



1^{ère} édition Journée de Recherche NENO

9 JUIN 2017 - REIMS

Association Nord-Est Neuro-Oncologie



AVEC LE SOUTIEN INSTITUTIONNEL DE



PARTENAIRES DE L'ÉVÉNEMENT



BEVALONG : projet de cohorte NENO des patients avec GBM en récurrence longs répondeurs au bévacizumab

Dr Mony LY (Amiens)

Type d'étude: étude de cohorte rétrospective multicentrique

Rationnel du projet : Les études randomisées ont échoué dans la démonstration d'un effet du bévacizumab sur la survie globale (Gilbert, NEJM 2014 ; Chinot NEJM 2014 ; EORTC 2017), et en situation de récurrence, la survie globale médiane est estimée à 9,3 mois (Wong , J Natl Compr Canc Netw. 2011). Cependant, l'utilisation du bévacizumab en pratique courante montre qu'il y a un bénéfice clinique évident pour certains patients, avec une survie globale médiane à la récurrence pouvant atteindre 16,9 mois si le KPS est $\geq 80\%$ (Schaub, J Neurooncol 2016). Peu de données sont disponibles concernant ces patients long survivants sous bévacizumab.

Cette étude rétrospective multicentrique a pour but de recenser les patients longs survivants (>12 mois après l'initiation du bévacizumab) après 1ère ou 2ème récurrence d'un glioblastome. Elle cherche à déterminer leur pourcentage et à identifier de potentiels facteurs cliniques prédictifs d'une réponse prolongée.

Objectif principal : Déterminer la survie sans progression et la survie globale chez les longs répondeurs (>12 mois) au bévacizumab après une 1ère/2ème récurrence de GBM

Objectif secondaire : Identifier les facteurs prédictifs cliniques de réponse au bevacizumab en 1ère/2ème récurrence de GBM traitée par bévacizumab

Critères d'inclusion et exclusion:

Inclusion

- patients âgés d'au moins 18 ans traités par bévacizumab seul ou en association pour la 1ère/2ème récurrence d'un glioblastome et répondeurs à 12 mois de traitement
- période d'inclusion allant de septembre 2010 à septembre 2015 (date de la 1ère injection de bévacizumab).
- preuve histologique de GBM au début de la maladie
- patients ayant reçu un protocole STUPP classique (sans bévacizumab)
- disponibilité d'une IRM à la récurrence (option)

Exclusion

- patients ayant reçu du bévacizumab en néoadjuvant/adjuvant et pendant la radiochimiothérapie selon Stupp
- patients ayant reçu du bévacizumab en 1ère/2ème récurrence avec une réponse <12mois

Nombre de patients attendus: 60

Nombre de centres participants: 7 (Amiens, Colmar, Dijon, Lille, Nancy, Strasbourg)

Participation recherchée: NENO

Porteur du projet: Mony Chenda Morisse, 03.22.45.54.99 monychendaly@gmail.com

Etude prospective de biomarqueurs spectroscopiques prédictifs de la survie à 6 mois pour les patients traités par bévaccizumab en première rechute de glioblastomes après échec de radiochimiothérapie

Pr Jean-Marc Constans (Amiens)

J.M. Constans (1), A. Heintz (1), JP Chombar (1), O. Seloi (1), N. Deleval (1), R.Hanafi (1), D. Michel, Ding(2), M. Lefranc (1), A. Coutte, (1), P. Toussaint (1), D. Le Gars, (1), J. Peltier(1), M. Li, A. Galmiche(1), C. Desenclos (1), M. Boone (1), J Lacroix (3), JP Pruvo(2), J. Gefrelot (3), F. Dubois(2), B.Chauffert (1).

1: CHU et Université Picardie Jules Vernes, Amiens, France.

2 : CHU et Université de Lille, France.

1: CHU et Université de Caen, France.

Contexte et Introduction : Facteurs prédictifs de la réponse au bévaccizumab (Avastin) inconnus en cas de rechute d'un glioblastome après radio/chimiothérapie

L'IRM classique avec volumétrie, injection de gadolinium et avec perfusion n'est pas suffisante pour prédire la réponse, ni sa durée et prédire de façon plus fiable le pronostic.

