In the case of a nonlinear regression, the curve of the sum of the squares has an irregular shape, so that several iterations are necessary to find the optimal estimates of $\hat{a}_0$, $\hat{a}_1$ and $\hat{a}_2$ [32].
Similarly to the linear model, the normality of the $\epsilon_i$ is evaluated with the Shapiro-Wilk test.
As for the homoscedasticity condition, we plot the residuals according to the adjusted values. An inhomogeneity of the variance would be proved by an unequal distribution of the residuals along the $x = 0$ axis for the various adjusted values. The independence hypothesis is checked using the graph of each residual as a function of the preceding residual. The systematic distance of a random dispersion around the $x = 0$ axis highlights the existence of a correlation between the values of the response variable $D$.
After confirming these hypotheses, a t-test is applied to $\hat{a}_1$ and $\hat{a}_2$ to evaluate the significance of the regression. The details of the t-test are described in Annex B.

Once the exponential model has been validated, the diameter of a new observation is estimated as well as the prediction interval for a given $\alpha$ level. Depending on the position of the new observation compared to the prediction interval, reports, similar to those described for the linear model, are communicated.

### D. Model selection

The choice of a prediction model depends first on the validation of the hypotheses of the linear and exponential models. If both models correspond to the patient's data, we apply the corrected Akaike information criterion $(AICc)$ which is defined as follows:

$$AIC_c = n \ln \frac{SS}{n} + 2K + \frac{2K(K+1)}{n-K-1} \tag{13}$$

with
$SS$ : the sum of the square of the vertical distances of the points from the curve,
$K$ : the number of parameters fitted by the regression plus one. It equals three for the linear model and four for the exponential model,
$n$ : the size of the training dataset.

The best model is the one with the minimum value of $AIC_c$.

## III. Clinical dataset and results

### A. Clinical dataset

As part of a collaboration with Nancy and Montpellier University Hospitals, we created a DLGG database involving 55 patients who had undergone a TMZ chemotherapy as a first-line therapy. The TMZ chemotherapy was administered following a conventional regimen. This regimen included a daily dosage of 150 $mg/m^2$ per day for five days and, if this dosage was well tolerated, it was increased to 200 $mg/m^2$ per day for five days. This cycle of chemotherapy treatment was repeated every 28 days. 13 patients were excluded because they did not follow either the exponential model or the linear model. For these 13 patients, and for other similar cases, we adopt the classical approach to monitoring tumor growth dynamics: we test the slope change and if it is greater than an eight mm/year threshold (typical DLGG with a behavior similar to a high-grade glioma), we alert the practitioner with a message.
In the present article, we are particularly interested in cases of patients following either a linear or an exponential model, which represents the majority of cases in our database (42 among 55 patients). Our predictive models were therefore applied to 42 patients whose treatment lasted between nine and 32 months, with an average duration of 21.42 months. In our database, we have 24 men and 18 women with an age mean of 48.52 years. In addition, 19 among the 42 patients had known 1p/19q co-deletion and IDH1 mutation statuses. Out of these 19 patients, six are 1p/19q co-deleted with an IDH1 mutation, six are 1p/19q non-co-deleted with an IDH1 mutation and seven are 1p/19q non-co-deleted and unmutated IDH1.
It should be noted that our research was carried out following the principles of the Declaration of Helsinki.

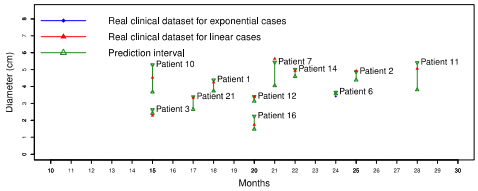
### B. Results

The average size of our training dataset is 5.523 and the $\alpha$ level was set at 0.1 for tumor diameter's prediction. Among the 42 patients in our database, 38 are classified as linear and four are classified as exponential. The coefficients of determination $R^2$ for linear patients vary between 0.73 and 0.97 with an average value of 0.89.
In Fig. 4, we showcase the prediction intervals (in green) for all 42 patients with the real diameter for linear (in red) and exponential (in blue) patients. It should be mentioned that we divided the results of the 42 patients into four different graphs in order to avoid overlaps in prediction intervals.

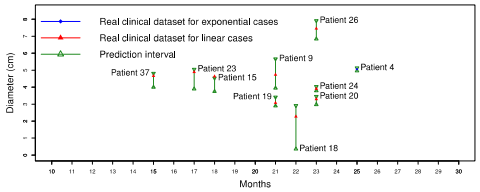
2168-2194 (c) 2018 IEEE. Personal use is permitted, but republication/redistribution requires IEEE permission. See http://www.ieee.org/publications_standards/publications/rights/index.html for more information.

This article has been accepted for publication in a future issue of this journal, but has not been fully edited. Content may change prior to final publication. Citation information: DOI 10.1109/JBHI.2018.2834159, IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics

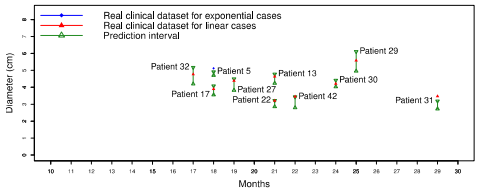




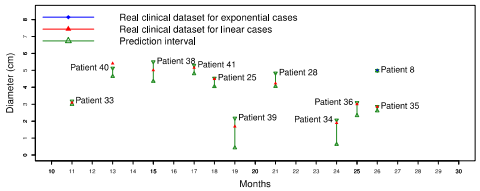

(a) Group one of patients.




(b) Group two of patients.




(c) Group three of patients.




(d) Group four of patients.

Fig. 4: Predicton intervals (green) and the real diameter for linear (red) and exponential (blue) patients.

Among the 19 patients with known 1p/19q co-deletion and IDH1 mutation statuses, we have three exponential cases and 16 linear cases. For linear patients, we have four 1p/19q co-deleted mutated IDH1 cases, five 1p/19q non-co-deleted mutated IDH1 cases and seven 1p/19q non-co-deleted unmutated IDH1 cases. As for exponential patients, we have two 1p/19q co-deleted mutated IDH1 cases and one 1p/19q non-co-deleted unmutated IDH1 case. Table I summarizes this information on the 1p/19q co-deletion and IDH1 mutation statuses for patients in our database.

In the following sections, we will present examples of each of the two predictive models. These examples generalize to the whole studied population.

*1) Example for the linear model:* Patient three is 1p/19q co-deleted IDH1 unmutated and underwent TMZ chemotherapy that lasted 14 months. For the training phase, we had six points that were used to predict the point preceding the end of chemotherapy.

For the linear model, the parameters $\hat{b}_0$ and $\hat{b}_1$ were estimated at 2.268 and 0.017, respectively. Furthermore, the normality hypothesis was checked with the Shapiro-Willk test: $W = 0.953 > Wcrit = 0.713$ for an $\alpha$ level equal to 0.01. We also validated the homoscedasticity condition with the White test: $F(2,3) = 30.82 > White = 5.0542$ for an $\alpha$ level equal to 0.01. Moreover, we confirmed the non-correlation hypothesis with the Durbin Watson test: $1.5 < DW = 1.9 < 2.5$. Subsequently, we verified the importance of the linear regression with a t-test on $\hat{b}_1$. We found a p-value of $0.008 \ll 0.05$ (selected $\alpha$ level). We also calculated the coefficient of determination $R^2$ which was equal to 0.85. The exponential model was evaluated as well, but since the significance of the regression was not confirmed (p-value of $\hat{a}_2 = 0.057 > \alpha = 0.05$), this model has been rejected in favor of the linear model.

Finally, we predicted the last value before the end of chemotherapy as well as the prediction interval. In Fig. 5, we visualize the training dataset as well as the predicted value.

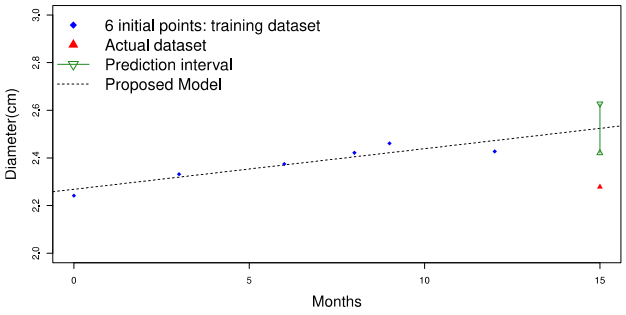



Fig. 5: Prediction of a new tumor diameter value with the linear model for patient three.

We see that the dataset follows the linear regression model and that the predicted point is below the lower bound of the prediction interval. Consequently, we indicate a significant decrease in diameter.

*2) Example for the exponential model:* Patient five is 1p/19q co-deleted IDH1 mutated and underwent TMZ chemotherapy that lasted 17 months.

From six training points, we were able to estimate the parameters of the exponential model $\hat{a}_0$, $\hat{a}_1$ and $\hat{a}_2$ with respective values equal to 4.80, -2.20 and 0.46. We then verified the normality hypothesis with the Shapiro-Willk test: $W = 0.959 > Wcrit = 0.713$ for an $\alpha$ level equal to 0.01. We also evaluated the homoscedasticity hypothesis with the graph of residuals as a function of the adjusted values (Fig. 6) and

2168-2194 (c) 2018 IEEE. Personal use is permitted, but republication/redistribution requires IEEE permission. See http://www.ieee.org/publications_standards/publications/rights/index.html for more information.

This article has been accepted for publication in a future issue of this journal, but has not been fully edited. Content may change prior to final publication. Citation information: DOI 10.1109/JBHI.2018.2834159, IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics



TABLE I: Distribution of the 1p/19q co-deletion and IDH1 mutation statuses in our database as well as the models corresponding to the different status classes.

| **Molecular status** | 1p/19q co-deleted IDH1 mutated | 1p/19q non-co-deleted IDH1 mutated | 1p/19q non-co-deleted IDH1 unmutated |
|---|---|---|---|
| **Number of patients** | 6 | 5 | 8 |
| **Selected model** | 4 linear<br>2 exponential | 5 linear<br>0 exponential | 7 linear<br>1 exponential |

we did not observe any particular trend of residual evolution from the adjusted values.

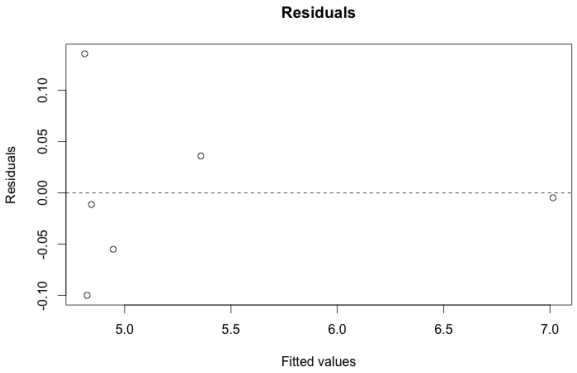



Fig. 6: Graph of residuals as a function of the adjusted values for patient five.

As for the residuals' independence hypothesis, we verified it by graphing each residual as a function of the previous residual (Fig. 7). We did not observe, in this graph, a trend of correlation between successive residuals.

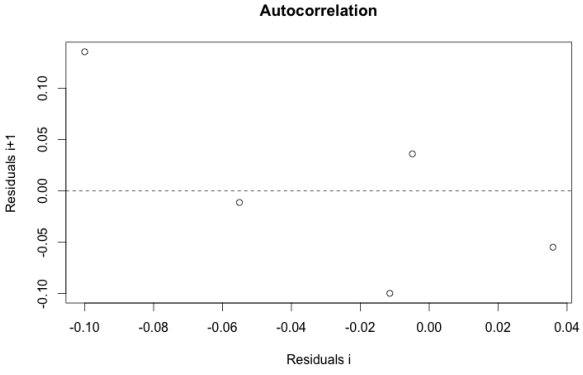



Fig. 7: Graph of each residual as a function of the previous residual for patient five.

Subsequently, we confirmed the significance of the regression by applying a t-test on $\hat{a}_1$ and $\hat{a}_2$. To do this, we compared the p-values of $\hat{a}_1$ and $\hat{a}_2$ to an $\alpha$ level which was set at 0.05. We found a p-value of $\hat{a}_1 = 7.28e^{-6} \ll \alpha = 0.05$ and p-value of $\hat{a}_2 = 0.01 \ll \alpha = 0.05$, leading to a significant regression.

We also tested the linear model, but as the significance of the regression was not confirmed (p-value of $\hat{b}_1 = 0.08 > \alpha = 0.05$), this model was rejected.

Using the exponential model, we finally estimated the last point before the end of the treatment as well as the prediction interval for an $\alpha$ level equal to 0.1. The Fig. 8 shows the curve of the training data, the predicted data, the new observation and the prediction interval. The actual data seems to fit perfectly to the exponential model and the new observation is above the prediction interval. Consequently, we indicate a significant increase in tumor diameter.

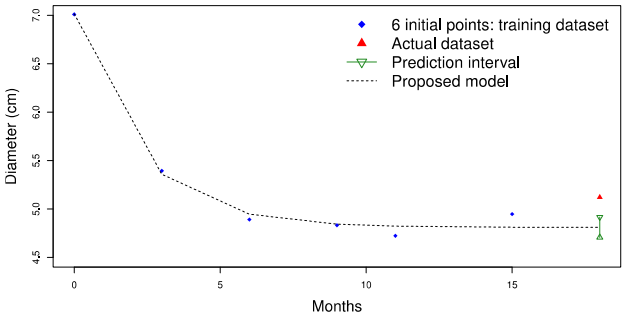



Fig. 8: Prediction of a new tumor diameter value with the exponential model for patient five.

## IV. Conclusion and Discussion

In this article, we presented the different microscopic models describing the evolution of DLGG under TMZ chemotherapy. Furthermore, we proposed a new macroscopic approach to support clinicians treating DLGG patients who are undergoing a first-line TMZ chemotherapy.

Our study, conducted in partnership with Nancy and Montpellier University Hospitals, relied on a dataset from 55 patients with DLGG and who underwent TMZ chemotherapy as a first-line treatment. Based on this database, we could identify 38 patients whose disease progression fit a linear model and 4 patients whose disease progression fit an exponential model. In addition, we classified 13 patients as "other". For the "other" category of cases, we propose a regular follow-up approach using tumor dynamics' evolution under chemotherapy to detect DLGGs with a similar behavior to high-grade gliomas.

The 42 linear and exponential patients in our database had been treated from nine to 32 months, with an average duration

2168-2194 (c) 2018 IEEE. Personal use is permitted, but republication/redistribution requires IEEE permission. See http://www.ieee.org/publications_standards/publications/rights/index.html for more information.

This article has been accepted for publication in a future issue of this journal, but has not been fully edited. Content may change prior to final publication. Citation information: DOI 10.1109/JBHI.2018.2834159, IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics



of 21.42 months. Based on a training dataset which includes at least five MRIs, and after validating the hypotheses of the linear and exponential models, we are able to predict the following tumor diameter with great accuracy. Thanks to the corresponding prediction interval, it was possible to check whether the new observation corresponds to the predicted diameter. If the actual diameter is within the prediction range, a normal trend is notified. If not, the clinician is alerted of a significant change (increase or decrease) in tumor diameter.
It should be noted that model validation should normally be based on a different set of data from the training dataset. However, the limited number of cases did not allow this procedure to be carried out. In order to increase the size of the training dataset and to allow our models to predict the evolution of diameters during the chemotherapy period, a new protocol was set up at the Nancy University Hospital. Patients in this protocol benefit from additional non-injected MRI scans at the start of treatment. The less invasive aspect of this procedure encourages patients to participate in this protocol, enabling the learning database of the proposed models to be enhanced. Consequently, we will have a quicker access to a training dataset for each patient, allowing us to assist the clinicians more diligently than we are currently able to.
In addition, in our current database, only four out of 42 patients were classified as exponential. As we are building a larger database of DLGGs, and as we have proved that we are able to accurately predict the response of 42 patients to TMZ chemotherapy, we will be ready to propose a tailored response to the larger database, including the exponential patients. Moreover, the increase in database size would enable us to check whether or not the linear model is the prevailing model for DLGG patients undergoing a first-line TMZ treatment.
Finally, in this paper, we presented a global summary of the available 1p/19q and IDH1 encoding statuses, which are the most known molecular factors. The small number of cases with available encoding statuses (19 out of 42 patients) limits the conclusions we can draw. However, we plan to enlarge the molecular factors database thanks to more regular histological examinations and the addition of other molecular factors that significantly influence tumor growth.

## APPENDIX A
## EQUATIONS OF THE LEAST SQUARES METHOD FOR THE LINEAR MODEL

The estimates of $b_0$ and $b_1$ using the least squares method are defined as follows:

$$\begin{aligned} \hat{b}_1 &= \frac{cov(T,D)}{var(T)} \\ \hat{b}_0 &= \bar{D} - \hat{b}_1 \bar{T} \end{aligned} \tag{14}$$

with
$\bar{T}$ and $\bar{D}$ are the averages of $T$ and $D$ respectively,
$\hat{b}_0$ and $\hat{b}_1$ are the estimates of $b_0$ and $b_1$.

## APPENDIX B
## STUDENT TEST EQUATIONS FOR THE LINEAR AND EXPONENTIAL MODELS

The t-test on $\hat{b}_1$ for the linear model is defined as follows:

$$\begin{cases} (H_0) & \hat{b}_1 = 0 \\ (H_1) & \hat{b}_1 \neq 0 \end{cases} \tag{15}$$

$(H_0)$ is rejected if the p-value of $\hat{b}_1$ is less than a given $\alpha$ level. The rejection of the null hypothesis means that the regression is significant in most cases.

The t-test, as applied to $\hat{a}_1$ and $\hat{a}_2$ is formulated as follows:

$$\begin{cases} (H_0) & \hat{a}_1 = 0 \quad \text{and} \quad \hat{a}_2 = 0 \\ (H_1) & \hat{a}_1 \neq 0 \quad \text{and} \quad \hat{a}_2 \neq 0 \end{cases} \tag{16}$$

$(H_0)$ is rejected if the p-values of $\hat{a}_1$ and $\hat{a}_2$ are below a given $\alpha$ level. The rejection of the null hypothesis means that the regression is significant in most cases.

## APPENDIX C
## THE COEFFICIENT OF DETERMINATION

The coefficient of determination measures the fit between a linear regression model and the observed data.
Considering that $\hat{D}_i$ is the estimated diameter value at time $T_i$ ($i = 1, ..., n$), the coefficient of determination $R^2$ is defined as follows:

$$R^2 = \frac{\sum_i (\hat{D}_i - \bar{D})^2}{\sum_i (D_i - \bar{D})^2} \tag{17}$$

Its values lie between zero and one.

## APPENDIX D
## THE F-DISTRIBUTION

The F-distribution is a continuous statistical distribution and that is is often used to compare two variances.
If $X$ and $Y$ are two independent chi-square random variables with, respectively, $u1$ and $u2$ degrees of freedom, the $F$ statistic is defined as follows:

$$F = \frac{X/u1}{Y/u2} \tag{18}$$

$F \sim F_{u1,u2}$ means that it is an F-distribution with $u1$ numerator degrees of freedom and $u2$ denominator degrees of freedom.

## REFERENCES

[1] Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF), "Référentiel de l'ANOCEF pour les gliomes de l'adulte [ANOCEF reference guide for adults' gliomas]," ANOCEF, Tech. Rep., 2012.
[2] M. Baron, L. Bauchet, V. Bernier, L. Capelle, D. Fontaine, P. Gatignol, J. Guyotat, M. Leroy, E. Mandonnet, J. Pallud *et al.*, "Gliomes de grade II [Grade II gliomas]," *EMC-Neurol*, vol. 5, no. 3, pp. 1–17, 2008.

2168-2194 (c) 2018 IEEE. Personal use is permitted, but republication/redistribution requires IEEE permission. See http://www.ieee.org/publications_standards/publications/rights/index.html for more information.

[3] D. N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger, A. von Deimling, D. Figarella-Branger, W. K. Cavenee, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, P. Kleihues, and D. W. Ellison, "The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary," *Acta Neuropathologica*, vol. 131, no. 6, pp. 803–820, 2016. [Online]. Available: http://dx.doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1

[4] D. Ricard, G. Kaloshi, A. Amiel-Benouaich, J. Lejeune, Y. Marie, E. Mandonnet, M. Kujas, K. Mokhtari, S. Taillibert, F. Laigle-Donadey, A. F. Carpentier, A. Omuro, L. Capelle, H. Duffau, P. Cornu, R. Guillevin, M. Sanson, K. Hoang-Xuan, and J.-Y. Delattre, "Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment," *Annals of Neurology*, vol. 61, no. 5, pp. 484–490, 2007. [Online]. Available: http://dx.doi.org/10.1002/ana.21125

[5] R. B. Jenkins, H. Blair, K. V. Ballman, C. Giannini, R. M. Arusell, M. Law, H. Flynn, S. Passe, S. Felten, P. D. Brown *et al.*, "A t (1; 19)(q10; p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma," *Cancer research*, vol. 66, no. 20, pp. 9852–9861, 2006.

[6] A. Idbaih, Y. Marie, G. Pierron, C. Brennetot, K. Hoang-Xuan, M. Kujas, K. Mokhtari, M. Sanson, J. Lejeune, A. Aurias *et al.*, "Two types of chromosome 1p losses with opposite significance in gliomas," *Annals of neurology*, vol. 58, no. 3, pp. 483–487, 2005.

[7] M. Sanson, Y. Marie, S. Paris, A. Idbaih, J. Laffaire, F. Ducray, S. El Hallani, B. Boisselier, K. Mokhtari, K. Hoang-Xuan *et al.*, "Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 25, pp. 4150–4154, 2009.

[8] E. Mandonnet, J.-Y. Delattre, M. L. Tanguy, K. R. Swanson, A. F. Carpentier, H. Duffau, P. Cornu, R. V. Effenterre, E. C. J. Alvord, and L. Capelle, "Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas," *Annals of Neurology*, vol. 53 (4), pp. 524–528, Apr. 2003.

[9] J. Pallud, D. Fontaine, H. Duffau, E. Mandonnet, N. Sanai, L. Taillandier, P. Peruzzi, R. Guillevin, L. Bauchet, V. Bernier, M. H. Baron, J. Guyotat, and L. Capelle, "Natural history of incidental world health organization grade II gliomas," *Annals of Neurology*, vol. 68 (5), pp. 727–733, Nov. 2010.

[10] E. Mandonnet, J. Pallud, O. Clatz, L. Taillandier, E. Konukoglu, H. Duffau, and L. Capelle, "Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm," *Neurosurgical review*, vol. 31, no. 3, pp. 263–269, 2008.

[11] J. Pallud, E. Mandonnet, H. Duffau, M. Kujas, R. Guillevin, D. Galanaud, L. Taillandier, and L. Capelle, "Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for world health organization grade ii gliomas," *Annals of Neurology*, vol. 60, no. 3, pp. 380–383, 2006.

[12] J. Pallud, M. Blonski, E. Mandonnet, E. Audureau, D. Fontaine, N. Sanai, L. Bauchet, P. Peruzzi, M. Frenay, P. Colin *et al.*, "Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas," *Neuro-oncology*, vol. 15, no. 5, pp. 595–606, 2013.

