

## Lettre d'information N° 6- Février 2017

### Vers un « super réseau » ! Pr Jean-Yves Delattre

Suite au succès de la création des Centres de Référence Cancers Rares, l'INCA est déterminé à poursuivre ce programme sous réserve de l'unification des réseaux au sein d'une même discipline.

Un travail préparatoire est donc en cours dans le but d'unifier les réseaux POLA, TUCERA, RENOP et GENOP au sein d'un réseau RENOCLIP.



Le concept sur lequel nous travaillons consiste à associer, au sein d'un ensemble unifié :

1- Un réseau de soins assurant la prise en charge optimale des patients ou qu'ils se trouvent sur notre territoire ! Cela implique l'accès à la deuxième opinion (clinique ou relecture histologique et moléculaire) ainsi qu'une prise en charge standardisée autant que possible.

2- Des groupes thématiques centrés sur une tumeur ou un groupe de tumeurs spécifiques.

Dans notre discipline, nous savons bien que les tumeurs très variés que nous rencontrons nécessitent des expertises différentes. Un méningiome malin récidivant ne nécessitera pas les mêmes expertises qu'un

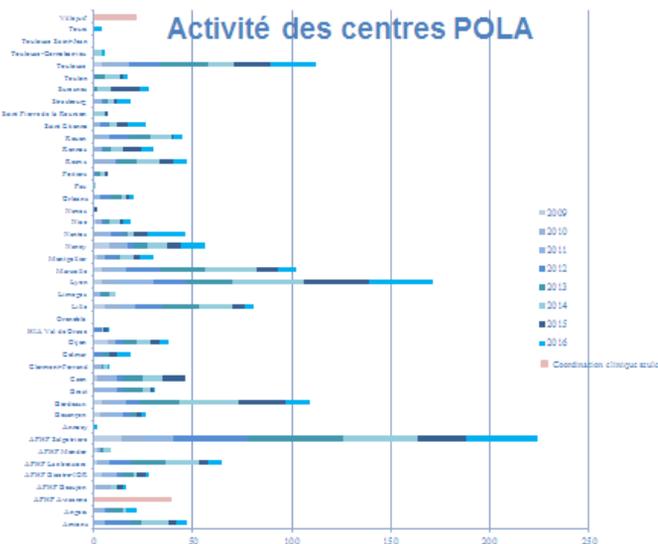
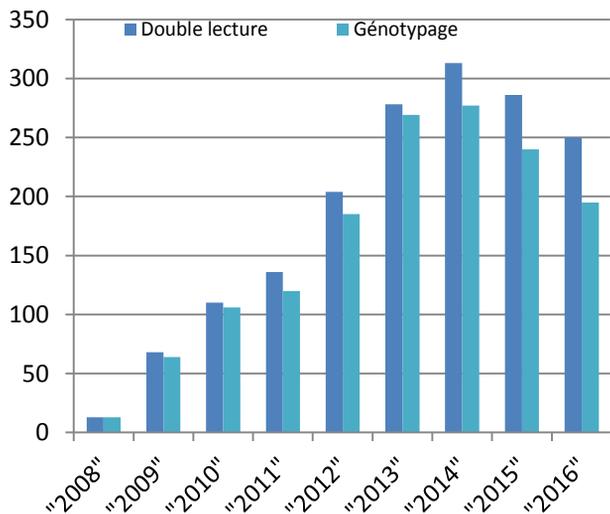
astrocytome de bas grade ! A ce jour, nous avons identifié sept groupes thématiques différents : gliome de grade II, gliomes de grade III (POLA), gliome du tronc cérébral, méningiomes agressifs/récidivants, groupe AJA, tumeurs de la moelle épinière, tumeurs glioneuronales malignes. Dans notre projet, chaque groupe thématique se verra doter de moyens lui permettant de répondre aux exigences de l'INCA (RCP, référentiels, enregistrement des données, rapport annuel, formation des professionnels, etc..) mais aussi d'initier des travaux qui lui seront propres et qui auront vocation à servir de tremplin pour des financements complémentaires (PHRC, ANR, etc..). En effet, dans de nombreuses tumeurs rares du système nerveux, il n'existe pas de standard de soins et il sera donc essentiel de contribuer à en définir par des études conduites au sein de nos groupes thématiques. A cet égard, l'expérience POLA est éclairante puisque la construction collégiale de ce réseau a permis de déboucher sur l'essai POLCA qui est le seul essai européen actuellement opérationnel dans les oligodendrogliomes anaplasiques codéletés et qu'un nouveau PHRC Revolumab permettra aux patients POLA en récidive, de participer à un essai prometteur d'Immunothérapie.

Les groupes thématiques seront ainsi en support du réseau de soins et en interaction avec l'ensemble des membres du réseau RENOCLIP pour remplir leurs missions. Dans cette perspective, il sera nécessaire qu'une charte approuvée par tous en régit le fonctionnement.

Vaste mais beau programme ou l'objectif est d'unir intimement l'amélioration des soins et le développement de la recherche clinique en lien très étroit avec l'IGCNO de l'ANOCEF.

