

# GLIOME INFILTRANT DU TRONC CEREBRAL

## PROTOCOLE BIOMEDE 2.0



Dr Chloé PUISEUX

Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique

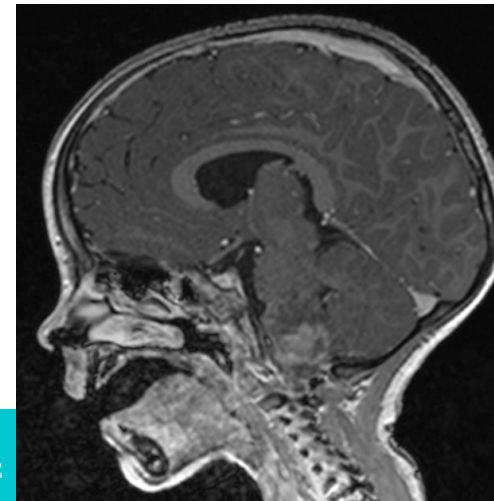
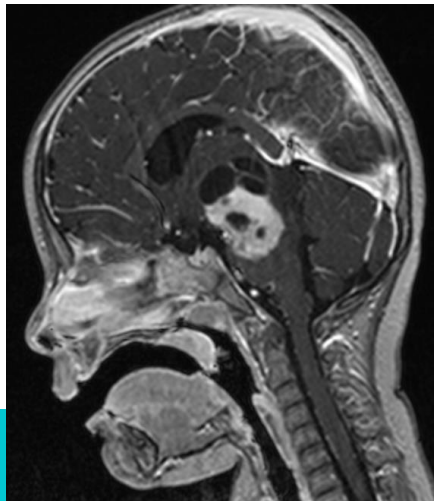
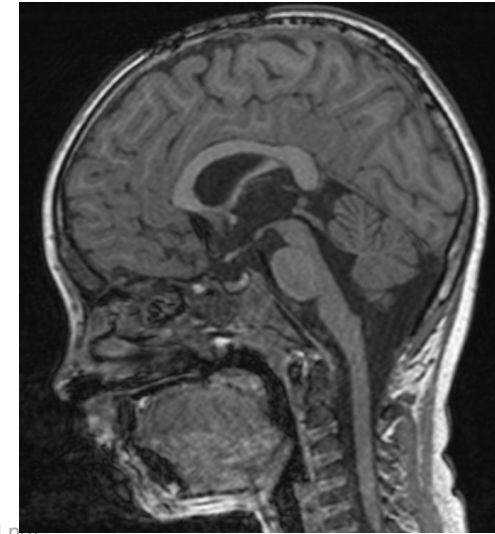
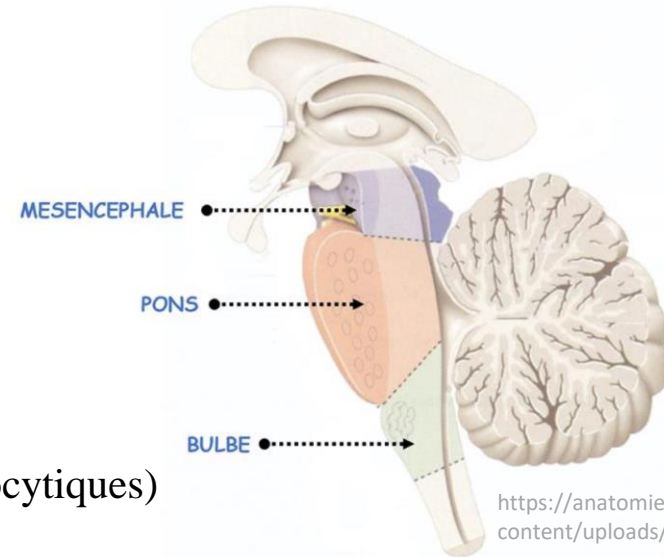




# UN PEU D'ANATOMIE : LE TRONC CÉRÉBRAL



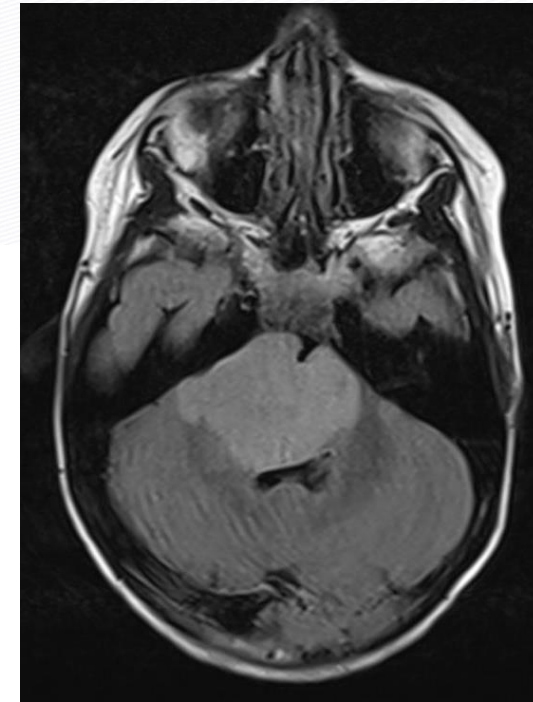
- Carrefour des fibres nerveuses
- Emergence des paires crâniennes
- Proximité avec le 4<sup>e</sup> ventricule
- Commande les fonctions vitales
- Siège de tumeurs :
  - Bénignes : gliome des bas grade (astrocytomes pilocytiques)
  - Malignes : gliome infiltrant du TC (GITC-DIPG)



# GÉNÉRALITÉS SUR LES GLIOMES INFILTRANTS DU TRONC CÉRÉBRAL

- **Tumeur pédiatrique : 10 à 15% des tumeurs malignes cérébrales de l'enfant**
  - Age médian 6 -7 ans
  - Existent aussi chez l'adulte
- **Triade clinique : progression rapide des symptômes**
  - Atteinte des nerfs crâniens : Paralyse faciale, troubles de la déglutition, strabisme
  - Signes d'ataxie : troubles de l'équilibre
  - Atteinte des voies longues : ROT augmentés, signe de Babinski, déficit moteur