[13] H. Duffau, "Surgery of low-grade gliomas: towards a 'functional neurooncology'," *Current opinion in oncology*, vol. 21, no. 6, pp. 543–549, 2009.

[14] L. Taillandier, "Chemotherapy for diffuse low-grade gliomas," in *Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults*. Springer, 2013, pp. 401–422.

[15] D. Ricard, G. Kaloshi, A. Amiel-Benouaich, J. Lejeune, Y. Marie, E. Mandonnet, M. Kujas, K. Mokhtari, S. Taillibert, F. Laigle-Donadey *et al.*, "Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment," *Annals of neurology*, vol. 61, no. 5, pp. 484–490, 2007.

[16] G. Kaloshi, A. Benouaich-Amiel, F. Diakite, S. Taillibert, J. Lejeune, F. Laigle-Donadey, M.-A. Renard, W. Iraqi, A. Idbaih, S. Paris *et al.*, "Temozolomide for low-grade gliomas predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome," *Neurology*, vol. 68, no. 21, pp. 1831–1836, 2007.

[17] W. Taal, H. J. Dubbink, C. B. Zonnenberg, B. A. Zonnenberg, T. J. Postma, J. M. Gijtenbeek, W. Boogerd, F. H. Groenendijk, J. M. Kros, M. C. Kouwenhoven *et al.*, "First-line temozolomide chemotherapy in progressive low-grade astrocytomas after radiotherapy: molecular characteristics in relation to response," *Neuro-oncology*, vol. 13, no. 2, pp. 235–241, 2010.

[18] B. G. Baumert, M. E. Hegi, M. J. van den Bent, A. von Deimling, T. Gorlia, K. Hoang-Xuan, A. A. Brandes, G. Kantor, M. J. Taphoorn, M. B. Hassel *et al.*, "Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (eortc 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study," *The Lancet Oncology*, vol. 17, no. 11, pp. 1521–1532, 2016.

[19] B. Ribba, G. Kaloshi, M. Peyre, D. Ricard, V. Calvez, M. Tod, B. Čajavec-Bernard, A. Idbaih, D. Psimaras, L. Dainese, J. Pallud, S. Cartalat-Carel, J.-Y. Delattre, J. Honnorat, E. Grenier, and F. Ducray, "A tumor growth inhibition model for low-grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy," *American Association for Cancer Research*, vol. 18, no. 18, pp. 5071–5080, 2012. [Online]. Available: http://clincancerres.aacrjournals.org/content/18/18/5071

[20] P. Mazzocco, C. Barthélémy, G. Kaloshi, M. Lavielle, D. Ricard, A. Idbaih, D. Psimaras, M.-A. Renard, A. Alentorn, J. Honnorat *et al.*, "Prediction of response to temozolomide in low-grade glioma patients based on tumor size dynamics and genetic characteristics," *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, vol. 4, no. 12, pp. 728–737, 2015.

[21] C. Rojas, J. Belmonte-Beitia, V. M. Perez-Garcia, and H. Maurer, "Dynamics and optimal control of chemotherapy for low grade gliomas: Insights from a mathematical model." *Discrete & Continuous Dynamical Systems-Series B*, vol. 21, no. 6, 2016.

[22] C. Gerin, J. Pallud, C. Deroulers, P. Varlet, C. Oppenheim, F.-X. Roux, F. Chrétien, S. R. Thomas, B. Grammaticos, and M. Badoual, "Quantitative characterization of the imaging limits of diffuse low-grade oligodendrogliomas," *Neuro-oncology*, vol. 15, no. 10, pp. 1379–1388, 2013.

[23] M. Badoual, C. Gerin, C. Deroulers, B. Grammaticos, J.-F. Llitjos, C. Oppenheim, P. Varlet, and J. Pallud, "Oedema-based model for diffuse low-grade gliomas: application to clinical cases under radiotherapy," *Cell proliferation*, vol. 47, no. 4, pp. 369–380, 2014.

[24] M. Ben Abdallah, M. Blonski, S. Wantz-Mézières, Y. Gaudeau, L. Taillandier, and J.-M. Moureaux, "Predictive models for diffuse low-grade glioma patients under chemotherapy," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 IEEE 38th Annual International Conference of the*. IEEE, 2016, pp. 4357–4360.

[25] G. Box, W. Hunter, and J. Hunter, *Statistics for Experimenters: an introduction to Design, Data Analysis, and Model Building*. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics, 1978.

[26] S. S. Shapiro and M. B. Wilk, "An analysis of variance test for normality (complete samples)," *Biometrika*, vol. 52, no. 3/4, pp. 591–611, 1965.

[27] H. White, "A heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimator and a direct test for heteroskedasticity," *Econometrica: Journal of the Econometric Society*, pp. 817–838, 1980.

[28] J. Durbin and G. S. Watson, "Testing for serial correlation in least squares regression: I," *Biometrika*, vol. 37, no. 3/4, pp. 409–428, 1950.

[29] Student, "The probable error of a mean," *Biometrika*, pp. 1–25, 1908.

[30] D. C. Montgomery, E. A. Peck, and G. G. Vining, *Introduction to linear regression analysis*. John Wiley & Sons, 2012, vol. 821.

[31] A. Björck, *Numerical methods for least squares problems*. Siam, 1996.

[32] H. Motulsky and A. Christopoulos, *Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression: a practical guide to curve fitting*. OUP USA, 2004.

2168-2194 (c) 2018 IEEE. Personal use is permitted, but republication/redistribution requires IEEE permission. See http://www.ieee.org/publications_standards/publications/rights/index.html for more information.

# Chapitre 4 : Estimation du volume tumoral dans les GDBG

Une partie des informations de ce chapitre est issue du travail de thèse de Cyril Brzenczek.

## 1. Données générales

Dans tous les cancers solides, le suivi (hors traitement oncologique ou non), l'appréciation de la réponse tumorale à un traitement (CT, RT, immunothérapie, thérapies ciblées…) s'effectuent à l'aide d'une estimation du volume tumoral résiduel. La réponse objective à un traitement est un critère d'évaluation majeur dans les études cliniques. Dans les études randomisées, l'efficacité potentielle d'un traitement sera jugée sur des critères radiologiques.

La problématique des GDBG est leur nature infiltrante, avec des contours irréguliers. Leur aspect morphologique et leur évolution sont ainsi distincts de lésions nodulaires hépatiques ou bronchiques, par exemple. L'estimation du volume d'un GDBG ne représentera pas le volume réel de la tumeur (l'IRM minimisant l'infiltration tumorale)[30]. Cette estimation sera plus ou moins précise selon la méthode utilisée. Différentes méthodes existent : unidimensionnelle (1 diamètre 1D), bidimensionnelle (2 diamètres 2D), tridimensionnelle (3 diamètres 3D), par segmentation manuelle/ automatique/ semi-automatique.

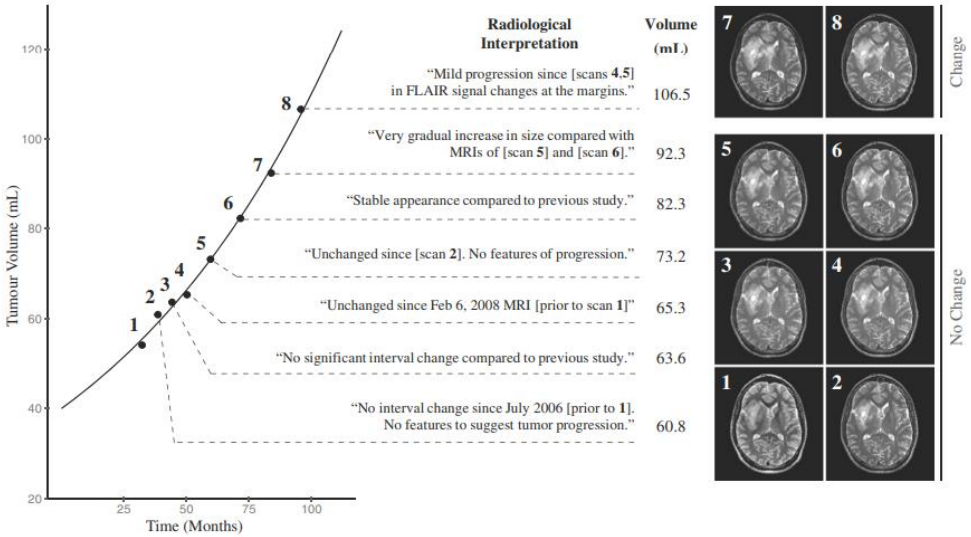
Les GDBG sont des tumeurs évolutives, lentement évolutives (Chapitre 1, Section 3.b.). Leur croissance a été modélisée et estimée à 3-4 mm/an[15]. La cinétique de croissance est également un facteur pronostique[20]. L'évaluation de la croissance est d'autant plus pertinente entre 2 IRM, si celles-ci sont espacées de plusieurs mois (voire années). En effet, en 3 mois, le GDBG évoluera d'un millimètre dans son plus grand diamètre, donc de 0,5mm au niveau de son rayon. Si nous considérons une IRM avec des voxels isométriques de dimension de 0,5mm, une IRM 3 mois plus tard présentera une progression du GDBG de seulement 1 pixel (extrait de la thèse de Cyril Brzenczek).

La simple analyse qualitative en comparant les 2 dernières IRM est donc insuffisante et dangereuse[31], avec le risque de méconnaitre une évolution « significative » du GDBG justifiant possiblement la mise en place d'un traitement. La comparaison itérative des 2 dernières IRM peut conduire à une fausse interprétation des images (stabilité), à un diagnostic erroné et une possible « perte de chance » pour le patient. La prise en charge thérapeutique des GDBG consiste à anticiper autant que possible une évolution jugée significative, potentiellement « menaçante » d'un point de vue oncologique et fonctionnel, dans le but de retarder au maximum la TA.

Malgré ces éléments « objectifs », une étude européenne menée dans des centres neuro-oncologiques experts[24] a révélé que 35% (45 centres) des centres interrogés réalisaient une volumétrie par segmentation, 45% (58 centres) par la méthode des 3D et encore 20% (26 centres experts) réalisaient une simple analyse

qualitative. Une seconde enquête réalisée auprès de radiologues européens souligne que 60% des radiologues interrogés se basent sur une analyse qualitative, et 27,1% utilisent les critères RANO[155].

**Gui et al 2018 Acta Neurochirurgica[142] :** Représentation de l'évolution volumique d'un GDBG fronto-insulaire D chez un patient de 39 ans. L'interprétation des IRM 1 à 6 est jugée stable et en progression sur les 7-8.

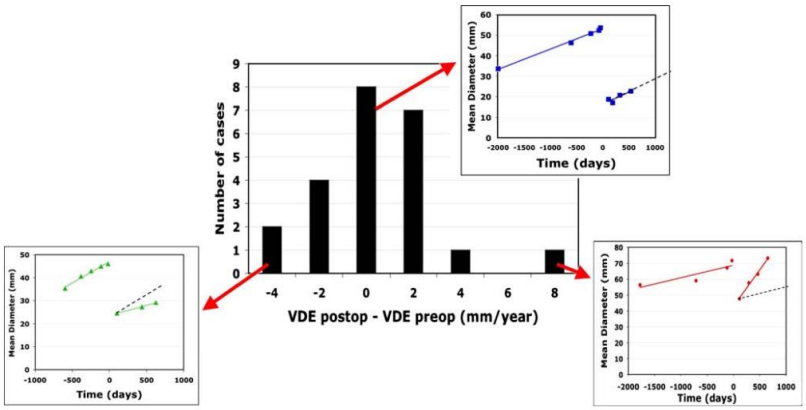



## 2. Cinétique

### a) Impact de la chirurgie

Comme démontré par Emmanuel Mandonnet[156], la chirurgie n'a pas d'impact a-priori sur la cinétique tumorale, signifiant que la chirurgie a un effet cytoréducteur (réduction du volume tumoral).

**Mandonnet et al Neurosurg Review 2010 :** Histogramme des différences VDE postop - VDE préop. 3 exemples de patients (courbe verte : réduction du VDE en post-opératoire ; courbe bleue : stabilité ; courbe rouge : majoration du VDE en post-opératoire)



### b) Impact de la radiothérapie

L'évolution du DTM post RT a été étudiée et rapportée. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

| | Effectif | Réponse Cinétique (mm/an) médiane | Critères Réponses | Durée de réponse (année) |
|---|---|---|---|---|
| **Ducray et al 2013[126]** | n=37 | 95%<br>-4,5 (-22 à 17,8) | RANO<br>• PR : 36%<br>• MR : 34%<br>• RR : 70% | 1,9 (0-8,1) |
| **Pallud et al 2012[125]** | n=33 | 100%<br>-6 (-256 à -1) | RANO<br>réduction volumique moyenne : 60% | 4,1<br>• PFS RANO 4,5 (moyenne)<br>• PFS VDE 4,1 |

*PR : Partial Response*
*MR : Minor Response*
*RR : Response Rate*

Ces résultats soulignent la pertinence de la cinétique tumorale dans la détection d'une réponse, par rapport aux critères RANO.

Deux profils de répondeurs ont été rapportés avec des pronostics distincts (Chapitre 1, Section 6.c.). Plus la cinétique tumorale diminuait rapidement après la RT, moins la durée de réponse post-RT était longue, moins la survie était prolongée.

### c) Impact de la chimiothérapie

| | Type CT | Effectif | Réponse Cinétique (mm/an) médiane | Critères de réponse | Durée de réponse (année) médiane |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ricard et al 2007[104]** | TMZ | n=107 | 92%<br>-9,2 (-39,1 à -0,5) | RANO<br>• PR : 18,6%<br>• MR : 42%<br>• SD : 32,7%<br>• RR : 93,3% | 36% recroissance : 1 (3mois-2,1) |
| **Peyre et al 2010[106]** | PCV | n=21 | 100%<br>-10,2 (-23 à -1) | RANO<br>• PR : 38%<br>• MR : 42%<br>• RR : 80% | 3,4 (0,8-7,7)<br>95% patients |
| **Kaloshi et al 2015[154]** | CCNU | n=38 | 79%<br>-5,1 (-8,9 à 1) | | astrocytoma : 1<br>olidogendroglioma : 2,8 |
| **Blonski et al 2013[140]** | TMZ | n=17/19 | 90%<br>-3,2 (-0,9 à 29,9) | réduction volumique médiane : 35% (5-60%) | |
| **Izquierdo et al 2018[105]** | TMZ | n=36 | 94,4%<br>-5,7 (14,8 à -0,8)<br>27% recroissance sous TMZ | RANO<br>• PR : 30%<br>• MR : 30%<br>• SD : 40%<br>• RR : 60% | 23 mois (3-114)<br>• PFS RANO 35 mois<br>• PFS VDE 23 mois |
| **Taal et al 2015[157]** | PCV | n=32 | 100%<br>-11,7 (-55,4 à -1,1) | RANO<br>• PR : 15%<br>• MR : 56%<br>• RR : 72% | • 1p19q délété : 2,9 (0,5-11,3)<br>• 1p19q non délété : 1,3 (0,5-4,7) |

*PR : Partial Response*
*MR : Minor Response*
*SD : Stable Disease*
*RR : Response Rate*

Ces résultats démontrent l'impact significatif de la CT sur la cinétique tumorale et la sous-estimation de la réponse par les critères RANO.

### d) Impact de la grossesse

La grossesse a impact négatif sur la cinétique de croissance tumorale chez 86,7% des patientes étudiées (VDE moyen avant grossesse 1mm/an versus VDE moyen pendant la grossesse 9,7 mm/an). La cinétique de croissance avait diminué spontanément au décours de l'accouchement chez 77,8% des patientes (VDE moyen post partum 2 mm/an). Concernant les patientes pour lesquelles le GDBG a été découvert pendant la grossesse, le VDE ne s'est pas modifié significativement en post-partum (VDE moyen pendant la grossesse 23,5mm/an versus VDE moyen post partum 10,1mm/an)[158].

Les données radiologiques étaient limitées dans cette série (52 patientes incluses, 15 patients avec IRM disponibles avant et pendant la grossesse et 9 patientes en post partum). Cependant, les données confirment l'impact potentiellement négatif de la grossesse sur l'histoire naturelle des GDBG, nécessitant une vigilance accrue pendant cette période.

## 3. Recommandations européennes

Dans les tumeurs solides, les critères RECIST[159] correspondent à la mesure du plus grand diamètre d'une lésion mesurable (évaluation unidimensionnelle). Ces critères distinguent des lésions mesurables (plus grand axe > 10mm ; plus petit axe ≥ 15mm pour les ganglions), des lésions non-mesurables (ascite, pleurésie, leptoméningite…), des lésions cibles et des nouvelles lésions. Sont ensuite définies 5 lésions cibles (2 maximum par organe). La somme de ces lésions cibles (plus grands axes pour les lésions, plus petit axe pour les ganglions) sera évaluée et suivie pour apprécier la réponse ou non au traitement proposé :

- Réponse complète : régression complète des lésions
- Réponse partielle : régression d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale (Baseline)
- Progression :
    - Augmentation de ≥ 20% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée (Nadir), y compris à l'évaluation Baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5cm.
    - Apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions
    - S'il existe une progression au Nadir et une réponse par rapport à l'examen Baseline, c'est la progression qui prévaut
- Maladie stable : ne correspondant pas aux critères précédemment cités, soit une régression des lésions inférieure à 30% et une progression inférieure à 20%

Les critères RANO[27,28] ont été adaptés à partir des critères de réponse de MacDonald de 1990[159]. Ces critères RANO ont été détaillés dans le Chapitre 1, Section 3.a. et synthétisés ci-dessous.

**Wen et al Journal of Clinical Oncology 2017[160] :** Synthèse de critères RANO dans les GDBG

| Criterion | CR | PR | MR | SD | PD |
|---|---|---|---|---|---|
| T2/FLAIR | Disappearance of all lesions | ≥ 50% ↓ in perpendicular diameters of lesion, sustained for 4 weeks | 25%-50% ↓ in perpendicular diameters of lesion | < 25% ↓ to < 25% ↑ | ≥ 25% ↑* |
| New lesion | None (apart from those consistent with radiation effects, and no new or increased enhancement) | None (apart from those consistent with radiation effects, and no new or increased enhancement) | None (apart from those consistent with radiation effects, and no new or increased enhancement) | None (apart from those consistent with radiation effects, and no new or increased enhancement) | Present* |
| Corticosteroids | None | Stable or ↓ | Stable or ↓ | Stable or ↓ | NA† |
| Clinical status | Stable or ↑ | Stable or ↑ | Stable or ↑ | Stable or ↑ | ↓* (not attributable to other causes apart from the tumor, or decrease in corticosteroid dose) |
| Requirement for response | All | All | All | All | Any† |

NOTE. Modified from Van den Bent et al[6] with permission from Elsevier.
Abbreviations: ↓, decrease; ↑, increase; CR, complete response; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; MR, minor response; NA, not applicable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.
*Progression occurs when this criterion is met.
†Increase in corticosteroids alone will not be taken into account in determining progression in the absence of persistent clinical deterioration.

## 4. Intérêt

### a) Suivi « objectif »

Dans tout cancer, l'évaluation du volume tumoral est incontournable dans le suivi des patients. Ce paramètre s'intègre à l'évaluation globale du patient ; en plus des critères cliniques (épilepsie, cognition, qualité de vie, travail), des critères métaboliques éventuellement.

Comme mentionné précédemment, la simple analyse qualitative (inspection visuelle) n'est pas suffisante et source d'erreur. Longtemps, les GDBG ont été étiquetés comme des tumeurs non évolutives. L'inverse a été clairement démontré[15,19]. Le volume tumoral et la cinétique de croissance sont des facteurs pronostiques[20,12,153].

Ce paramètre est l'un des éléments décisionnels dans la stratégie thérapeutique, il s'intègre dans le suivi des patients (sous traitement ou hors traitement). Selon la méthodologie utilisée, son évaluation sera plus ou moins pertinente.

### b) Aide à la décision

#### I. Chirurgie

L'évaluation du volume tumoral est essentielle en pré-opératoire et en post opératoire.

En situation pré-opératoire, le suivi volumique (cinétique) permet d'orienter la stratégie et représente un paramètre décisionnel dans l'indication ou non à réaliser une exérèse. Le volume préopératoire est un facteur pronostique[12,153]. La segmentation volumique pré-opératoire permet également de prédire le volume

résiduel post-opératoire[161]. Le suivi volumique aide ainsi à déterminer le moment d'une exérèse afin de minimiser le résidu post opératoire (impact sur la survie).

En situation post-opératoire, l'estimation du résidu post-opératoire est également capital car directement associé à la survie[85,90]. Les GDBG étant opérés de façon itérative[76], un suivi longitudinal du volume tumoral paraît indispensable.

#### II. Chimiothérapie

Comme dans tout cancer, le suivi volumique permet de déterminer à quel moment mettre en place un traitement adjuvant, de suivre l'évolution de la tumeur sous ce traitement et de déterminer à quel moment le stopper.

Les réponses ne sont pas si aisées dans les GDBG, puisque ce travail de thèse est justement né de ces interrogations que nous avons en tant que neuro-oncologues. Néanmoins, suivre le volume tumoral est la base.

La question se pose d'ailleurs concernant la définition de la PFS (cf Chapitre 4, Section 6.a.). La majorité des études randomisées publiées dans les GDGB définissent de manière (très) évasive la progression et donc le calcul de la PFS. Compte tenu de ces éléments, l'estimation (la plus pertinente) du volume tumoral paraît indispensable.

#### III. Radiothérapie

De même que pour la CT, le suivi volumique a les mêmes implications pour la RT. La différence est la fréquente difficulté à évaluer le volume tumoral chez les GDBG irradiés. En effet, la RT induit des modifications radiologiques et notamment des hypersignaux de la substance blanche (leucopathie) de nature post thérapeutique (et non liés à l'infiltration tumorale)[60]. Il est néanmoins difficile (si ce n'est impossible) de distinguer avec précision la nature des hypersignaux FLAIR visualisés en post-RT. Le volume post-RT est souvent extrapolé pour ces raisons. La difficulté de la segmentation sera abordée dans le chapitre 6. 6.b

## 5. Modalités

### a) IRM

#### I. Séquences

La séquence FLAIR est la séquence de choix pour réaliser une volumétrie par segmentation[24].

En l'absence de séquence FLAIR, la séquence T2 pourra être utilisée mais fournit des informations moins précises car les images sont « parasitées » par l'hypersignal intense du liquide céphalo-rachidien. La mesure peut être particulièrement biaisée lorsque le GDBG se localise essentiellement au niveau du cortex.

Il est donc préférable de réaliser une volumétrie sur des séquences FLAIR comme le recommande le réseau européen d'étude des GDBG[24].

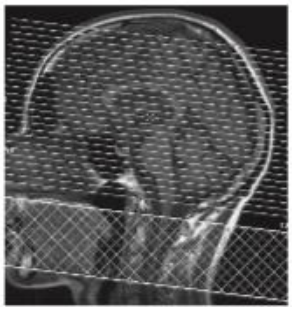
### II. Plans de coupe

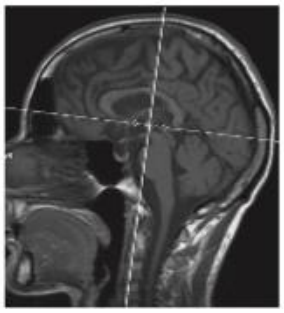
Le plan de coupe peut influencer la mesure du volume notamment selon les techniques bidimensionnelles (cf Chapitre 5. Section 5.a.III).

