

La Lettre d'information de POLA – numéro 3

EDITO :

Chers amis,

Voilà maintenant trois ans que le réseau POLA est opérationnel et il est temps de faire un premier bilan, d'analyser les avancées réalisées mais aussi les difficultés rencontrées.

En terme d'organisation, la relecture centralisée et le génotypage en urgence sont maintenant accessibles à tous sur l'ensemble du territoire métropolitain et bientôt dans les DOM-TOM. Les délais de réponse sont tenus permettant aux cliniciens de prendre les décisions thérapeutiques en temps voulu. Il faut saluer ici la remarquable implication des coordinateurs pathologistes (national et des centres) dont le rôle est capital malgré une très lourde charge de travail. Ils constituent la pierre angulaire de notre réseau. Le recueil prospectif des données cliniques et radiologiques s'est avéré plus complexe à organiser. Compte tenu du manque de temps des coordinateurs cliniciens, il est apparu que la saisie des informations dans l'e-CRF devait reposer principalement sur des visites régulières des centres par l'équipe clinique POLA (Catherine Carpentier et Caroline Dehais).

A ce stade, la question essentielle est celle de savoir si notre réseau permet d'aider les patients. Les aidons nous *maintenant* et préparons nous *le futur*? Le fait que 20-30% des cas initiaux changent de grade après avoir été revus centralement (D Figarella-Branger et K Mokhtari) puis validés collégalement par le groupe de relecture pathologique est un bon reflet de la difficulté du diagnostic histologique de ces tumeurs. Cette observation a des conséquences thérapeutiques immédiates pour le patient. Il est également intéressant de noter que le taux de discordance histologique diminue avec les années, ce qui indique une harmonisation des critères diagnostiques entre les centres au fil du temps. Le travail effectué sur les « lames virtuelles » (E Uro-Coste) et l'harmonisation des techniques immunohistochimiques inter-centres (D Figarella-Branger et C Courdy) y contribue sûrement et pourrait constituer un exemple d'harmonisation progressive des pratiques au sein d'un réseau.

En terme de prise en charge des patients, notre effort a porté sur l'information des patients et des professionnels et sur la réalisation de référentiels réalisés selon les recommandations de la HAS. Le fait que les recommandations thérapeutiques du réseau POLA soient suivies dans 2/3 à 3/4 des cas après relecture est un élément encourageant, même si des améliorations restent à faire. La veille permanente (actualisation bibliographique trimestrielle) et nos échanges avec les principaux groupes de recherche mondiaux permettent si besoin de nous adapter très rapidement, comme l'indique le changement des recommandations de prise en charge suite aux résultats des essais RTOG-EORTC chez les patients co-délétés 1p-19q.

Tous ces éléments indiquent que les patients du réseau bénéficient d'un diagnostic plus sûr et plus approfondi (étude pangénomique), d'une meilleure information, d'une prise en charge et d'un suivi adaptés et actualisés *sans avoir besoin de s'éloigner de leur lieu de vie*.

Une RCP nationale est également à leur disposition. On regrette néanmoins une exhaustivité encore imparfaite, actuellement analysée par le groupe épidémiologie (L Bauchet). Un autre sujet de préoccupation est un nombre insuffisant de patients suivis sur le plan cognitif malgré les efforts du groupe neurotoxicité (D Ricard). Une attitude plus systématique permettrait pourtant un diagnostic et une action plus précoce sur les troubles cognitifs radio-induits.

Outre un bénéfice immédiat, les patients attendent aussi de nous une forte implication dans la recherche car c'est la clef des progrès thérapeutiques futurs. A cet égard, POLA constitue un outil unique puisqu'il comporte, sous le contrôle des coordinateurs des centres, une tumorothèque centralisée, (localisée à la Timone pour les lames/prélèvements en paraffine et à la Salpêtrière pour les prélèvements cryoconservés et les échantillons sanguins du patient) qui est adossée au recueil prospectif des données cliniques. Avec l'aide de la Ligue Nationale contre le Cancer, le groupe translationnel POLA (A Idbaih, F Ducray) a démontré la présence de fréquentes disomies uniparentales et en a partiellement élucidé le sens. Le séquençage pan-exome a identifié des gènes candidats qui sont actuellement en cours de validation. L'analyse du transcriptome, du mirnome et du méthylome de 179 échantillons POLA est en cours.

Un élément fédérateur important qui manque encore à POLA est un essai thérapeutique dédié. Deux pistes sont actuellement explorées : la première consiste à proposer un essai spécifique POLA chez les patients présentant la co-délétion 1p-19q. Un synopsis à ce sujet circule entre nous en prévision d'une soumission au prochain PHRC. La deuxième piste consiste à rejoindre en tant que groupe identifié « POLA » le grand essai mondial EORTC-RTOG en cours de préparation. Une décision devra être prise lors de la prochaine réunion de l'ANOCEF.

