

# polad

## Lettre d'information N° 5 - Novembre 2015

### La nouvelle classification de l'OMS et l'impact pour le diagnostic des gliomes infiltrants de l'adulte D. Figarella-Branger

Du 22 au 24 juin 2015, s'est déroulée à Heidelberg, la réunion de consensus concernant la mise à jour de la 4<sup>e</sup> édition de la classification de l'OMS (il ne s'agit pas de la 5<sup>e</sup> édition). Auparavant, en 2014, avait eu lieu à Haarlem, sous l'égide de la Société Internationale de Neuropathologie, une réunion permettant de proposer des lignes directrices pour cette révision de l'OMS (Louis et al., 2014). La future classification de l'OMS devait proposer pour certains types tumoraux dont les gliomes, un diagnostic intégré, tenant compte du type histologique, du grade et des données moléculaires. Ces recommandations ont été suivies pour les gliomes, donnant ainsi naissance à la nouvelle classification histo-moléculaire qui sera publiée au printemps prochain mais qu'il nous faut d'ores et déjà adopter. Les changements majeurs apportés par cette nouvelle classification sont les suivants :

1. Contrairement à la classification de l'OMS 2007 qui classait les gliomes selon le type cellulaire prédominant (astrocytaire, oligodendrogial et mixte), la classification révisée oppose distinctement les gliomes diffus des autres. Ainsi, trois grandes catégories sont proposées : les gliomes infiltrants diffus de type astrocytaire ou oligodendrogial, les autres gliomes astrocytaires (astrocytome pilocytique, astrocytome à cellules géantes sous épendymaire et les xanthoastrocytomes pléiomorphes) et les autres gliomes (gliome choroïde du troisième ventricule, gliome angiocentrique et astroblastome).
  2. Les gliomes infiltrants de l'adulte sont classés selon deux altérations moléculaires princeps : les mutations d'*IDH1/2* et la codélation 1p/19q.
  3. La notion de NOS « *Not Otherwise Specified* » est introduite. Elle indique au sens large que les informations sont insuffisantes pour permettre un diagnostic plus précis : soit que les tests génétiques n'ont pas été faits ou qu'ils ont été faits de façon incomplète (exemple : une absence d'expression avec l'anticorps anti-IDH1R132H en immunohistochimie sans recherche de mutation ponctuelle dans les gènes *IDH1/2* ne permet pas de préciser le statut IDH), ou encore que les résultats ne montrent pas les altérations génétiques attendues.
  4. Le groupe des gliomes mixtes disparaît pratiquement et il est fortement recommandé de ne plus faire ce diagnostic. Si cette terminologie est utilisée, ce sera uniquement avec NOS. En effet, des travaux récents (Sahm et al., 2014) ont montré que les gliomes mixtes présentaient soit un profil de type astrocytaire (*IDH* muté et 1p/19q non-codélaté) ou de type oligodendrogial (*IDH* muté et 1p/19q codélaté). Si le profil moléculaire est discordant ou si ces altérations n'ont pas été recherchées, il s'agira d'un gliome mixte NOS.
  5. Une nouvelle entité est reconnue : le gliome diffus de la ligne médiane muté H3K27M et un nouveau variant pour les glioblastomes *IDH* non-muté : le glioblastome épithélioïde (pour rappel les deux autres variants sont les glioblastome à cellules géantes et le gliosarcome)
  6. La gliomatose cérébri est supprimée car il s'agit d'une présentation clinico-radiologique particulière mais non associée avec un type histo-moléculaire précis.
  7. Il est introduit la notion de glioblastome moléculaire définit ainsi : tout gliome *IDH* non muté qui présente un gain du 7 et une perte du 10
- La figure 1 résume les principales catégories histo-moléculaires des gliomes diffus de l'adulte.