Pour l'analyse de l'IRM et la segmentation, le plan axial semble préférable : le plan sagittal ne permettant pas de visualiser sur une même coupe la zone controlatérale, et le plan frontal présentant un discret hypersignal des structures anatomiques orientées d'avant en arrière (cortex péri-insulaire par exemple) pouvant gêner l'interprétation des images.

Les recommandations de neuroradiologie précisent le positionnement de la tête du patient lors de chaque IRM, avec repérage du plan passant par la commissure antérieure et la commissure postérieure sur une même coupe.

**Orientation des plans de coupe lors de l'acquisition de l'IRM :** A droite, acquisition des coupes axiales (plan passant par la commissure antérieure et la commissure postérieure - à Gauche, acquisition des coupes coronales





### III. Epaisseur de coupe

Idéalement, les acquisitions IRM devraient comporter des coupes FLAIR millimétriques puis des reconstructions. L'épaisseur de coupe et le plan de coupe influent sur l'estimation du volume tumoral, de manière plus ou moins marquée en fonction de la méthode utilisée.

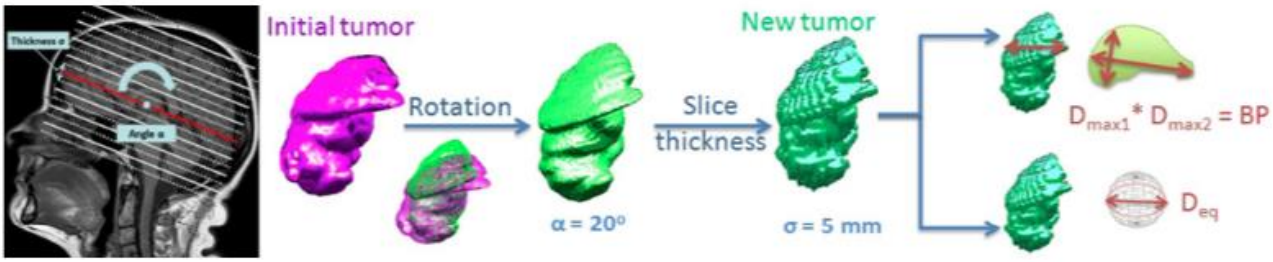
Ainsi, la mesure bidimensionnelle du volume est-elle la plus « influençable » et mise en défaut en comparaison avec la segmentation manuelle[162] : dans l'étude de Schmitt et al, la méthode simule l'effet des variations de l'épaisseur de coupe et du plan de coupe (orientation de la tête). Les résultats montrent une variation plus importante avec la mesure bidimensionnelle pour des épaisseurs de coupes importantes, par rapport à la segmentation manuelle. Il en est de même avec les variations de position de la tête.

Ces mêmes résultats ont été soulignés dans une étude comparant une méthode bidimensionnelle et une méthode de segmentation manuelle. Les modifications de position de la tête influençaient significativement

la mesure du volume bidimensionnelle (dans une moindre mesure en segmentation), conduisant à des diagnostics erronés[163].

Freyschlag et al[24] recommandent ainsi des acquisitions avec des épaisseurs de coupes ≤ 3mm.

**Schmitt et al 2013 Journal of Neurooncology :** Illustration de l'acquisition de l'IRM avec modulation de 2 paramètres : l'épaisseur de coupe et le plan de coupe (rotation angle α)




### IV. Fenêtrage

Quelle que soit la méthode de d'évaluation du volume tumoral, le réglage de l'intensité des pixels est important. L'opérateur fixe visuellement les contours du GDBG selon son appréciation et peut modifier l'intensité des pixels selon une table de correspondance (Look Up Table LUT). Cette modification de la table de correspondance est particulièrement utile dans les GDBG présentant un phénotype « infiltrant »[26,164].

### V. Autres paramètres

Le concept de bruit peut influencer les limites entre cerveau « sain » et GDBG. Le bruit peut moduler la valeur d'un pixel, pouvant masquer le changement d'intensité entre le GDBG en hypersignal FLAIR (signal) et le reste du cerveau d'intensité plus faible. L'aspect d'une image peut s'évaluer par le rapport signal/bruit. Une image avec un fort rapport signal/bruit sera une image composée essentiellement du signal de l'objet de mesure. Une image à faible rapport signal/bruit présente de fortes variations parasites de l'intensité des pixels.

La puissance du champ magnétique de l'IRM module ce rapport signal/bruit. L'IRM 3 Tesla a un meilleur rapport signal/bruit par rapport à l'IRM 1,5 Tesla[165].

La résolution spatiale (nombre de voxels dans le volume d'intérêt) conditionne également la possibilité de mettre en évidence de fines variations volumiques dans les GDBG. Cette résolution est conditionnée par le gradient de champ magnétique, meilleur dans les IRM récentes.

### b) Evaluation unidimensionnelle (RECIST)

La méthode utilisée consiste à mesurer le plus grand diamètre de la tumeur. A partir de ce diamètre, le volume tumoral du GDBG pourrait être calculé par approximation sphérique ou ellipsoïdale (selon l'hypothèse qu'un GDBG soit de forme ellipsoïdale). Dans le cadre d'une mesure unidimensionnelle, l'approximation est extrême selon la formule : $V=4/3\pi \times R^3$ où V est le volume de la sphère, R le rayon représente la longueur du plus grand diamètre divisée par 2.

Les GDBG n'ayant pas parfaitement une forme sphérique, cette analyse unidimensionnelle (RECIST) n'est pas adaptée, ni recommandée dans l'estimation du volume des GDBG (imprécision, non reproductible). Ces critères n'ont d'ailleurs pas été validés dans les gliomes.

### c) Evaluation bidimensionnelle (RANO)

La méthode utilisée consiste en la mesure des 2 plus grands diamètres perpendiculaires dans le même plan, méthode qui semble simple et rapide. A partir de ces 2 diamètres, l'aire de la plus grande section peut ainsi être calculée (RANO).

Le volume V peut également être calculé, toujours selon l'hypothèse qu'un GDBG soit de forme ellipsoïdale selon la formule : $V=4/3\pi \times R1 \times R2^2$ où R1 est le rayon du plus grand diamètre et R2 le rayon du plan orthogonal.

La précision de cette mesure est supérieure à celle de la mesure unidimensionnelle (RECIST). Néanmoins, l'analyse bidimensionnelle est moins précise que l'analyse tridimensionnelle, et sous-estime de faible variation volumique. Or, les GDBG ayant une lente évolution (faible variation volumique dans le temps), la mesure bidimensionnelle risque de ne pas détecter de faible variation. Cette mesure est moins précise que la mesure tridimensionnelle. Le risque de méconnaitre une évolution est accentué si l'analyse bidimensionnelle est réalisée à chaque fois sur les 2 dernières IRM (plutôt que sur 2 IRM espacées de plusieurs années par exemple).

De plus, les GDBG présentent des contours irréguliers, mal limités (infiltrants)[26,164]. L'évolution de l'infiltration est imprévisible, diffuse d'un point de vue morphologique (d'où la dénomination Gliomes **DIFFUS** de Bas Grade). Les plus grands diamètres mesurés d'une visite à l'autre peuvent ainsi significativement varier[166]. Provenzale et al[167] ont confirmé cette variabilité inter-praticien de la mesure bidimensionnelle du volume, malgré l'expérience certifiée des praticiens dans des gliomes de haut grade (tumeurs a-priori moins à risque de variations inter-opérateurs compte tenu des contours plus réguliers en séquence T1 gadolinium).

### d) Technique des 3 diamètres : tridimensionnelle

Cette méthode utilise la mesure de 3 diamètres : en plus des 2 diamètres précédents, la mesure du plus grand diamètre dans le plan orthogonal au plan de la plus grande section est réalisée. Le volume V peut ensuite être déduit, selon l'hypothèse qu'un GDBG soit de forme ellipsoïdale selon la formule :

$V= 4/3\pi \times R1 \times R2 \times R3$ où R1, R2, R3 sont les rayons (diamètre divisée par 2) des diamètres des 3 plans.

Par simplification, le volume V peut être calculé ainsi : $V= D1 \times D2 \times D3/2$ où D1, D2 et D3 représentent les diamètres mesurés dans les 3 plans[32].

A partir de ce volume, une estimation de la croissance tumorale peut être déduite en calcul de DTM :

$DTM = (2 \times V)^{1/3}$

La pente de croissance représente ensuite l'évolution du DTM dans le temps.

Cette technique est plus précise que les mesures uni- et bidimensionnelle (la mesure d'un volume dans les 3 dimensions tient compte de l'évaluation des distances dans ces 3 dimensions). Cette méthode a tendance à surestimer le volume tumoral[32], notamment dans le cadre de tumeur de taille importante.

Pour des GDBG non opérés, cette méthode semble comparable à la segmentation manuelle (cf Chapitre 4, Section 5.e. IV.).

La problématique est l'estimation du volume chez les patients opérés (>50% des patients sont opérés). Dans ce contexte, l'approximation ellipsoïdale est moins précise. En effet, comme pour les autres méthodes d'estimation linéaire, la stabilité dans le temps de l'orientation des axes choisis dans un certain plan n'est pas garantie, pouvant induire une variabilité dans la mesure. Le risque de variabilité est également majoré avec l'incertitude du positionnement de la tête et de l'épaisseur des coupes des IRM successives. Ces éléments soulèvent le point d'une réelle standardisation dans l'acquisition des IRM dans le suivi de GDBG. Néanmoins, cette technique est préférable à une simple analyse qualitative, en l'absence d'accessibilité à une méthode de segmentation.

### e) Segmentation manuelle

#### I. Outils

La segmentation manuelle ou assistée consiste en la délinéation de la tumeur sur chaque coupe IRM. La segmentation peut être manuelle (l'opérateur contourant chaque coupe IRM) ou assistée (si le logiciel comprend une méthode de segmentation basée sur l'intensité des pixels).

Un volume d'intérêt VOI (Volume of Interest) est ainsi créé (contenant tous les voxels tumoraux). Plusieurs logiciels sont disponibles afin d'effectuer cette segmentation : Osirix® (https://www.osirix-viewer.com/ - logiciel propriétaire) ou Horos® (https://horosproject.org/ - logiciel gratuit). Ces logiciels sont disponibles sur le système d'exploitation iOS et accepte les IRM au format DICOM. Les points de contourage sont reconstruits en un volume par une triangulation de Delaunay. Une seule région d'intérêt ROI (Region of Interest) peut être placée sur chaque coupe, rendant complexe la délinéation de GDBG multifocaux (rares) ou si deux zones infiltrées a-priori distinctes se situent sur la même coupe. De même, le VOI ne peut ensuite être transformé en format NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) format indispensable pour repositionner le VOI sur des atlas standardisés type MNI.

Cette méthode est plus précise que les précédentes. Elle est également plus sensible et plus précoce dans la détection de variation volumique : lorsque le rayon de la sphère varie (augmentation ou diminution), le pourcentage de variation du volume est plus conséquent que celui de la surface (mesure bidimensionnelle), cette dernière pouvant minimiser des variations volumiques[166]. Les risques sont donc : I) de ne pas détecter des variations volumiques fines pouvant justifier d'une modulation de la stratégie thérapeutique (« perte de chance » pour le patient, impact oncologique) ; II) de sous-estimer l'effet d'une thérapeutique ; III) d'exclure une thérapeutique potentiellement efficace (impact oncologique potentiel dans une thématique neurooncologique pour laquelle les options thérapeutiques sont limitées)[166].

Cette méthode est souvent critiquée car inaccessible et chronophage. Concernant le premier point, il est désormais possible à tout clinicien de disposer d'un logiciel de segmentation (gratuit et compatible avec les différents systèmes d'exploitation, cf Chapitre 4, Section 4.e et 4.f). Concernant le caractère chronophage, après familiarisation avec l'outil et utilisation régulière, le clinicien peut gagner du temps. Néanmoins, le contourage de certains GDBG (cf Chapitre 4.6.b) peut être complexe pour des raisons diverses (liées à la tumeur, au patient, aux traitements...). Certaines méthodes de contourage assistées par un algorithme peuvent permettre un gain de temps (exemple du logiciel MIPAV permettant de réaliser le contourage d'une coupe en un « clic »).

Une étude récente a soulevé la problématique de la reproductibilité intra-opérateur chez des radiologues novices en terme de segmentation. Le plus étonnant est qu'il s'agissait de GDBG non traités donc a-priori, plus aisés à contourer. Néanmoins, avec l'expérience et la familiarisation avec le logiciel, cette variabilité intra-opérateur tendait à se réduire[168].

## II. Test de reproductibilité inter-opérateur

Nous avons mené ce travail dans le cadre de la thèse de Meriem Ben Abdallah.

13 participants (neurooncologues, radiothérapeutes, neurochirugiens, neuroradiologues, internes) ont été conviés à contourer 12 IRM de patients présentant un GDBG non traités antérieurement. Le logiciel de segmentation manuel utilisé était Osirix®. Le panel d'IRM comprenant 11 séquences FLAIR et 1 séquence T2 ; 3 séquences CUBE FLAIR (millimétriques). Les contourages étaient réalisés au laboratoire PROMETHEE.

Le volume était ensuite calculé à l'aide des contourages de chaque participant. La moyenne de chaque volume a été calculée, correspondant à la vérité terrain.

Les courbes des différents volumes de chaque participant ont été représentées et s'approchent de près de la vérité terrain.

L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de différence selon la spécialité ni selon le degré d'expérience (+/- 10 ans).

Ces résultats sont importants puisqu'ils démontrent que tous les spécialistes impliqués dans le suivi des GDBG peuvent réaliser le suivi volumétrique longitudinal de façon pertinente, quelle que soit leur expérience.

**Contributions :**

Pour ce travail, j'ai collaboré avec Meriem Ben Abdallah dans l'élaboration du test. J'ai participé au test en faisant partie du panel de spécialistes. J'ai participé à la réflexion sur l'interprétation des résultats.

# Statistical evaluation of manual segmentation of a diffuse low-grade glioma MRI dataset

Mériem Ben Abdallah*, Marie Blonski*†, Sophie Wantz-Mézières‡, Yann Gaudeau*§,
Luc Taillandier*† and Jean-Marie Moureaux*
* Université de Lorraine, Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), CNRS UMR 7039,
Faculté de Médecine - Bât D - BP 184, Vandoeuvre-lès-Nancy, 54505, France
† Neuro-Oncology Unit, Nancy University Hospital, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny,
54035 Nancy, France
‡ Université de Lorraine, Institut de Mathématiques Elie Cartan, INRIA BIGS
CNRS UMR 7502, BP 239, F-54506 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex, France
§ Université de Strasbourg, 30 Rue du Maire André Traband, Haguenau, 67500, France

***Abstract*— Software-based manual segmentation is critical to the supervision of diffuse low-grade glioma patients and to the optimal treatment's choice. However, manual segmentation being time-consuming, it is difficult to include it in the clinical routine. An alternative to circumvent the time cost of manual segmentation could be to share the task among different practitioners, providing it can be reproduced. The goal of our work is to assess diffuse low-grade gliomas' manual segmentation's reproducibility on MRI scans, with regard to practitioners, their experience and field of expertise. A panel of 13 experts manually segmented 12 diffuse low-grade glioma clinical MRI datasets using the OSIRIX software. A statistical analysis gave promising results, as the practitioner factor, the medical specialty and the years of experience seem to have no significant impact on the average values of the tumor volume variable.**

## I. INTRODUCTION

Diffuse Low-Grade Gliomas (DLGG) are rare primitive cerebral tumours of adults. These tumours progress continually over time and then turn to a higher grade of malignancy associated with neurological disability and consequentially become fatal. Tumour size is one of the most important static prognostic factors [1]. Linear Regression analysis using mixed models have reported an average increase rate of 4.1 mm per year in tumor diameter [2]. The therapeutic strategy is based on a personalized and long-term multistage approach with online adaptation over the years related to volumetric and clinical changes. Early functional surgery is usually the first therapy when possible. Chemotherapy can be used as an adjuvant treatment but sometimes, also, in a neoadjuvant position before surgical resection. Radiotherapy is usually reserved for cases of progression after chemotherapy for unresectable tumours or at the time of anaplastic transformation [3].
For patient monitoring, it is essential to apprehend the volumetric evolution under usual clinical conditions (during consultations) in order to optimally adapt the treatment in real time [4]. The simple qualitative comparison of two separate MRI examinations at 4 to 6 months intervals does not usually objectify the growth. It was originally proposed to measure the largest diameters in the 3 spatial planes, $D1$, $D2$, $D3$, and then to extrapolate the volume with the following formula: $D1 * D2 * D3/2$ [5]. A software-based manual segmentation was developed in [6] and has, since, become the standard technique for the majority of experts. This method is time-consuming, thus a massive segmentation by many different clinicians would improve the therapeutic treatment of patients. However, to our knowledge, DLGG manual segmentation's reproducibility on MRI images has not yet been assessed [7]. Indeed, the main up-to-date studies include several brain tumor types in the same study and focus rather on a comparison between automatic and manual segmentation performance. If automatic segmentation can be of great interest, we claim that in the case of DLGG, manual segmentation remains not only the ground truth but the current best way to determine the volume of such tumors for the majority of specialized teams. Indeed, automatic segmentation does not yet seem to be reliable for distinguishing tumor signal abnormalities and other causes of signal abnormalities (post-surgical or post-radiotherapy modifications, leucoencephalopathy from various aetiologies, etc.). But as manual segmentation is time-consuming, the less accurate 3 diameters method is mostly prefered for assessing the volume in daily hospital practice.
The work we propose here addresses the question of manual segmentation's reproducibility by studying the impact of the practitioner on the DLGG's volume estimation. Indeed, the latter can strongly influence the choice of a therapy and the time to start or to stop it. Such repercussions motivate the conduct of a subjective study of manual segmentation consistency among a group of DLGG experts. Such a consistency is key to the reliability and reproducibility of clinical diagnosis and, consequently, to the selection of the appropriate therapy.

The rest of the paper is organized as follows. In section 2, the methodology and the tools applied in this study are described. In section 3, the statistical techniques of evaluation are detailed. Section 4 presents the results of the statistical

978-1-4577-0220-4/16/$31.00 ©2016 IEEE

study. Section 5 summarizes these results and discusses their consequences for medical practice.

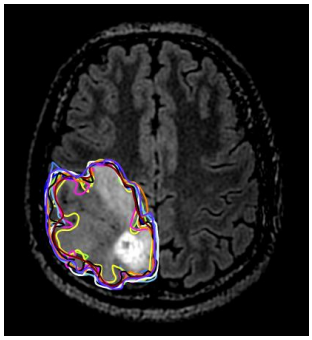


Fig. 1: Example of the manual segmentation of an MRI's slice with OSIRIX. Each colored curve corresponds to the segmentation performed by one participant.

## II. MATERIALS AND METHODS

Subjective tests are often conducted to evaluate the quality of images and videos, as for example in the context of data compression studies[8], [9]. These tests take into consideration the most current medical practices and are performed in a strictly controlled environment. The results of subjective tests are quantified by objective metrics and rely on a pre-defined ground truth for their interpretation. In this study, the average of the volumes was selected as a ground truth due to the absence of an absolute ground truth. A neuroradiology expert, who was excluded from the experts panel, selected 12 longitudinal MRI scans of 9 patients diagnosed with DLGG without any previous treatment. All patients were informed and provided proof of their written agreement to participate to the present study. Moreover, the patient information was anonymized and de-identified prior to analysis. The datasets were all FLAIR-weighted axial scans except for one T2-weighted axial scan. There were 3 Cube MRI scans and 9 regular MRI scans. The reproducibility of manual segmentation study was carried out within the Living Lab PROMETEE.[1] This platform is an innovation platform allowing the study and management of videos and images' technical quality with respect to medical usage. It is well-equipped and arranged, provides a highly efficient environment to comply with the general visualization conditions for these kind of tests, as fixed by the ITU-BT.500-13 recommendation [10]. The room lighting was controlled so as not to produce reflections on the screen. The surrounding environment was all in white in order to avoid visual distractions. A panel of 14 experts performed manual segmentation on the dataset with OSIRIX as illustrated in the example of fig.1. OSIRIX is an open source Dicom Viewer software for Apple Macintosh [11] [12].The 32-bit OSIRIX

[1]PeRceptiOn utilisateur pour les usages du MultimÉdia dans les applications mÉdicalEs: User perception for multimedia usages in medical applications. PROMETEE is located in TELECOM Nancy engineering School, Nancy France. http://telecomnancy.univ-lorraine.fr/fr/recherche/living-lab.

TABLE I: The distribution of participants by medical specialty.

| **Medical specialty** | Neurology | Radiology | Radiotherapy |
|---|---|---|---|
| **Number of participants** | 6 | 4 | 3 |

TABLE II: The distribution of participants by years of experience.

| **Years of experience** | $]0;10]$ | $]10;+\infty[$ |
|---|---|---|
| **Number of participants** | 8 | 5 |

version was adopted in this study. The participants started by performing a visual test on a tablet with the purpose of detecting the participants with vision problems. Then, they proceeded with a learning dataset, which was not included in the study results, so as to get familiar with the OSIRIX segmentation tool. The instruction was to manually delineate tumor contours on slices containing contrast enhancement related to a DLGG. In order to be consistent with medical practice, the radiological windowing and the number of slices to be segmented were not specified. The participants started the test by segmenting half the dataset, taking a 5-minutes break, and then completing the segmentation of the other half. At the end, they completed a questionnaire about their medical specialty and their years of experience since residency.

Following the first tests of consistency, it turned out that one of the 14 participants had inconsistent results. Thus, all the results described hereafter are based on the ratings made by 13 consistent participants. For the study of the variability introduced by the medical specialty on the tumor, three categories were defined : neurologists, radiotherapists and radiologists. As for the years of experience, two groups were set: $]0;10]$ and $]10;+\infty[$.The distribution of medical specialties and years of experience is listed, respectively, in Tables I and II.

After the test was complete, the manual tracings were saved and the tumor volume, for each dataset, was computed under OSIRIX based on the Delaunay triangulation reconstruction method.

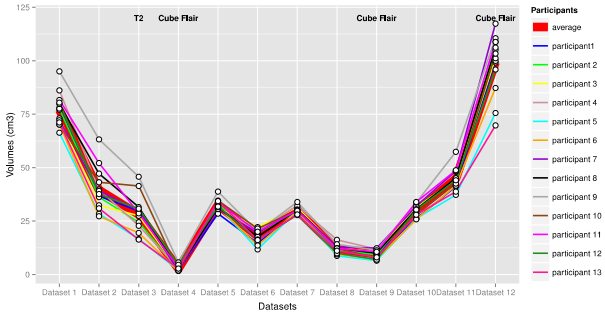



Fig. 2: Change in tumor volume based on MRI datasets and compared to the average volumes for all participants.

