



Présents :

Cécile Faure-Conter, Pierre Leblond, Nicolas André, Franck Bourdeaut, Céline Icher, Julie Tandonnet, Jacques Grill, Aude Marie-Cardine, Véronique Laithier, Marianna Deparis, Chloé Puisseux, Christelle Dufour, Marie Simbozel, Léa Guerrini-Rousseau, Kevin Beccaria, Emilie de Carli, Gilles Palenzuela, Marie-Sophie Merlin, Sandra Raimbault, Sophie Hubrechts, Julien Masliah, Yassine Bouchoucha, Gregory Guimard, Claire Alapetite, Stephanie Bolle, François Doz, Celio Pouponnot, Natacha Entz Werlé.

Introduction

Anticipation sur protocoles futurs par pathologies, suffisamment à l'avance (ex NIVOGLIO : échec quid de la suite)

Préparation réunion bi annuelle par sous-groupes. Organisation à rediscuter, réunions en visio ? fréquence ? groupes transversaux.

Données de FMG.

Reco SIOP Brain Tumors à suivre, risques overlap de protocoles si non anticipation.

Réunion retour sur ...différents types tumoraux, forums de discussion.

! ACTION PRIORITAIRE : Répondre urgemment au mail/questionnaire du conseil scientifique de la SFCE : réalisé en colligeant les réponses du groupe

ITCC Brain doivent prendre en compte le futur AAP Fight Kids Cancer dévolu aux tumeurs cérébrales

I. Celio Pouponnot et Alain Eychène . Signaling and Cancer Progression projet

[Equipe Celio Pouponnot - Programme PEDIAC : tumeurs cérébrales \(programme-pediac.com\)](http://programme-pediac.com)

Equipe recherche fondamentale sur 2 oncogènes MAF et RAF

Travail sur médulloblastome actuellement/pediatric CNS / rétino équipe Curie/ATRT (F Bourdeaut)

Soutien SFCE

1/ Medulloblastome groupe 3 / Garancher et al Cancer cell 2018

[NRL and CRX define photoreceptor identity and reveal subgroup-specific dependencies in medulloblastoma \(nih.gov\)](#)

Identité aberrante expression gènes des photorécepteurs de la rétine

Activité TGFb élevée,

Sous type 3 gamma, amplification MYC haut risque

Axes de W de l'équipe :

- medulloblastome groupe 3 et biologie, signalisation UPR, identification new oncogenics hits, organoïdes cérébelleux (WP3)
- Radiothérapie et toxicité : études des rechutes en territoire irradié gr 3, modulation infiltration immunologique des ATRT, toxicité de la radiothérapie selon modalités flash, protons versus photons, modèles murins. (WP2)

2/ Impact de la radiothérapie sur l'environnement immun des T Rhabdoïdes

Les ATRT ont la charge mutationnelle la plus faible des tumeurs, en corollaire peu de chances de répondre à l'immunothérapie

Mais certains patients ont répondu temporairement à un antiPDL1

Modèle murin développé par F Bourdeaut.

Nouvelle stratégie thérapeutique discutée via la combinaison d'une immunothérapie à la RT

Principes de RT immunostimulation : mort immunogénique stimulée par la mort cellulaire préalable post RT par production d'IFN type I, augmentation expression MHC type 1 et augmentation néoAG + infiltrats T, modifie TME

-Effet abscopal de la RT, augmenté par immunothérapie ?

-Mais peut être également immunosuppressive (TGFb, macrophages protumorigénèse)

Hypofractionnement optimal : 3 x 8 Gy ? mais sur cerveau en développement ce fractionnement pose problème !

Sur modèle murin analyse microenvironnement à J10 post RT :

Stabilisation de l'infiltrat myéloïde , diminution de l'infiltrat lymphoïde

% infiltration CD45 + cellules

Après RT diminution de l' infiltrat myeloïde post RT (continue low dose) et augmentation % lymphocytes T CD8, CD4conv, Treg, et NK à J4 et J10 post RT

Augmentation transitoire infiltrat T, et effet myéloïde transitoire

RT faible dose confère effet immunostimulant temporaire et partiel.

Combinaison RT immunottt ?

Expression interféron gamma / cellules répondent de façon transitoire à l'interféron

Preliminary analysis of bulk RNA seq ATRT by deconvolution :

Macrophages M2 promeuvent cellules tumorales résiduelles qui deviennent ensuite indépendantes ?

