



La Lettre d'information de POLA – numéro 1

EDITO :

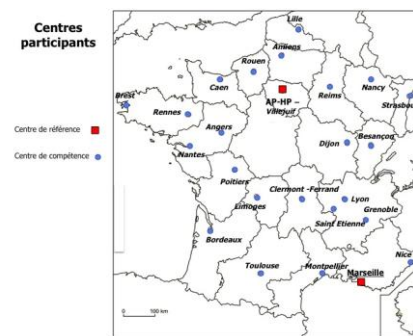
Le défi de POLA est de combiner harmonisation de la prise en charge et développement de la recherche dans un effort national sur les tumeurs oligodendrogiales anaplasiques. Le succès de cette expérience pilote est important pour notre communauté puisqu'il s'agit d'établir une « preuve de concept » qui pourra, espérons le, s'appliquer aux autres tumeurs rares du système nerveux.

Ce vaste effort de collaboration inter- et intra-centre(s) est maintenant lancé ! A ce jour, 79 patients dans les 32 hôpitaux participants ont été inclus après relecture pathologique centralisée. Dans une très large majorité de ces cas, les études moléculaires ont été réalisées dans les temps, et la prise en charge s'est appuyée sur les recommandations thérapeutiques que nous avons établi ensemble. Un e-CRF a été réalisé qui sera opérationnel dans les prochaines semaines et qui permettra à chaque investigateur de suivre précisément le devenir des patients inclus. En parallèle, les groupes de recherche thématique ont été créés : épidémiologie, radiologie, pathologie, biologie, essais thérapeutiques. Ces groupes ont vocation à travailler ensemble. Des projets émergent comme par exemple la mise en route d'une première analyse bioinformatique des données génomiques et leur corrélation avec les informations cliniques et pathologiques. Certes, nous rencontrons des difficultés, notamment financières, puisque le budget POLA 2009 n'a pas été versé au groupe, nous amenant en fin d'hiver 2010 dans une situation de « faillite » qui n'a pu être évitée que grâce à l'obtention de fonds philanthropiques privés que nous avons sollicité en urgence. Soyez en tout cas assuré que de son côté, l'équipe dédiée au projet POLA fera le maximum pour tenir les engagements pris, dans le respect de la « charte des investigateurs » que nous avons validé ensemble.

Jean-Yves Delattre

Réseau POLA : une dynamique en cours

Depuis son ouverture en octobre 2008, un réseau POLA s'est mis en place. Il compte actuellement 32 hôpitaux répartis sur l'ensemble du territoire. Il est composé de deux centres de référence (La Timone-Marseille et La Pitié-Salpêtrière-Paris) et de centres experts régionaux.

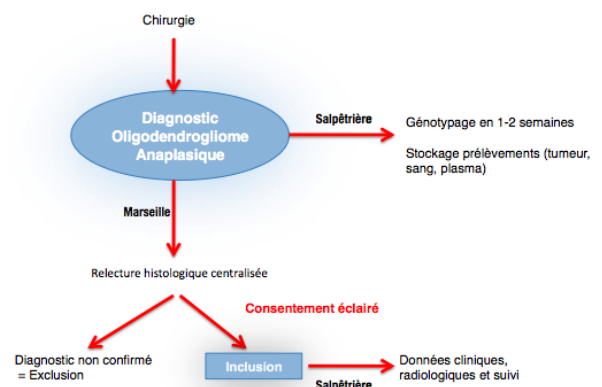


La liste complète des membres du réseau est disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares>.

Un patient est éligible dans le réseau quand il est diagnostiqué localement oligodendrogliome anaplasique *de novo*.

Une relecture anatomopathologique centralisée (confirmation ou infirmation du diagnostic local : relecture par le Pr Figarella Branger-La Timone-Marseille et le Dr Karima Mokhtari-Pitié Salpêtrière-Paris) ainsi qu'un génotypage à haute résolution sont réalisés en urgence.