Ainsi, même si des améliorations restent nécessaires, POLA a montré qu'il était possible de nous regrouper autour d'une pathologie neuro-oncologique rare dans un double objectif d'amélioration de la prise en charge et de développement de la recherche. L'expérience acquise devrait être utile à la constitution d'un réseau plus vaste regroupant l'ensemble des « tumeurs cérébrales rares », TUCERA » piloté par H Loiseau et D Figarella-Branger. POLA a vocation à s'intégrer dans ce réseau tout en conservant certaines spécificités, particulièrement dans le domaine de la relecture et de la recherche.

Au nom de toute l'équipe POLA, je voudrais exprimer toute notre gratitude aux centres qui acceptent avec patience et ténacité de contribuer à cet effort collectif !

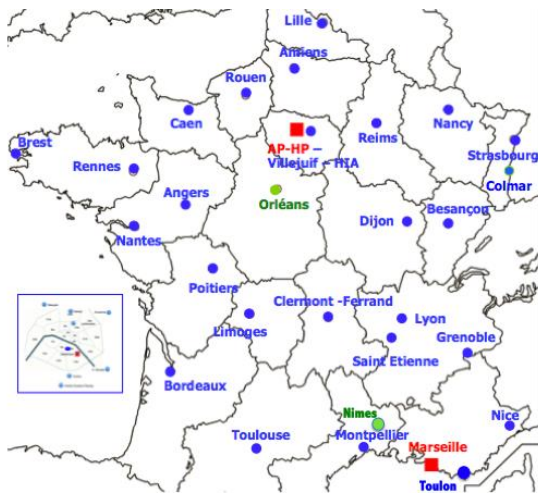
Jean-Yves Delattre

Réseau POLA : Etat des lieux au 31/12/2012

Le réseau POLA qui comptait 15 centres à son ouverture en comporte maintenant 35 répartis dans 31 villes.

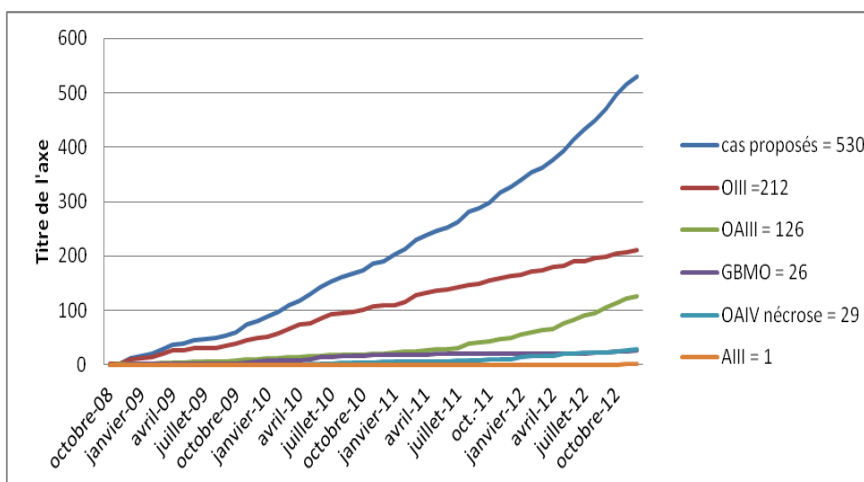
L'année 2012 fut marquée par l'entrée dans le réseau des centres d'Orléans, de l' HIA de Toulon et du centre de Nîmes. L'entrée du centre d'Orléans est particulièrement bienvenue car elle comble un manque dans la région Centre et permet la présence du réseau POLA sur l'ensemble du territoire Français.

Le réseau POLA est ainsi présent sur la totalité du territoire métropolitain et devrait s'ouvrir aux DOM-TOM en 2013 avec la candidature du CH de la Réunion.



L'année 2012 fut aussi marquée par l'extension de POLA aux glioblastomes à composante oligodendrogliale (GBMO) et aux oligoastrocytomes anaplasiques avec nécrose de grade IV (décision validée par les coordinateurs cliniciens et anatomopathologistes du réseau lors de la réunion l'ANOCEF 2012).

Au 31 décembre 2012, 530 cas ont été proposés à la double lecture histologique centralisée. Parmi ceux ci, le diagnostic a été confirmé chez 398 patients (75%) et 132 cas (25%) ont été reclassés histologiquement. Les courbes d'inclusion (figure 1) montrent une nette augmentation des cas déclarés pour l'année 2012.



Interview POLA :

Karim Labrèche étudiant en M2 Bio-informatique à la Faculté des techniques et des sciences de Rouen.

Quelle est votre formation ?