Nous nous proposons d'évaluer des biomarqueurs spectroscopiques de prolifération, de réaction gliale, d'infiltration de métabolisme glutaminergique et de métabolisme glycolytique et initialement de CH2/Cr. Ces biomarqueurs sont l'augmentation d'un index combinant les ratios choline/Créatine (Cho/Cr), GLX/Cr, NAA/Cr et lactate/Cr et CH2/Cr (à J0, J7 et J28). Dans la littérature (récemment augmentée) cela n'a été fait que sur un petit nombre de patients et pas aussi précocement et sans insister sur la survie à 6 mois (objectif clinique clair et important).

Objectifs :

L'objectif principal est d'évaluer si les variations précoces de mesures spectroscopiques (des rapports Cho/Cr, CH2/Cr, Glx/Cr), entre l'inclusion et J7, peuvent prédire une survie à six mois des patients porteurs d'un glioblastome en rechute traités par l'antiangiogénique bévaccizumab (Avastin);

Durée de l'étude : 36 mois

Centres associés : CHRU de Lille, CHRU de Caen

Durée prévue de la période d'inclusion en mois (DUR) : 36

Nombre total de patients à inclure (NP) : 170

Calcul du nombre de patients à inclure par mois et par centre ((NP/DUR)/NC) : 1,6

Objectifs secondaires :

- Evaluer la valeur prédictive de la variation du rapport (Cho+Lactate/Cr) entre l'inclusion et J28 pour la survie à six mois des patients porteurs d'un glioblastome en rechute traité par l'antiangiogénique bévaccizumab (Avastin).
- Étudier la relation entre les mesures spectroscopiques précoces et la réponse en termes de volumes tumoraux (volume T1 gadolinium et T2 Flair).
- Étudier la relation entre les mesures spectroscopiques précoces et les mesures de paramètres de perfusion Volume sanguin cérébral régional (rCBV) et paramètres de perméabilité (Ktrans et Kep) et de diffusion (coefficient apparent de diffusion (ADC), histogramme, kurtosis, et anisotropie fonctionnelle FA).
- Savoir si le métabolisme glycolytique et/ou glutamatergique est un meilleur prédicteur de la réponse au traitement que la prolifération
- Association entre paramètres spectroscopiques et survie globale et survie sans progression.
- Etudier la corrélation entre marqueurs spectroscopiques et marqueurs biomoléculaires (méthylation de MGMT et IDH1 notamment).

Originalité :

Utilisation de mesures spectroscopiques (quantitatives simple volume sur la zone la plus agressive et en multivoxel) initiales précoces (à 7 et 28 jours) en cherchant à déterminer en multicentrique et sur un nombre important de patients si elles sont prédictives précocement d'une survie à 6 mois, ce qui est considéré comme un objectif acceptable dans cette maladie de très mauvais pronostic.

Eviter l'irradiation encéphalique totale pour des patients de très mauvais pronostic ?

Dr Charles Marchand (Reims)

ABSTRACT. INTRODUCTION.

L'irradiation encéphalique totale (IET) reste un standard permettant d'allonger la médiane de survie dans le traitement des patients symptomatiques porteurs de métastases cérébrales multiples. Son indication reste relative pour les patients dont le pronostic est inférieur à trois mois, voire mauvaise pour les patients décédés dans le mois suivant l'IET. Existe-t-il des facteurs prédictifs permettant d'éviter cette irradiation ?

METHODE.

112 patients de l'Institut Jean Godinot de Reims traités en 2015 ont reçu une IET. 37 patients sont décédés dans les trois mois suivant l'irradiation et ont été analysés rétrospectivement. Ces patients ont été séparés en deux groupes pour être comparés : 18 patients décédés dans le mois après l'IET et 19 patients décédés entre un et trois mois après l'IET.

RESULTATS.

Parmi ces 37 patients, l'âge moyen était de 66 ans et 60% étaient des hommes. 75% avaient un cancer broncho-pulmonaire, 13% un cancer digestif, 8% un cancer du sein. 45% avaient au moins trois métastases cérébrales et 95% avaient des métastases extra-cérébrales. Aucune différence significative n'a été montrée pour l'âge, le sexe, le type de cancer, le diamètre de la métastase cérébrale la plus volumineuse, le score DS-GPA, le score RPA, la présence de signes de focalisation neurologique et la réponse initiale aux corticoïdes. Pour le groupe de patients décédés dans le mois suivant l'IET, le score OMS était significativement plus bas ($p = 0,03$), le traitement a été davantage interrompu ($p = 0,001$) et un syndrome d'HTIC était plus souvent présent ($p = 0,009$).

