



Compte-rendu Réunion annuelle POLA du 4 décembre 2014

Centres POLA représentés : Amiens, Angers, Besançon, Bobigny-Avicenne, Bordeaux, Caen, Clichy-Beaujon, Lille, Limoges, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Paris-Lariboisière, Paris-Salpêtrière, Paris- HIA Val de Grâce, Rennes, Rouen, Suresnes, Toulon, Toulouse, Toulouse-Cornebarrieu.

La journée est introduite par le Pr J.-Y. Delattre qui annonce que la labellisation du réseau POLA est acceptée par l'INCa, ce qui assure la prolongation du réseau pour 3 ans supplémentaires.

Les grands objectifs à venir de POLA sont : i/ améliorer la classification histo-moléculaire des tumeurs oligodendrogiales de haut-grade ; ii/ favoriser le développement de projets conjoints avec le réseau TUCERA et la base de données clinico-biologiques des glioblastomes ; iii/ concevoir et mettre en place un essai clinique pour le traitement à la récurrence des tumeurs anaplasiques.

La journée est articulée en 4 parties :

- 1/ Etat des lieux du réseau
- 2/ Projets en développement
- 3/ Résultats des projets de recherche POLA
- 4/ Accueil des réseaux TUCERA et BCB glioblastomes

1/ Etat des lieux du réseau

Au 24 novembre 2014, **1091 cas** ont été déclarés au réseau comprenant 522 OA, 383 OAA (+14 AA), 117 GBMO et 52 OAA avec nécrose. Après relecture histologique collégiale, le diagnostic retenu est celui d'OA dans 324 cas, OAA dans 341 cas, GBMO dans 49 cas et OAA avec nécrose dans 107 cas. Sur ces 1091 cas ayant bénéficié d'une double lecture histologique, 963 cas (88%) ont bénéficié en parallèle d'un génotypage.

Comme en 2013, Mme C Carpentier alerte l'ensemble du réseau sur i/le **décalage de réalisation du génotypage** (de 17 jours sur tumeur congelée et de 24 jours sur tumeur incluse en paraffine) et insiste sur la nécessité de poursuivre l'effort pour l'envoi dans le même temps du tissu tumoral vers Marseille et Paris afin que le délai entre diagnostic et obtention des résultats soit le plus court possible. Ainsi le délai moyen entre chirurgie et réception du prélèvement pour génotypage est de 56 jours (versus 82 jours en 2013) ; ii/ **l'augmentation du nombre de prélèvements tumoraux inclus en paraffine** (5% cas en 2009, 24% cas en 2014). La technique de CGH-Array alors réalisée nécessite un délai plus long d'obtention des résultats et le coût de la technique (400 euros/ tumeur) est intégralement à la charge du réseau (les puces SNP-Array pour tumeur congelée étant prises en charge par la Ligue Nationale contre le Cancer). Malheureusement, l'augmentation du nombre de cas adressés en paraffine ampute largement le budget destiné à la recherche POLA.

Le Pr D. Figarella-Branger expose les données de la double lecture histologique POLA et de la relecture collégiale POLA, intégrée aux séances de relecture du RENOP. Le groupe histologique POLA a publié les résultats de ses travaux en 2014 : 1/ la **distinction de 3 sous-groupes histologiques au sein des oligodendrogliomes anaplasiques avec co-délétion 1p19q** et leur corrélation au profil moléculaire. La mise à jour des données de survie indique une tendance à la significativité de ces sous-groupes. 2/ la classification histo-moléculaire des tumeurs

oligodendrogiales avec nécrose avec **l'introduction d'une distinction au sein des GBMO de 2 groupes moléculaires distincts : GBMO IDH- et GBMO IDH+**. Le groupe histologique va désormais étudier les corrélations entre diagnostic histologique, profil moléculaire et survie selon l'expression de CIC et d'ATRX.

L'ensemble des cas POLA sont déclarés dans l'eCRF dédié. 70% patients avec un diagnostic de tumeur oligodendrogiale de haut-grade après relecture collégiale y sont régulièrement suivis. L'analyse des données cliniques, radiologiques et de survie à partir de l'eCRF POLA permet de i/ distinguer, comme attendu, 3 groupes moléculaires distincts : Codel-muté IDH, muté IDH-non codel, non codel-non muté ; ii/ observer **l'absence de différence significative entre OAA et OAA avec nécrose sur les données cliniques et radiologiques** ; iii/**l'impact péjoratif de l'absence de co-délétion et de mutation IDH quel que soit le grade.**

Le suivi neuropsychologique POLA, coordonné par le Dr D Ricard est effectif dans 5 centres du réseau (Bordeaux, Lyon, Lille, Paris, Rennes) et permet le suivi, actuel, de 38 patients.