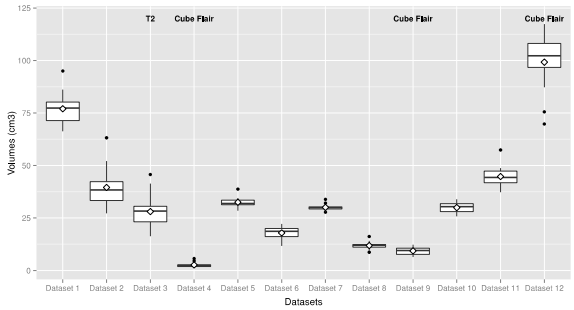



Fig. 3: Boxplot of the tumor volumes for all datasets.

## III. STATISTICAL ANALYSIS

The final study dataset consists of 12 tumor volumes for each of the 13 participants: $(x_{i,j})_{i=1...13,j=1...12}$. The purpose of the statistical analysis is to investigate the variability introduced by the practitioner factor on the tumor volume variable in order to examine the influence of the practitioner on the acquired tumor volumes. Other purposes of this study include the analysis of the relationship between the participant's medical specialty as well as their years of experience and the tumor volumes. For the study of the variability introduced by the practitioner, a one-way analysis of variance (ANOVA) [13] was applied to tumor volumes.

In order to statistically quantify the variability introduced by the years of experience and the medical specialty on the tumor volumes, a standard volume, $y_{i,j}$, was first calculated as follows:

$$y_{i,j} = \left( \frac{x_{i,j} - \bar{x}_j}{\sigma_j} \right) \tag{1}$$

where $\bar{x}_j$ is the mean volume, and $\sigma_j$ is the standard deviation by volume. Centering $x_{i,j}$ around the mean values of volumes for a given dataset and dividing by its standard deviation accounts for the difficulty of segmentation. The standard deviation, $\sigma_{y_i}$, of $y_{i,j}$ was then calculated and an exact Fisher test [14] [15] was applied on $\sigma_{y_i}$ for both studies. In order to assess the inter-observer variability, the coefficient of variation (COV) [16] [17] by volume was used. This coefficient measures the change in volume of the segmented objects, and is defined by:

$$COV_j = \frac{\sigma_j}{\bar{x}_j} \tag{2}$$

Another metric that is used to assess the inter-participant variability is the agreement index (AI) [18]. This metric gives the inter-participants agreement , in pairs of participants, for each volume $j = 1, ..., 12$:

$$AI_{(i,i'),j} = 1 - \frac{2\left|x_{i,j} - x_{i',j}\right|}{x_{i,j} + x_{i',j}} \tag{3}$$

for all pair of participants $(i,i'); i \neq i'; i,i' \in \{1, ..., 13\}$.

AI values vary from 0 (no agreement between participants) to 1 (perfect agreement between participants).
Finally, to estimate the inter-participant variability on a pixel level, the interoperator variance (IV) [18] was applied. This metric, computed for each commonly segmented slice of each MRI exam, quantifies the overlap of two segmented regions by each pair of participants. It is defined by:

$$IV = 1 - \frac{A_{M1} \cap A_{M2}}{A_{M1} \cup A_{M2}} \tag{4}$$

$A_{M1}$ is the segmented area by participant 1 and $A_{M2}$ is the segmented area by participant 2. IV values vary from 0 (perfect matching of pixel values) to 1 (no matching of pixel values).

TABLE III: COV, AI and IV by medical specialty.

| **Medical specialty** | Neurology | Radiology | Radiotherapy |
|---|---|---|---|
| **COV** (mean±S.D.) | 17.99 ±12.44 | 16.56 ±10.11 | 14.48 ±12.32 |
| **AI** (mean±S.D.) | 0.74 ±0.28 | 0.73 ±0.27 | 0.74 ±0.27 |
| **IV** (mean±S.D.) | 0.27 ±0.07 | 0.3 ±0.08 | 0.29 ±0.09 |

## IV. RESULTS

The statistical analysis was implemented with R software and Matlab. First of all, the volumes of the different participants for all datasets were plotted against the average of the volumes, the selected ground truth. As displayed in fig.2, the practicians have the same volume variations, even for Cube FLAIR datasets, which are supposed to be harder to segment than regular FLAIR datasets. The set of curves merges well with the curve of the ground truth. This first result is confirmed by the boxplot in fig.3, where the dispersion of tumor volumes per dataset around the mean and the median is low. This would suggest that practitioners tend to segment DLGG tumors similarly. In order to confirm this visual result, an ANOVA was performed on the dataset. With a significance level of 5%, it can be concluded that the practitioner factor has no significant influence on the average values of the volume variable.

Regarding the variability introduced by the medical specialization on the tumor volume variable, Fisher's exact test was performed with significance levels of 5%. With p-value equal to 0.604, we could not prove that the medical speciality has a significant impact on the assessed tumor volume.
Table III confirms this assertion for medical specialty. Moreover, Kolmogorov-Smirnov tests on the COV between pairs of groups (with level of significance 5%) have confirmed this assertion. Note that the tumor volumes vary from 1.67 $cm^3$ to 117.35 $cm^3$ through the different exams. So we have a huge variety of volume size. COV is obviously more sensitive to small volumes.
As for the variability generated by the years of experience on the tumor volume variable, Fisher's exact test released a p-value of 0.8961, indicating, clearly, that the years of experience could not be proved to have a significant influence on the segmented volume. This result is confirmed as well by Table IV.

## V. DISCUSSION AND CONCLUSIONS

In this work, the reproducibility of manual MRI volume segmentation with regard to practitioners, their experience

TABLE IV: COV, AI and IV by years of experience.

| **Years of experience** | $]0;10]$ | $]10;+\infty[$ |
|---|---|---|
| **COV** (mean±S.D.) | 16.58 ±11.09 | 14.86 ±11.88 |
| **AI** (mean±S.D.) | 0.75 ±0.28 | 0.73 ±0.27 |
| **IV** (mean±S.D.) | 0.25 ±0.05 | 0.3 ±0.09 |

and their field of expertise, was assessed. This study shows that, on average, neither the practitioner nor the medical speciality or experience seem to have a significant impact on the tumor volume. The latter result is rather surprising as one would expect that experience would be a discriminatory factor.

Another surprising observation was that the largest differences in volumes were noticed on the 3 first datasets, which are supposed to be easy to delineate. Their boxplot's (see Fig. 3) spread around the median is large compared to, say, datasets 4 and 11, Cube Flair datasets, that are supposed to be more complicated to segment. This might be explained by the novelty of the used delineation tool, OSIRIX, to some participants. So, on the first datasets, the participants still hadn't mastered this tool. Across Cube Flair datasets, dataset 14 seemed to be harder to delineate than datasets 4 and 11. This might be explained by the effect of tiredness by the end of the test. But it doesn't seem to affect the overall study result.

On the basis of several commonly used criteria of the literature dedicated to inter-variability assessment, the statistical analysis achieved on this study did not prove that the medical specialty or the years of experience had any impact on the segmented tumor volumes, regardless of the dataset difficulty (Cube vs classical MRI scan). This is an encouraging result that promotes cross-disciplinary collaboration among clinicians, especially for very frequent alternating consultations between neurosurgeons and medical neuro-oncologists. And even if this result should be confirmed by additional larger studies, it opens the door to interesting perspectives in the difficult context of DLGG, where automatic segmentation does not yet seem to be able to offer a fully reliable solution. As a consequence of this finding, the manual segmentation process could be speeded up, as many clinicians would be able to delineate DLGG of different patients, even the ones they don't follow. The monitoring of tumor evolution would be improved as less time would be devoted by practitioners to manual segmentation and more time could be spent on clinical decisions regarding the appropriate treatment to prescribe at different stages of the disease.

## ACKNOWLEDGMENT

This work has been supported by the Celtic-Plus European Project E3.

Great recognition and thanks are due to all the clinicians from CHRU Nancy and CHR Metz who participated in this study. Namely, we would like to thank: Pr Serge Bracard, Pr Luc Taillandier, Dr Marie Blonski, Dr Basile Wittwer, Dr Guillaume Vogin, Dr Christian Delgoffe, Dr Claire Griffaton-Taillandier, Dr Marie-Alexia Ottenin, Dr Sophie Planel, Dr Fabien Rech, Dr Valérie Bernier, Camille Dahan, Dr Emanuelle Schmitt, Dr Lavinia Jager Simon and Dr Philippe Quetin.

## REFERENCES

[1] L. Capelle, D. Fontaine, E. Mandonnet, L. Taillandier, J. L. Golmard, *et al.*, "Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric world health organization grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article," *Journal of Neurosurgery*, vol. 118, No. 6, pp. 1157–1168, June 2013.

[2] E. Mandonnet, J.-Y. Delattre, M. L. Tanguy, K. R. Swanson, A. F. Carpentier, *et al.*, "Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas," *Annals of Neurology*, vol. 53, No. 4, pp. 524–528, April 2003.

[3] H. Duffau and L. Taillandier, "New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach," *Neuro-Oncology*, vol. 17, No. 3, pp. 332–342, March 2015.

[4] J. Pallud, L. Taillandier, L. Capelle, D. Fontaine, M. Peyre, *et al.*, "Quantitative morphological magnetic resonance imaging follow-up of low-grade glioma: a plea for systematic measurement of growth rates," *Neurosurgery*, vol. 71, No. 3, pp. 729–739, Sep 2012.

[5] J. Pallud, M. Blonski, E. Mandonnet, E. Audureau, D. Fontaine, *et al.*, "Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas," *Neuro-Oncology*, vol. 15, No. 5, pp. 595–606, May 2013.

[6] E. Mandonnet, J. Pallud, D. Fontaine, L. Taillandier, L. Bauchet, *et al.*, "Inter- and intrapatients comparison of who grade II glioma kinetics before and after surgical resection," *Neurosurgical Review*, vol. 33, No. 1, pp. 91–96, Jan. 2010.

[7] M. C. Chamberlain, "Is the volume of low-grade glioma measurable and is it clinically relevant?" *Neuro-Oncology*, vol. 16, No. 8, pp. 1027–1028, Aug 2014.

[8] Y. Gaudeau, J. Lambert, N. Labonne, and J.-M. Moureaux, "Compressed image quality assessment: application to an interactive upper limb radioloy atlas," in *IEEE International Conference on Image Processing, ICIP 2014*, Paris, France, Oct. 2014.

[9] A. Chaabouni, Y. Gaudeau, J. Lambert, J.-M. Moureaux, and P. Gallet, "Subjective and objective quality assessment for H264 compressed medical video sequences," in *4th International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications, IPTA'14*, Paris, France, Oct. 2014.

[10] I.-R. Rec-BT.500, "Recommandation 500-13, methodology for the subjective assessment of the quality of television pictures," 2012.

[11] A. Rosset, L. Spadola, and O. Ratib, "Osirix: An open-source software for navigating in multidimensional DICOM images," *Journal of Digital Imaging*, vol. 17, No. 3, pp. 205–216, Sept. 2004.

[12] Osirix downloads. [Online]. Available: http://www.osirix-viewer.com/Downloads.html

[13] G. E. P. Box, W. G. Hunter, and J. S. Hunter, *Statistics for Experimenters: an introduction to Design, Data Analysis,and Model Building*. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics, 1978.

[14] D. G. Altman, *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall, 1991.

[15] R Core Team, "fisher.test: stats package," https://www.r-project.org/.

[16] C. Weltens, J. Menten, M. Feron, E. Bellon, P. Demaerel, *et al.*, "Interobserver variations in gross tumor volume delineation of brain tumors on computed tomography and impact of magnetic resonance imaging," *Radiotherapy & Oncology*, vol. 60, No. 1, pp. 49–59, July 2001.

[17] M. R. Kaus, S. K. Warfield, A. Nabavi, P. M. Black, F. A. Jolesz, *et al.*, "Automated segmentation of MR images of brain tumors," *Radiology*, vol. 218, No. 2, pp. 586–591, Feb 2001.

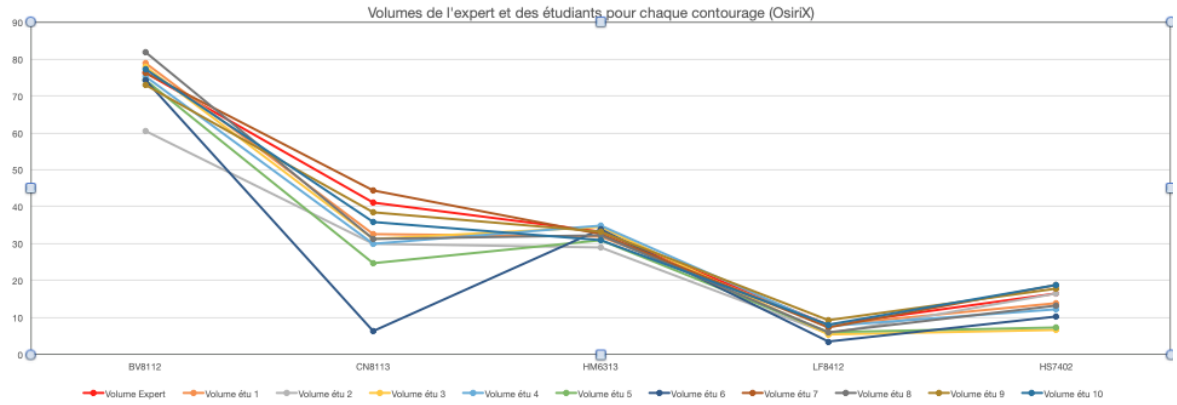
[18] K. Xie, J. Yang, Z. G. Zhang, and Y. M. Zhu, "Semi-automated brain tumor and edema segmentation using MRI," *European Journal of Radiology*, vol. 56, No. 1, pp. 12–19, Oct 2005.

### III. Mise en application du test de reproductibilité

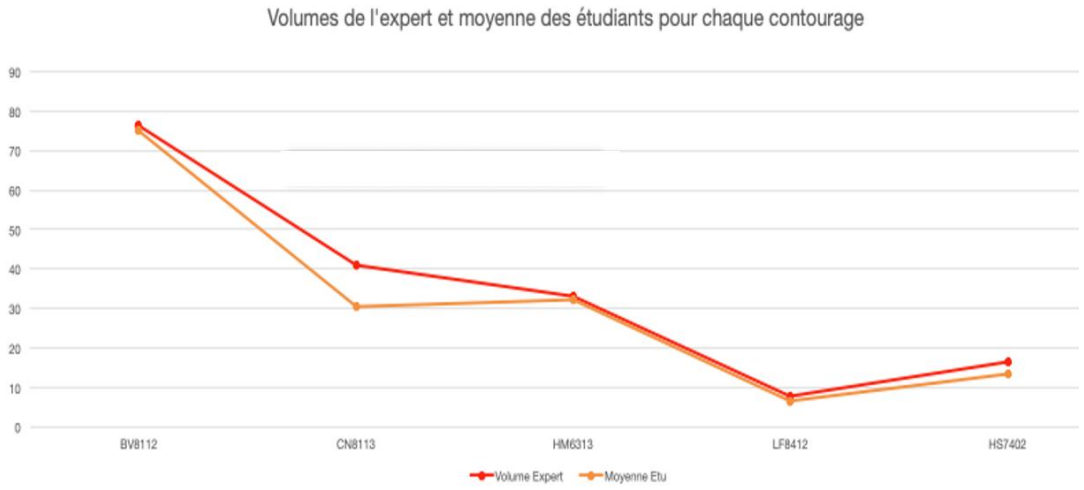
Dans la continuité de ce travail, lors de la semaine d'enseignement annuel « Neurosciences, Numérique et Neuro-oncologie », le test précédemment décrit a été proposé aux étudiants ingénieurs et aux étudiants en santé. Une partie des segmentations a été réalisée avec le logiciel Osirix (5 patients) et une seconde partie des segmentations a été réalisée à l'aide du logiciel MIPAV (10 patients). Pour rappel, il s'agissait d'IRM de GDBG non traités.

L'adaptation des étudiants à ce domaine inconnu était remarquable. Ils se sont rapidement appropriés les outils proposés.

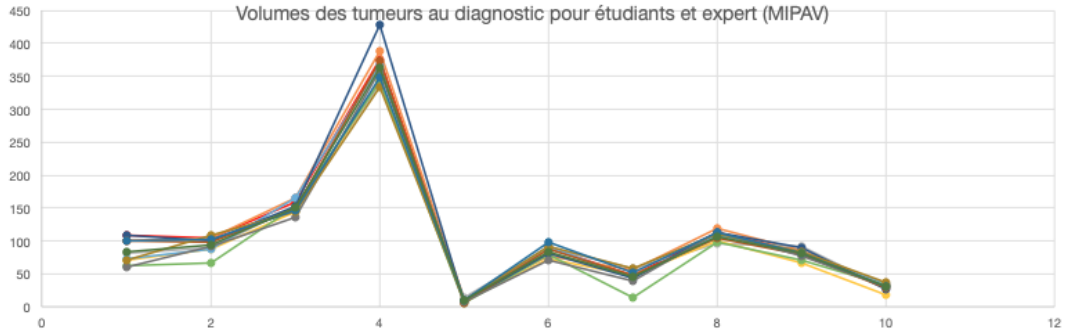
La première courbe représente les volumes Osirix de l'ensemble des étudiants et le volume de l'expert en rouge. La dispersion de la courbe est un peu plus marquée pour les 2 premières IRM. Il peut s'agir d'un phénomène d'apprentissage. Ces mêmes aspects avaient été notés dans notre test précédemment décrit.

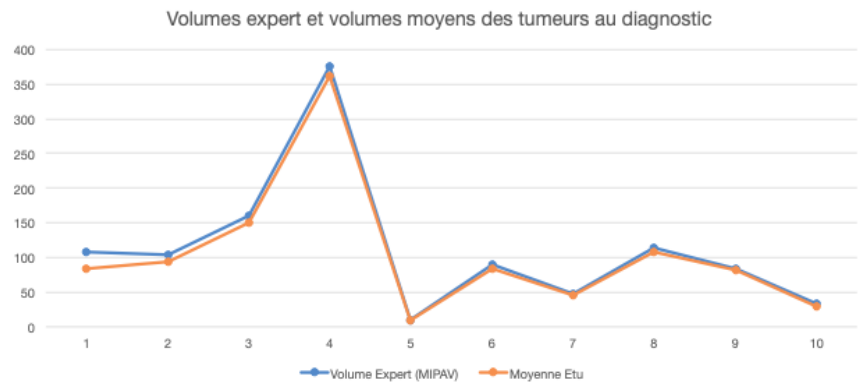



La seconde courbe représente la moyenne des volumes des étudiants et la courbe de l'expert (en rouge). Les courbes sont presque superposées. Ainsi, en une demi-journée, des étudiants novices en neurooncologie, étrangers aux GDBG, n'ayant jamais utilisé ce logiciel, parviennent à segmenter des GDBG avec pertinence.

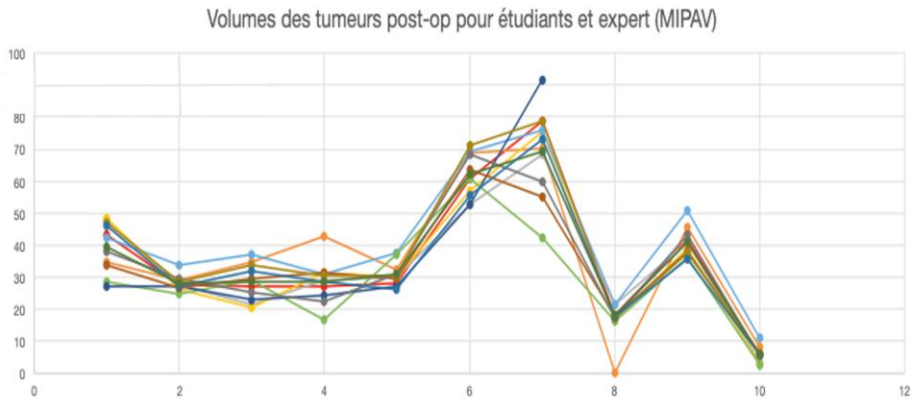


Les courbes suivantes représentent les segmentations réalisées avec le logiciel MIPAV. Les commentaires sont les mêmes que précédemment, voire meilleurs. Il n'y a pas de phénomène d'apprentissage notable. Les courbes de superposent avec celle de l'expert. Une remarque supplémentaire porte sur le nombre d'IRM à contourer. Les étudiants ont coutouré plus d'IRM avec le logiciel MIPAV car la durée de contourage par IRM était moins longue (en comparaison avec l'utilisation d'Osirix).

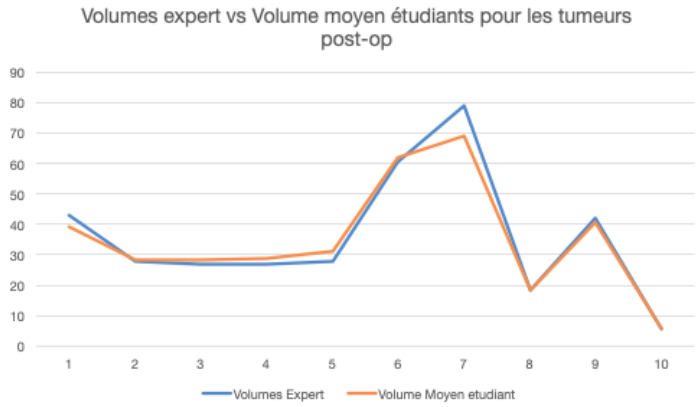



Un dernier set d'IRM a été proposé aux étudiants, comportant des patients opérés. Le logiciel utilisé pour cette épreuve était MIPAV. La première courbe représente l'ensemble des volumes des étudiants montre une dispersion plus importante par rapport aux courbes de GDBG non traités, ce qui souligne la complexité des segmentations post-opératoires.




Néanmoins, les courbes de l'expert (rouge) et de la moyenne des étudiants sont à nouveau très proches.




Finalement, cette expérience avec ces étudiants est positive, démontrant qu'il est possible de s'approprier rapidement un outil et de l'utiliser avec pertinence.

## IV. Comparaison estimation du volume tumoral 1D, 2D, 3D, segmentation

L'estimation du volume tumoral peut être significativement distincte selon la méthodologie utilisée : le volume peut être multiplié par 6 entre une estimation 1D (surestimation) versus 3D[142]. La surestimation du volume par la mesure linéaire en 2D (par rapport au 3D) a été démontrée également dans l'étude de Galanis et al[169]. Dans cette étude, seules les mesures linéaires 3D ou de segmentation avaient un impact clinique, suggérant la difficulté à estimer le volume tumoral des GDBG par des méthodes linéaires.

D'autres études (dans les gliomes de haut grade) ont également mis en évidence surestimation du volume tumoral par les méthodes linéaires 2D, ainsi qu'une grande variabilité inter et intra-opérateur[170,171].

## V. Comparaison technique des 3 diamètres et segmentation manuelle

Ce dernier travail mené dans le cadre de la thèse de Meriem Ben Abdallah, a comparé la mesure du volume à partir de la technique des 3 diamètres et par segmentation manuelle.

Les contourages réalisés par le panel d'expert (13 participants, 12 IRM) ont été réutilisés et comparer à la volumétrie calculée à partir de la technique des 3 diamètres par un seul expert du panel (même set d'IRM). Pour rappel, le set d'IRM correspondait à des patients non traités (non opérés).