Autres signes : HTIC du fait de l'hydrocéphalie



# GÉNÉRALITES

## ○ Diagnostic radiologique

- biopsie non obligatoire mais souhaitable ++

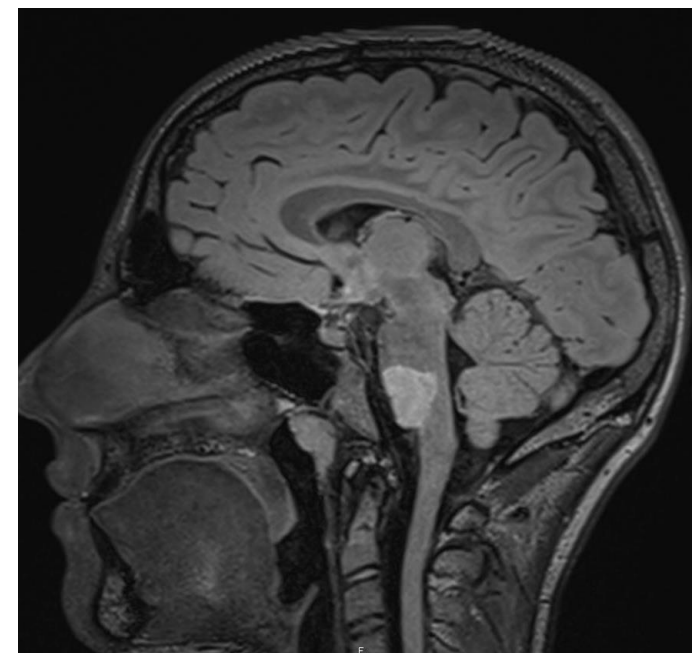
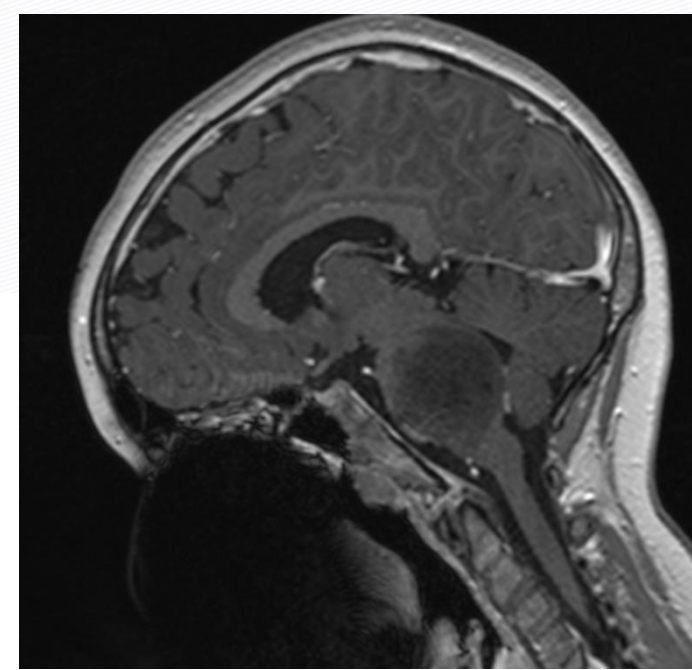
## ○ Tumeur inopérable car infiltrante

## ○ Histologie

- Tumeur gliale infiltrative
- Perte de la triméthylation des histones
- Biologie moléculaire : Mutation des histones

## ○ Pronostic très sombre :

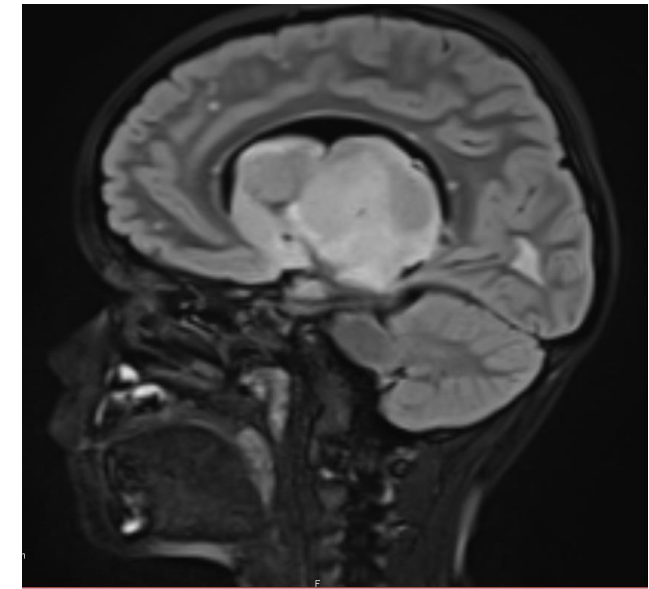
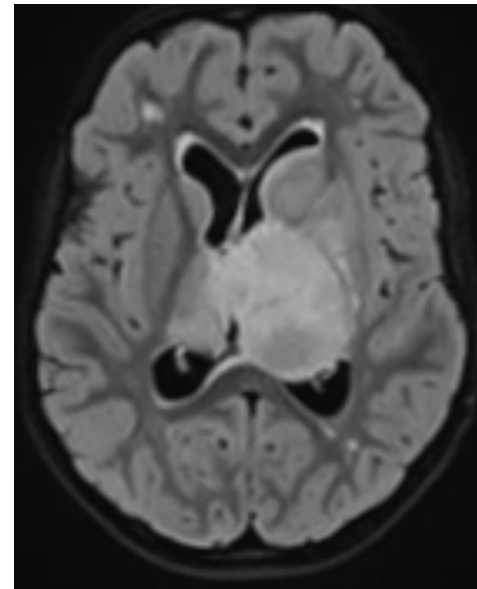
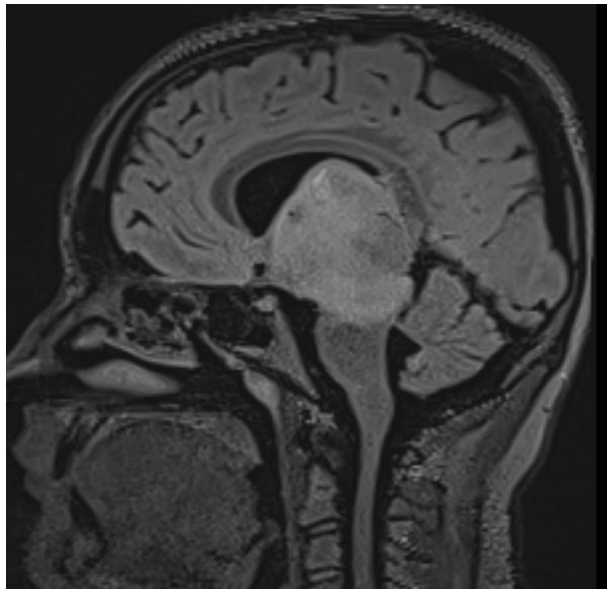
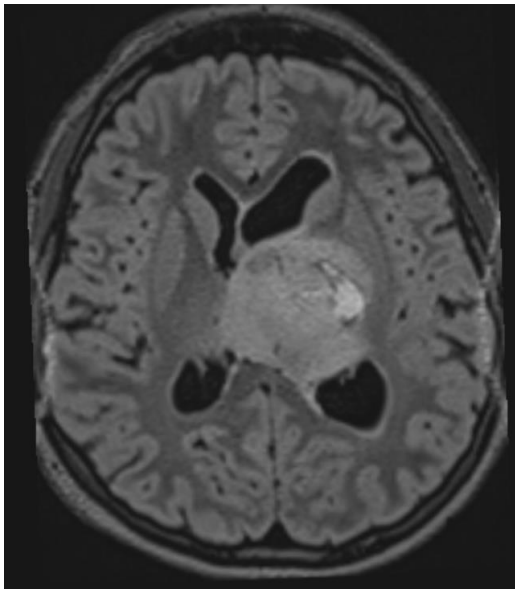
- Médiane de progression : 5-6 mois
- Médiane de survie : 9 à 12 mois