A confirmer par analyse single RNAseq en cours

Combinaison RT / ICI : anti PD1, effet peu marqué, 3/10 réponses

Nouvelles cibles moléculaires en immunothérapie, autres médicaments en cours test / cytokines
proteome array in AT/RT after IR day 7

CCL5/CCR5

[The CCL5/CCR5 Axis in Cancer Progression \(nih.gov\)](#)

CSF1/CSF1R Recruitment and polarization

[Colony-stimulating factor 1 receptor \(CSF1R\) inhibitors in cancer therapy \(nih.gov\)](#)

TAM receptors Macrophages , microenvironnement tumoral

CCL17/CCL22/CCR4

CD40/CD40 L TAM polarisation et DC activation

Pour aller plus loin :

[Clonally Expanded T Cells Reveal Immunogenicity of Rhabdoid Tumors](#)

Remarque de P Varlet ! : ENDOTHELIUM et RT, à ne pas négliger. Si les vaisseaux sont morts toute l'inflammation s'arrête,

Quand des îlots tumoraux sont en reprise au sein de la nécrose, c'est autour de vaisseaux non détruits très souvent.

Impact de la vascularisation MAJEUR ! et vaisseaux intracérébraux différents d'ailleurs....ne pas séparer inflammation et vascularisation.

Et effet sur la vascularisation dose dépendante pour la RT.

II. P Varlet update développement méthylome sur le plan national

Reclassement tumeurs inclassées : ¾ sur réseau SFCE/RENOCLIP

V12 94%

Technologie disponible actuellement dans chaque interrégion : Angers, Paris, Marseille, Grenoble, Strasbourg.

Tous les mardis AM, les coordonnateurs discutent entre eux. Batches 8 ou 16.

Très intéressant, nouvelle façon de travailler. Une technologie avec un score plus intéressant que ...moult techniques biologie moléculaire.

[ddaa147.pdf \(silverchair.com\)](#)

En corollaire le diagnostic intégré devient très complexe du fait de l'éclatement des différentes techniques sur différentes plates formes sur tout le territoire : bio mol, méthylome, FMG, épigénétique. Problème de doublons, infos partielles

Pas de vision globale des différents outils. Interface RENOCLIP/FMG.... Sans doublons.

t-SNE : représentation graphique tumeurs (+ de 110 000 tumeurs sur ref Heidelberg)

[Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience \(nih.gov\)](https://www.molecularneuropathology.org/mnp/)

<https://www.molecularneuropathology.org/mnp/>

Chaque interrégion qui génère méthylome : nombre correct si infos cliniques /radiologiques

Petit t-NSE annoté

Task force clinique / neuroradiologie

Base de données nationales prospectives/ profil de méthylation. COHORTE ?

Multomics ? articulation avec FMG ????

Avis RENOCLIP sur indic FMG ? 4 préindications retenues FMG !!! mais 10% d'infos seulement reviennent au RENOCLIP.

Gâchis ressources ?

Dépend ressources centres/ envoi et **circuits extérieurs complexes ? Nécessité de coordination**

Créer un document d'interface de référence ?

A la fin du programme FMG : on doit pouvoir définir A QUOI SERT EXACTEMENT CETTE PLATE FORME ? Indicateurs ?

Bilan SeqOIA : 28

Presc diag et rechute/ médullo au diag.

Infos vers RENOCLIP viennent davantage d'AURAGEN

Confrontation clinique/imagerie /anapath/FMG

Diagnostic difficile : doit passer par indication du RENOCLIP

Intérêt théranostique/ pronostique et en recherche.

Jacques Grill recontacte FMG pour savoir si possible d'envoyer aussi CR FMG au pathologiste local et au RENOCLIP. F Novac. Responsable INSERM.

Groupe de travail avec les assistants de prescription AURAGEN et SEQOIA

Scinder Molecular Tumor board TC et autres pathologies et y intégrer les pathologistes ?

ACTION RELANCE FMG / (JGrill contacte F Novac ?)

Pas d'argent pour versant intégration diagnostique/TTT après rendu tumor board !!!

MTB national TC diagnostic difficile : 2° étape après amélioration interface RENOCLIP /FMG

Démarche européenne en cours par ailleurs.