Les analyses statistiques n'ont pas montré de différence dans l'estimation du volume tumoral entre la segmentation manuelle et la technique des 3D (les courbes se superposent).

La technique des 3D peut ainsi être une l'alternative à la segmentation manuelle, en l'absence d'accès à un logiciel de segmentation, pour des GDBG non opérés.

**Contributions :**

Pour ce travail, j'ai collaboré avec Meriem Ben Abdallah dans l'élaboration du test. J'ai participé au test en faisant partie du panel de spécialistes. J'ai participé à la réflexion sur l'interprétation des résultats.

# Relevance of two manual tumour volume estimation methods for diffuse low-grade gliomas

*Meriem Ben Abdallah*[1,*] ✉, *Marie Blonski*[1,2], *Sophie Wantz-Mézières*[3], *Yann. Gaudeau*[1,4], *Luc Taillandier*[1,2], *Jean-Marie Moureaux*[1]

[1]*Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy, France*
[2]*Neuro-Oncology Unit, Nancy University Hospital, Nancy, France*
[3]*Institut Elie Cartan de Lorraine and INRIA BIGS, Nancy, France*
[4]*Université de Strasbourg, Strasbourg, France*
[*]*Current address: Laboratoire de recherche en Imagerie et Orthopédie (LIO), École de Technologie Supérieure, Centre de recherche du CHUM, Montréal, Canada*
✉ *E-mail: Meriem.Ben-Abdallah@etsmtl.ca*

Published in Healthcare Technology Letters; Received on 29th January 2017; Revised on 27th July 2017; Accepted on 4th October 2017

Management of diffuse low-grade glioma (DLGG) relies extensively on tumour volume estimation from MRI datasets. Two methods are currently clinically used to define this volume: the commonly used three-diameters solution and the more rarely used software-based volume reconstruction from the manual segmentations approach. The authors conducted an initial study of inter-practitioners' variability of software-based manual segmentations on DLGGs MRI datasets. A panel of 13 experts from various specialties and years of experience delineated 12 DLGGs' MRI scans. A statistical analysis on the segmented tumour volumes and pixels indicated that the individual practitioner, the years of experience and the specialty seem to have no significant impact on the segmentation of DLGGs. This is an interesting result as it had not yet been demonstrated and as it encourages cross-disciplinary collaboration. Their second study was with the three-diameters method, investigating its impact and that of the software-based volume reconstruction from manual segmentations method on tumour volume. They relied on the same dataset and on a participant from the first study. They compared the average of tumour volumes acquired by software reconstruction from manual segmentations method with tumour volumes obtained with the three-diameters method. The authors found that there is no statistically significant difference between the volumes estimated with the two approaches. These results correspond to non-operated and easily delineable DLGGs and are particularly interesting for time-consuming CUBE MRIs. Nonetheless, the three-diameters method has limitations in estimating tumour volumes for resected DLGGs, for which case the software-based manual segmentation method becomes more appropriate.

**1. Introduction:** Diffuse low-grade glioma (DLGG) is a rare primitive cerebral tumour of adults. In [1], Mandonnet *et al.* showed that tumour diameter proves to be a good predictor of the evolution of DLGGs. Consequently, nowadays, patients' monitoring in specialised clinical centres relies heavily on a longitudinal supervision of tumours' diameter evolution. This monitoring uses two consecutive, at least 3 months spaced, axial MRI sequences that are either T2 weighted or, more commonly, FLAIR weighted. DLGG's volume is estimated from these MRI sequences either through a segmentation followed by a software reconstruction or through the three diameters method. Whereas the three diameters method uses a simple formula to compute tumour volume, software solutions [1], make it possible to reconstruct tumour volume from the manual segmentations of the practitioner on the MRI slices where the tumour lesion appears. Moreover, the three-diameters method is fast compared to the software-based volume reconstruction solution. Therefore, an automatic segmentation algorithm could make the segmentation task time-efficient and improve the therapeutic management of DLGG patients.

The medical imaging community has been aware of the importance of segmentation algorithms and has been organising MICCAI (International Conference on Medical Computing and Computer Assisted Intervention) conference challenges since 2007. These challenges include the brain tumour image segmentation challenge [2, 3], which focuses on brain tumours and which has enabled different research teams to evaluate the performance of their automatic segmentation algorithms [4–7]. Several solutions were proposed for the segmentation of brain tumours, including support vector machines [4], the level set method [8], the k-nearest neighbour algorithm [9] and, more recently, deep learning approaches using convolutional neural networks [5–7]. However, the major automatic segmentation algorithms proposed so far are more generalised for different brain tumours [6–9], and hence, neglect particular segmentation difficulties that are specific to DLGG (ill-defined boundaries, heterogeneity of the tumour). Moreover, manual segmentation is still the ground truth in automatic segmentation studies of brain tumours and no algorithm has yet been proved capable of replacing human expertise in a clinical routine. Therefore, at present, software-based manual segmentation should be preferred for follow-up in the treatment of DLGG. To allow quick and timely therapeutical decisions, this procedure needs to be performed by different clinicians. However, for a distribution of segmentation tasks among various independent practitioners, reproducibility and inter-practitioner inconsistency in segmentation is a major challenge. To our knowledge, no studies have been conducted to assess the reproducibility of DLGG's software-based manual segmentation on MRI datasets [10]. A first purpose of this work is to address this topic by conducting a subjective study on the impact of the practitioner factor on segmented tumour volume. We also investigate the influence of the specialty and of the years of experience on the obtained tumour volume.

Furthermore, the use of the three-diameters method remains fairly widespread in clinical practice for DLGG volume estimation. Nevertheless, this approach offers an ellipsoidal approximation of the tumour volume [1, 11, 12], which could be assumed to be less precise than the software-based volume reconstruction solution. In fact, the three-diameters method consists in defining the two largest diameters in the axial plane of an MRI exam at a given date and in drawing the largest diameter in the sagittal or in the


This is an open access article published by the IET under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/)

coronal plane of an MRI exam carried out on the same date as the axial MRI scan. However, its use is complicated and, sometimes, almost impossible following surgery or radiotherapy treatments because it becomes difficult to define the diameters to be selected (whether or not to include the post-treatment residuals and ill-defined tumour boundaries after treatment). It is also complicated to apply in the case of highly infiltrative DLGG. In spite of these limitations, it was important to study this method of volume estimation because of its wide use within the medical community. To our knowledge, there has been no formal study comparing the results obtained by the three-diameters method with those acquired with the software-based volume reconstruction solution based on manual segmentations. A second purpose of this work is to address this topic by conducting a subjective study of the impact of the volume estimation method on tumour volume estimate. In the conclusion, we will present a series of recommendations, that are based on our results, regarding the relevance of the two tumour volume estimation methods.

It should be noted that part of this work has been published in the EMBC's international conference proceedings [13].

**2. Subjective manual segmentation reproducibility's study: materials and methods:** The subjective manual segmentation study of reproducibility was conducted in PROMETEE (http://prometee.telecomnancy.eu.), the healthcare Living Lab in TELECOM Nancy, France. PROMETEE provides a standard environment that complies with the ITU-BT.500-13 recommendations for subjective tests to evaluate the quality of medical images and videos. The 32-bit free version of OsiriX software was adopted for the segmentation, as OsiriX is one of the best medical imaging softwares including segmentation tools and it is widely used among the neuro-oncology community. An expert neuroradiologist, who does not belong to the study panel, selected 12 longitudinal MRI scans in the axial plane from 9 DLGG patients. The MRI images in the study had $512 \times 512$ pixels in the axial plane and a number of slices ranging between 29 and 512. All exams were FLAIR-weighted but for one T2-weighted MRI exam. Moreover, there were three cube MRI exams and nine regular exams. CUBE MRI sequences are recent GE MRI exams that replace the conventional slice by slice, plane by plane, 2D MRI acquisition of a volume, enabling a single 3D volume scan. The CUBE MRI volume is isotropic, allowing a reconstruction with a similar resolution to that of the native plane. Moreover, sub-millimetre and ultra-thin slices help to better visualise the details of the lesions in the images. Raw, unformatted CUBE MRI dataset is longer to process, as in the case of our test dataset, where the number of slices for these sequences ranged between 256 and 512, with tumoural lesions present in around 100 slices sometimes. Nonetheless, it was important to integrate CUBE MRI exams to compare the results on these new sequences with those of conventional MRI sequences.

A panel of 14 experts was selected to perform the reproducibility test. This panel included six neurologists (neurologists include neuro-oncologists and neurosurgeons.), four radiologists and three radiotherapists. Moreover, eight participants had <10 years of experience, whereas five participants had >10 years of experience. In order to be consistent with daily clinical practice, there was no specification on the radiological windowing and on the slices to be segmented. The only provided instruction was to delineate DLGG for each slice containing this tumour. The participants started by completing a visual test on a tablet to detect participants with vision problems. Then, they performed a segmentation on a training dataset whose results were excluded from the final study results. They went on delineating half the exams, taking a 5 min. break and then completing the delineation of the rest of the exams. At the end, they provided information about their specialty and about their years of experience since residency. Afterwards, for each MRI exam, we saved the manual tracings and we reconstructed tumour volumes using OsiriX based on the Delaunay triangulation reconstruction method. An example of the manual segmentation of an MRI's slice during the test is displayed in Fig. 1. Each coloured curve corresponds to the segmentation performed by each participant.

The first tests of consistency showed the incoherence of one participant's results. Thus, the following statistical results are based on the segmentations of the 13 consistent participants.

**3. Statistical analysis tools:** Let $(x_{i,j})_{i=1\ldots13,j=1\ldots12}$ be the variable corresponding to the 12-tumour volumes for each of the 13 participants. The first aim of this study is to assess the variability introduced by the practitioner factor on tumour volumes. For this purpose, a one-way analysis of variance (ANOVA) is applied on tumour volume $x_{i,j}$. The second aim of this study is to analyse the relationship between the participants' medical specialty as well as their years of experience and tumour volumes. Several objective metrics are applied to achieve this. Among these metrics, the coefficient of variation (COV) [9] quantifies the change in the segmented tumour volumes:

$$\mathrm{COV}_j = \frac{\sigma_j}{\bar{x}_j} \tag{1}$$

$\bar{x}_j$ is the mean volume and $\sigma_j$ is the standard deviation by volume.

We also use the agreement index (AI) [8] which provides, for each volume, the inter-participants agreement, in pairs of participants:

$$\mathrm{AI}_{(i,i'),j} = 1 - \frac{2|x_{i,j} - x_{i',j}|}{x_{i,j} + x_{i',j}} \tag{2}$$

for all pair of participants $(i, i')$; $i \neq i'$; $i, i' \in \{1, \ldots, 13\}$. AI values are upper bounded by 1 (perfect agreement between participants).

In order to estimate the inter-participant variability on a pixel level, the interoperator variance (IV) [8] is applied. This metric, computed for each commonly segmented slice of each exam, measures the overlap of two segmented regions by each pair of participants. It is defined by

$$\mathrm{IV} = 1 - \frac{A_{M_i} \cap A_{M_{i'}}}{A_{M_i} \cup A_{M_{i'}}} \tag{3}$$

$A_{M_i}$ is the segmented area by participant $i$ and $A_{M_{i'}}$ is the segmented area by participant $i'$. IV values vary from 0 (perfect matching of pixel values) to 1 (no matching of pixel values).

Finally, the results of the metrics above are confirmed by a Fisher's exact test which is a classical statistical test to use on a

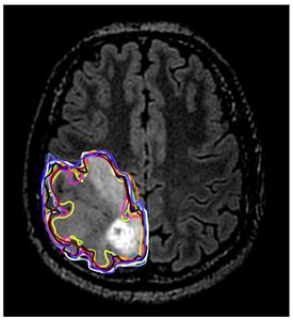


**Fig. 1** *Example of the manual segmentation of an MRI's slice with OsiriX. Each coloured curve corresponds to the segmentation performed by each participant*


This is an open access article published by the IET under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/)

small sample of data as in our case [14]. We applied Fisher's exact test on the standard deviation $\sigma_{y_j}$ of the standard volume $y_{i,j}$, which is used instead of $x_{i,j}$ to account for the difficulty of segmentation. The standard volume $y_{i,j}$ is computed as follows:

$$y_{i,j} = \left( \frac{x_{i,j} - \overline{x}_j}{\sigma_j} \right) \quad (4)$$

**4. Statistical analysis results:** An ANOVA was performed on the segmented tumour volumes and, with a significance level of 5%, we concluded that the practitioner factor has no significant impact on the average values of the volume variable.

Regarding the variability introduced by the medical specialisation and the years of experience on the tumour volume variable, we computed the mean and standard deviation of the COV, AI and IV metrics for the different categories of medical specialty and of years of experience. The results are detailed in Tables 1 and 2. We can see that the different values are quite close. This was confirmed with a Kolmogorov–Smirnov test which is a classical statistical test to use on a small sample of data as in our case [15]. We applied the Kolmogorov–Smirnov test on the COV metric between pairs of groups (with a significance level of 5%).

It should be noted that tumour volume values are between 1.67 $cm^3$ and 117.35 $cm^3$ along the different MRI exams. This large variation in volume size makes COV values more sensitive to small volumes.

These results are further confirmed thanks to Fisher's exact test. With a $p$-value equal to 0.604 for a significance level of 5%, Fisher's exact test could not prove that the medical specialisation has a significant impact on the tumour volume estimation. As for the variability generated by the years of experience on the tumour volume variable, Fisher's exact test released a $p$-value of 0.8961, indicating, clearly, that the number of years of experience could not be shown to have a significant influence on the segmented volume.

**5. Comparison between the software-based manual segmentation method and the three-diameters method: materials and methods:** We conducted a test in the Living Lab PROMETEE to compare the software-based manual segmentation method and the three-diameters method. For this study, we used the 12 MRI scans that we described in the previous section. In order to compute tumour volume with the three-diameters method, we also included for each MRI exam in the axial plane, the MRI scan in the coronal or in the sagittal plane. There were 11 exams in the sagittal plane and one exam in the coronal plane.

For this test, we selected a participant from our previous study on the reproducibility of the manual segmentation of DLGG. This participant had tumour volume results in the previous study which were close to the average of the tumour volumes segmented by all the participants. This allows us to fairly compare tumour volumes obtained through manual segmentation and through the three-diameter method for DLGG dataset. The instruction given to the participant consisted in drawing, for each MRI dataset, the three largest diameters in the axial and in the sagittal/coronal planes. Similarly to our previous study, there was no specification on the radiological windowing and on the slices to be outlined. Fig. 2 shows an example of an MRI dataset in the study. The figure shows the three largest diameters as defined in the axial plane and in the sagittal plane, respectively.

Once the participant had finished drawing the three diameters for all the datasets, we saved the ROIs and then we calculated tumour volume $V$ using the approximative formula:

$$V = D1 \times D2 \times D3/2$$

where $D1$, $D2$ and $D3$ are the three largest diameters in the three spatial planes [1, 11, 12].

**6. Experimental results and discussion:** Tumour volume results are detailed in Table 3. This table presents the values of tumour volumes obtained with the three-diameters method ($3d$) as well as the average of the volumes acquired by software reconstruction from manual segmentations ($Av$) and the volumes obtained from the manual segmentations of this study's participant ($Vp$). We can already notice that tumour volumes are very close. Table 3 also reports the max difference between $3d$ and volumes obtained from manual segmentations. This difference does not seem to be affected by the type of sequence as it is least important for exam 4, a CUBE FLAIR MRI, and most important for exam 12, another CUBE FLAIR MRI.

We started by plotting tumour volume variation curves with the two methods of volume estimation for all datasets. For the software-based manual segmentation method, we included the results of our participant in the previously described test in Fig. 3 (green) as well as the average of the volumes obtained by all the participants (blue). We can thus see that the results of the participant in this study are very close to those of the average of all the participants. Moreover, as displayed in Fig. 3, the values of the volumes with the three diameters method (red) and with the software-based manual segmentation method are close, especially for MRI datasets from 8 to 11.

In addition, results for CUBE FLAIR-weighted MRI scans (4, 9 and 12) do not appear to be affected by the choice of the volume estimation method. Indeed, two out of three CUBE FLAIR-weighted MRI datasets show very close results with both methods.

In order to objectively assess the results, we applied the Wilcoxon signed-rank test on all tumour volumes obtained by the

**Table 1** Mean and standard deviation of the COV, AI and IV by medical specialty

| Medical specialty | Neurology | Radiology | Radiotherapy |
|---|---|---|---|
| COV (mean ± SD) | 17.99 ± 12.44 | 16.56 ± 10.11 | 14.48 ± 12.32 |
| AI (mean ± SD) | 0.74 ± 0.28 | 0.73 ± 0.27 | 0.74 ± 0.27 |
| IV (mean ± SD) | 0.27 ± 0.07 | 0.3 ± 0.08 | 0.29 ± 0.09 |

**Table 2** Mean and standard deviation of the COV, AI and IV by years of experience

| Years of experience | ]0; 10] | ]10; +∞[ |
|---|---|---|
| COV (mean ± SD) | 16.58 ± 11.09 | 14.86 ± 11.88 |
| AI (mean ± SD) | 0.75 ± 0.28 | 0.73 ± 0.27 |
| IV (mean ± SD) | 0.25 ± 0.05 | 0.3 ± 0.09 |

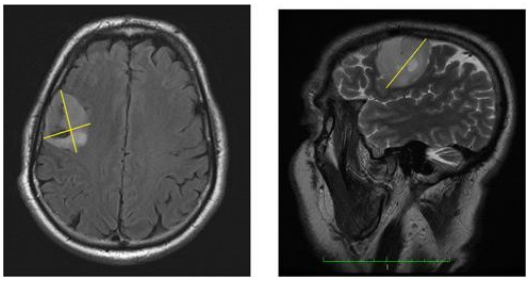


**Fig. 2** *Example of the two largest diameters as defined on an axial FLAIR-weighted MRI (left) and of the third largest diameter as defined on a sagittal T2-weighted MRI scan (right) in the study with the three-diameters method*



This is an open access article published by the IET under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/)

**Table 3** Volumes obtained with the three-diameters method 3*d* and with volume reconstruction from manual segmentations *Vp* and *Av* and max difference between 3*d* and volumes from manual segmentations

| Exam number | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3*d*, $cm^3$ | 69.31 | 34.03 | 20.94 | 2.60 | 41.24 | 14.34 | 33.13 | 12.43 | 8.95 | 32.22 | 45.39 | 111.43 |
| *Vp*, $cm^3$ | 77.59 | 36.22 | 24.42 | 2.15 | 32.62 | 19.58 | 29.23 | 11.48 | 9.18 | 31.40 | 44.35 | 105.08 |
| *Av*, $cm^3$ | 77.02 | 39.51 | 28.04 | 2.64 | 32.48 | 17.91 | 30.07 | 11.85 | 9.36 | 29.95 | 44.74 | 99.19 |
| max differences, $cm^3$ | 25.70 | 29.15 | 24.76 | 3.05 | 12.80 | 7.80 | 5.34 | 3.74 | 3.32 | 6.44 | 11.99 | 41.67 |

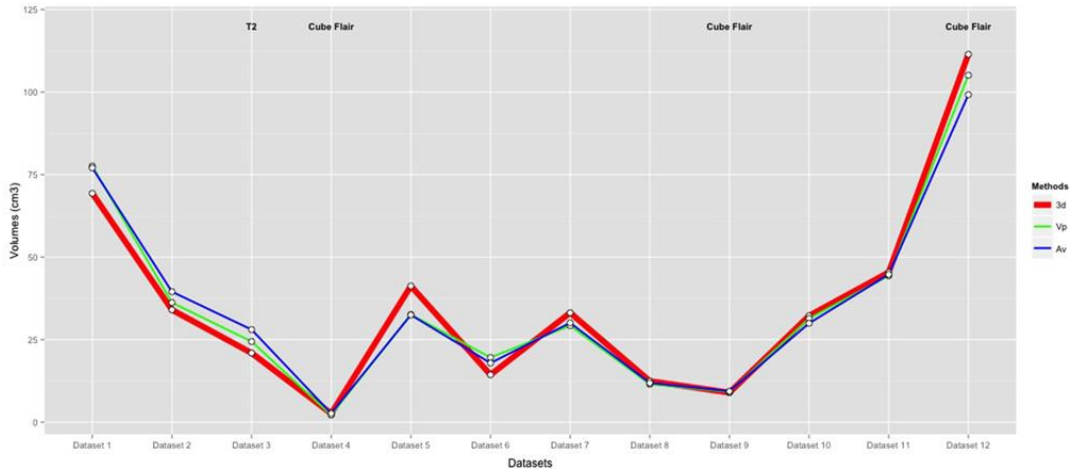



**Fig. 3** *Change in tumour volume based on MRI datasets with the three-diameters method (red) and with a software-based manual segmentation method for the average of the volumes obtained by all the participants (blue) and for the results of our participant in the previously described test (green)*

two volume estimation methods (3*d* and *Av*) with a significance level of 5%. This test released a *p*-value equal to 0.9097. Consequently, we do not reject the null hypothesis considering that the volume distributions obtained by the two methods are the same.

Consequently, DLGG tumour volumes estimated with the three-diameters method are quite similar to those determined with a software-based manual segmentation approach. It should be noted that the MRI datasets represent relatively simple DLGG cases, with easily delineable tumour contours. Another test which will include more complex cases (post-surgery or post-radiotherapy MRI scans, highly infiltrating DLGG that are difficult to delineate) is in perspective for this work.

**7. Conclusion:** We evaluated the reproducibility of DLGG manual segmentation on MRI datasets with regard to practitioners, their years of experience and their specialty. Based on several commonly used criteria in the literature dedicated to inter-variability assessment, we could not prove that the practitioner factor, the medical speciality factor or the years of experience factor had a significant impact on the estimate of tumour volume, regardless of the type of MRI sequence (cube sequence, versus classical sequence). As automatic segmentation algorithms do not yet offer a reliable solution for DLGG, our study confirms the inter-observer reproducibility of manual contouring. This is absolutely essential considering that management of this type of tumour is necessarily multidisciplinary (including, among other practitioners, neurosurgeons, neuro-oncologists, radiotherapists and neuro-radiologists) and that, to date, this point had not yet been demonstrated. For the future, we continue this project by working on semi-automatic algorithms which, in case of correlation with the manual techniques, would save time for clinicians. Moreover, they would make patients' monitoring and, thus, therapeutic evaluations and decisions more reliable.

Furthermore, we conducted a study to compare two tumour volumes' estimation methods in the case of DLGG, namely the three diameters method and the software-based manual segmentation method. The initial results presented on 12 DLGG MRI datasets reveal that there is no statistically significant difference between the volumes estimated with the two approaches. We can therefore use the three diameters method for non-operated patients in the case of cube FLAIR MRI scans which are time-consuming to segment manually. If we consider the case of the example in Fig. 4, which shows an FLAIR-weighted MRI slice in the axial plane of a diffuse low-grade glioma after a surgery, we can already see the limits of the three-diameters method. Indeed, in order to estimate the tumour volume using the three-diameters method, we need to draw the largest diameter in each of the three planes in space. If we limit ourselves to the two drawings on the axial plane in Fig. 4, we quickly realise that we are facing difficult choices: Shall the post-operative cavity be included in the drawing or not? Which tumour residual should be included in the tracing knowing that it is impossible to join all the residuals together with a segment?