J'ai fait mes études universitaires à Alger. Après l'obtention d'une licence et d'un master 1 de biologie cellulaire et moléculaire spécialisé en « génétique fondamentale et appliquée », je suis venu en France pour intégrer le master « biologie et santé », spécialité « bio-informatique » de l'Université de Rouen. Ce choix de discipline s'est imposé de lui-même, au cours de mon cursus en génétique ; en effet, la quantité exponentielle des données biologiques pouvant être générées par la recherche rend indispensable l'utilisation des disciplines informatiques, mathématiques et statistiques. Le master de bio-informatique de Rouen est particulièrement intéressant car il requiert que l'on effectue une mission professionnelle d'une durée de deux ans en parallèle à la formation théorique. C'est dans ce cadre que j'ai été accueilli au sein de l'équipe de neuro-oncologie expérimentale du Professeur Delattre, pour contribuer aux recherches sur les tumeurs cérébrales.

-Comment votre formation universitaire contribue-t-elle au projet POLA?

Je travaille actuellement sur le projet « whole exome - POLA »: ma contribution intervient au niveau de l'analyse des séquençages à grande échelle des oligodendrogliomes anaplasiques de grade III. Cette analyse s'effectue en étroite collaboration avec l'équipe du Pr. Richard Houlston à l'institut de recherche pour le cancer (ICR) à Londres. Cette collaboration nous apporte énormément de soutien technique (au niveau d'analyse bio-informatique) ainsi qu'une expertise complémentaire pour l'interprétation des résultats. La technique « whole exome » consiste à séquencer simultanément des centaines de milliers de fragments d'ADN correspondant à toute la fraction codante d'un génome. Le projet POLA a pour but d'identifier les gènes les plus fréquemment mutés sur une série d'ADN tumorales de 62 patients ayant des tumeurs de type oligodendrogliomes anaplasiques de grade III. L'analyse et l'identification des variations sont basées sur des approches essentiellement bio-informatiques pour : i) Identifier des variations tumorales constitutionnelles de chaque patient, ii) sélectionner des variations spécifiques de chaque patient en utilisant l'ADN constitutionnelle (sanguin) comme référence, iii) annoter des variations (identification des gènes, des locus, des protéines, de l'effet prédit sur la protéine ...) et iv) analyser des gènes et variations les plus fréquemment mutés dans la population étudiée. Une fois une liste de gène identifiée et après confirmation (par séquençage Sanger des mutations sélectionnées) plusieurs analyses complémentaires peuvent être ajoutées en utilisant les données moléculaires et cliniques de chaque patient (révéler le profil CNV "copie number variation", détection de variation structurelle, analyse d'expression "Transcriptomique", identification des voies de signalisation impliquées dans la tumorigenèse, analyse de survie...).

-Pour vous quelle est l'originalité du projet POLA?

L'originalité du projet POLA est principalement la série d'ADN des patients récoltés, celle-ci pourrait être unique au monde. D'un point de vue scientifique et spécifiquement dans le cadre de recherche de gène muté (et donc n'assurant plus leur rôle dans les tumeurs), ce projet nous renseignera sur les événements moléculaires d'un type bien précis de tumeurs (oligodendrogliomes anaplasiques de grade III). Dans le cas d'évolution de ces tumeurs chez des patients on connaîtra le statut génomique de la tumeur à un temps précis, ceci pourrait être informatifs afin d'identifier les événements dit "additionnels" dans un stade de tumeur plus évoluée.

La répartition des cas déclarés au réseau POLA (figure 2a) depuis son ouverture est un bon reflet de la répartition démographique de la population française. (Figure 2b).

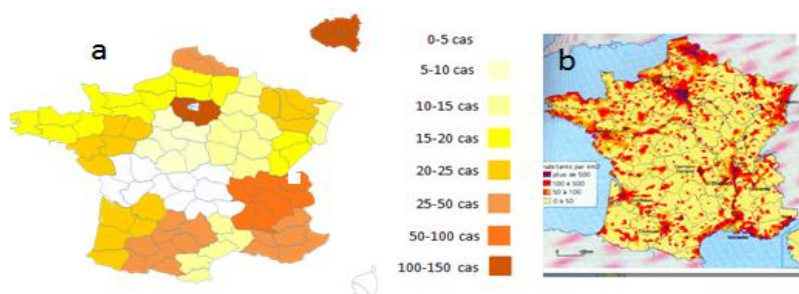


Figure 2a) répartition des déclarations POLA. 2b) répartition démographique de la population française.