# ENTITE PROCHE : GLIOME INFILTRANT DE LA LIGNE MEDIANE



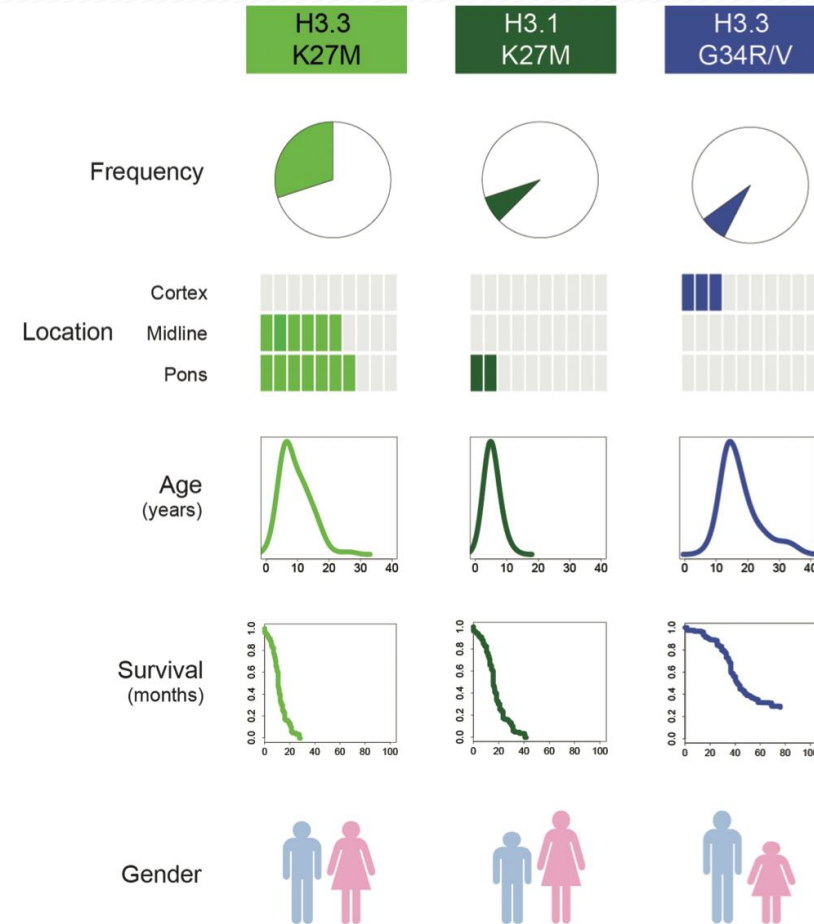
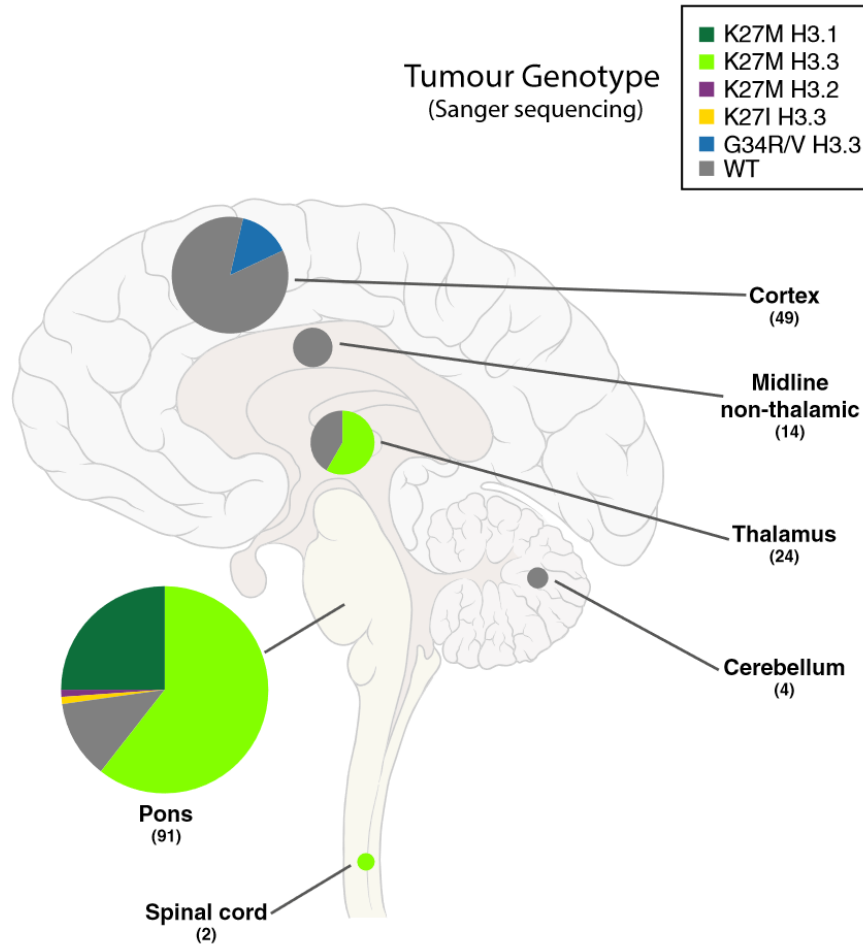
- **Histologie et évolution semblables**
- **Signes cliniques différents du fait de la localisation**
- **Chirurgie d'exérèse partielle en général faisable**
- **Traitement identique**