CONCLUSIONS.

Pour les patients décédés dans les trois mois suivant une IET, ces résultats suggèrent que la présence d'un syndrome d'HTIC est un facteur prédictif d'un décès précoce dans le mois suivant une irradiation encéphalique totale. Pris en compte, ce nouvel élément permettrait d'éviter la prescription inappropriée, non bénéfique et coûteuse d'une IET chez cette population de patients de mauvais pronostic.

Comparaison dosimétrique d'irradiation encéphalique en totalité avec boost sur les métastases versus irradiation hypofractionnée stéréotaxique chez des patients porteurs de plus de 5 métastases cérébrales.

Dr Benjamin Vandendorpe (Reims)

Benjamin Vandendorpe, Stéphanie Servagi Vernat, Georges Noel

Institut Jean Godinot, Département de radiothérapie, Reims

Centre Paul Strauss, Département de radiothérapie, Strasbourg

Type d'étude : Etude comparative dosimétrique

Introduction :

Le pronostic des patients métastatiques au niveau cérébral dépend du degré d'évolution de la maladie et de l'efficacité de la thérapie systémique. L'irradiation encéphalique en totalité (EIT) permet un contrôle des lésions cérébrales, tout en diminuant le risque d'évènements neurologiques au prix d'un risque de déficit neurocognitif. La réalisation d'une radiothérapie hypo-fractionnée en condition stéréotaxique (RHCS) ou d'une radio-chirurgie donne un contrôle tumoral cérébral à distance équivalent à l'irradiation encéphalique en totalité en première intention, évitant ou retardant l'irradiation encéphalique en totalité. Il est recommandé avec un niveau de preuve 1 d'utiliser une RHCS ou une RC chez les patients présentant moins de 3 métastases, voire 3 à 5 métastases cérébrales ayant une espérance de vie de plus de 6 mois. Pour ces patients porteurs de plus de 5 métastases, nous souhaitons comparer une irradiation localisée versus une irradiation de l'encéphale in toto avec un complément sur les lésions à l'aide de différentes techniques présentes dans les 2 centres.

Objectif principal :

L'épargne encéphalique en fonction des techniques utilisée tout en respectant les contraintes de dose sur les volumes tumoraux

- EIT 30Gy/10f + 20 Gy sur chaque métastase : technique : TOMOTHERAPIE (RCMI hélicoïdale)
- EIT 30Gy/10f + 20 Gy sur chaque métastase : technique : RAPID ARC (RCMI dynamique)
- EIT 30Gy/10f + 20 Gy sur chaque métastase : technique : VERSA HD (RCMI dynamique)
- Stéréotaxie 3 fractions de 11Gy à l'isocentre uniquement sur les métastases (les 2 centres, DCA, VMAT)

Critères d'inclusion :

- Plus de 5 métastases à plus de 5 mm des voies optiques et des hippocampes visualisées sur une IRM

Nombre de patients : 10 patients : 5 du Centre Paul Strauss et 5 de l'Institut Jean Godinot.

Profilage moléculaire des gliomes du tronc cérébral de l'adulte

Dr Carole Ramirez (Lille), Dr Apolline Montfillette (Lille)

Titre : Profilage moléculaire des gliomes du tronc cérébral de l'adulte

Type d'étude : Etude épidémiologique rétrospective descriptive

Rationnel du projet :

Le gliome du tronc cérébral est une pathologie rare (<2% des gliomes), hétérogène et peu étudiée chez l'adulte. Certains marqueurs moléculaires ont un impact pronostique décrit dans les gliomes supratentoriels et font partie intégrante de la prise en charge décisionnelle du traitement ; en revanche il n'existe à ce jour que peu d'études proposant une analyse moléculaire des gliomes du tronc cérébral.

Nous avons réalisé une étude préliminaire de cohorte rétrospective intéressant 54 patients suivis au CHRU de Lille et atteints d'un gliome du tronc histologiquement prouvé permettant une description des caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques de ces tumeurs mais également la mise en évidence de certains facteurs pronostiques, tels que le grade tumoral et le sous-type radiologique.