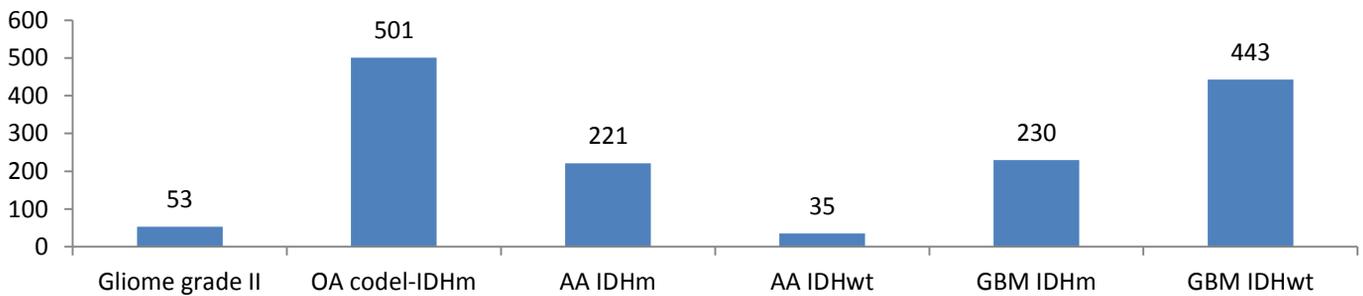
Votre aide sera déterminante pour réussir ensemble cette nouvelle étape!

Depuis 2009, **1658 patients** ont été déclarés au réseau.



1469 patients (90%) ont bénéficié d'un génotypage en plus de la double lecture histologique

Cohorte POLA: Diagnostic histo-moléculaire (selon classification OMS 2016)



## Des nouvelles de la recherche POLA

### **Evaluation de la valeur pronostique de MCM6 dans les tumeurs oligodendrogiales anaplasiques avec codélétion 1p19q**

*Pouget C., Gauchotte G., et coll. (CHRU de Nancy ; INSERM U954 ; Université de Lorraine) ; réseau POLA.*

Les protéines MCM (minichromosome maintenance) jouent un rôle clé dans l'initiation de la synthèse et de la réplication de l'ADN. Nous avons récemment démontré l'intérêt pronostique et l'excellente reproductibilité inter-observateur de l'indice de prolifération établi avec le marqueur MCM6 dans les méningiomes et le cancer du poumon. La valeur pronostique de MCM6 dans les oligodendrogliomes n'a jusqu'à ce jour jamais été décrite. L'objectif de cette étude est d'évaluer la valeur pronostique du marqueur de prolifération MCM6 dans les tumeurs oligodendrogiales anaplasiques avec codélétion 1p19q. Nous rechercherons, à partir des échantillons de pièce opératoire ou de biopsie inclus dans la cohorte POLA, une corrélation entre le taux de cellules marquées pour MCM6 en immunohistochimie et l'évolution clinique des patients. Cette étude pourrait ainsi permettre de trouver un nouveau marqueur permettant de prédire le risque de récurrence ou de décès, afin de pouvoir proposer à terme un traitement et un suivi personnalisé à ces patients en fonction des caractéristiques de prolifération propres à la tumeur dont ils sont atteints, dans une pathologie dans laquelle seuls très peu de marqueurs pronostiques ont jusqu'à ce jour été validés.

### **Recherche de l'activité ALT (« Alternative Lengthening of Telomeres ») dans les gliomes malins**

*Nathalie Grandin et Michel Charbonneau, UMR CNRS 7292/Université François-Rabelais de Tours ; Pierre Verrelle, Radio-oncologie, Service de Radiothérapie, Institut Curie, Saint-Cloud*

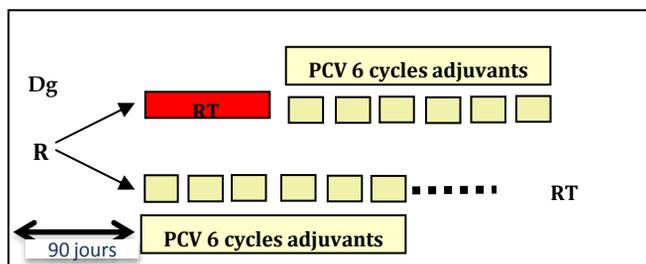
Toutes les cellules cancéreuses ont un besoin absolu de maintenir des télomères (extrémités des chromosomes linéaires) fonctionnels pour proliférer de manière illimitée. Dans 90% des types de cancer, environ, la réactivation de la télomérase, naturellement inhibée dans la plupart des tissus à l'exception notable des cellules germinales, permet de rétablir une prolifération cellulaire soutenue. Les 10% de types de cancer restants, comprenant les gliomes, peuvent utiliser la voie ALT (« Alternative Lengthening of Telomeres ») indépendante de la voie télomérase, basée sur de la recombinaison homologue entre séquences télomériques répétées. Nous utilisons en routine une technique récemment mise au point par le laboratoire de Roger Reddel \* qui consiste à mesurer de manière très sensible et quantifiable l'activité télomérique ALT dans des cellules humaines en culture ou dans des tumeurs. Cette quantification d'ADN « C-circles » (cercles extra-chromosomiques d'ADN télomérique) peut être réalisée à partir d'une très petite quantité d'ADN (environ 30 ng) d'échantillon tissulaire clinique. Ces ADN circulaires sont générés au niveau des télomères lors de la recombinaison homologue qui caractérise le mécanisme ALT. Nous mesurons l'activation de la voie ALT au sein de la collection des gliomes de haut grade de POLA. L'activation du mécanisme ALT revêt probablement une signification différente selon l'existence de mutations dans IDH1/2, ATRX, le promoteur de la télomérase hTERT, de même qu'en présence de co-délétion 1p19q. Notre objectif est, d'une part, d'utiliser le test « C-circles » comme marqueur diagnostique afin de pouvoir cibler les patients pouvant être traités avec des agents anti-ALT. D'autre part, nous espérons pouvoir identifier des sous-classes de tumeurs ALT ayant des origines génétiques distinctes dans le but de développer ultérieurement une recherche fondamentale dérivant de ces observations cliniques.