Cette nouvelle classification a des conséquences immédiates pour le diagnostic des gliomes diffus de l'adulte : il faut impérativement généraliser la recherche de codélation 1p/19q et de mutation dans les gènes *IDH1/2*, et les délais d'obtention des résultats doivent être courts pour permettre le diagnostic qui doit être porté par les pathologistes puisqu'il nous faut maintenir un type morphologique et grader ces tumeurs. A titre d'exemple, un gliome qui aurait été classé morphologiquement en gliome mixte de grade III sera classé en astrocytome anaplasique *IDH* muté (de grade III) s'il n'y a pas de prolifération endothélio-capillaire mais en glioblastome *IDH* muté si elle est présente. Un autre gliome mixte présentant quatre mitoses pour 10 champs mais pas de prolifération endothélio-capillaire et qui est *IDH* muté sera classé en astrocytome anaplasique *IDH* muté s'il n'y a pas de codélation 1p/19q (de grade III) mais en oligodendrogliome *IDH* muté 1p/19q codélaté (de grade II) si elle est présente.... On voit maintenant l'importance de re-évaluer les critères du grading qui avaient été proposés avant les données moléculaires pour savoir si ils restent encore pertinents. En effet des publications récentes ont montré qu'il n'y avait pas de différence de survie globale entre les astrocytomes *IDH* mutés grade II et les grades III (Olar et al., 2015 ; Reuss et al., 2015, Suzuki et al., 2015) ni entre les oligodendrogliomes *IDH* mutés 1p/19q codélatés de grade II ou III (Suzuki et al., 2015). Dans ce contexte, la série POLA pourra être d'un apport considérable et l'application de la nouvelle classification à cette série est en cours.

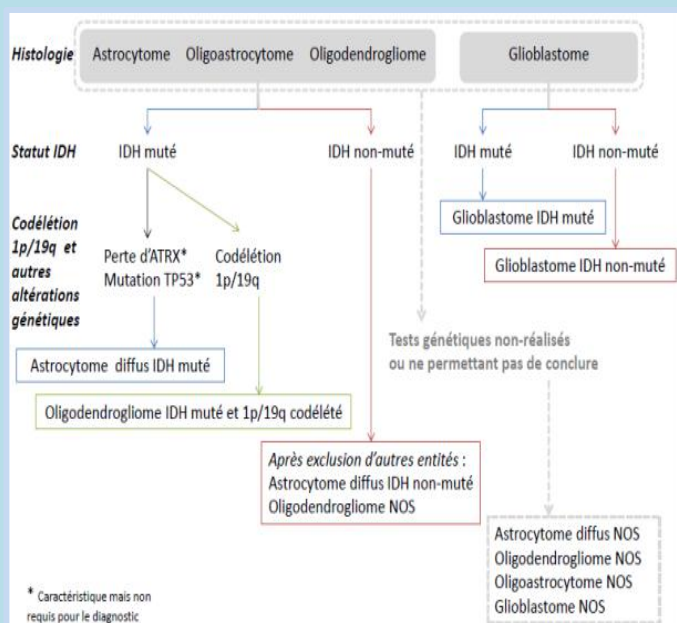
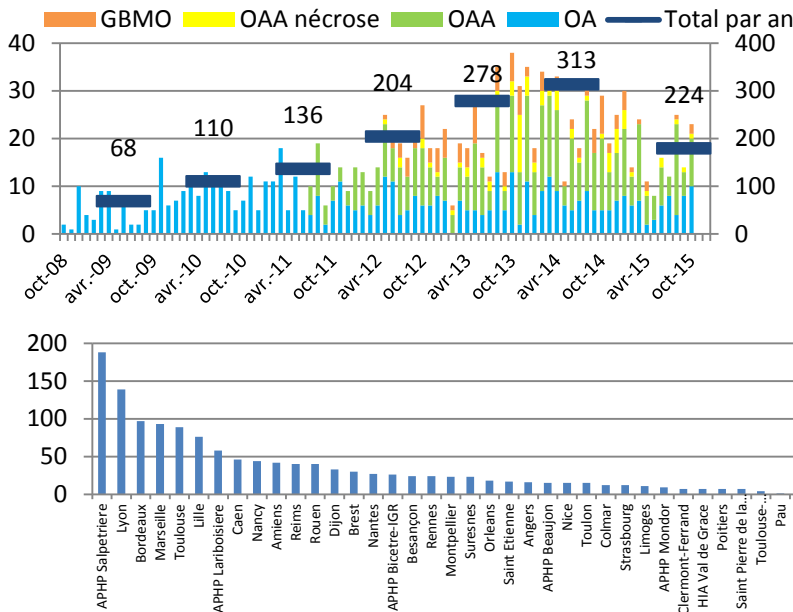


Figure 1: Future classification histomoléculaire des gliomes diffus de l'adulte

## 1335 patients ont été déclarés au réseau au 30 octobre 2015



### POLCA (PCV Only for 1p/19q Codeleted Anaplastic gliomas)

#### Objectif

Déterminer si un traitement par PCV seul chez des patients avec gliomes anaplasiques Avec co-délétion 1p19q permet d'allonger la survie sans détérioration cognitive comparativement à un traitement par RT-PCV.