2/ Projets en développement

- **Essai POLCA** : Le début de l'année 2015 devrait être marqué par le démarrage de l'essai POLCA (PHRC Cancérologie 2013). Après un rappel des modalités de l'essai et de ses objectifs par le Dr F. Ducray, le Dr L. Feuvret a explicité le traitement de radiothérapie proposé dans l'essai suite aux réflexions du groupe radiothérapie constitué en 2013 (Drs F. Dhermain, L. Feuvret, E. Moyal, G. Noel). Le schéma proposé est celui d'une radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité devant délivrer 59.4 Gy en 33 fractions, à débiter dans les 90 jours après la chirurgie. Le Pr H. Taillia a détaillé le suivi neuropsychologique, notamment la batterie de tests à utiliser et l'interprétation des résultats. En effet, compte tenu de l'objectif primaire de l'étude qui est la survie sans détérioration cognitive, une définition précise du critère de jugement déclin cognitif et détérioration cognitive a été précisée au sein du groupe Grec-Onco et un seuil pathologique retenu pour chaque test.
- Mise à jour des **recommandations thérapeutiques POLA** pour les gliomes anaplasiques au diagnostic. Il avait été décidé à la création du réseau de tenir compte du statut 1p19q pour la décision thérapeutique dans les gliomes anaplasiques. Les données les plus récentes, notamment celles du RTOG 94-02 semblent indiquer qu'il faut aussi tenir compte, aussi, du statut IDH. La proposition est la suivante :
 - Tumeur anaplasique avec co-délétion 1p19q : Essai POLCA ou RT-PCV si non incluable ;
 - Tumeurs anaplasique sans co-délétion 1p19q mais avec IHC^{R132H}IDH positive : essai CATNON ou RT-PCV si non incluable ;
 - Tumeur anaplasique sans co-délétion 1p19q et absence de mutation IDH ou statut IDH indéterminé: Essai CATNON ou Stupp si non incluable.
- L'étude de la base de données POLA révèle la grande hétérogénéité des pratiques pour la prise en charge de ces tumeurs à la récurrence. Un **essai de phase II, AGIR** (Traitement par Azacitidine des Gliomes avec mutation IDH1/2 Récidivant après traitement conventionnel), est soumis au PHRC 2014, et se déroulera dans 3 centres POLA (Lyon, Marseille, Paris). L'objectif est de l'étendre à l'ensemble du réseau si les résultats de la phase II autorisaient une phase III. Parallèlement, une réflexion est menée pour soumettre au PHRC 2015 un essai de phase II avec une thérapie ciblée anti-enzyme mutant IDH
- Comme déjà mené pour l'harmonisation des techniques IHC INA, IDH, p53, le groupe histologique va organiser, selon les mêmes modalités, **l'harmonisation des marqueurs IHC CIC, ATRX et FGFR3** dans chaque centre. Le référentiel des techniques IHC devrait et remis à jour en 2015.
- Le Dr F. Bielle sollicite le réseau POLA pour la réalisation de l'étude RETROGLIO : Rôle de l'hétérogénéité tumorale cellulaire dans la résistance au traitement des oligodendrogliomes. L'objectif est de pouvoir comparer l'expression du marqueur INSM1 dans des tumeurs

oligodendrogliales anaplasiques et de corrélérer cette expression au profils génomiques et transcriptomiques ainsi qu'à l'évolution clinique.

3/ Résultats des projets de recherche POLA

- Le Pr D. Figarella-Branger expose les résultats de l'étude de caractérisation moléculaires des gliomes malins diffus avec nécrose (oligodendrogliomes anaplasiques avec nécrose, GBMO et glioblastomes) publiée dans Brain pathology en novembre 2014. Ces tumeurs peuvent être classées en trois groupes moléculaires de pronostic différent : i/ les OA avec nécrose 1p19q co-délétés ; ii/ les GBM IDH1R132H ; iii/ les gliomes IDH1R132H+ 1p19q non co-délétés qui pourraient être appelés GBM IDH1R132H+.
- Le Dr A. Alentorn expose les résultats de l'étude sur l'impact pronostic de la perte 9p21.3 dans 216 oligodendrogliomes anaplasiques avec co-délétion 1p19q. Cette altération moléculaire fréquente (42% tumeurs) constitue un facteur pronostic indépendant, défavorable sur la survie sans progression et la survie globale (Soumis à publication).
- Mme A. Kamoun représentante de la Ligue Nationale contre le Cancer expose les résultats de l'étude multi-OMICS (transcriptome, méthylome et miRNome) réalisée à partir des tumeurs oligodendrogliales anapalsiques de la cohorte POLA.
- Mr K. Labreche expose les résultats de l'étude, réalisée en collaboration avec le Centre National du Génotypage, du whole-exome de 51 tumeurs oligodendrogliales anaplasiques et du séquençage transcriptomique de 39 d'entre elles. En plus des mutations *CIC* et *FUBP1* déjà connue, une mutation du gène *TCF12*, observée dans 11% tumeurs codel 1p19q – IDHmutant ainsi que d'autres gènes impliquant la voie Notch dans l'oncogénèse des tumeurs oligodendrogliales (Soumis à publication).

4/ Accueil des réseaux TUCERA et BCB glioblastomes

La fin de la journée a été consacrée à la présentation du réseau TUCERA, coordonné par le Pr H. Loiseau et de la base de données clinico-biologiques des glioblastomes, coordonnée par le Pr P. Menei.