This example showcases the limitations of the three diameters method in estimating tumours' volumes after surgery. Since most patients diagnosed with DLGG are operated on some point during their follow-up, this method cannot answer the problem of calculating the volume for similar cases. The technique based on manual contouring becomes, therefore, more appropriate. As DLGG in this study represent simple cases that are easy to delimit, another study with more complex examples is in perspective, particularly for post-surgery cases. Our ultimate aim is to assist clinicians in defining DLGG volumes as accurately as possible.


This is an open access article published by the IET under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/)

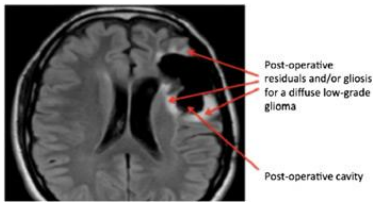



**Fig. 4** *Example of an FLAIR-weighted MRI slice in the axial plane of a diffuse low-grade glioma after a surgery*

Finally, we aim to compare these results to semi-automatic segmentations to propose adaptive medical recommendations. Selecting the most appropriate volume estimation method is key to achieve this, enabling a better follow-up of DLGG patients. This work is the starting point for proposing recommendations on which volume estimation method should be used for volume calculation in the case of DLGG. This Letter details our progress towards this goal.

**8. Acknowledgment:** Great recognition and thanks are due to all the clinicians from CHRU Nancy and CHR Metz who participated in this study. Namely, we thank: Pr Serge Bracard, Pr Luc Taillandier, Dr Marie Blonski, Dr Basile Wittwer, Dr Guillaume Vogin, Dr Christian Delgoffe, Dr Claire Griffaton-Taillandier, Dr Marie-Alexia Ottenin, Dr Sophie Planel, Dr Fabien Rech, Dr Valérie Bernier, Camille Dahan, Dr Emanuelle Schmitt, Dr Lavinia Jager Simon and Dr Philippe Quetin.

**9. Funding and Declaration of Interests:** None declared.

## 10 References

[1] Mandonnet E., Pallud J., Clatz O., *ET AL.*: 'Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm', *Neurosurg. Rev.*, 2008, **31**, (3), pp. 263–269

[2] MICCAI: 'Miccai-BRATS 2016', 2017, http://braintumorsegmentation.org/

[3] Menze B.H., Jakab A., Bauer S., *ET AL.*: 'The multimodal brain tumor image segmentation benchmark (BRATS)', *IEEE Trans. Med. Imaging*, 2015, **34**, (10), pp. 1993–2024

[4] Bauer S., Nolte L.-P., Reyes M.: 'Fully automatic segmentation of brain tumor images using support vector machine classification in combination with hierarchical conditional random field regularization'. Int. Conf. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, 2011, pp. 354–361

[5] Zikic D., Ioannou Y., Brown M., *ET AL.*: 'Segmentation of brain tumor tissues with convolutional neural networks'. Proc. MICCAI-BRATS, 2014, pp. 36–39

[6] Havaei M., Dutil F., Pal C., *ET AL.*: 'A convolutional neural network approach to brain tumor segmentation'. Int. Workshop on Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries, 2015, pp. 195–208

[7] Kamnitsas K., Ferrante E., Parisot S., *ET AL.*: 'DeepMedic for brain tumor segmentation'. Int. Workshop on Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries, 2016, pp. 138–149

[8] Xie K., Yang J., Zhang Z.G., *ET AL.*: 'Semi-automated brain tumor and edema segmentation using MRI', *Eur. J. Radiol.*, 2005, **56**, (1), pp. 12–19

[9] Kaus M.R., Warfield S.K., Nabavi A., *ET AL.*: 'Automated segmentation of MR images of brain tumor', *Radiology*, 2001, **218**, (2), pp. 586–591

[10] Chamberlain M.C.: 'Is the volume of low-grade glioma measurable and is it clinically relevant?', *Neuro-Oncology*, 2014, **16**, (8), pp. 1027–1028

[11] Pallud J., Blonski M., Mandonnet E., *ET AL.*: 'Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas', *Neuro-Oncology*, 2013, **15**, (5), pp. 595–606

[12] Sorensen A.G., Patel S., Harmath C., *ET AL.*: 'Comparison of diameter and perimeter methods for tumor volume calculation', *J. Clin. Oncol.*, 2001, **19**, (2), pp. 551–557

[13] Ben Abdallah M., Blonski M., Wantz-Mézières S., *ET AL.*: 'Statistical evaluation of manual segmentation of a diffuse low-grade glioma MRI dataset'. 38th Annual Int. Conf. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Orlando, FL, 2016, pp. 4403–4406, doi: 10.1109/EMBC.2016.7591703

[14] Altman D.G.: 'Practical statistics for medical research' (CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1990)

[15] Pett M.A.: 'Nonparametric statistics for health care research: statistics for small samples and unusual distributions' (Sage Publications, 2015)



This is an open access article published by the IET under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/)

### f) Segmentation semi-automatique

Le logiciel MIPAV (Medical Image Processing, Analysis and Visualization - https://mipav.cit.nih.gov/) est un logiciel gratuit développé par le NIH (National Institutes of Health) disponible sur les trois systèmes d'exploitation (Windows, Linux, iOS), permettant de réaliser des segmentations automatiques et semi-automatiques. Les images peuvent être au format DICOM ou NIfTI. Le contourage peut s'effectuer à l'aide d'une méthode de segmentation assistée par un algorithme appliquant la méthode des surfaces de niveau (Level-set) basée sur l'intensité des pixels.

Le logiciel ITK SNAP[172] est un logiciel gratuit développé sur la base du projet du traitement d'images open-source ITK (Insight segmentation and registration ToolKit), compatible avec les trois systèmes d'exploitation (Windows, Linux, iOS). La solution de segmentation semi-automatique proposée est basée sur la méthode des contours actifs : application de forces internes et externes à un contour déformable (snake) afin de se rapprocher de la forme de l'objet souhaitée. Les forces internes sont liées à la géométrie de l'objet à segmenter et les forces externes intègrent des informations de l'image segmentée.

En fonction du logiciel, les données d'entrée peuvent être limitées à certains formats et les formats des VOI sont également variables.

### g) Segmentation automatique

Le principe de la segmentation automatique est de réaliser une segmentation sur l'ensemble du volume par un logiciel, sans délinéation des ROI par un opérateur et après définition de certains paramètres.

Selon le logiciel, différentes méthodes peuvent être utilisées. Les logiciels 3D Slicer (https://www.slicer.org/) ou ITK SNAP https://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php) utilisent une méthode par contours actifs. L'opérateur doit au préalable fixer des paramètres (exemple : seuil d'intensité, position, nombre d'itérations...).

Les problématiques de ces méthodes sont :

- la nécessité de pré-réglage, propre à chaque IRM : il est nécessaire de paramétrer certaines variables en fonction du logiciel de segmentation. Ces paramètres sont définis à chaque fois par l'opérateur (chronophage)

- la nécessité d'y associer un outil afin de retoucher les images (segmentation biaisée pour des GDBG à proximité de la voûte)

Finalement, ces méthodes ne sont pas si aisées à utiliser en pratique clinique.

### h) Segmentation par machine learning et réseaux de neurones

Ces dernières années, un nombre croissant de publications concerne ces approches de segmentation par réseaux de neurones profonds (deep learning). Cet engouement est associé à la tenue annuelle d'un concours focalisé sur la segmentation des tumeurs cérébrales, mené par RSNA/ASNR/MICCAI BraTS (Radiological Society of North-America/ American Society of NeuroRadiology/ Mediacal Image Computing and Computer Assisted Interventions Brain TUmor Segmentation). Ce concours existe depuis une dizaine d'années et attire de plus en plus de talents. Au fur et à mesure des années, les méthodes présentées semblent de plus en plus précises dans la segmentation des GDBG. Leurs validations demeurent nécessaires.

Néanmoins, ces méthodes possèdent quelques limites : I) la nécessité d'une BDD d'apprentissage, puis une étape de développement, d'entraînement et d'optimisation ; II) la nécessité d'IRM normalisées spatialement (pré-traitement de l'image rendant impossible l'interprétation en temps réel, en consultation) ; III) la précision actuellement insuffisante des méthodes proposées pour détecter de fines variations volumiques dans le GDBG ; IV) l'indistinction entre GDBG et gliomes anaplasiques dans le concours MICCAI BraTS.

Ces méthodes pourront peut-être donner des solutions aux cliniciens dans un avenir proche.

## 1. En pratique

### a) Etat actuel à l'échelle internationale et européenne

Les premiers critères proposés pour évaluer la réponse aux traitements ont été publiés par MacDonald en 1990[28]. Ces critères étaient plutôt dédiés aux gliomes de haut grade et non adaptés aux gliomes de bas grade.

Les critères de réponses actuellement applicables sont les critères RANO publiés en 2011[27], correspondant à une évaluation bidimensionnelle avec toutes les limites associées (Chapitre 1, Section 3.a).

Finalement, en relisant les publications des essais randomisés, seule l'étude de l'EORTC 22033-26033 a précisé les modalités de réponse radiologique (critères RANO). Ainsi pour toutes les autres études, la pertinence de l'évaluation de la PFS peut se poser (cf tableau ci-dessous).

| | Effectif | Critères de réponse | Année de publication | Survie médiane |
|---|---|---|---|---|
| **EORTC 22845** [118] | 311 | Aucun<br>« *the date of progression was defined as the date of the CT scan that showed or confirmed progression*. » | Van den Bent 2005 | 7,4 ans vs 7,2 ans |
| **EORTC 22033-26033**[146] | 477 | RANO | En attente | NA (suivi médian 48 mois) |
| **RTOG 9802**[100] | 251 | Aucun<br>« *Tumor progression was defined as a clear increase in the T2 or FLAIR abnormality and/or new contrast enhancement* » [173] | Buckner 2016 | 13,3 ans vs 7,8 ans |
| **NCCTG-86-72-R1/RTOG 9110**[123] | 203 | Aucun | Breen 2020 | 8,4 ans |
| **EORTC 22844**[147] | 379 | Aucun | Karim 1996 | <6 ans |

Les critères RANO minimisent la réponse au traitement (cf tableau Chapitre 4, Section2.c). Ils ne sont pas assez sensibles pour détecter de fines variations volumiques. Or, les GDBG sont des tumeurs lentement évolutives et l'objectif des traitements est d'anticiper la progression. Ne pas détecter une progression volumique précocement peut avoir un impact oncologique et fonctionnel négatif.

Les variations volumiques induites par les mesures avec 1D ou 2D ou 3D n'ont pas les mêmes implications : une faible variation avec 1D induira une importante variation volumique. Ainsi, une progression selon RECIST signifie une augmentation du diamètre de 20%, ce qui correspond à une majoration du volume de 73% ; selon les critères RANO, une progression correspond à une majoration du volume de 40% soit une augmentation des 2D de 25%[142]. La segmentation manuelle est plus précise que l'évaluation uni ou bidimensionnelle[142,171]. En l'absence d'accessibilité à un logiciel de segmentation, le calcul de la volumétrie à l'aide de la technique des 3 serait une alternative[142].

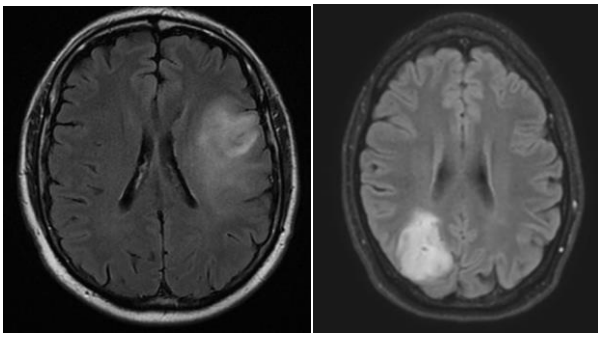
Les recommandations européennes ELGGN[24] ont proposé de réaliser systématiquement des séquences FLAIR, avec une épaisseur de coupes ≤ 3mm. Ces recommandations soulignent le fait que les critères RANO ne tiennent pas compte de la cinétique tumorale pré-traitement: « *it seems obvious that putting down the tumor growth rate to 0mm/year with chemotherapy, while its pretreatment value was 6mm/an, should be interpreted as a response, whereas RANO criteria would interpret this as « stable disease »* ».

### b) Complexité

#### VI. Liée à la tumeur

Différents paramètres liés à la tumeur peuvent rendre une segmentation plus ou moins complexe. L'aspect de la tumeur (phénotype infiltrant avec contours flous, irréguliers, limites difficilement appréciables versus phénotype « bulky » d'allure bien limitée) est un premier facteur.

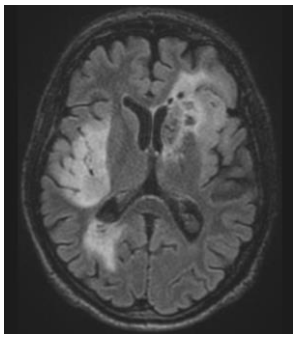
**Exemple de phénotypes de GDBG :** IRM séquence FLAIR, à gauche un phénotype plus infiltrant et à droite un phénotype « bulky », a-priori plus simple à segmenter



D'autres paramètres liés à la tumeur peuvent interagir avec le contourage :

- Le volume tumoral : plus le volume sera important, plus le contourage sera fastidieux
- Le caractère multifocal : notamment lorsque certains logiciels (Osirix® par exemple), ne permettent pas de réaliser plusieurs ROI sur une même coupe.

**Exemple d'un gliome multifocal (séquence FLAIR)**



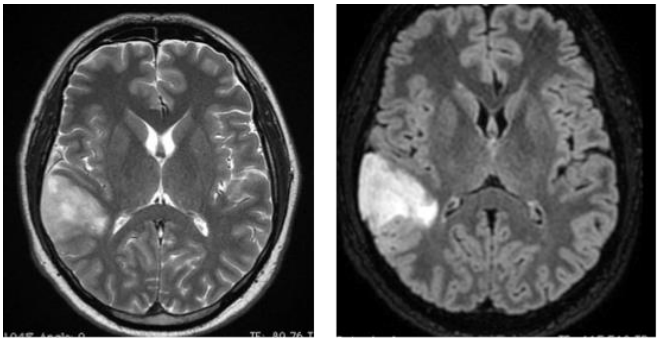
### VII. Liée à la technique d'acquisition

Le choix de la séquence peut influer sur la difficulté du contourage. Une séquence T2 avec un GDBG peut biaiser la segmentation volumique et a tendance à minimiser le volume. Le signal hyperintense du LCR gêne la visualisation des limites notamment pour des GDBG à prédominance corticale.

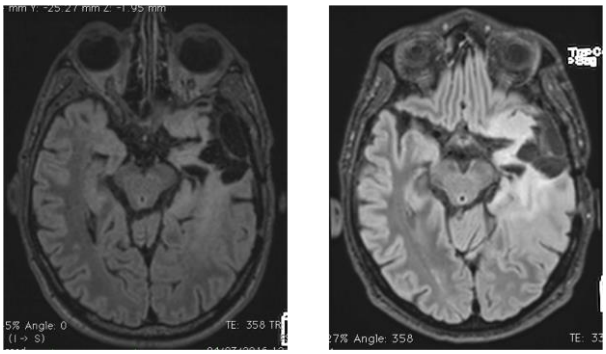
Les séquences en cube FLAIR (millimétrique) ne permettent pas la réalisation de segmentation notamment lorsque le volume est important (chronophage, fastidieux, source d'erreur).

Comme mentionné précédemment, le plan de coupe biaise l'analyse qualitative et quantitative bidimensionnelle. La segmentation manuelle en 3D est moins influencée dans ce contexte.

**Exemple d'un même GDBG :** IRM en séquence T2 à gauche et FLAIR à droite.



**Exemple d'un même GDBG avec une IRM à t1 et t2 :** le plan de coupe est différent entre les 2 IRM rendant complexe une simple appréciation visuelle

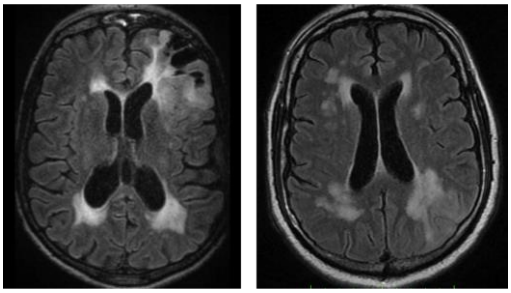


## VIII. Liée au patient

D'autres hypersignaux FLAIR peuvent gêner le contourage du GDBG. Ces hypersignaux peuvent être de diverses origines :

- Leucopathies inflammatoires ou vasculaires
- Séquelles vasculaires
- Séquelles de traumatisme crânien
- Maladie inflammatoire démyélinisante

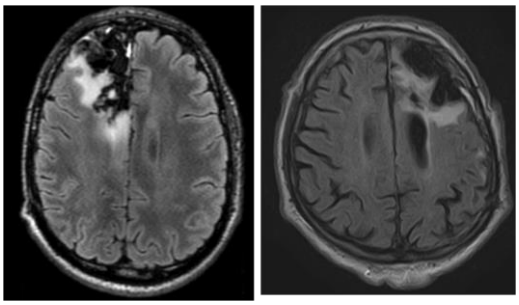
**Exemple de leucopathie vasculaire périventriculaire, au contact du GDBG.**



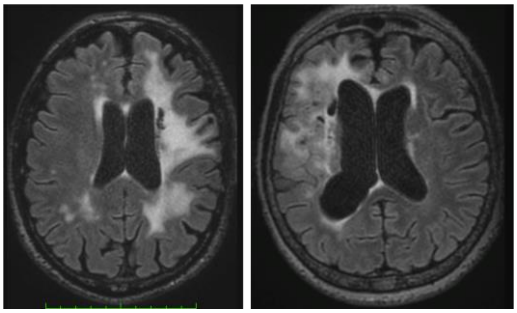
### IX. Liée au traitement

Les traitements proposés (notamment RT et chirurgie) peuvent induire des modifications en signal FLAIR. La RT s'associe souvent à une leucopathie[60], à plus ou moins long terme. La chirurgie peut se compliquer d'ischémie veineuse ou artérielle. Les produits hémostatiques peuvent également faire apparaître des anomalies de signal FLAIR.

**Exemples d'IRM FLAIR post opératoires :** hypersignaux péricavitaires de composante mixte (résidu tumoral et post thérapeutiques), rendant complexe le suivi volumétrique



**Exemples de GDBG irradiés :** hypersignaux flair diffus, mal limités, de nature difficile à préciser (infiltration tumorale ? post- radique ?)



## c) Volumétrie au quotidien

En pratique clinique quotidienne, la segmentation manuelle du volume tumoral est faisable. Des logiciels sont accessibles, compatibles avec les différents systèmes d'exploitation. La crainte pour un novice est le caractère chronophage. Le temps de contourage est assez aléatoire et dépend des paramètres cités précédemment (liés au patient, à la tumeur, à la technique d'acquisition) mais également au contexte émotionnel. La volumétrie réalisée en temps réel, à la consultation est source de stress et d'angoisse pour le patient (appréhension du résultat) et pour le clinicien (appréhension à annoncer ce résultat).

Le temps de contourage est également réduit après familiarisation avec l'outil, favorisée par l'utilisation quotidienne.

L'idéal est de pouvoir confronter la volumétrie réalisée en temps réel avec l'appréciation du radiologue et des autres spécialistes qui suivent le patient. Comme le mentionne l'enquête européenne de Freyschlag[24] dans des centres experts, rares sont les spécialistes à réaliser un suivi volumétrique longitudinal.

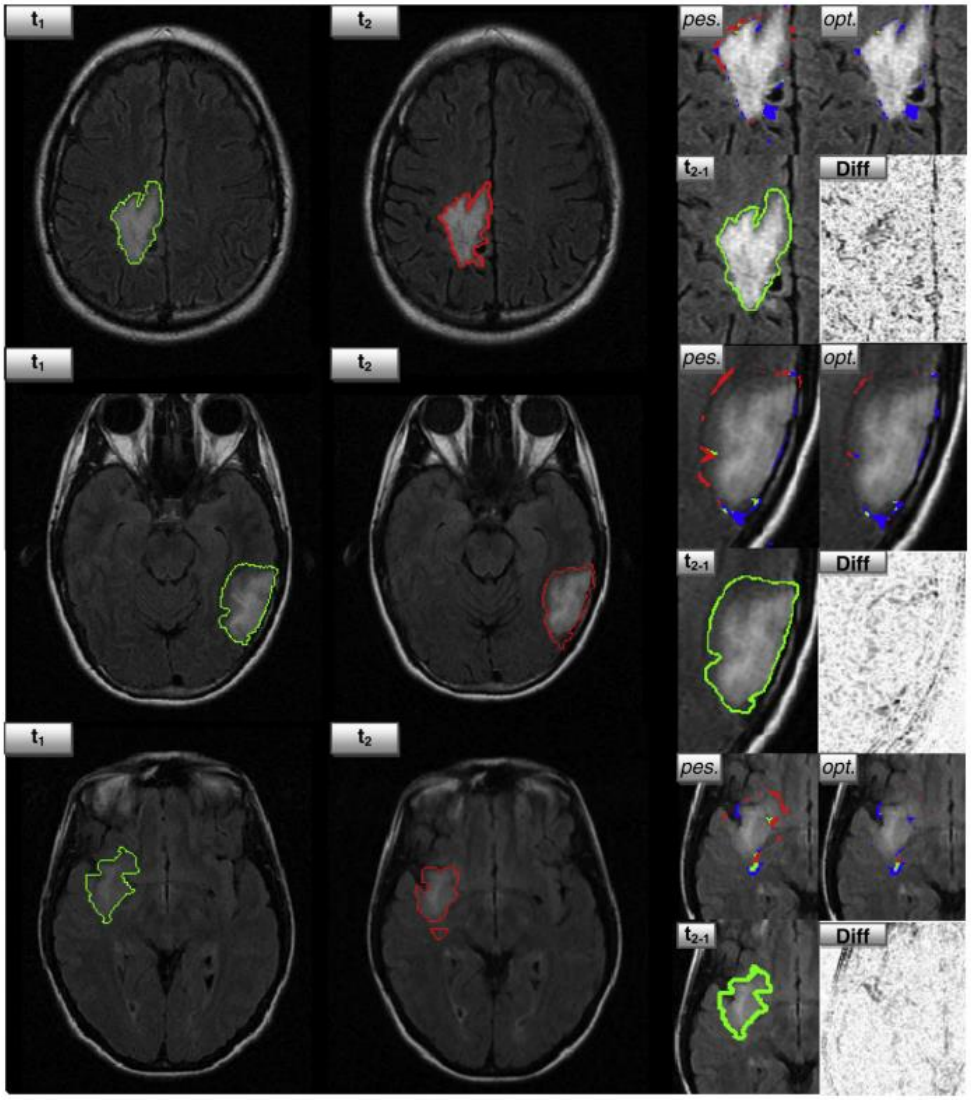
## 2. Perspectives :

### a) Recalage

Différents outils ont été étudiés afin d'aider le clinicien à identifier de fines variations volumiques des GDBG dans le suivi des patients.