#### Critères d'inclusion

- Gliome anaplasique de diagnostic inférieur à 3 mois, déclaré au réseau POLA
- Avec co-délétion 1p et 19q
- Age  $\geq$  18 ans
- IK  $\geq$  60
- Patient capable de réaliser les évaluations cognitives et remplir les auto-questionnaires

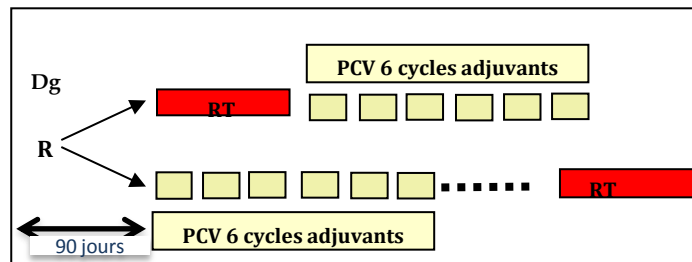


Figure 2: schéma de traitement POLCA

#### POLCA en quelques chiffres (au 25/11/2015)

- 43 centres - 5 Centres ouverts
- 280 patients à inclure.
- 6 patients inclus
- 9 ans de durée d'étude

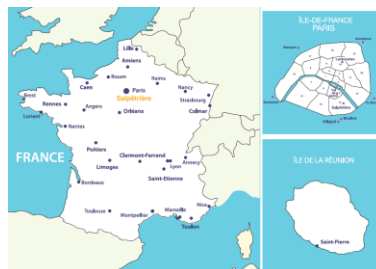


Figure 3: centres POLCA

#### Contacts POLCA

- Coordination essai:
  - Dr Caroline Dehais: [caroline.dehais@aphp.fr](mailto:caroline.dehais@aphp.fr)
  - Pr Francois Ducray: [francois.ducray@chu-lyon.fr](mailto:francois.ducray@chu-lyon.fr)
- Neuropsychologue référente: Mme Stéphanie Dornier: [stephanie.dornier@aphp.fr](mailto:stephanie.dornier@aphp.fr)
- ARC Moniteur: Mr Ahmed Bacha: [ahmed.bacha@aphp.fr](mailto:ahmed.bacha@aphp.fr)

#### Interview de Stéphanie DORNIER, Neuropsychologue.

Service de neuro-oncologie du Pr K. Hong-Xuan, GH Pitié Salpêtrière, Paris



**Quel est votre parcours ?** J'ai travaillé en tant qu'attachée de recherche clinique (ARC) sur des protocoles en neurologie à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière. Mon goût prononcé pour la neuropsychologie m'a motivé pour reprendre des études et devenir neuropsychologue. Une fois diplômée, j'ai exercé le métier de neuropsychologue à l'Institut Gustave Roussy (IGR) dans le cadre d'une étude épidémiologique portant sur l'impact cognitif à long terme de faibles doses de radiations chez des adultes traités par radiothérapie dans l'enfance. Une fois l'étude terminée, j'ai eu l'opportunité d'intégrer le réseau POLA en tant que neuropsychologue référente sur l'essai POLCA qui s'inscrit dans la continuité même de mon parcours.

#### Comment s'organise le suivi neuropsychologique dans l'essai POLCA ?

L'essai POLCA a pour objectif de déterminer si un traitement par PCV seul permet d'allonger la survie sans détérioration cognitive et cela en comparaison avec un traitement standard combinant Radiothérapie-PCV. La démarche est la suivante : après diagnostic et avant tout traitement (Radiothérapie + PCV ou PCV seul), le patient devra réaliser un bilan neuropsychologique initial et complet de son fonctionnement intellectuel et cognitif. Ce dernier sera indicatif de sa situation pré-morbide. Ensuite, le bilan est renouvelé chaque année pendant une durée maximale de 10 ans. Le bilan consiste en la passation d'une batterie de tests validés, construite spécifiquement pour cet essai, d'auto-questionnaires à remplir par le patient et par un proche. Cette batterie exhaustive explore les principaux domaines cognitifs (mémoire, attention, capacités visuo-spatiales, fonctions exécutives et langage) : elle présente l'avantage de collecter une grande quantité d'information sur l'état cognitif des patients sous une forme standardisée à l'échelle nationale. L'objectif consiste donc à caractériser de façon objective le déclin cognitif de chacun des patients en référence à une grille de lecture commune et spécifiquement élaborée pour la population de l'essai POLCA.