Le réseau a décidé en 2012 la création d'un nouveau groupe intitulé « file active des centres POLA ». Cette « file active » est composée des patients suivis dans les centres POLA et ayant eu un diagnostic de tumeur oligodendrogliale anaplasique (pur ou mixte) ou de GBM à composante oligodendrogliale avant la création opérationnelle du réseau. Les données de ces patients sont revues et saisies sur l'e-CRF POLA dans un cadre distinct. Ce travail systématique a été fait sur les centres de Marseille, Lyon, Val de Grâce et Pitié-Salpêtrière et a permis d'inclure 307 patients supplémentaires qui seront suivis. L'analyse de ce groupe devrait être très utile, notamment pour comparer l'évolution de la prise en charge depuis la création du réseau. Ce travail de recrutement des patients de la « file active des centres POLA » sera étendu en 2013 aux autres centres.

Réseau POLA : Les groupes de travail POLA

Le groupe épidémiologie POLA (Luc Bauchet).

La quasi-totalité des tumeurs cérébrales opérées sur le territoire français, sont déclarées au recensement National (RNTPSNC) dirigé par le Dr Luc Bauchet. Un travail collaboratif entre le RNTPSNC et le réseau POLA est actuellement en cours. Il s'agit de comparer dans certains centres du réseau POLA (Lille, Lyon, Marseille, Bordeaux, Montpellier, et Pitié-Salpêtrière) les caractéristiques des patients éligibles « POLA » avant et après la création du réseau (recueil réalisé par Mademoiselle Carpentier Catherine). Ce travail devrait permettre d'évaluer l'exhaustivité des inclusions dans les centres et contribuera aussi à comparer les prises en charge des patients (changement de pratiques).

Le groupe translationnel POLA (Ahmed Idbaih et François Ducray)

Les tumeurs oligodendrogliales de haut grade de malignité sont des tumeurs hétérogènes sur le plan biologique et clinique. Les travaux de recherche translationnelle menés depuis les années 1990 ont permis d'aboutir cette année sur une avancée importante. En effet, un nouveau standard thérapeutique dans les tumeurs présentant la co-délétion des bras chromosomiques 1p et 19q a été établi soulignant l'intérêt de la recherche de biomarqueurs moléculaires dans les tumeurs cérébrales (Cairncross et al., 2012 ; van den Bent et al., 2012). Néanmoins les tumeurs oligodendrogliales de haut grade sont rares ralentissant les travaux de recherche qui leurs sont consacrés.

Le réseau POLA en fédérant l'ensemble des groupes français impliqués dans la prise en charge des patients souffrant de tumeurs oligodendrogliales de haut grade a permis de constituer une grande cohorte prospective de patients et une tumorothèque parfaitement annotée. Cet effort a permis de mener rapidement des études génétiques, soutenues par la Ligue Nationale Contre la Cancer et l'Institut National du Cancer, avec

Références bibliographiques:

Bettgowda C, Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Wood LD, et al. (2011) Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science* 333: 1453–1455. doi:10.1126/science.1210557.

Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 20;31(3):337-43.

Idbaih A, Ducray F, Dehais C, Courdy C, Carpentier C, de Bernard S, Uro-Coste E, Mokhtari K, Jouvret A, Honnorat J, Chinot O, Ramirez C, Beauchesne P, Benouaich-Amiel A, Godard J, Eimer S, Parker F, Lechapt-Zalcman E, Colin P, Loussouarn D, Faillot T, Dam-Hieu P, Elouadhani-Hamdi S, Bauchet L, Langlois O, Le Guerinel C, Fontaine D, Vauleon E, Menei P, Fotso MJ, Desenclos C, Verelle P, Ghiringhelli F, Noel G, Labrousse F, Carpentier A, Dhermain F, Delattre JY, Figarella-Branger D; POLA Network. SNP array analysis reveals novel genomic abnormalities including copy neutral loss of heterozygosity in anaplastic oligodendrogliomas. *PLoS One*. 2012;7(10):e45950.

Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA Jr, Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008 Sep 26;321(5897):1807-12. doi: 10.1126/science.1164382.

van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sips L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K. 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*. 2013 Jan 20;31(3):344-50.

notamment la découverte de fréquentes disomies uniparentales méconnues jusqu'à présent dans les tumeurs oligodendrogiales de haut grade (figure 3). Le sens biologique de ces anomalies moléculaires a été en partie élucidé. Cette première étude génomique a ouvert la porte à d'autres études génétiques (Idbaih et al., 2012).