# LOCALISATION DES TUMEURS AYANT UNE MUTATION DES HISTONES



d



Johns et Al, Neuro-Oncology 2017

# SOUS GROUPES MOLÉCULAIRES

## • Différences moléculaires

Séquençage WES/WGS

**H3.1-K27M**

- Mutations *ACVR1*
- Gain Chr 1q
- Gain Chr2

**H3.3-K27M**

- Mutations *TP53, ATRX*
- Ampli. *PDGFRA*

## • Différences phénotypiques

Localisation tumorale

Tronc cérébral

Ligne médiane

Age au diagnostic

Plus jeunes

Plus âgés

Phénotype tumoral

Astrocytaire

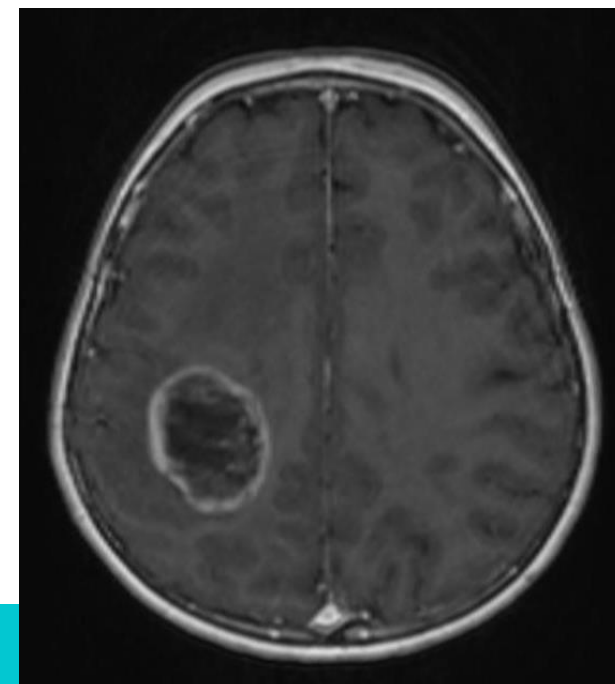
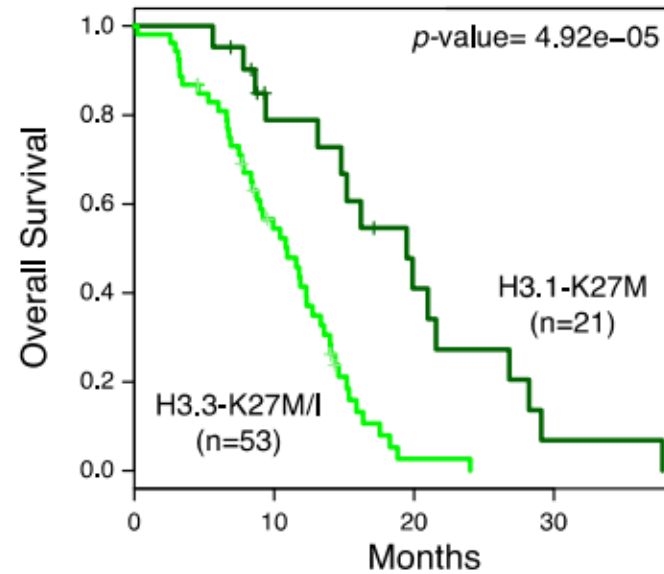
Oligodendrogial

Mode Infiltration

Désorganisation

Métastases

Taylor *et al.* Nature Genetics, 2014  
Castel *et al.* Acta Neuropathol, 2015

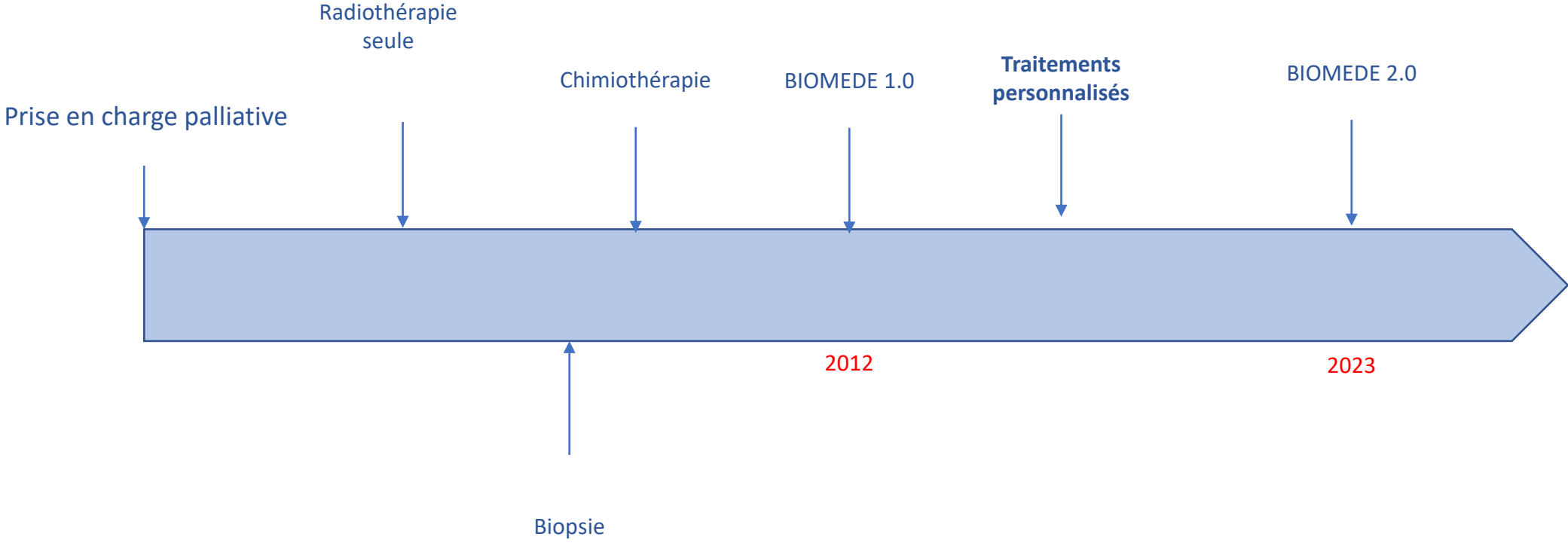




# TRAITEMENTS



# EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE



# LA RADIOTHERAPIE

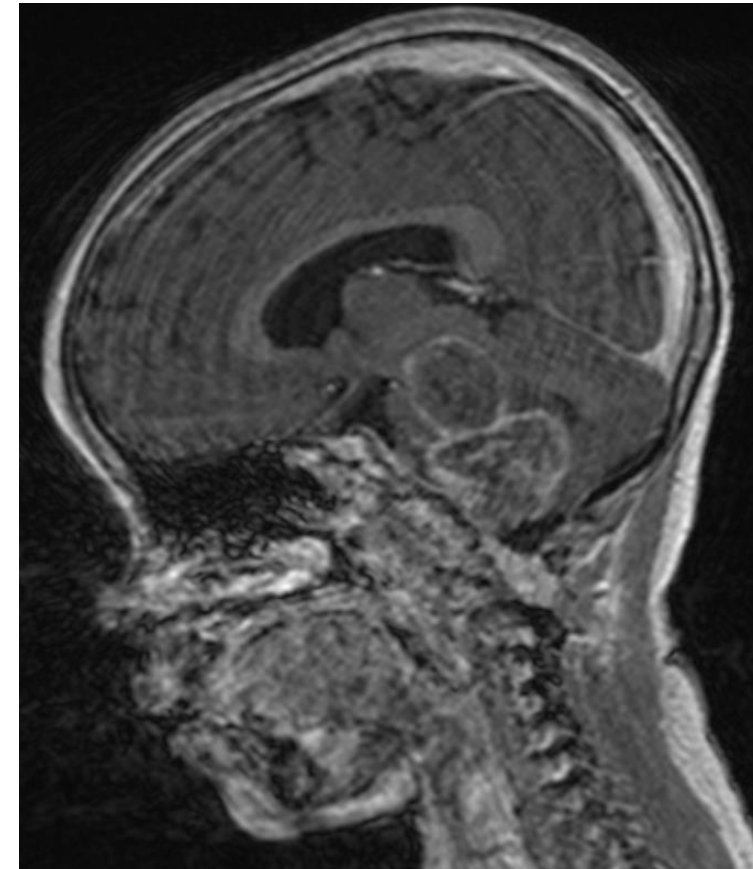


- **Traitement majeur dans le gliome du tronc cérébral**
- **54 grays en 30 fractions donc 6 semaines de radiothérapie**
- **A faire rapidement après la biopsie (si possible moins de 4 semaines d'intervalle)**
- **Permet une amélioration clinique ++ (lune de miel)**