Un représentant bio mol présent en RCP neurooncologie ? à voir si cela est possible en interrégions

III PLGG -MEKTRIC Natacha Entz Werle

Tous les centres en cours d'ouverture. 2 patients inclus.

Question F Doz

Demande EUROPE FIREFLY : overlap temps, (discuté ainsi en juillet mais finalement non confirmé en septembre. Par contre effectivement les critères d'inclusion ne sont pas superposables. Cf plus loin) les 2 études ne seront pas ouvertes dans les centres, et pas la même cohorte (transcrit, pas de transcrit, muté)

Pas de trametinib pour Europe donc proposition autre panRAF inhibiteur

Les centres allemands n'ouvriront pas tous LOGGIC et certains seraient intéressés par la participation à MEKTRIC

Relance sponsor et CHU Strasbourg.

IV FIREFLY 2 F Doz

Essai pivotal mondial FIREFLY 1/TOVORAFENIB (DAY101) relapsed LGG children

Premier produit de la boîte, panRAF inh, breakthrough FDA

Non ouverte en France en phase I

Sollicités pour FIREFLY II

Médicament actif à la fois sur fusion et mutation BRAF

Evaluation selon les critères RANO

Résultats de juin 2022 : 25 enfants (âge médian 8 ans), de 1 à 9 lignes de ttt préalables. Braf fusion 84%, autres mutations

Certains ont déjà reçu inh Braf, 59% PR

Median time response 2.5 mois. 17 patients/22 restent sous traitement.

Profil tolérance : 2 augmentations CPK, AST, rash, mais aucun EI invalidants, pas de périonyxis, grade 1 e 2 surtout. Perte poids, baisse appétit, hyponatrémie. Aucun arrêt traitement.

Peau : OK ! moins qu'autres antiBRAF.

Taux réponse 64%, bénéfice clinique 91%

D'autres panRAF à venir (ROCHE)

Actualisation résultats fin 2022.

Possibilité accès innovation précoce.

FIREFLY II /LOGGIC pivotal phase 3 comparaison vinblastine ou VCR CARBO selon centre

20 sites Amérique Nord /65 Europe/5 sites Asie, 10 sites Australie

Accès au diagnostic ! résultats intéressants, études en parallèle.

Donc deux études « concurrentes », parallèles, dans différents centres...

Curie/IGR/Marseille/Lyon ?

Pas d'accès actuel au protocole complet, programme compassionnel prévu.

AMM dabrafenib/trametinib LGG BRAF muté en 2023 ?

Population un peu différente mais stratifiée. Uniquement suspension buvable, grande quantité à avaler pour les grands enfants

Donc études en compétition sur patients avec fusion Braf, mais pas illogique d'ouvrir les 2 études dans certains centres.

Durée ttt protocolaire 27 mois possibilité de continuer. Versus 18 mois chimio.

V BIOMEDE 1.0 Leçons apprises J Grill

Première diapo à voir

Pseudoprogession 40% : BIOMEDE 2 relecture avant sortie étude

PFS remplace OS

Evolution métastatique non rare. (test fonctionnel sur organoïdes/corrélé à la survenue des métas) , facteurs associés à l'invasion (RT craniospinale ?)

Switcher entre ttt standard et ttt expérimental ONC 201

Plus long survivant 5 ans

BIOMEDE 2.0

Diag DIPG ou DMG

1/ réirradiation : en France on attend 6 mois. (ailleurs dans d'autres pays le délai avant réirradiation est plus court, 3 mois) ,

2/ ou approches FMG ou switch à la progression

1 analyse à 30 mois après début random/ 2° à 42 mois

Hypothèse étude : gain de 3 mois de PFS pour la population entière.

Phase I ONC 201 et compassionnel.

Duchatel et al Neurooncol Adv 2021

[Preclinical and clinical evaluation of German-sourced ONC201 for the treatment of H3K27M-mutant diffuse intrinsic pontine glioma \(nih.gov\)](#)

Demande d'informations en cours pour ouverture autres sites adultes : neurochirurgiens, neurooncologues, radiothérapeutes, neuropathologistes, équipes de recherche si applicable.

Travail avec ANOCEF.

83 centres prévus, étude internationale, 4 ans, analyse principale 2 ans après dernier patient.

Avant 3 ans : biopsie plus problématique même si équipe entraînée.