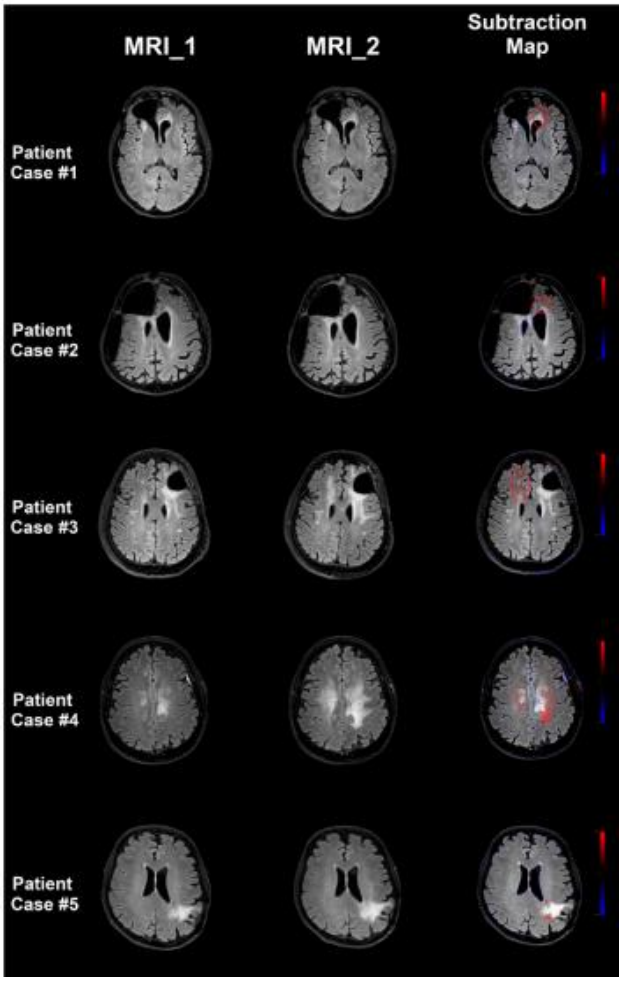
Un premier travail[174] a évalué un outil proposant une prédiction d'évolution « optimiste » ou « pessimiste » entre 2 IRM. Cet outil pouvait ainsi générer une cartographie de prédiction de progression tumorale par soustraction, et comparer cette prédiction à la réalité. Un tel outil serait utile aux cliniciens en pratique quotidienne.

**Angelini et al Medical Image Analysis 2012 :** Estimation de la croissance à partir de la segmentation manuelle et automatique. IRM à instant t1 et t2 (contourages manuels). Prédiction de croissance (automatique) avec prédiction « optimiste » et « pessimiste »



Un second travail[175] a étudié un outil de recalage et de soustraction qui semble détecter de fines variations des anomalies de signal FLAIR. Le point négatif est la nécessité d'un traitement des images (correction, recalage, modification d'intensité du signal…), ne permettant pas l'obtention de résultats en temps réel. Une fois les images traitées, le résultat est éloquent et permet au clinicien de visualiser en quelques secondes (analyse qualitative) les modifications FLAIR (majoration ou régression) entre 2 IRM.

**Sollmann et al Cancer 2020 :** exemples de 5 patients, avec 2 IRM de suivi, la cartographie FLAIR de soustraction à droite. Les modifications FLAIR apparaissent en rouge (progression)

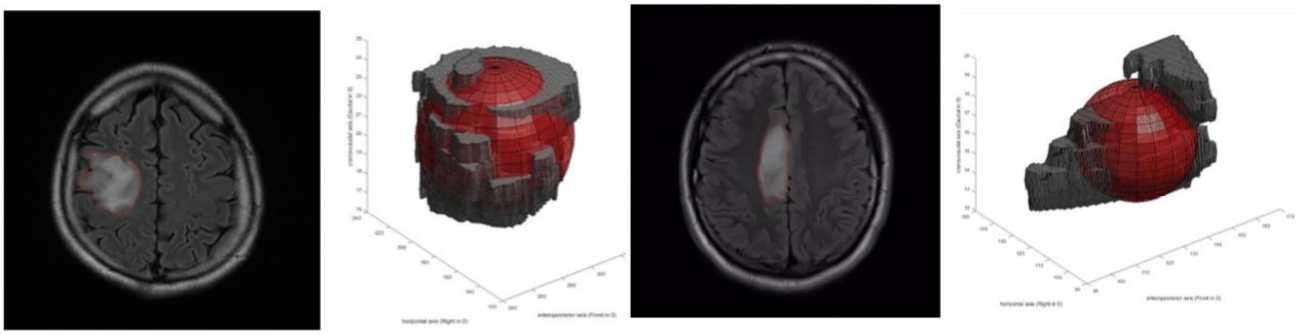



### b) ESVR

Suite aux travaux de thèse de Cyril Brzenczek, une nouvelle approche de la morphologie tumorale a été proposée. Cette étude est née de la constatation de phénotypes distincts de GDBG en IRM, certains apparaissant plus infiltrant dont la segmentation volumique est complexe, d'autres apparaissant « bulky » à contours plus nets dont la segmentation volumique est plus aisée. Le concept de volume extra-sphère (ESV Extra-Sphere Volume) a été étudié. Une sphère de volume équivalent au volume tumoral converti en $cm^3$ est

construite autour du barycentre. Cette sphère est ensuite centrée sur l'isobarycentre de la masse tumorale. Une représentation de la tumeur et de sa sphère de volume équivalent peut ainsi être élaborée (cf ci-dessous).

**Thèse Cyril Brzenczek 2021 :** A Gauche l'IRM d'un GDBG d'allure « bulky », avec un ESVR à 0,136 - à Droite l'IRM d'un GDBG d'allure « infiltrant», avec un ESVR à 0,458



Deux volumes se distinguent ainsi : le volume intrasphère et le volume extrasphère. Le ratio de volume extra-sphère (ESVR Extra-Sphere Volume Ratio) peut ainsi être calculé : ESVR = ESV/ Volume total.

Un ESVR proche de 0 signifie que la tumeur s'apparente à une sphère (« bulky ») et plus un ESVR s'approche de 1, moins la tumeur a un aspect sphérique. Ce ratio peut ainsi refléter l'aspect morphologique en séquences FLAIR du GDBG.

Un premier travail a évalué l'évolution de l'ESVR sous TMZ chez 36 patients: l'ESVR pré - et post TMZ n'était pas significativement modifié. Chez les patients pour lesquels une variation était jugée significative, le volume tumoral avait également significativement réduit sous TMZ. L'évolution de l'ESVR sous TMZ est a-priori liée à la réponse volumique.

L'intégration de ce paramètre dans les prochains projets relatifs à la BDD est envisagée.

**<u>Contributions :</u>**

Pour ce travail, j'ai participé aux recueils des données radiologiques (IRM), au contourage des différentes IRM (contourage des tumeurs, calcul des volumes, archivage anonymisé des volumes). J'ai également participé à la réflexion et à l'interprétation des résultats.

# Conclusions

Ce travail résulte de nos interrogations sur nos pratiques cliniques, en tant que neurooncologues (Chapitre 2). La revue globale de la littérature (Chapitre 1) ne répond finalement pas à nos questions pratiques et suscite encore plus d'interrogations : induction de résistance au témozolomide ? Devons-nous évoluer vers une « standardisation banale » (mais rassurante pour le clinicien) de la prise en charge des patients ? Avec l'évolution de la médecine « personnalisée », la médecine « stratifiée » est apparue, visant à comprendre les différences entre patients, afin de créer de nouvelles catégories a priori plus pertinentes que celles utilisées actuellement. C'est dans ce cadre que les recommandations européennes de prise en charge des GDBG publiées en mars 2021 stratifient les traitements en fonction de paramètres moléculaires et cliniques approximatifs, pour finalement proposer à l'ensemble de la population des GDBG la même stratégie (pas de traitement « personnalisé »). Le concept de médecine « personnalisée » soulève de nombreuses ambiguïtés et peut effectivement être interprété de manières distinctes (par exemple, selon un vision oncologique pure)[176].

D'un point de vue oncologique, la prise en charge des GDBG a radicalement changé ces 20 dernières années, permettant d'améliorer la survie des patients (survie quasiment doublée, de 7 à 15 ans). Ce bénéfice oncologique n'est pas la conséquence de l'émergence d'une thérapie innovante mais, la conséquence d'un changement de concept, passant d'une prise en charge « passive », attentiste à une prise en charge « pro-active ». Ainsi, la chirurgie précoce et fonctionnelle a-t-elle permis d'améliorer la survie des patients. Mais, l'intégration d'autres paramètres y a également contribué : les exérèses fonctionnelles répétées, le suivi volumique IRM longitudinal, la chimiothérapie… Si les études randomisées ne répondent pas à nos interrogations, nous pensons que les études observationnelles peuvent nous donner des éléments de réponse. Le travail sur notre BDD a démontré que nos stratégies de prise en charge étaient associées à des résultats oncologiques (survie) au moins superposables, voire mieux que les données rapportées dans la littérature ; notamment pour les patients traités par l'association PCV+RT (avec un risque important de neurotoxicité à long terme). Ces conclusions nous confortent dans nos concepts de prise en charge (retarder

au maximum la RT compte tenu des risques de neurotoxicité à long terme, déterminé au cas par cas). Bien que la qualité de vie et l'impact fonctionnel de nos stratégies ne soient pas explicitement rapportés dans ces résultats, ils le sont implicitement. En effet, à chaque étape de la maladie, à chaque consultation, nous prenons en compte ces éléments, en échange avec le patient et ses proches, afin de préserver au maximum la qualité de vie des patients. Néanmoins, afin de valoriser ces concepts, l'aspect fonctionnel (qualité de vie, neurocognition, travail, retentissement à long terme) est capital et représente une lacune importante de notre BDD. Nous espérons améliorer cet aspect en acquérant des données objectives à l'aide des travaux de thèse d'Aurélie Broussois et de Tiphaine Obara ; en améliorant nos collaborations avec les orthophonistes et neuropsychologues (évaluation longitudinale des patients).

Le défi de la prise en charge de ces patients est de prolonger leur vie au maximum (survie) tout en préservant leur qualité de vie (qualité de survie), en anticipant au maximum le risque de progression et donc de retentissement fonctionnel (épilepsie, troubles cognitifs). Afin d'anticiper ces progressions, la mesure longitudinale du volume tumoral permettant ensuite d'en déduire une cinétique (facteur pronostique), représente un point central. Nous avons démontré dans ce travail qu'il était possible d'évaluer ce volume par différentes techniques plus ou moins pertinentes. La volumétrie par segmentation (manuelle ou semi-automatique assistée) semble la plus précise et reproductible. La technique des 3D peut être une alternative en cas d'inaccessibilité aux méthodes de segmentation (notamment pour les tumeurs non opérées, moins pertinentes dans le cas contraire). Il est préférable d'éviter les autres méthodes, moins précises, moins reproductibles, risquant de sous-estimer l'effet d'un traitement ou de méconnaitre une progression tumorale. Ce paramètre aide les spécialistes à moduler la stratégie thérapeutique. Ainsi la mise en place d'une chimiothérapie n'est-elle pas évidente. Il n'y pas de recommandations claires permettant de guider la mise en place, de déterminer la durée. En ce sens, nous avons élaboré un outil de prédiction de réponse à la chimiothérapie par témozolomide afin d'aider le clinicien en pratique quotidienne, dans la décision de poursuite ou non du traitement. Cet outil semble pertinent mais est perfectible, la principale limite étant la nécessité de disposer de 5 points (IRM) d'apprentissage. Nous espérons l'améliorer dans de futures collaborations.

Les perspectives sont d'intégrer cette approche fonctionnelle globale à tous les stades de la prise en charge du patient, par l'ensemble des spécialistes. Ce concept implique une meilleure connaissance du cerveau et de sa connectivité, par l'ensemble des cliniciens afin : I) de déterminer quel traitement semble le plus adapté ; II) d'anticiper la mise en place d'un traitement (avant que les symptômes n'apparaissent) ; III) de mesurer son impact fonctionnel potentiel.

# Bibliographie


1. Defossez G. LG-PS, Uhry Z., Grosclaude P., Colonna M., Dantony E., Delafosse P., Molonié F., Woronoff AS., Bouvier AM., Remontet L., Bossard N., Monnereau A. Estimations naitonales de l'incidence et de la mortalité par cancer en france métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM. Synthèse. 2019.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. Jun 2016;131(6):803-820.
3. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daude H, et al. [French brain tumor database: general results on 40,000 cases, main current applications and future prospects]. Neuro-Chirurgie. Feb 2012;58(1):4-13.
4. Darlix A, Zouaoui S, Virion JM, et al. Significant heterogeneity in the geographical distribution of diffuse grade II/III gliomas in France. Journal of neuro-oncology. Dec 2014;120(3):547-555.
5. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. Neuro-oncology. Jul 2014;16(7):896-913.
6. Durno C, Ercan AB, Bianchi V, et al. Survival Benefit for Individuals With Constitutional Mismatch Repair Deficiency Undergoing Surveillance. J Clin Oncol. Sep 1 2021;39(25):2779-2790.
7. Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma. Cancer genetics. Dec 2012;205(12):613-621.
8. Therkildsen C, Ladelund S, Rambech E, Persson A, Petersen A, Nilbert M. Glioblastomas, astrocytomas and oligodendrogliomas linked to Lynch syndrome. Eur J Neurol. Apr 2015;22(4):717-724.
9. Tucha O, Smely C, Preier M, Lange KW. Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. Neurosurgery. Aug 2000;47(2):324-333; discussion 333-324.
10. Reijneveld JC, Sitskoorn MM, Klein M, Nuyen J, Taphoorn MJ. Cognitive status and quality of life in patients with suspected versus proven low-grade gliomas. Neurology. Mar 13 2001;56(5):618-623.
11. Cochereau J, Herbet G, Duffau H. Patients with incidental WHO grade II glioma frequently suffer from neuropsychological disturbances. Acta neurochirurgica. Feb 2016;158(2):305-312.
12. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. Journal of neurosurgery. Jun 2013;118(6):1157-1168.
13. Mandonnet E, Capelle L, Duffau H. Extension of paralimbic low grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. Journal of neuro-oncology. Jun 2006;78(2):179-185.
14. Swanson KR, Alvord EC, Jr., Murray JD. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. Cell proliferation. Oct 2000;33(5):317-329.
15. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. Annals of neurology. Apr 2003;53(4):524-528.
16. Pallud J, Fontaine D, Duffau H, et al. Natural history of incidental World Health Organization grade II gliomas. Annals of neurology. Nov 2010;68(5):727-733.
17. Duffau H, Pallud J, Mandonnet E. Evidence for the genesis of WHO grade II glioma in an asymptomatic young adult using repeated MRIs. Acta neurochirurgica. Mar 2010;153(3):473-477.

**18.** Gerin C, Pallud J, Grammaticos B, et al. Improving the time-machine: estimating date of birth of grade II gliomas. Cell proliferation. Feb 2012;45(1):76-90.
**19.** Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. Annals of neurology. Sep 2006;60(3):380-383.
**20.** Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, et al. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. Neuro-oncology. May 2013;15(5):595-606.
**21.** Mandonnet E, de Witt Hamer P, Pallud J, Bauchet L, Whittle I, Duffau H. Silent diffuse low-grade glioma: toward screening and preventive treatment? Cancer. Jun 15 2014;120(12):1758-1762.
**22.** Potts MB, Smith JS, Molinaro AM, Berger MS. Natural history and surgical management of incidentally discovered low-grade gliomas. Journal of neurosurgery. Feb 2012;116(2):365-372.
**23.** Mandonnet E, Taillandier L, Duffau H. [Proposal of screening for diffuse low-grade gliomas in the population from 20 to 40years]. Presse Med. Oct 2017;46(10):911-920.
**24.** Freyschlag CF, Krieg SM, Kerschbaumer J, et al. Imaging practice in low-grade gliomas among European specialized centers and proposal for a minimum core of imaging. Journal of neuro-oncology. Sep 2018;139(3):699-711.
**25.** Foltyn M, Nieto Taborda KN, Neuberger U, et al. T2/FLAIR-mismatch sign for noninvasive detection of IDH-mutant 1p/19q non-codeleted gliomas: validity and pathophysiology. Neuro-oncology advances. Jan-Dec 2020;2(1):vdaa004.
**26.** Darlix A, Deverdun J, Menjot de Champfleur N, et al. IDH mutation and 1p19q codeletion distinguish two radiological patterns of diffuse low-grade gliomas. Journal of neuro-oncology. May 2017;133(1):37-45.
**27.** van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. The lancet oncology. Jun 2011;12(6):583-593.
**28.** Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J Clin Oncol. Jul 1990;8(7):1277-1280.
**29.** Pallud J, Capelle L, Taillandier L, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. Neuro-oncology. Apr 2009;11(2):176-182.
**30.** Pallud J, Varlet P, Devaux B, et al. Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined abnormalities. Neurology. May 25 2011;74(21):1724-1731.
**31.** Jakola AS, Moen KG, Solheim O, Kvistad KA. "No growth" on serial MRI scans of a low grade glioma? Acta neurochirurgica. Dec 2013;155(12):2243-2244.
**32.** Mandonnet E, Pallud J, Clatz O, et al. Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm. Neurosurgical review. Jul 2008;31(3):263-269.
**33.** Guillevin R, Menuel C, Taillibert S, et al. Predicting the outcome of grade II glioma treated with temozolomide using proton magnetic resonance spectroscopy. British journal of cancer. Jun 7 2011;104(12):1854-1861.
**34.** Cuccarini V, Antelmi L, Pollo B, et al. In vivo 2-hydroxyglutarate-proton magnetic resonance spectroscopy (3 T, PRESS technique) in treatment-naïve suspect lower-grade gliomas: feasibility and accuracy in a clinical setting. Neurol Sci. Feb 2020;41(2):347-355.
**35.** Sijens PE, Heesters MA, Enting RH, et al. Diffusion tensor imaging and chemical shift imaging assessment of heterogeneity in low grade glioma under temozolomide chemotherapy. Cancer investigation. Dec 2007;25(8):706-710.
**36.** Castellano A, Donativi M, Rudà R, et al. Evaluation of low-grade glioma structural changes after chemotherapy using DTI-based histogram analysis and functional diffusion maps. European radiology. May 2016;26(5):1263-1273.
**37.** Aliotta E, Batchala PP, Schiff D, et al. Increased intratumoral infiltration in IDH wild-type lower-grade gliomas observed with diffusion tensor imaging. Journal of neuro-oncology. Nov 2019;145(2):257-263.
**38.** Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magn Reson Med. Oct 1995;34(4):537-541.

**39.** Cochereau J, Deverdun J, Herbet G, et al. Comparison between resting state fMRI networks and responsive cortical stimulations in glioma patients. Human brain mapping. Nov 2016;37(11):3721-3732.
**40.** Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [(18)F]FDG: version 1.0. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. Mar 2019;46(3):540-557.
**41.** Zaragori T, Ginet M, Marie PY, et al. Use of static and dynamic [(18)F]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression. EJNMMI research. May 29 2020;10(1):56.
**42.** Zaragori T, Guedj E, Verger A. Is IDH mutation status associated with (18)F-FDopa PET uptake? Annals of nuclear medicine. Mar 2020;34(3):228-229.
**43.** Verger A, Metellus P, Sala Q, et al. IDH mutation is paradoxically associated with higher (18)F-FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. Aug 2017;44(8):1306-1311.
**44.** Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro-oncology. Aug 2 2021;23(8):1231-1251.
**45.** Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". Acta Neuropathol. Nov 2018;136(5):805-810.
**46.** Pedeutour-Braccini Z, Burel-Vandenbos F, Goze C, et al. Microfoci of malignant progression in diffuse low-grade gliomas: towards the creation of an intermediate grade in glioma classification? Virchows Archiv : an international journal of pathology. Apr 2015;466(4):433-444.
**47.** Al-Tamimi YZ, Palin MS, Patankar T, et al. Low-Grade Glioma with Foci of Early Transformation Does Not Necessarily Require Adjuvant Therapy After Radical Surgical Resection. World neurosurgery. Feb 2018;110:e346-e354.
**48.** Darlix A, Rigau V, Fraisse J, Gozé C, Fabbro M, Duffau H. Postoperative follow-up for selected diffuse low-grade gliomas with WHO grade III/IV foci. Neurology. Feb 25 2020;94(8):e830-e841.
**49.** Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. The New England journal of medicine. Feb 19 2009;360(8):765-773.
**50.** Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. Cancer research. Oct 15 2006;66(20):9852-9861.
**51.** Yip S, Butterfield YS, Morozova O, et al. Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers. The Journal of pathology. Jan 2012;226(1):7-16.
**52.** Rudà R, Pellerino A, Pace A, et al. Efficacy of initial temozolomide for high-risk low grade gliomas in a phase II AINO (Italian Association for Neuro-Oncology) study: a post-hoc analysis within molecular subgroups of WHO 2016. Journal of neuro-oncology. Oct 2019;145(1):115-123.
**53.** Schiff D, Brown PD, Giannini C. Outcome in adult low-grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment. Neurology. Sep 25 2007;69(13):1366-1373.
**54.** Labussière M, Di Stefano AL, Gleize V, et al. TERT promoter mutations in gliomas, genetic associations and clinico-pathological correlations. British journal of cancer. Nov 11 2014;111(10):2024-2032.
**55.** Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nature reviews. Mar 2021;18(3):170-186.
**56.** Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. The New England journal of medicine. Jun 25 2015;372(26):2499-2508.
**57.** Shields LB, Choucair AK. Management of low-grade gliomas: a review of patient-perceived quality of life and neurocognitive outcome. World neurosurgery. Jul-Aug 2014;82(1-2):e299-309.
**58.** Taphoorn MJ. Neurocognitive sequelae in the treatment of low-grade gliomas. Seminars in oncology. Dec 2003;30(6 Suppl 19):45-48.
**59.** Klein M, Duffau H, De Witt Hamer PC. Cognition and resective surgery for diffuse infiltrative glioma: an overview. Journal of neuro-oncology. Jun 2012;108(2):309-318.