# COMPLICATION DE LA RADIOTHÉRAPIE : RADIONECROSE



- **Augmentation des symptômes du fait de l'œdème et de la nécrose induit par la radiothérapie**
- **Parfois difficile à différencier d'une progression tumorale**
- **Dans les 6 mois qui suivent la radiothérapie**
- **Traitements**
  - Corticothérapie PO
  - Avastin IV : 4 cures à 2 semaines d'intervalle



# TRAITEMENTS CIBLES : BIOMEDE 1.0



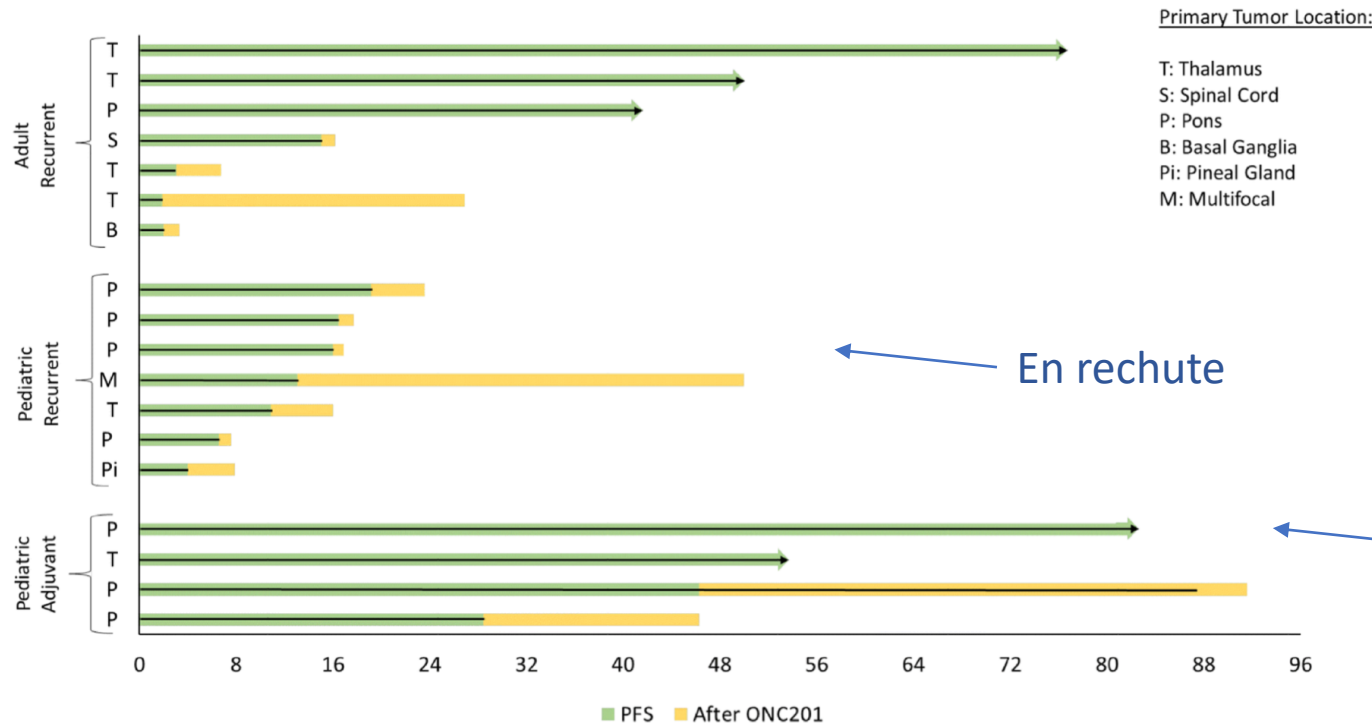
- **Etude ouverte entre 2014 et 2020**
- **Comparant 3 traitements : randomisation selon le profil tumoral**
  - Dasatinib : gain PDGFRA
  - Erlotinib : surexpression d'EGFR
  - Everolimus : inhibiteur de mTOR (PTEN loss)
- **Analyse de futilité en mai 2019 :**
  - aucun bras ne montre de supériorité
  - Le bras Everolimus est le bras le moins toxique

DONC les patients ont été traités par Everolimus (ou Sirolimus) à partir de 2020 en attendant le prochain protocole