**Objectif**

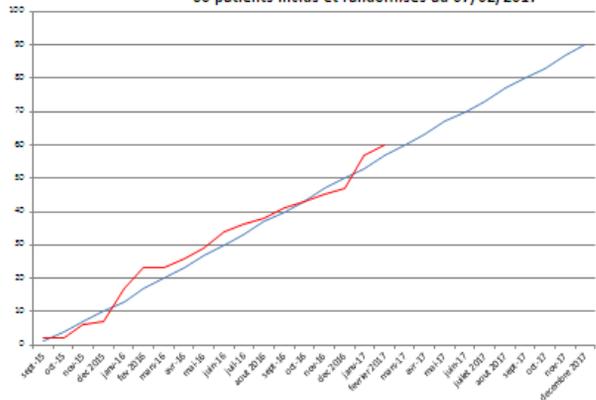
Déterminer si un traitement par PCV seul chez des patients avec gliomes anaplasiques avec co-délétion 1p19q permet d'allonger la survie sans détérioration cognitive comparativement à un traitement par RT-PCV.

**Critères d'inclusion**

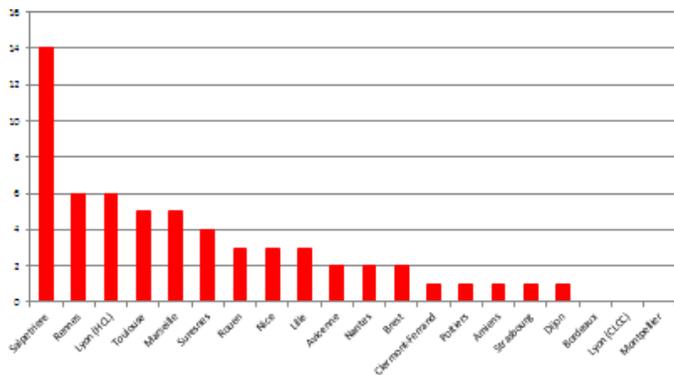
- Gliome anaplasique de diagnostic inférieur à 3 mois, déclaré au réseau POLA
- Avec co-délétion 1p et 19q
- Age ≥ 18 ans
- IK ≥ 60
- Patient capable de réaliser les évaluations cognitives et remplir les auto-questionnaires



60 patients inclus et randomisés au 07/02/2017



Théorique



**Des nouvelles du PRHC cancérologie 2016**

**REVOLUMab:**

Etude de phase II, en ouvert, multicentrique, utilisant le Nivolumab dans les gliomes de haut-grade avec mutation IDH en récidive

**Objectif**

Evaluer l'efficacité du Nivolumab chez des patients avec IDHm HGGs en rechute.

Critère principal de jugement: PFS à 6 mois

**Critères d'inclusion**

- Diagnostic histologique de gliome de haut-grade (grade III ou IV selon OMS) confirmé par relecture histologique centralisée (réseau POLA)
- Tumeur avec mutation du gène IDH1 ou IDH2 (détecté par immunohistochimie R132HIDH ou par séquençage des gènes IDH1/IDH2)
- Age ≥ 18 ans
- Rechute après traitement de radiothérapie et au moins une ligne de chimiothérapie alkylante (Temozolomide ou PCV)
- Indice de performance OMS 0-2 (IK ≥ 60)
- Tumeur mesurable radiologiquement selon les critères RANO
- Dose de corticoïdes à la randomisation ≤ 20 mg de prednisone (ou équivalent)
- Tissu tumoral disponible pour études moléculaires et immunohistochimiques

Traitement: Nivolumab IV 240 mg/2 semaines jusque progression

Nombre de patients à inclure: 35 dans 6 centres (APHP Avicenne, APHP Salpêtrière, Lyon, Marseille, Nantes, Toulouse)

Durée étude : 24 mois

Cet essai est soutenu par l'ICGNO et a obtenu l'accord du laboratoire BMS pour la fourniture du Nivolumab,

Pour toute question ou souhait de participation, vous pouvez contacter le Dr Caroline Dehais:

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



**RCP nationales POLA:**

- Mardi 21 février 2017
- Mardi 21 mars 2017
- Mardi 18 avril 2017