Pour tout patient proposé pour inclusion, quel que soit le résultat de la relecture, le génotypage est réalisé.



L'inclusion est effective dès que le diagnostic histologique est confirmé par la relecture et dès que le patient a signé un consentement éclairé de participation.

Pour chaque patient inclus, un recueil des données cliniques, radiologiques et thérapeutiques est effectué par chaque centre de compétence et transmis au centre expert clinique (site Salpêtrière) du début à la fin de la prise en charge du patient. Les prélèvements biologiques (tumeur, ADN, plasma) sont stockés dans la banque POLA et seront indispensables pour le développement de la recherche.

Réseau POLA : en pratique

Afin d'assurer un acheminement optimal des prélèvements (tumoraux et sanguins), 2 sociétés de transport ont été choisies :

DHL Pour la relecture centralisée, le bloc du patient et les lames techniques localement (lames représentatives de la tumeur) sont à adresser à Marseille via le transporteur DHL. Il suffit, pour cela, d'appeler DHL au 08 20 20 80 80 et d'utiliser le compte POLA DHL. Des enveloppes DHL et des bordereaux pré-remplis sont fournis à l'ensemble des centres du réseau POLA.

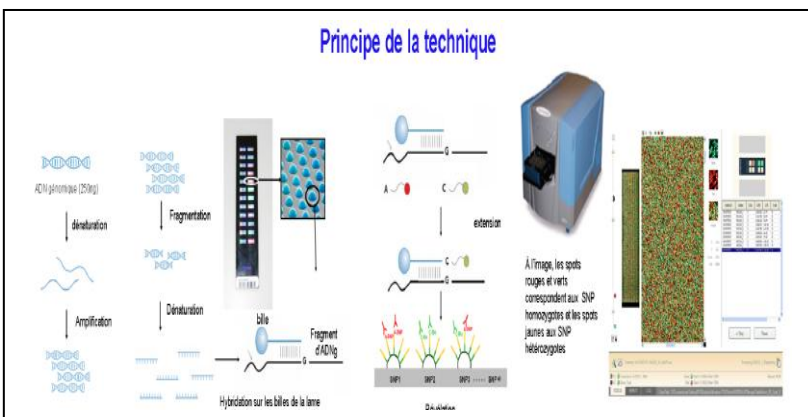
CRYO EXPRESS Pour l'envoi des prélèvements biologiques des patients inclus et exclus, le transporteur est la société CryoExpress. Le transporteur fournit l'emballage et la carboglace. La carboglace est livrée le matin de l'enlèvement. Il suffit pour cela de faxer la demande Cryoexpress POLA, envoyée par mail aux anatomopathologistes du réseau, au 01 41 60 75 85, la veille de l'envoi.

Réseau POLA : objectifs

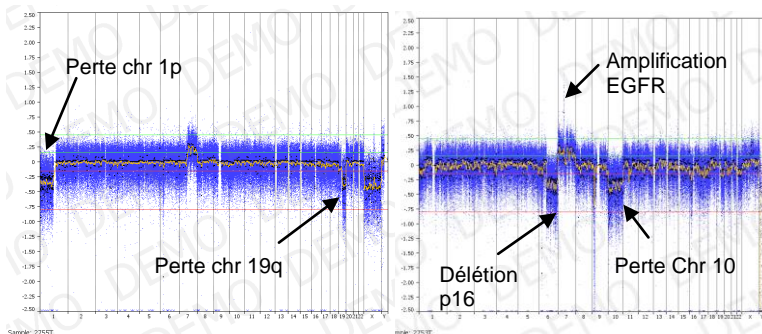
Le 1^{er} objectif du réseau POLA est d'harmoniser la prise en charge thérapeutique des patients présentant un oligodendrogliome anaplasique sur le territoire.

La 1^{ère} étape est de permettre, à chacun, de bénéficier d'un génotypage à haute résolution pour orienter la décision thérapeutique.