# NOUVEAU MÉDICAMENT : ONC201

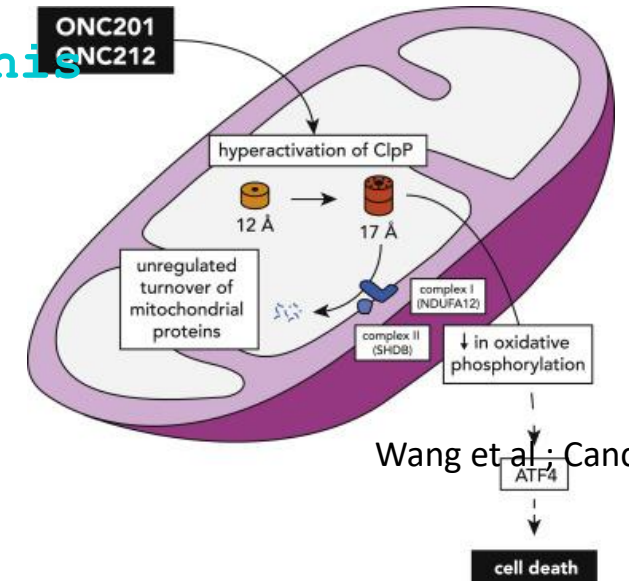


## Thérapie ciblée : études encourageantes aux Etats Unis



En rechute

1ere ligne de traitement



Wang et al : Cancer Cell ; 2019

→ programme d'accès compassionnel à partir d'octobre 2021

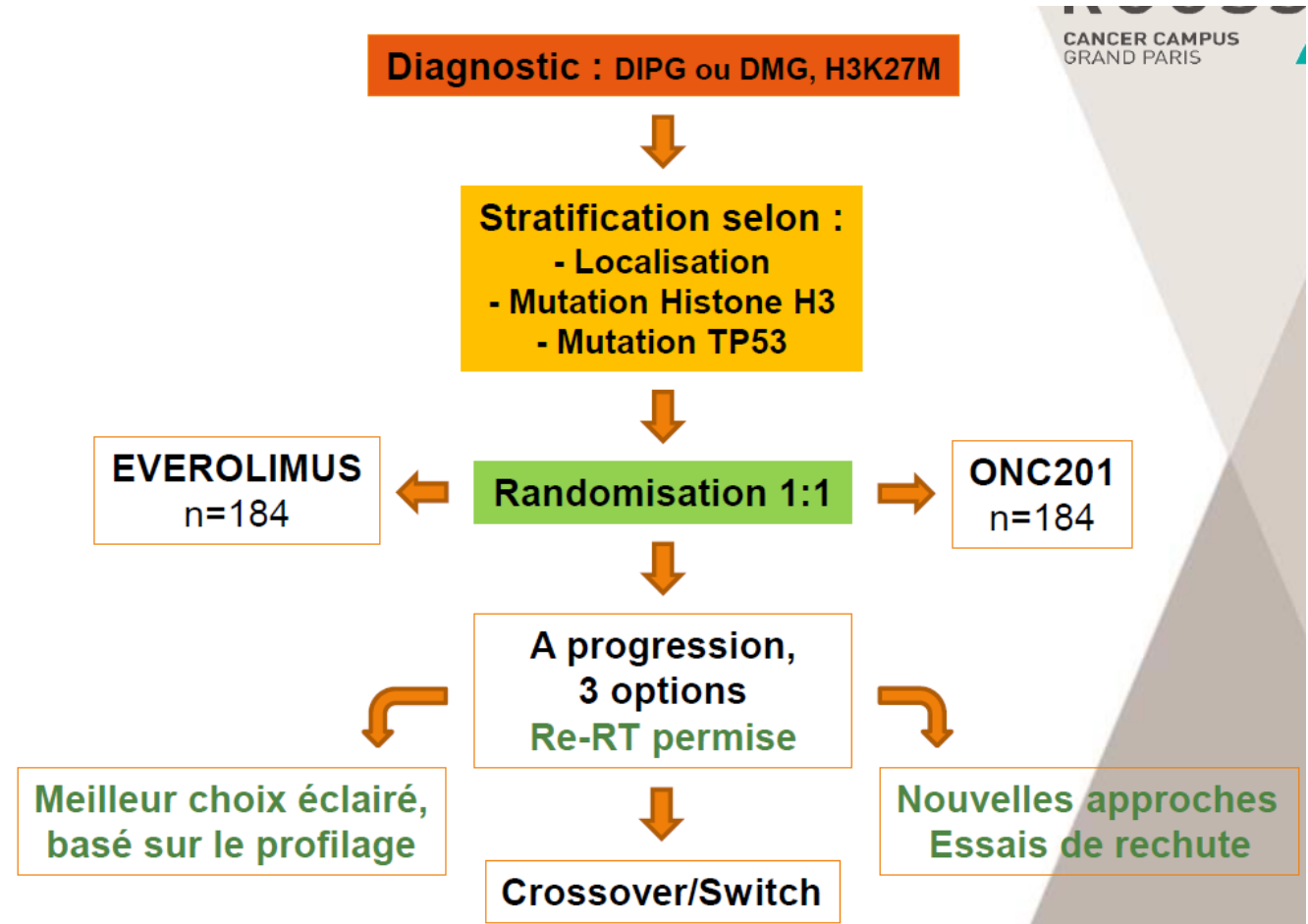


- **Sans limite d'âge supérieur**
- **Critères d'inclusion**
  - DIPG radiologique ou histologique : H3K27M ou EZHIP
  - Gliomes diffus de la ligne médiane non DIPG mutants H3K27M ou EZHIP +
- **Évaluer l'efficacité d'ONC201 par rapport à l'Évérolimus (PFS), en association à la radiothérapie chez des patients présentant un DMG nouvellement diagnostiqué**
- **Hypothèse = gain de 3 mois de PFS pour la population entière**

# SCHÉMA GÉNÉRAL



- **Radiothérapie 54 Gy**
- **Traitement par Everolimus ou ONC201 jusqu'à progression**
- **A la progression : possibilité de switcher**





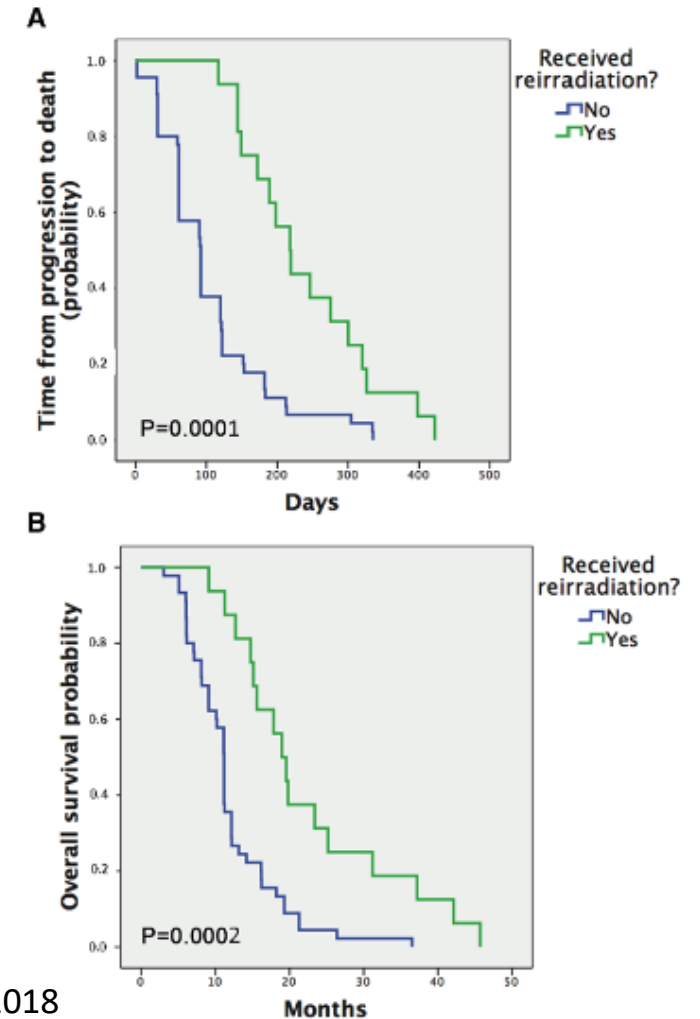
# TRAITEMENT LORS DE LA PROGRESSION



# RÉ-IRRADIATION



- Au moins 6 mois après la RT initiale
- A visée symptomatique ++
- 20 Gy en 10 fractions donc 2 semaines de radiothérapie
- Amélioration des symptômes ++ surtout si bonne réponse à la radiothérapie initiale
- Amélioration de la survie