**60.** Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. Lancet neurology. Sep 2009;8(9):810-818.
**61.** Lawrie TA, Gillespie D, Dowswell T, et al. Long-term neurocognitive and other side effects of radiotherapy, with or without chemotherapy, for glioma. Cochrane database of systematic reviews (Online). Aug 5 2019;8(8):CD013047.
**62.** Klein M. Neurocognitive functioning in adult WHO grade II gliomas: impact of old and new treatment modalities. Neuro-oncology. Sep 2012;14 Suppl 4:iv17-24.
**63.** Blonski M, Taillandier L, Herbet G, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: a study of cognitive status and quality of life. Journal of neuro-oncology. Jul 22 2011.
**64.** Ng S, Herbet G, Lemaitre AL, Cochereau J, Moritz-Gasser S, Duffau H. Neuropsychological assessments before and after awake surgery for incidental low-grade gliomas. Journal of neurosurgery. Dec 4 2020:1-10.
**65.** Rofes A, Mandonnet E, Godden J, et al. Survey on current cognitive practices within the European Low-Grade Glioma Network: towards a European assessment protocol. Acta neurochirurgica. Jul 2017;159(7):1167-1178.
**66.** Klein M. Health-related quality of life aspects in patients with low-grade glioma. Advances and technical standards in neurosurgery. 2010;35:213-235.
**67.** Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute. Mar 3 1993;85(5):365-376.
**68.** Fountain DM, Allen D, Joannides AJ, Nandi D, Santarius T, Chari A. Reporting of patient-reported health-related quality of life in adults with diffuse low-grade glioma: a systematic review. Neuro-oncology. Nov 2016;18(11):1475-1486.
**69.** Struik K, Klein M, Heimans JJ, et al. Fatigue in low-grade glioma. Journal of neuro-oncology. Mar 2009;92(1):73-78.
**70.** van Loon EMP, Ernens W, Heijenbrok-Kal MH, Horemans HLD, Ribbers GM, van den Bent MJ. Long-term employment status and the association with fatigue in patients with grade II glioma. Journal of rehabilitation medicine. May 28 2021;53(5):jrm00198.
**71.** Edvardsson TI, Ahlström GI. Subjective quality of life in persons with low-grade glioma and their next of kin. International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation. Mar 2009;32(1):64-70.
**72.** Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. Journal of neurosurgery. Apr 1 2011.
**73.** Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. Current opinion in oncology. Nov 2010;22(6):611-620.
**74.** De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. J Clin Oncol. Jul 10 2012;30(20):2559-2565.
**75.** Muto J, Dezamis E, Rigaux-Viode O, et al. Functional-Based Resection Does Not Worsen Quality of Life in Patients with a Diffuse Low-Grade Glioma Involving Eloquent Brain Regions: A Prospective Cohort Study. World neurosurgery. May 2018;113:e200-e212.
**76.** Hamdan N, Duffau H. Extending the multistage surgical strategy for recurrent initially low-grade gliomas: functional and oncological outcomes in 31 consecutive patients who underwent a third resection under awake mapping. Journal of neurosurgery. Sep 10 2021:1-10.
**77.** Liu R, Solheim K, Polley MY, et al. Quality of life in low-grade glioma patients receiving temozolomide. Neuro-oncology. Feb 2009;11(1):59-68.
**78.** Armstrong TS, Dirven L, Arons D, et al. Glioma patient-reported outcome assessment in clinical care and research: a Response Assessment in Neuro-Oncology collaborative report. The lancet oncology. Feb 2020;21(2):e97-e103.

**79.** Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrmel KS, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. Ann Oncol. Aug 1 2017;28(8):1942-1948.
**80.** Cordier D, Gozé C, Schädelin S, Rigau V, Mariani L, Duffau H. A better surgical resectability of WHO grade II gliomas is independent of favorable molecular markers. Journal of neuro-oncology. Jan 2015;121(1):185-193.
**81.** Jakola AS, Myrmel KS, Kloster R, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. JAMA. Nov 14 2012;308(18):1881-1888.
**82.** Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. J Clin Oncol. Mar 10 2008;26(8):1338-1345.
**83.** Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol. Jul 2006;13(7):674-681.
**84.** Claus EB, Horlacher A, Hsu L, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. Cancer. Mar 15 2005;103(6):1227-1233.
**85.** Roelz R, Strohmaier D, Jabbarli R, et al. Residual Tumor Volume as Best Outcome Predictor in Low Grade Glioma - A Nine-Years Near-Randomized Survey of Surgery vs. Biopsy. Scientific reports. Aug 30 2016;6:32286.
**86.** Sanai N, Berger MS. Recent surgical management of gliomas. Advances in experimental medicine and biology. 2012;746:12-25.
**87.** Duffau H. Diffuse low-grade glioma, oncological outcome and quality of life: a surgical perspective. Current opinion in oncology. Nov 2018;30(6):383-389.
**88.** Pallud J, Audureau E, Blonski M, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. Brain. Feb 2014;137(Pt 2):449-462.
**89.** Ghareeb F, Duffau H. Intractable epilepsy in paralimbic Word Health Organization Grade II gliomas: should the hippocampus be resected when not invaded by the tumor? Journal of neurosurgery. Jun 2012;116(6):1226-1234.
**90.** Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. Neuro-oncology. Mar 2015;17(3):332-342.
**91.** Zetterling M, Roodakker KR, Berntsson SG, et al. Extension of diffuse low-grade gliomas beyond radiological borders as shown by the coregistration of histopathological and magnetic resonance imaging data. Journal of neurosurgery. Nov 2016;125(5):1155-1166.
**92.** Yordanova YN, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake surgery for WHO Grade II gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere: toward a "supratotal" resection. Journal of neurosurgery. May 6 2011.
**93.** Duffau H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. Acta neurochirurgica. Jan 2016;158(1):51-58.
**94.** Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* Task Force. Eur J Neurol. Sep 2010;17(9):1124-1133.
**95.** Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. Journal of neuro-oncology. Dec 2015;125(3):503-530.
**96.** Gutin PH, Wilson CB, Kumar AR, et al. Phase II study of procarbazine, CCNU, and vincristine combination chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors. Cancer. May 1975;35(5):1398-1404.
**97.** Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. British journal of cancer. Sep 2000;83(5):588-593.
**98.** Webre C, Shonka N, Smith L, Liu D, De Groot J. PC or PCV, That Is the Question: Primary Anaplastic Oligodendroglial Tumors Treated with Procarbazine and CCNU With and Without Vincristine. Anticancer research. Oct 2015;35(10):5467-5472.
**99.** Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. J Clin Oncol. Mar 10 2014;32(8):783-790.
**100.** Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. The New England journal of medicine. Apr 7 2016;374(14):1344-1355.

**101.** van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, 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. Jan 20 2013;31(3):344-350.
**102.** Weller M, Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? Cancer treatment reviews. Jul 2020;87:102029.
**103.** Mazzocco P, Honnorat J, Ducray F, Ribba B. Increasing the Time Interval between PCV Chemotherapy Cycles as a Strategy to Improve Duration of Response in Low-Grade Gliomas: Results from a Model-Based Clinical Trial Simulation. Computational and mathematical methods in medicine. 2015;2015:297903.
**104.** Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, et al. Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. Annals of neurology. May 2007;61(5):484-490.
**105.** Izquierdo C, Alentorn A, Idbaih A, et al. Long-term impact of temozolomide on 1p/19q-codeleted low-grade glioma growth kinetics. Journal of neuro-oncology. Feb 2018;136(3):533-539.
**106.** Peyre M, Cartalat-Carel S, Meyronet D, et al. Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas. Neuro-oncology. May 20 2010.
**107.** Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol. Jan 20 2013;31(3):337-343.
**108.** Bell EH, Zhang P, Shaw EG, et al. Comprehensive Genomic Analysis in NRG Oncology/RTOG 9802: A Phase III Trial of Radiation Versus Radiation Plus Procarbazine, Lomustine (CCNU), and Vincristine in High-Risk Low-Grade Glioma. J Clin Oncol. Oct 10 2020;38(29):3407-3417.
**109.** Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. Neurology. Apr 11 2000;54(7):1442-1448.
**110.** Wahl M, Phillips JJ, Molinaro AM, et al. Chemotherapy for adult low-grade gliomas: clinical outcomes by molecular subtype in a phase II study of adjuvant temozolomide. Neuro-oncology. Feb 1 2017;19(2):242-251.
**111.** Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. Lancet. Nov 2 2002;360(9343):1361-1368.
**112.** Surma-aho O, Niemelä M, Vilkki J, et al. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. Neurology. May 22 2001;56(10):1285-1290.
**113.** Rudà R, Touat M, Soffietti R. Is chemotherapy alone an option as initial treatment for low-grade oligodendrogliomas? Current opinion in neurology. Dec 2020;33(6):707-715.
**114.** Touat M, Li YY, Boynton AN, et al. Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. Nature. Apr 2020;580(7804):517-523.
**115.** Yu Y, Villanueva-Meyer J, Grimmer MR, et al. Temozolomide-induced hypermutation is associated with distant recurrence and reduced survival after high-grade transformation of low-grade IDH-mutant gliomas. Neuro-oncology. Apr 5 2021.
**116.** Ziu M, Kalkanis SN, Gilbert M, Ryken TC, Olson JJ. The role of initial chemotherapy for the treatment of adults with diffuse low grade glioma : A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. Journal of neuro-oncology. Dec 2015;125(3):585-607.
**117.** Brown TJ, Bota DA, van Den Bent MJ, et al. Management of low-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. Neuro-oncology practice. Jul 2019;6(4):249-258.
**118.** van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. Lancet. Sep 17-23 2005;366(9490):985-990.
**119.** Ryken TC, Parney I, Buatti J, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. Journal of neuro-oncology. Dec 2015;125(3):551-583.
**120.** Youssef I, Lee A, Garay EL, Becker DJ, Schreiber D. Patterns of care and outcomes of postoperative radiation for low-grade gliomas in United States hospitals. J Clin Neurosci. Dec 2018;58:124-129.

**121.** Sarmiento JM, Venteicher AS, Patil CG. Early versus delayed postoperative radiotherapy for treatment of low-grade gliomas. Cochrane database of systematic reviews (Online). Jun 29 2015;6(6):CD009229.
**122.** Dhawan S, Patil CG, Chen C, Venteicher AS. Early versus delayed postoperative radiotherapy for treatment of low-grade gliomas. Cochrane database of systematic reviews (Online). Jan 20 2020;1(1):CD009229.
**123.** Breen WG, Anderson SK, Carrero XW, et al. Final report from Intergroup NCCTG 86-72-51 (Alliance): a phase III randomized clinical trial of high-dose versus low-dose radiation for adult low-grade glioma. Neuro-oncology. Jun 9 2020;22(6):830-837.
**124.** Adenis L, Plaszczynski S, Grammaticos B, Pallud J, Badoual M. The Effect of Radiotherapy on Diffuse Low-Grade Gliomas Evolution: Confronting Theory with Clinical Data. Journal of personalized medicine. Aug 21 2021;11(8).
**125.** Pallud J, Llitjos JF, Dhermain F, et al. Dynamic imaging response following radiation therapy predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. Neuro-oncology. Apr 2012;14(4):496-505.
**126.** Ducray F, Kaloshi G, Houillier C, et al. Ongoing and prolonged response in adult low-grade gliomas treated with radiotherapy. Journal of neuro-oncology. Nov 2013;115(2):261-265.
**127.** Thurin E, Nyström PW, Smits A, et al. Proton therapy for low-grade gliomas in adults: A systematic review. Clinical neurology and neurosurgery. Nov 2018;174:233-238.
**128.** Shih HA, Sherman JC, Nachtigall LB, et al. Proton therapy for low-grade gliomas: Results from a prospective trial. Cancer. May 15 2015;121(10):1712-1719.
**129.** Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. J Clin Oncol. Oct 10 2020;38(29):3398-3406.
**130.** Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial. Clin Cancer Res. Aug 15 2021;27(16):4491-4499.
**131.** Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H. Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. Brain. Apr 2007;130(Pt 4):898-914.
**132.** Herbet G, Maheu M, Costi E, Lafargue G, Duffau H. Mapping neuroplastic potential in brain-damaged patients. Brain. Mar 2016;139(Pt 3):829-844.
**133.** Almairac F, Herbet G, Moritz-Gasser S, de Champfleur NM, Duffau H. The left inferior fronto-occipital fasciculus subserves language semantics: a multilevel lesion study. Brain structure & function. Jul 2015;220(4):1983-1995.
**134.** Szalisznyo K, Silverstein DN, Duffau H, Smits A. Pathological neural attractor dynamics in slowly growing gliomas supports an optimal time frame for white matter plasticity. PloS one. 2013;8(7):e69798.
**135.** Duffau H. Stimulation mapping of white matter tracts to study brain functional connectivity. Nature reviews. Neurology. May 2015;11(5):255-265.
**136.** Duffau H, Mandonnet E. The "onco-functional balance" in surgery for diffuse low-grade glioma: integrating the extent of resection with quality of life. Acta neurochirurgica. Jun 2013;155(6):951-957.
**137.** Taillandier L, Obara T, Duffau H. What Does Quality of Care Mean in Lower-Grade Glioma Patients: A Precision Molecular-Based Management of the Tumor or an Individualized Medicine Centered on Patient's Choices? Frontiers in oncology. 2021;11:719014.
**138.** Mandonnet E, Duffau H, Bauchet L. A new tool for grade II glioma studies: plotting cumulative time with quality of life versus time to malignant transformation. Journal of neuro-oncology. Jul 9 2011.
**139.** Jakola AS, Bouget D, Reinertsen I, et al. Spatial distribution of malignant transformation in patients with low-grade glioma. Journal of neuro-oncology. Jan 2020;146(2):373-380.
**140.** Blonski M, Pallud J, Goze C, et al. Neoadjuvant chemotherapy may optimize the extent of resection of World Health Organization grade II gliomas: a case series of 17 patients. Journal of neuro-oncology. Mar 12 2013.
**141.** Kaloshi G, Rroji A, Petrela M. Upfront chemotherapy with CCNU alone for adults' low-grade gliomas: a clinical analysis. Journal of neuro-oncology. Apr 2014;117(2):373-374.

**142.** Gui C, Lau JC, Kosteniuk SE, Lee DH, Megyesi JF. Radiology reporting of low-grade glioma growth underestimates tumor expansion. Acta neurochirurgica. Mar 2019;161(3):569-576.
**143.** Roelcke U, Wyss MT, Nowosielski M, et al. Amino acid positron emission tomography to monitor chemotherapy response and predict seizure control and progression-free survival in WHO grade II gliomas. Neuro-oncology. May 2016;18(5):744-751.
**144.** Spena G, Garbossa D, Barletta L, Prevost C, Versari P. Preoperative chemotherapy for infiltrative low-grade oligoastrocytoma: a useful strategy to maximize surgical resection -case report. Neurologia medico-chirurgica. 2010;50(5):410-413.
**145.** Jo J, Williams B, Smolkin M, et al. Effect of neoadjuvant temozolomide upon volume reduction and resection of diffuse low-grade glioma. Journal of neuro-oncology. Oct 2014;120(1):155-161.
**146.** Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. The lancet oncology. Nov 2016;17(11):1521-1532.
**147.** Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. International journal of radiation oncology, biology, physics. Oct 1 1996;36(3):549-556.
**148.** Johannesen TB, Langmark F, Lote K. Progress in long-term survival in adult patients with supratentorial low-grade gliomas: a population-based study of 993 patients in whom tumors were diagnosed between 1970 and 1993. Journal of neurosurgery. Nov 2003;99(5):854-862.
**149.** Schomas DA, Laack NN, Rao RD, et al. Intracranial low-grade gliomas in adults: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic. Neuro-oncology. Aug 2009;11(4):437-445.
**150.** Youland RS, Schomas DA, Brown PD, et al. Changes in presentation, treatment, and outcomes of adult low-grade gliomas over the past fifty years. Neuro-oncology. Aug 2013;15(8):1102-1110.
**151.** Garcia CR, Slone SA, Pittman T, St Clair WH, Lightner DD, Villano JL. Comprehensive evaluation of treatment and outcomes of low-grade diffuse gliomas. PloS one. 2018;13(9):e0203639.
**152.** Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. Cochrane database of systematic reviews (Online). Apr 29 2014;2014(4):MR000034.
**153.** Obara T, Blonski M, Brzenczek C, et al. Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: 35-Year Experience at the Nancy France Neurooncology Unit. Frontiers in oncology. 2020;10:574679.
**154.** Kaloshi G, Roci E, Rroji A, Ducray F, Petrela M. Kinetic evaluation of low-grade gliomas in adults before and after treatment with CCNU alone. Journal of neurosurgery. Nov 2015;123(5):1244-1246.
**155.** Thust SC, Heiland S, Falini A, et al. Glioma imaging in Europe: A survey of 220 centres and recommendations for best clinical practice. European radiology. Aug 2018;28(8):3306-3317.
**156.** Mandonnet E, Pallud J, Fontaine D, et al. Inter- and intrapatients comparison of WHO grade II glioma kinetics before and after surgical resection. Neurosurgical review. Jan 2010;33(1):91-96.
**157.** Taal W, van der Rijt CC, Dinjens WN, et al. Treatment of large low-grade oligodendroglial tumors with upfront procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy with long follow-up: a retrospective cohort study with growth kinetics. Journal of neuro-oncology. Jan 2015;121(2):365-372.
**158.** Peeters S, Pagès M, Gauchotte G, et al. Interactions between glioma and pregnancy: insight from a 52-case multicenter series. Journal of neurosurgery. Jan 2018;128(1):3-13.
**159.** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. Jan 2009;45(2):228-247.
**160.** Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. J Clin Oncol. Jul 20 2017;35(21):2439-2449.
**161.** Hendriks EJ, Idema S, Hervey-Jumper SL, et al. Preoperative Resectability Estimates of Nonenhancing Glioma by Neurosurgeons and a Resection Probability Map. Neurosurgery. Aug 1 2019;85(2):E304-E313.
**162.** Schmitt P, Mandonnet E, Perdreau A, Angelini ED. Effects of slice thickness and head rotation when measuring glioma sizes on MRI: in support of volume segmentation versus two largest diameters methods. Journal of neuro-oncology. Apr 2013;112(2):165-172.

**163.** Reuter M, Gerstner ER, Rapalino O, Batchelor TT, Rosen B, Fischl B. Impact of MRI head placement on glioma response assessment. Journal of neuro-oncology. May 2014;118(1):123-129.
**164.** Delfanti RL, Piccioni DE, Handwerker J, et al. Imaging correlates for the 2016 update on WHO classification of grade II/III gliomas: implications for IDH, 1p/19q and ATRX status. Journal of neuro-oncology. Dec 2017;135(3):601-609.
**165.** Willinek WA, Kuhl CK. 3.0 T neuroimaging: technical considerations and clinical applications. Neuroimaging clinics of North America. May 2006;16(2):217-228, ix.
**166.** Sorensen AG, Batchelor TT, Wen PY, Zhang WT, Jain RK. Response criteria for glioma. Nature clinical practice. Nov 2008;5(11):634-644.
**167.** Provenzale JM, Ison C, Delong D. Bidimensional measurements in brain tumors: assessment of interobserver variability. Ajr. Dec 2009;193(6):W515-522.
**168.** Bø HK, Solheim O, Jakola AS, Kvistad KA, Reinertsen I, Berntsen EM. Intra-rater variability in low-grade glioma segmentation. Journal of neuro-oncology. Jan 2017;131(2):393-402.
**169.** Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, et al. Validation of neuroradiologic response assessment in gliomas: measurement by RECIST, two-dimensional, computer-assisted tumor area, and computer-assisted tumor volume methods. Neuro-oncology. Apr 2006;8(2):156-165.
**170.** Dempsey MF, Condon BR, Hadley DM. Measurement of tumor "size" in recurrent malignant glioma: 1D, 2D, or 3D? Ajnr. Apr 2005;26(4):770-776.
**171.** Sorensen AG, Patel S, Harmath C, et al. Comparison of diameter and perimeter methods for tumor volume calculation. J Clin Oncol. Jan 15 2001;19(2):551-557.
**172.** Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. NeuroImage. Jul 1 2006;31(3):1116-1128.
**173.** Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. J Clin Oncol. Sep 1 2012;30(25):3065-3070.
**174.** Angelini ED, Delon J, Bah AB, Capelle L, Mandonnet E. Differential MRI analysis for quantification of low grade glioma growth. Medical image analysis. Jan 2012;16(1):114-126.
**175.** Sollmann N, Gutbrod-Fernandez M, Burian E, et al. Subtraction Maps Derived from Longitudinal Magnetic Resonance Imaging in Patients with Glioma Facilitate Early Detection of Tumor Progression. Cancers. Oct 24 2020;12(11).
**176.** Bateman S. [Personalized medicine: an elusive concept, diversified practices]. Med Sci (Paris). Nov 2014;30 Spec No 2:8-13.

**Résumé :**

Les Gliomes Diffus de Bas Grades sont des tumeurs rares, touchant essentiellement des patients jeunes (âge médian 40 ans), actifs. Dans 90% des cas, le symptôme révélateur est une crise épileptique. Souvent considérés comme des tumeurs « bénignes », ces tumeurs évoluent inexorablement vers une tumeur de haut grade (transformation anaplasique) en moyenne 7-8 ans, conduisant au décès des patients (survie globale 13-15 ans). Le traitement chirurgical (exérèse fonctionnelle) est le traitement de choix. La place de la chimiothérapie suscite de nombreuses interrogations concernant le timing, la durée, ses effets. Afin de préciser son impact, une base de données BDD de patients atteints d'une GDBG et suivis au CHRU de Nancy a été créée. L'analyse de la série globale (339 patients) a donné des informations de survie comparable aux données de la littérature. Des analyses de sous-groupes de patients ont pu être réalisées. La structuration de cette base est en cours d'optimisation en collaboration avec le CHRU/TELECOM Nancy. Cette BDD intègre de nombreuses données (clinique, radiologiques, anatomopathologiques et moléculaires). Des travaux de modélisation de la réponse à la chimiothérapie par témozolomide, à partir de cette BDD ont été réalisés afin de répondre aux interrogations des cliniciens. Un outil d'aide à la décision thérapeutique destiné au clinicien a été créé à partir d'un jeu d'apprentissage de données, permettant de prédire l'évolution du diamètre tumoral. L'évaluation longitudinale du volume tumoral est un point central dans le suivi des patients. Ce paramètre est un des éléments modulant la stratégie thérapeutique. Les différentes méthodes d'estimation du volume tumoral (unidimensionnelle, bidimensionnelle, tridimensionnelle et segmentation) ont été analysées, critiquées (avantage/limites) et comparées. Un test de reproductibilité inter-opérateur a été réalisé révélant que la segmentation manuelle des GDBG est faisable, pertinente et reproductible.

**Mots-Clés :** Gliome Diffus de Bas Grade, Chimiothérapie, Modélisation, Base de données, Volume tumoral, Cinétique tumorale

**Abstract :**

Diffuse Low-grade Gliomas are rare tumors, mainly affecting young active patients (median age 40 years). In 90% of cases, first symptom is seizure. Often considered as "benign" tumors, for many years, the wait and see attitude was advocated. However, DLGGs inexorably evolve into a high-grade tumor (anaplastic transformation) on average 7-8 years, leading to death (overall survival 13-15 years). Functional surgery is the treatment of choice. This treatment improves survival. The place of chemotherapy raises many questions concerning the timing, the duration, and its onco-functional effects. In order to specify its impact, a database of DLGG patients from CHRU Nancy has been created. The series include 339 patients with overall survival comparable to literature data. Subgroups analysis could be performed. Database implementation will be optimized in collaboration with the CHRU / TELECOM Nancy. This database integrates numerous data (clinical, radiological, anatomopathological and molecular). Modeling of the response to temozolomide

chemotherapy has been studied from the database. A prediction tool has been proposed to help clinician in decision treatment. This tool was created from a data training set and could predict the evolution of tumor diameter. Longitudinal assessment of tumor volume is a central point in follow-up. This parameter is one of the parameters modulating onco-functional strategy. Different methods of tumor volume estimation (one-dimensional, two-dimensional, three-dimensional and segmentation) were analyzed, criticized (advantage / limitations) and compared. An inter-operator reproducibility test was performed revealing that manual segmentation of GDBGs is feasible, relevant and reproducible.

**Keywords :** Diffuse Low-grade Glioma, Chemotherapy, Modelization, Database, Volume tumor, Kinetics