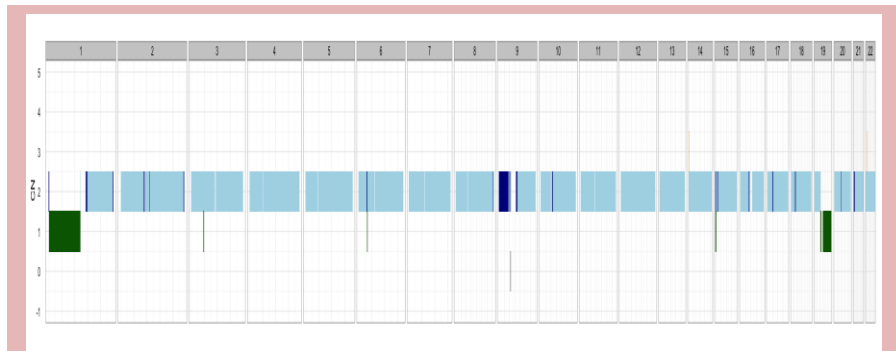


Figure 3 : Profil génomique (SNP-array, Agilent) d'un oligodendrogliome anaplasique présentant une co-délétion des bras chromosomiques 1p et 19q (en vert) et une disomie uniparentale sur le bras chromosomique 9p (bleu foncé). Les régions chromosomiques en bleu clair sont équilibrées. Les chromosomes sont indiqués sur la première ligne du graphique.

Le séquençage haut-débit a permis des avancées importantes dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogénèse des tumeurs oligodendrogiales anaplasiques. En effet, plusieurs gènes ont été retrouvés mutés dans ce sous-type tumoral : (i) *IDH1*, (ii) *IDH2*, (iii) *CIC* et (iv) *FUBP1* (Parsons et al., 20 ; Bettegowda).

D'autres gènes sont probablement impliqués dans l'oligodendrogliomagenèse. Dans le cadre d'une collaboration du réseau POLA avec l'équipe Pr Lathrop (Université Mc Gill, Montréal, Canada et Centre National de Génotypage, Paris, France) et l'équipe Pr Houlston (Pr Houlston, The Institute of Cancer Research, Londres, UK), nous analysons actuellement les résultats du séquençage pan-exome d'une série de 39 oligodendrogliomes anaplasiques. D'ores et déjà des gènes candidats originaux ont été identifiés. Ils sont actuellement en cours de validation dans une série complémentaire 24 tumeurs.

Afin de compléter l'analyse génétique, en particulier à la recherche de gènes de fusion, un séquençage ARN est programmé en collaboration avec les équipes des Prs Lathrop et Houlston.

Parallèlement, depuis cet automne l'analyse du transcriptome, du mirnome et du méthylome de 179 échantillons POLA est en cours. Grâce aux neurochirurgiens et aux anatomopathologistes du réseau POLA, il a été possible d'obtenir des ARN et des ADN de qualité pour plus de 90% des échantillons. Un des objectifs de l'étude du transcriptome est l'identification de marqueurs étudiables en immunohistochimie qui permettraient de faciliter le diagnostic histologique. L'étude des microRNA et du méthylome, en complément de celle du transcriptome et du génome permettra une vision exhaustive des altérations moléculaires observées dans les tumeurs oligodendrogiales anaplasiques pour une meilleure compréhension de leur oncogénèse. Une intégration de ces données avec les données cliniques collectées de manière prospective dans le cadre du réseau POLA permettra la recherche de nouveaux bio-marqueurs pertinents pour la prise en charge des patients.

Le groupe anatomopathologiste POLA : (Dominique Figarella-Branger, Karima Mohktari, Emmanuelle Uro –Coste, Anne Jouvét)

Bilan de la relecture Histologique POLA

Depuis le démarrage du projet POLA, 502 cas ont bénéficié d'une double

Points pratiques POLA

Le génotypage des patients POLA.

La fixation du prélèvement tumoral en paraffine n'est pas un critère d'exclusion du réseau POLA.

En cas de non congélation, le génotypage peut être fait par la technique de CGH array. Cette technique mise en place au laboratoire dans le cadre de POLA permet l'obtention d'un génotypage de qualité et complet de l'ensemble des chromosomes.

Ainsi, l'ensemble des patients du réseau peut avoir un génotypage de qualité, aide indispensable à la décision de prise en charge thérapeutique.

Afin de pouvoir réaliser ce génotypage, il suffit de faire parvenir des copeaux de paraffine à Catherine Carpentier (5 copeaux de 20µm dans un tube de 1.5 ml) de la tumeur. Les copeaux sont à faire avant l'envoi du bloc à Marseille pour la relecture centralisée par le Pr Dominique Figarella-Branger.

L'adresse de destination de ceux-ci est :

Melle Catherine Carpentier
CRICM-ICM Equipe du Pr Delattre
Bâtiment de l'ICM 4ème étage
47 boulevards de l'hôpital
75561 Paris cedex 13

Le transporteur est la société DLH. Les conditions de transport sont les mêmes que pour la relecture histologique centralisée.