Lassaletta et al ; Pediatr Blood Cancer ; 2018

# TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES : CHIMIOTHÉRAPIE



## ○ TEMODAL

CYCLES	1				2				3			
Semaine théorique	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Date effective												
TEMODAL* <i>Par voie orale 1 fois/j</i>	■ ■ ■ ■ ■				■ ■ ■ ■ ■				■ ■ ■ ■ ■			
Evaluation												E

## ○ BELUSTINE PO + AVASTIN IV

	Cycle 1						Cycle 2						Cycle 3					
Semaine théorique	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	7	8	9	10	11	12
Date effective																		
BELUSTINE PO	J1						J1						J1					
AVASTIN IV	*		*		*		*		*		*		*		*		*	

# ESSAIS CLINIQUES



- **Selon le profil de la tumeur : traitement personnalisé en fonction des anomalies retrouvées**
  - En général dans le cadre d'essais précoces (non possible à Rennes)
  - Sinon en compassionnel

# PRISE EN CHARGE A LA PHASE PALLIATIVE



# SYMPTÔMES POSSIBLES



## ○ Troubles de la déglutition

- Adapter l'alimentation, eau gélifiée
- Risque de pneumopathie de déglutition

## ○ Déficit moteur

## ○ Hydrocéphalie par obstacle à l'écoulement du LCR : céphalées et vomissements

- Discuter la pose d'une dérivation (DVP) en neurochirurgie
- Sinon : corticothérapie ++, antalgiques et anti-émétiques

## ○ Convulsions rares (sauf si méningite carcinomateuse)

## ○ Troubles de la vigilance

Pour rappel :  
La corticothérapie permet en général de soulager les symptômes de manière transitoire

# QUELQUES CAS CLINIQUES



# JOACHIM 5 ANS



03/05/21 :

Troubles de l'équilibre, PF  
Dysarthrie depuis 1 mois

RADIOTHERAPIE  
20/05 au 20/07  
+ Sirolimus

Aout 2021 :

Suspicion de radionécrose  
Dilatation ventriculaire

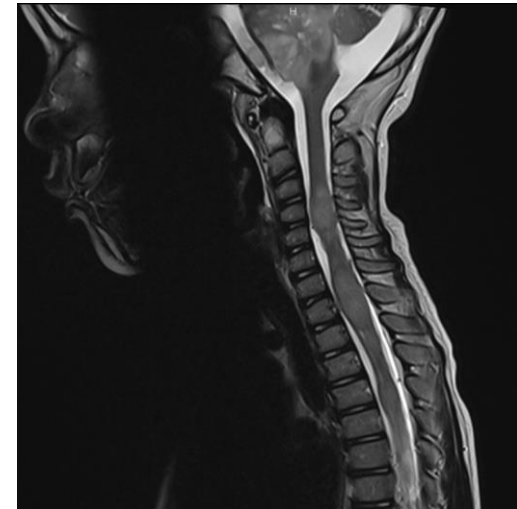
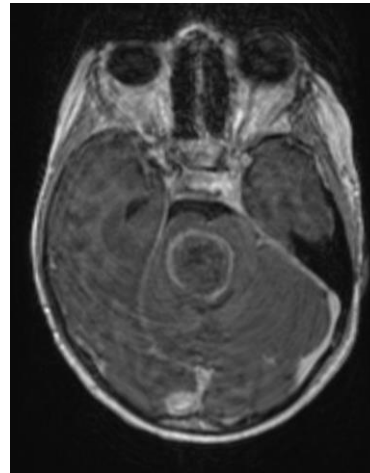
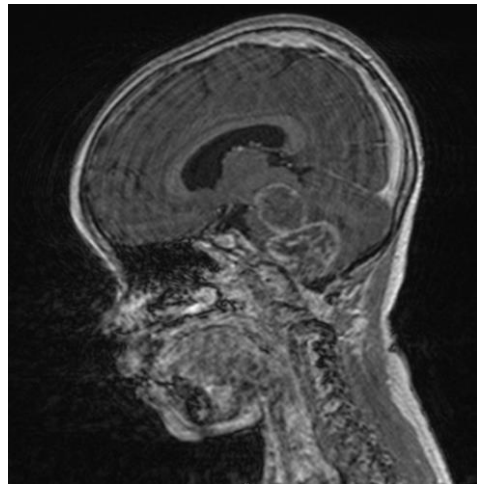
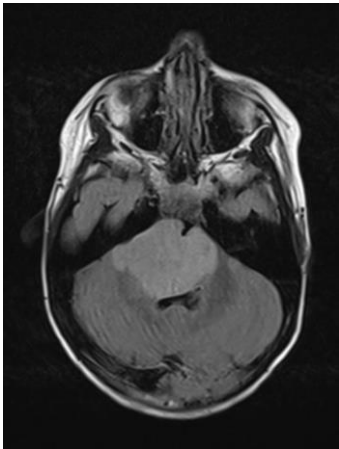
Mise en place d'une DVP  
Traitement par Avastin

Décembre 2021 :

Convulsions  
Dégradation neurologique

Méningite carcinomateuse  
Métastases médullaires

Décès le 03/01/22





# JULES 14 ANS



28/12/2020  
Diplopie

Biopsie  
DIPG  
H3.3

RADIOTHERAPIE CS  
Février à avril 2021  
+ Sirolimus

10/01/22  
IRM : progression  
Ex clinique normal

Traitement par ONC201

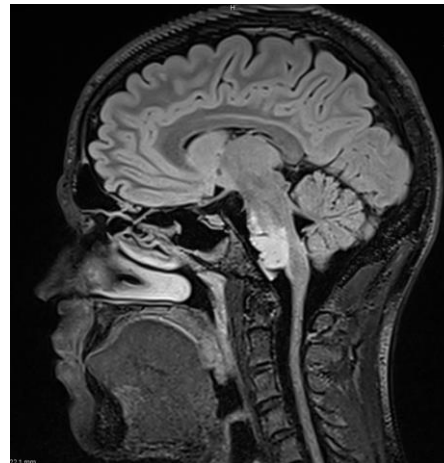
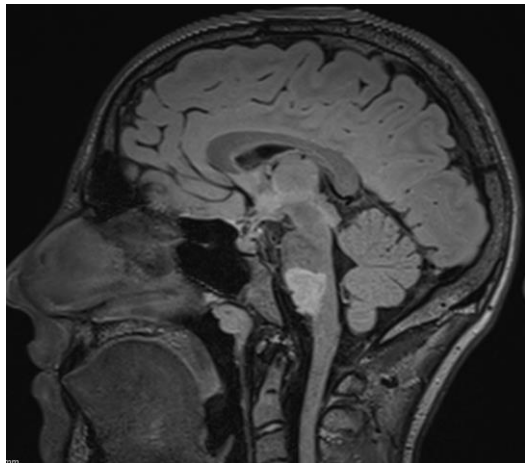
01/06/22  
IRM : progression