La technique sur puces SNPs Illumina consiste en une amplification de tout le génome suivi d'une fragmentation. Le produit est ensuite hybridé sur un réseau de billes sur lesquelles sont attachées des amorces spécifiques et où, chaque type différent de billes est représenté de nombreuses fois pour augmenter la précision. Le produit hybridé est ensuite allongé avec des nucléotides marqués, puis détecté avec un scanner.



Un traitement informatique des données permet de mettre en évidence les pertes et gains chromosomiques, les amplifications et délétions de gènes.



L'interview de POLA:

Mademoiselle Catherine Carpentier (ARC POLA)

Quelle est votre formation?

Je suis diplômée d'une maîtrise de Biologie que j'ai obtenue à la faculté de Versailles-Saint Quentin en Yvelines.

Après une première formation professionnelle à l'INRA en génétique des poissons, j'ai intégré l'équipe de recherche du Pr Delattre en février 2005 (Inserm U975). En octobre 2008, Le professeur Delattre m'a confié le projet POLA.

Quel est votre rôle dans le cadre de POLA ?

Ma première mission dans le projet a été de mettre en place la logistique POLA. J'ai alors contacté la plupart des transporteurs. Nos critères de choix ont été le prix, la simplicité des enlèvements, et la fiabilité. Le choix s'est porté sur les sociétés DHL et Cryoexpress. Cette organisation a été mise en place dans chaque centre du réseau.

Sur le site de la Pitié-Salpêtrière, je m'occupe de la banque tissulaire POLA. Dans cet objectif, je gère la réception des prélèvements biologiques des patients inclus et exclus. Je m'occupe de la mise en base, du stockage des fragments tumoraux, du stockage des plasmas dans la Plasmathèque, de l'extraction d'ADN sanguins et tumoraux.

J'ai pour mission, également, de rendre compte, aux centres, du résultat du génotypage des patients auprès des médecins référents. Un résultat sur l'ensemble du génome est rendu une à deux semaines après réception de la tumeur au laboratoire.

Par ailleurs, mon travail consiste à organiser, pour chaque patient, la récupération des informations cliniques, anatomopathologiques, radiologiques, moléculaires et thérapeutiques et de les intégrer dans une base de données.

Enfin, j'assure la coordination logistique des différents groupes de travail mis en place dans le cadre du réseau. Ainsi, Le projet POLA a permis la création de groupes de travail (translationnel, épidémiologique, radiologique, clinique, histologique, toxicité). Au sein de ces groupes, ma mission est d'organiser les réunions (2-3 réunions par an), de participer aux réunions et d'en rédiger les comptes-rendus afin de diffuser l'information à l'ensemble des membres du réseau.

La décision thérapeutique est orientée selon la présence ou l'absence de co-délétion 1p19q.

La participation aux essais cliniques internationaux est à privilégier.

Par consensus, la recommandation thérapeutique, dans le cadre du réseau est : pour les patients ne présentant pas cette co-délétion, inclusion dans l'essai européen CATNON ou radiothérapie + chimiothérapie concomitante / adjuvante par Temozolomide.

Pour les patients présentant une co-délétion, les recommandations thérapeutiques décidés sont radiothérapie seule ou inclusion dans l'essai NCCTG-EORTC.

Essai randomisé phase III CATNON (EORTC 26053)

- A - RT 59.40 Gy/33 fractions
- B - RT + TMZ concomitant
- C - RT + TMZ adjuvant
- D - RT + TMZ concomitant +TMZ Adjuvant

Essai randomisé phase III EORTC NCCTG 26081-22086

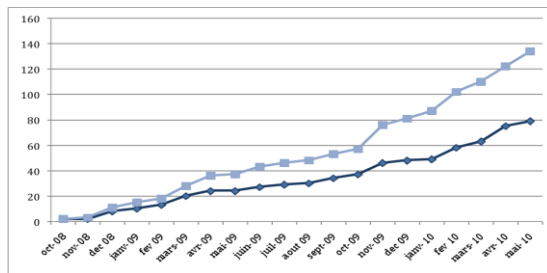
- A - RT 59.40 Gy/33 fractions
- B - RT + TMZ concomitant + TMZ adjuvant
- C - TMZ 200mg/m² 5 jrs toutes les 4 semaines pendant 6-12 mois.