Une analyse moléculaire avait été réalisée sur un faible échantillon de tumeurs concernant la codéletion 1p19q, la mutation IDH1(R132H), l'amplification EGFR, l'hyperméthylation de la MGMT, la mutation des histones H3.3K27M et la perte d'ATRX (respectivement chez 19, 12, 1, 4, 3 et 3 patients).

Nos résultats, très préliminaires en raison du faible nombre de tumeurs analysées, sont en faveur d'un mauvais pronostic pour les tumeurs ne présentant pas de codeletion 1p19q et d'une fréquence rare de la mutation IDH1(R132H) (0% chez les 12 tumeurs étudiées).

Notre équipe lilloise est l'une des rares à posséder un tel panel d'échantillons issus de biopsies stéréotaxiques de gliomes du tronc cérébral. Il nous semble intéressant de caractériser sur le plan moléculaire les gliomes du tronc cérébral de l'adulte et de mettre en évidence leur éventuel impact pronostique. Par la suite, un screening moléculaire d'un patient porteur d'un gliome du tronc cérébral pourrait permettre d'identifier les patients éligibles à une thérapie ciblée et donc orienter notre prise en charge thérapeutique.

Les analyses moléculaires qui nous semblent pertinentes de par leur impact pronostique et/ou thérapeutique sont : la recherche de mutations IDH1 et IDH2, de codéletion 1p19q, de mutations du gène d'ATRX, d'une hyperméthylation du promoteur de la MGMT, d'amplification et de mutations de l'EGFR, de mutation des histones, de mutation BRAF, de mutation de PTEN.

Objectifs :

- principal : caractériser sur le plan moléculaire 54 échantillons tumoraux du tronc cérébral issus de biopsies stéréotaxiques

- secondaire : rechercher un impact pronostique des anomalies moléculaires mises en évidence

Critères d'inclusion : patient adulte porteur d'un gliome du tronc cérébral.

Nombre de patients : 54 Nombre de centres participants : 1

Participation recherchée : NENO Coût de l'étude : 30 000 euros

Porteur du projet : Dr Carole Ramirez, 03 20 44 60 91 , carole.ramirez@chru-lille.fr

Etude de phase II évaluant l'intérêt d'un vaccin peptidique TERT (UCPVax®) en association avec le temozolomide en 1ère ligne dans les glioblastomes : projet GLIOVAX

Dr Elsa Curtit (Besançon)

Promoteur : CHRU besançon - IP : E Curtit - Immunologiste : O Adotévi

Rationnel : L'immunothérapie anti-tumorale semble prometteuse dans les glioblastomes (pour revue : Binder DC, 2016 ; Huang B, 2017). La seule chimiothérapie ayant démontré un impact en termes de survie globale est le temozolomide, chimiothérapie potentiellement immunomodulatrice (Banissi C, 2009 ; Wong ET 2016). Des études de vaccination dans les glioblastomes ont montré une immunogénicité, une tolérance satisfaisante et des signes d'efficacité (Sampson JH 2015).

La télomérase est un oncogène majeur (Zanetti M, 2017), en particulier dans les tumeurs cérébrales primitives (Karsi M, 2017). Son expression est corrélée au pronostic (Yuang Y, 2016) ; plus de 80% des glioblastomes présentent une mutation du promoteur responsable d'une surexpression (Killela PJ, 2013). Certains polymorphismes constitutionnels de TERT favorisent le développement de gliomes (Walsh KM 2014).

Notre équipe de recherche UMR1098 a identifié des peptides immunogènes dérivés de la télomérase (TERT) spécifiquement reconnus par les lymphocytes CD4 Th1. Ces peptides, « *Universal Cancer Peptide, UCP* » stimulent spécifiquement de fortes réponses immunitaires CD4 Th1 antitumorales (Godet Y, 2012; Dosset M, 2012). Les lymphocytes CD4 Th1 ont un rôle central dans le contrôle des réponses immunitaires adaptatives anti-tumorales (Kim HJ 2014 ; Fridman WH 2012). Un essai phase I/II utilisant un vaccin dérivé des UCP (UCPVax®) est actuellement en cours (NCT2818426).

Ce projet propose d'évaluer chez les patients atteints de glioblastome, dans un essai de phase II non randomisé, la combinaison d'UCPVax® (vaccination par peptides dérivés de la télomérase) associée au temozolomide en 1ère ligne de traitement, en se basant sur l'hypothèse suivante : une immunothérapie par vaccination ciblant la télomérase et capable d'induire des réponses CD4 Th1 devrait avoir un effet anti-tumoral dans les glioblastomes.