Le délai de rendu de résultat est toutefois plus long car la technique nécessite d'avoir 4 patients pour être lancée. Toutefois, les résultats sont rendus dans les plus courts délais possibles.

relecture et d'une relecture collégiale. La première relecture réalisée par le Dr K. Mohktari pour les cas marseillais et par le Pr Figarella-Branger permet un second avis dans un délai d'une dizaine de jours après réception du matériel. Environ 3 à 4 fois par an une deuxième relecture regroupant autour du multi tête les Dr K. Mohktari, A. Jouvret et les E Uro-Coste et D. Figarella-Branger permet d'augmenter encore la fiabilité du diagnostic même si pour certains cas, seul un consensus après discussion permet de proposer un diagnostic. Cette deuxième relecture est ouverte aux autres pathologistes du réseau, le microscope disponible à Marseille permettant d'accueillir 7 personnes.

Sur les 502 cas adressés au réseau et ayant bénéficié d'une relecture collégiale, 347 cas avaient été diagnostiqués par le pathologiste local comme oligodendrogliome anaplasique, 119 comme mixte anaplasique, 19 comme glioblastome à composante oligodendrogliale GBMO, 6 comme mixte avec nécrose, 2 comme glioblastome GBM, et 5 comme gliome inclassable.

Le diagnostic final a permis de retenir 203 cas d'oligodendrogliomes anaplasiques, 118 cas de gliomes mixtes anaplasiques, 22 cas de GBMO, 32 cas de gliomes mixtes avec nécrose, 81 cas de GBM, 23 cas de grade II, 11 cas d'autres diagnostics et 12 cas inclassables.

Le coefficient de concordance (kappa) entre le diagnostic initial et la relecture collégiale était de 0.28 (il était de 0.88 entre le deuxième relecteur et la relecture collégiale). L'analyse des résultats souligne la grande difficulté du diagnostic des oligodendrogliomes anaplasiques. En effet c'est parmi ce sous groupe que les disparités diagnostiques étaient les plus grandes, le diagnostic d'oligodendrogliome anaplasique ayant été confirmé dans seulement 191 cas/347 soit environ 54%. Les autres diagnostics étaient gliome mixte anaplasique (48 cas), GBMO (20 cas), mixte avec nécrose (10 cas), GBM (44 cas) grade II (19 cas) et autres (15 cas).

En fait ceci s'explique essentiellement par la difficulté d'affirmer le caractère pur ou non de la prolifération oligodendrogliale. En effet, la reconnaissance éventuelle d'un contingent astrocytaire implique des critères de grading différent. Ainsi un oligodendrogliome qui comporte de la nécrose restera en grade III alors que la présence d'un contingent astrocytaire conduirait à un diagnostic de gliome mixte avec nécrose voir GBMO ou encore GBM, si les cellules tumorales sont monomorphes, simulant des oligodendrocytes ce qui est le cas des glioblastomes à petites cellules (qui expriment le plus souvent très fortement l'EGFR). Par ailleurs, affirmer le grade III dans un oligodendrogliome peut être difficile surtout quand il n'existe pas de prolifération endothélio capillaire.

Les premiers travaux réalisés sur une cohorte de 148 oligodendrogliomes ont montré que trois sous groupes morphologiques pouvaient être observés parmi les oligodendrogliomes anaplasiques. Le premier groupe « proliférant » regroupe les cas dépourvus de prolifération endothélio-capillaire mais comporte au moins 6 mitoses pour 10 HPF. Le deuxième groupe « angiogénique » concerne les cas avec prolifération endothélio-capillaire (figure 4a) mais sans nécrose palissadique (il peut exister de la nécrose non palissadique). Et enfin le troisième groupe appelé « angiogénique et nécrosant » concerne les cas avec nécrose palissadique (figure 4b) et prolifération endothéliocapillaire. Cette classification histologique a un intérêt pronostique en univariée sur la survie sans récurrence mais n'est pas significative pour la survie globale. Elle n'est pas non plus significative en analyse multivariée où le majeur critère de pronostic demeure la codéletion 1p19q. L'étude statistique sera reprise en augmentant la durée de suivi des patients.

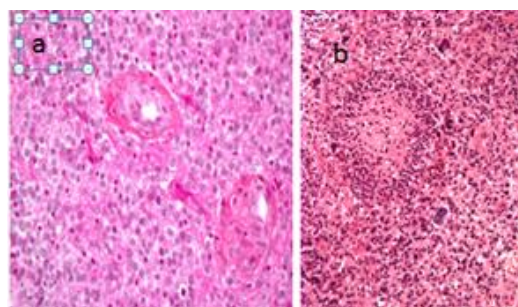


Figure 4 a) Prolifération endothélio-capillaire. 4b) nécrose palissadique.