#### Quel est votre rôle dans l'essai POLCA ?

En tant que neuropsychologue « référente » pour cet essai, mon rôle consiste à superviser, coordonner et contrôler les bilans neuropsychologiques réalisés dans les centres participants afin de garantir la qualité des données et le bon déroulement de l'essai. Je réalise pour ma part les bilans neuropsychologiques des patients inclus à la Pitié Salpêtrière. Je peux me déplacer dans les centres en province qui n'ont pas de neuropsychologue.

#### Quels sont les résultats attendus ?

Conformément à l'objectif principal de cet essai, nous espérons limiter voire réduire le déclin cognitif des patients qui auront le PCV pour seul traitement en préservant leur qualité de vie et celle de leurs relations sociales.

# Gliomes anaplasiques: essais cliniques

	IDH mutant		IDH wild-type
	Codel 1p19q	Non codel 1p19q	
Au diagnostic	<b>POLCA</b>		
A la rechute	<b>AGIR</b>		<b>TARGET</b>

### AGIR:

**Traitement par Azacitidine des gliomes avec mutation IDH 1/2 récidivant après traitement conventionnel**

Essai de phase II, ouvert

**Critères d'inclusions:**

1. Gliome de grade II ou III avec mutation IDH1/2 confirmée
2. En rechute après au moins une ligne de traitement par radiothérapie et chimiothérapie alkylante (ou chimiothérapie alkylante seule si gliomatose)
3. Âge > 18 ans
4. PS 0-2 (KPS>50)
5. Espérance de vie supérieure à 9 mois

**Modalités de traitement:**

Vidaza : 75 mg/m<sup>2</sup> par voie sous cutanée pendant 7/28 jours

**Critères de jugement principal:**

Survie sans progression à 6 mois (selon critères de RANO)

Ouverture en 2016

Contact: [caroline.dehais@aphp.fr](mailto:caroline.dehais@aphp.fr)

### TARGET:

**Traitement par AZD4547 des gliomes de haut-grade en récurrence exprimant le gène de fusion FGFR-TACC**

Essai de phase I/II, ouvert

**Critères d'inclusions:**

1. Gliome en rechute après traitement standard, exprimant les gènes de fusion FGFR3-TACC3 ou FGFR1-TACC1 (confirmation par séquençage RT-PCR)
2. Récidive > 3 mois après la fin de la radiothérapie ou en dehors du champ d'irradiation
3. Age > 18 ans
4. PS 0-2 (KPS>50)

**Critères exclusion**

1. Chirurgie < 14 jours / initiation traitement par AZD4547
2. Terrain favorisant allongement QTc ou coronaropathie
3. Antécédents ophtalmologiques rétinien

**Modalités de traitement:**

AZD4547 80 mg/j en continu par voie orale

**Critères de jugement principal:**

Survie sans progression à 6 mois

Contact: [marc.sanson@aphp.fr](mailto:marc.sanson@aphp.fr)

## Nouveauté 2015: création de l'InterGroupe Coopérateur en Neuro-Oncologie

Afin de favoriser le développement d'études et d'essais cliniques en neuro-oncologie, l'INCa a accordé son soutien en avril 2015 à la création d'un intergroupe coopérateur en neuro-oncologie (IGCNO).

Cet Intergroupe, coordonné par l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) implique les réseaux cancers rares existants: POLA, TUCERA, LOC, la Base de données Clinico-Biologiques des Glioblastomes, le Recensement National des Tumeurs Primitives du SNC, le réseau de Relecture en Neuro-Onco-Pathologie (RENOP), les sociétés savantes de neurochirurgie, neurologie, neuroradiologie et neuropathologie ainsi que les groupes associés: société française des cancers de l'enfant et groupe d'Onco-hématologie de l'adolescent et adulte jeune.

Il a pour missions de favoriser, coordonner et promouvoir des essais thérapeutiques dans le domaine des tumeurs du système nerveux, constituant une interface entre les groupes existants mais aussi vis-à-vis des organismes de tutelle et de l'industrie pharmaceutique mais aussi de donner une visibilité à la recherche clinique française au niveau international.

Le réseau POLA est fier de pouvoir participer à l'IGCNO et d'avoir son soutien pour la réussite de l'essai POLCA.



- **Réunion annuelle du réseau POLA : 11 décembre 2015 - Ecole du Val de Grâce**
- **RCP nationales POLA:**
  - Mardi 8 décembre 2015
  - Mardi 12 janvier 2016
  - Mardi 9 février 2016