Objectifs :

1° : Déterminer l'immunogénicité du vaccin UCPVax® chez les patients atteints de glioblastome traités en 1ère ligne par le traitement de référence (temozolomide dit « adjuvant »).

2° : Cliniques : évaluer la réponse tumorale, la survie sans progression et la survie globale ; évaluer la tolérance du vaccin ; évaluer la qualité de vie et les fonctions neuro-cognitives

Biologiques : étudier les biomarqueurs immunologiques (inflammation, immunosuppression, infiltrat immunitaire tumoral, polarisation T...,) et associés à la tumeur (polymorphismes génétiques, charges mutationnelle...) susceptibles de moduler l'efficacité du vaccin.

Critères d'inclusion/exclusion

Principaux critères d'inclusion :

- Patients âgés de 18 à 85 ans.
- Performance status de 0,1 ou 2 selon l'OMS.
- Patients atteints de glioblastome prouvé histologiquement, par chirurgie d'exérèse ou biopsie.

Principaux critères de non inclusion :

- Liés au glioblastome / au traitement du glioblastome :*
- Diagnostic de glioblastome non prouvé histologiquement (ex : glioblastome du tronc cérébral non biopsié)
 - Progression clinique +/- radiologique à l'issue de la radiochimiothérapie
 - Patient n'ayant pas réalisé la radiochimiothérapie

- Glioblastome présentant une mutation activatrice du promoteur de TERT
- Patients recevant un traitement standard de première ligne de type radio-chimiothérapie (temozolomide) puis temozolomide, ayant terminé sa radiochimiothérapie et devant débiter le temozolomide dit « adjuvant ».

- Patient présentant une contre-indication au temozolomide et / ou ne pouvant débiter un traitement par temozolomide adjuvant
- patient recevant un traitement immuno-suppresseur, à l'exclusion de la corticothérapie
- implant de carmustine
- espérance de vie estimée à moins de 3 mois

Nombre de patients / centres :

48 patients (justification statistique + design de Fleming en 2 étapes)

Multicentrique/France Grand Est

Autre : lettre d'intention PHRC interrégional déposée

Approche d'imagerie multimodale pour différencier une pseudo-progression et une progression dans les glioblastomes

Dr Wäisse Waissi (Strasbourg)

Introduction : S'il existe une progression d'après les critères RANO et si celle-ci est située dans les volumes irradiés, le défi est de différencier progression vraie d'une pseudoprogression. La pseudoprogression mime ainsi une progression sur les séquences conventionnelles. Elle survient généralement dans les deux à six mois suivant l'association de radiothérapie et de chimiothérapie et traduit l'effet conjugué de la nécrose radio-induite et les remaniements inflammatoires liés au témozolomide. Son pronostic favorable rend indispensable son diagnostic différentiel avec une progression tumorale afin d'éviter la mise en place de thérapeutiques inutiles et agressives. Plusieurs modalités d'imagerie permettent de différencier la pseudoprogression de la progression tumorale mais aucune imagerie n'est un gold-standard.

Matériel and méthode : Les patients présentant un glioblastome ayant bénéficié d'un traitement par radiothérapie et témozolomide seront inclus. Les modalités d'imagerie suivante seront testé : IRM cérébrale avec séquences conventionnelles, séquences de perfusion, et spectro-RMN, ainsi que une imagerie par PET-FDG et ceci tous les 3 mois la première année. L'objectif principal est d'identifier les paramètres à l'IRM et au PET-FDG permettant de différencier la pseudo-progression d'une progression tumorale. Les objectifs secondaires seront l'évaluation de la qualité de vie, la recherche de facteurs cliniques, biologiques et radiologiques de pseudoprogression.

Résultats attendus et conclusions : Cette étude permet d'évaluer l'impact de l'évaluation combiné de différentes modalités d'imagerie dans le diagnostic de pseudoprogression. Elle pourrait permettre de redéfinir les modalités de surveillance des patients traités pour un glioblastome après association radiothérapie et témozolomide. L'intégration des différentes données obtenues par l'imagerie avec les données cliniques et biologiques pourrait définir une signature permettant de différencier la pseudoprogression de la progression tumorale.