Par ailleurs, la confrontation entre le diagnostic histologique et les données moléculaires (expression de IDH1R132H, codéletion 1p19q, expression du récepteur à l'EGF et expression de p53) montre de grandes similitudes moléculaires entre les GBM et les GBMO d'une part et les gliomes mixtes de grade III et ceux avec nécrose de grade IV d'autre part. L'ensemble de ces sous types se distinguant du groupe des oligodendrogliomes anaplasiques par la rareté de la codéletion 1p19q. Le tableau ci-dessous résume les principales données.

Diagnostic Marqueur Moléculaire	OIII	OA III	GBMO	OAIV	GBM	P<
IDH1R132H	74.9%	66.7%	9.1%	53.3%	4.1%	0.0001
P53 +	21.4%	59.5%	40.9%	59.4%	26.6%	0.0001
EGFR+	20%	15.1%	50%	8.5%	72.7%	0.0001
Codéletion 1p19q	79.6%	22.4%	6.3%	12.5%	0%	0.0001

En conclusion, les premières analyses histo-moléculaires de la cohorte POLA ont permis de distinguer trois sous groupes morphologiques parmi les oligodendrogliomes anaplasiques et soulignent l'intérêt de distinguer les GBMO

des gliomes mixte avec nécrose (malgré un regroupement de ces deux formes dans la classification de l'OMS) pour la poursuite de l'analyse.

Le référentiel sur les tumeurs gliales de haut grade.

Depuis la mise en place de POLA en 2008, il est apparu important pour le groupe de relecture pathologique coordonné par le Pr Dominique Figarella-Branger, de proposer un référentiel axé sur la pathologie. Nous avons proposé un document permettant de poser un diagnostic de gliome diffus de l'adulte à partir des items de la fiche de relecture pathologique de POLA. Dans cette fiche, il existe trois groupes d'items : le premier intéresse les caractéristiques phénotypique de la population gliomateuse prédominante (oligodendrogliale vs astrocytaire), le deuxième groupe d'items est relatif au grading et le troisième volet concerne les caractéristiques immunohistochimiques de la tumeur gliale. Pour chaque item, nous avons proposé une iconographie démonstrative. Une démarche diagnostique est ensuite proposée en fonction des items cochés, selon deux algorithmes diagnostiques pour les gliomes de bas grade et de haut grade de malignité

Projet Anatomopathologique lames virtuelles POLA.

Nous avons organisé une étude sur la reproductibilité des critères microscopiques de la fiche renseignement remplie dans le cadre de la relecture POLA. L'idée est de valider une fiche de compte rendu standardisé et de voir si les bonnes réponses aux critères entraînent une bonne conclusion diagnostique (c'est à dire identique à celle du panel de relecture où 4 personnes ont eu un avis consensuel).

La phase 1 de l'étude consistait à regarder une seule lame colorée avec une coloration de routine disponible en lame virtuelle sur un disque dur envoyé à chaque participant. Chaque observateur indépendant remplissait alors une grille de lecture (la fiche POLA).

La phase 2 a été organisée à la demande des participants pour qu'ils soient dans une situation qui ressemble plus à la réalité de leur exercice : cela consistait à regarder les mêmes cas avec des renseignements cliniques, l'imagerie radiologique et des lames d'immunohistochimie. La même fiche de critère était alors remplie.

Dix neuf neuropathologistes ont participé à la phase1. Douze neuropathologistes à la phase 2. Chaque test a nécessité 4 heures de travail bénévole pour les neuropathologistes.

L'analyse statistique des données de ces deux phases est en cours avec plusieurs questions: quelle est la reproductibilité du diagnostic et de chacun des critères? Est ce qu'il y a une liaison entre les critères de la fiche POLA et le diagnostic ? Est ce qu'il y a une meilleure cohérence diagnostique entre les pathologistes et/ou avec le panel lors de la phase 2 par rapport à la phase 1? Une analyse préliminaire semble indiquer que le contexte et les données immunohistochimiques rendent la reproductibilité bien meilleure. Cela souligne également l'intérêt de l'étude sur l'harmonisation de l'immunohistochimie menée précédemment.

Le groupe OncoNeurotox : Suivi cognitif des patients co-délétés 1p19q pris en charge dans le réseau POLA (Damien Ricard, Dimitri Psimaras)

En 2010, les coordonnateurs de chaque centre POLA avaient décidé de mettre en place une étude prospective multicentrique ayant pour objectif principal d'évaluer le risque de dégradation des fonctions neurocognitives chez des patients porteurs d'un oligodendrogliome pur anaplasique inclus dans POLA et 1p19q co-déléte par des tests validés, comprenant une évaluation pré-thérapeutique puis prospective. Lors de la conception de cette étude, les patients correspondant à ces critères d'inclusion étaient traités par radiothérapie seule. L'étude aurait donc permis de mieux caractériser les troubles neurocognitifs radio-induits, en terme de fréquence, délai d'apparition, mode évolutif, sévérité et de rechercher une corrélation entre l'apparition de troubles neuro-cognitifs et leur expression et la localisation irradiée selon des critères anatomiques classiques dans un groupe homogène de patients atteint de tumeur cérébrale. Or les résultats à long terme des études du RTOG 9402 et de l'EORTC 26951 publiés cette année ont indiqué que l'irradiation seule n'était plus un traitement standard pour ces patients et tous reçoivent désormais une chimiothérapie par PCV adjuvante à l'irradiation encéphalique focale.