Ré-irradiation

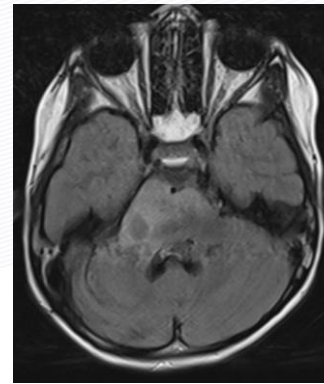
Octobre 2022  
Progression clinique

Régression partielle de la lésion

Décès le 04/01/23



# ZOÉ



Été 2022  
Troubles de l'équilibre, PF

Histologie : gliome diffus de la ligne médiane avec  
H3K27 altéré  
Mutation de l'histone H3.1

27/08/22  
Biopsie  
Aspiration du kyste

RADIOTHERAPIE 13/09 au 24/10/22  
+ Sirolimus

Très nette amélioration  
Vie normale

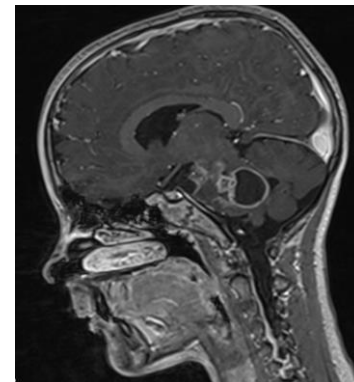
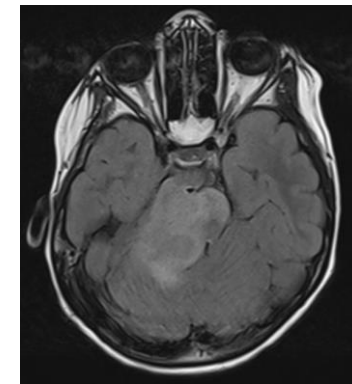
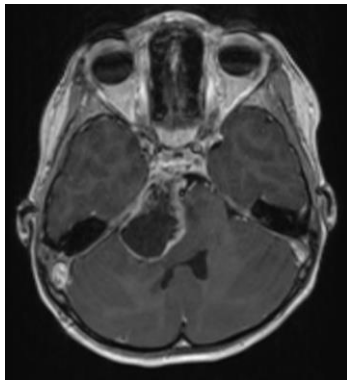
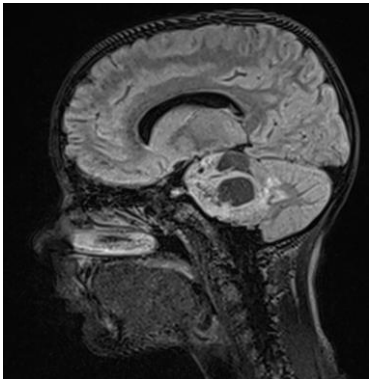
10/06/2024  
Progression IRM  
Ex clinique normal

Traitement par ONC201

Fin septembre  
Troubles de l'équilibre

17/10/2024  
Aspiration du kyste

Réirradiation



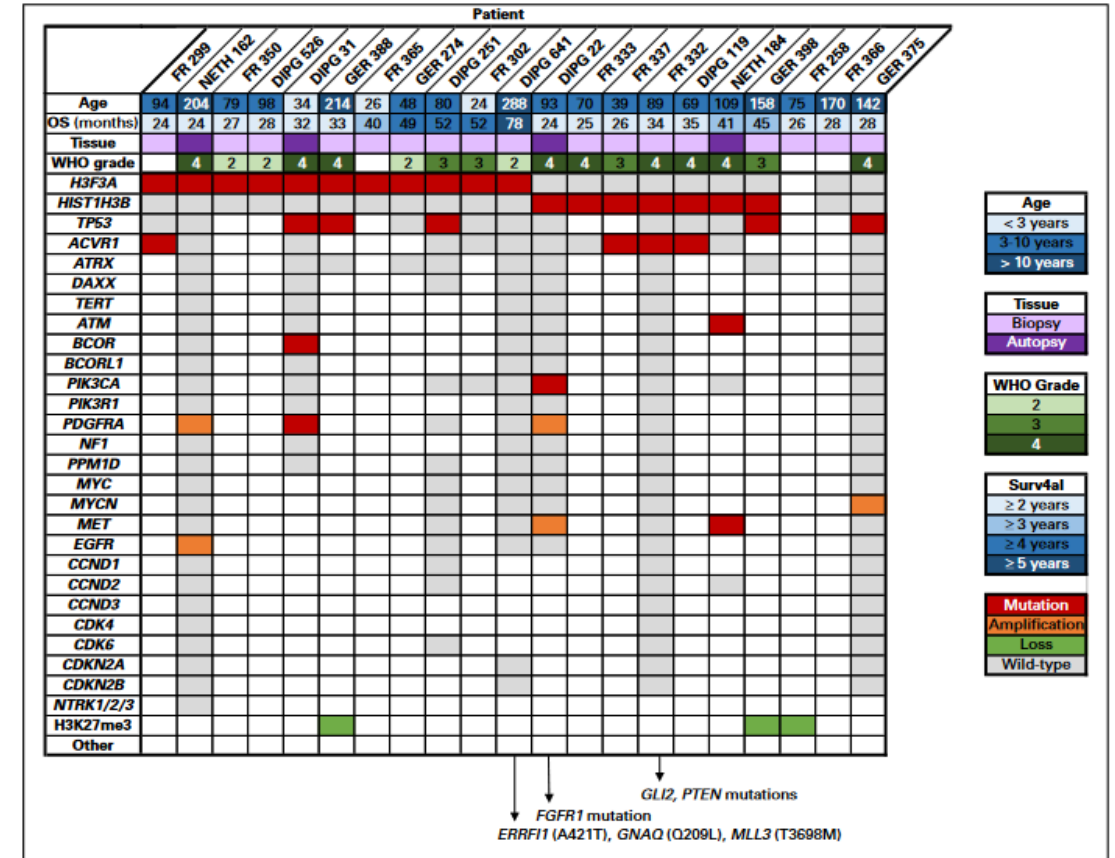
# UN PEU D'ESPOIR



# EXISTE-T-IL DES SURVIVANTS ?



- Données issues de registres
- 1008 enfants et jeunes adultes
- Diagnostic uniquement radiologique
- 288 biopsies et 76 autopsies
- 16 survivants > 5 ans (2 perdus de vue)
- **Survie :**
  - Médiane 11 mois
  - À 1 an : 42,3%
  - A 2 ans : 9,6%
  - A 3 ans : 4,3%
  - A 4 ans : 3,2%
  - À 5 ans : 2,2%



Hoffman et al ; JCO ; 2018

MERCI DE VOTRE ATTENTION