Lancement du réseau et 1ers résultats

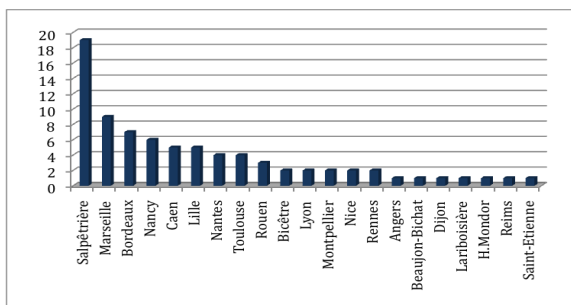
Lancé en octobre 2008, avec la 1^{er} inclusion de patients, le réseau a permis l'accès à une relecture histologique centralisée et à la réalisation d'un génotypage pour 134 patients.

Patients proposés

Patients inclus



79 diagnostics d'oligodendrogliomes anaplasiques ont été confirmés dont 31 cas depuis le 1^{er} janvier 2010



L'effort demandé à chacun est important. Mais on observe une augmentation croissante des patients inclus dans le réseau, permettant d'espérer que celui-ci puisse répondre à ces missions : amélioration de la prise en charge et améliorations des connaissances sur les oligodendrogliomes anaplasiques. Chaque groupe de travail s'est réuni au moins une fois depuis le début de l'année. Leurs premiers résultats sont attendus dans les prochains mois.

L'article de POLA :

Les mutations IDH1 et IDH2 sont un facteur pronostic mais non prédictif du devenir des tumeurs oligodendrogiales anaplasiques

Référence

IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. Van den Bent M, Dobbink H, Marie Y, Brandes A, Taphoorn M, Wesseling P, Frenay M, Tijssen C, Lacombe D, Idhah A, van Marlon R, Kros J, Dinjens W, Gorlia T, Sanson M. *Clin Cancer Res* 2010 ; 16(5) : 1597-1604.

Résumé

Des études récentes ont montrées l'impact pronostic des mutations IDH1 dans les gliomes. Leurs effets sur la survie sans progression et la survie globale ont été étudiées chez les patients, présentant un oligodendrogliome ou un oligoastrocytome anaplasique inclus dans l'essai EORTC 26951 (Etude prospective, randomisée de phase III, comparant PCV adjuvant à la radiothérapie versus radiothérapie seule dans les tumeurs oligodendrogiales anaplasiques nouvellement diagnostiquées).

L'analyse a pu être réalisée chez 159/368 patients inclus dans l'étude. La mutation IDH1 fut identifiée chez 73 patients (46%) et la mutation IDH2 dans un seul cas. Elle est présente dans 86% tumeurs avec co-délétion 1p19q et 62% tumeurs avec méthylation du promoteur du gène MGMT. Sa présence est corrélée avec une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale.

	Survie sans progression (mois)	Survie globale (mois)
IDH1 sauvage	7,8	16
IDH1 muté	50,0	Non atteinte

Cependant, la présence de la mutation IDH1 n'est pas un facteur prédictif de la réponse au traitement par PCV adjuvant, tant sur la survie sans progression que la survie globale.

Commentaire

Cette étude confirme l'impact pronostic favorable de la présence de mutations IDH1 dans les tumeurs oligodendrogiales anaplasiques.

Sa recherche a pu être réalisée chez 51 patients de la cohorte POLA. Elle est présente chez 38 (75%) d'entre eux. Mais c'est aussi, dans les tumeurs avec co-délétion 1p19q qu'elle est le plus fréquemment observée puisque présente dans 33/38 (86%) cas.