Nous avons donc décidé lors, de la réunion nationale POLA de décembre 2012, de poursuivre cette étude neurocognitive chez les patients porteurs d'un oligodendrogliome anaplasique 1p19 co-déléte quelque soit la modalité thérapeutique reçue, l'étude permettra ainsi en plus de la caractérisation des troubles cognitifs induits par l'association radiothérapie-chimiothérapie de rechercher une corrélation entre l'apparition de troubles neuro-cognitifs et des modifications radiologiques en IRM de la substance blanche et de mettre en évidence des marqueurs de susceptibilité individuelle à la radiotoxicité cérébrale.

Ainsi les patients sont évalués par une batterie de tests (PASAT, Questionnaire de latéralisation d'Edinburgh, RL-RI16, Digit Span, Categorical Word Fluency, MATTIS et QLQ 30 EORTC) avant le début du traitement, puis d'une évaluation par PASAT à 3 et 6 mois après la fin de la radiothérapie, puis la batterie complète tous les ans jusqu'à

progression. Les résultats à ces tests constituent une fenêtre de saisie spécifique sur l'e-crf POLA. Et une indemnisation de 100 euros par évaluation est prévue pour chaque patient inclus.

Actuellement, les centres de Bordeaux, Lyon, Nice, Rennes et Paris (Salpêtrière et Val-de-Grâce) ont mis en place ce suivi cognitif, Strasbourg et Besançon vont bientôt le démarrer. En tout 25 patients sont suivis, il faut poursuivre cet effort pour 2013.

Le Groupe Radiologie POLA (Nadine Martin-Duverneuil, Marion Lahutte, German Reyes, Caroline Dehais)

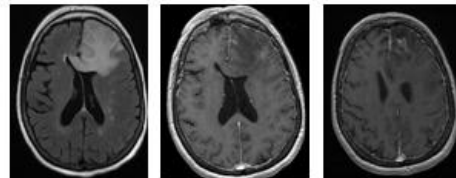
Le groupe radiologique du réseau POLA s'occupe de l'analyse des imageries initiales des patients inclus présentant un oligodendrogliome anaplasique.

Grâce à la collaboration des centres POLA nous avons analysé les données IRM préopératoires de 77 patients. Ces données d'imagerie, la plupart en format digitale, sont ensuite enregistrées dans une base de données et soumises à une relecture qui évalue des variables prédéterminées comme la présence et le type de prise de contraste, la localisation de la tumeur, la taille, les caractéristiques du signal intra tumoral, l'effet de masse etc.

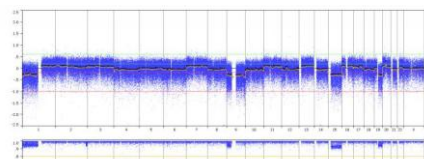
Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la corrélation entre les données IRM et le profil des altérations moléculaires (SNP array, le statut IDH et de la méthylation du promoteur MGMT). Nous avons identifié une grande variabilité dans la présentation IRM des oligodendrogliomes anaplasiques qui reflète probablement une hétérogénéité biologique.

Cette analyse confirme la haute fréquence des localisations frontales des oligodendrogliomes anaplasiques 1p19q codeletés et l'association de la prise de contraste avec le nombre et le type des altérations chromosomiques ainsi que l'expression de gènes associés à l'angiogénèse. Un article sur les corrélations radio-moléculaires est en cours de finalisation.

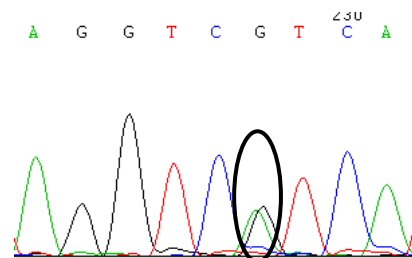
L'augmentation du nombre d'inclusions va nous permettre de valider ces résultats préliminaires et le suivi à long terme va permettre d'identifier facteurs prédictifs du pronostic sur l'IRM pré thérapeutique des oligodendrogliomes anaplasiques.



Images T1, Gado et Flair d'un patient POLA atteint d'un oligodendrogliome anaplasique



Génotypage par SNP du même patient



Séquençage IDH1 par la technique de Sanger