BIO MOL sur LCR ? question N André, pas si simple (quantité ADN tumoral) digital PCR

Eviter biopsie dans les situations cliniques précaires. Lansky sup 50%. Séquence T2 axiale post op pour confirmer trajet biopsie.

Echantillons frais optionnel milieu **DMEM** , RPMI, stocké °+4

Etudes ancillaires : Cultures cellules souches 2D et 3D, test prédictif de l'invasion (Brushi) Test prédictif de la radiosensibilité (Genovese) , Drug screening, autres suggestions

Dans les centres : outils partagés, suggestions de médicaments panel base commun.

+ que 50 lignées cellulaires actuellement au labo, dont gliomes double mutés H3K27 et voie MAPkinases (qui poussent très lentement) : **modèles existants à partager ?**

ONC 201 et RT concomittante : pas de données

Intérêt IRM précoce semaine 7, IRM perfusion = 0 dans le DIPG, si ttt administré augmentation perfusion liée à la diminution de l'œdème (2,6 ratio, augmentation PFS, démontré avant BIOMEDE 1, en cours analyse sur ce point

PFS radiopédiatrie et neuroradiologie adulte pour pseudoprogression

Thésaurus de toutes les imageries au CATI (Neurospin), pour analyse radiomique.

Guidelines auditées pour les gros centres au début.

ONC 201 : compassionnel, rapport en cours, 86 patients. Transmettre données.

VI. AsidNA et réirradiation gliomes de haut grade . F Doz

[AsidNA Children, Adolescents and Young Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)

ITCC / 10 centres en France.

10 malades et en fonction profil toxicité, nombre de malades défini groupe 2,

5 patients inclus, 4 à Lyon, 2 DIPG possible encore,

Pas de DLT.

Hématurie G1 HTA G2

Fight Kids cancer/ONXEO/ITCC/Curie

IRM craniospinale +++

[Combining the DNA Repair Inhibitor Dbait With Radiotherapy for the Treatment of High Grade Glioma: Efficacy and Protein Biomarkers of Resistance in Preclinical Models \(nih.gov\)](#)

VII . Gliomes de haut grade NEW

Discussions très complexes, C Kramme, conflit personnes

Election nouveau chair, Véronique ?

Gouvernance groupe....

Random CCNU, Temodal, versus Mebendazole + antiepileptique, metformine

ITCC Brain peu supportif sur cette thématique.

VIII Session Tumeurs embryonnaires

Medulloblastomes du jeune enfant/ C Dufour

2 essais européens en gestation

YCMB-LR

HIT SKK versus HeadStart , récapitulatif des données de ces études, avec réserves , attention aux données manquantes nombreuses

HIT SKK

EFS 85% Mynarek JCO 2020. Plutôt étude de registre....donc prudence ...

[noab195.011.pdf \(nih.gov\)](#)

[noaa241.pdf \(nih.gov\)](#)

Groupes SHH type I moins bonne survie SHH type II dans série Saint Jude

Pour le groupe allemand pas de différence mais très peu de malades dans ces études moins de 50,

Age limite supérieure augmenté à 5 ans

Devenir neuropsychos à 5 ans assez bon

Head Start III

5 cures, MTX HD sans intraventriculaires, une CT HD thiotepa, +/- RT en fonction souhait clinicien reco après 6 ans

Bon devenir neuropsychos

YC-MB LR trial design random, VP CARBO d'attente, car exclusion P53, R HIT SKK versus Headstart avec analyse devenir neurocognitif à 2 ans.

RT après HIT SKK ?

11 patients en France potentiellement incluables ?

Différence de 8 points de QI ?

Timing : début 2023, autorisations Europe, 250 000 euros

SIOP YC MB HR

Anciens essais internationaux petits effectifs CT +/- RT

CT HD

HR MB 5 : finalement 28 patients , 13 sans

RT -, 9 vivants

Discordances des données inter-essais avec proposition de RT systématique, alors que patients vivants sans RT dans essai français et Headstart

Donc en dessous 3 ans chimiothérapie, pas de RT et maintenance

Quelle chimiothérapie ? Temozolomide ? autre TEMIRI ? AVASTIN/TEMODAL ?

Radiothérapie :

- proposée pour les non répondeurs derrière random
- 2 X THIOTEPA versus Thiotepa/VP16/CARBO

Induction chimiothérapie : pas d'intraventriculaires.

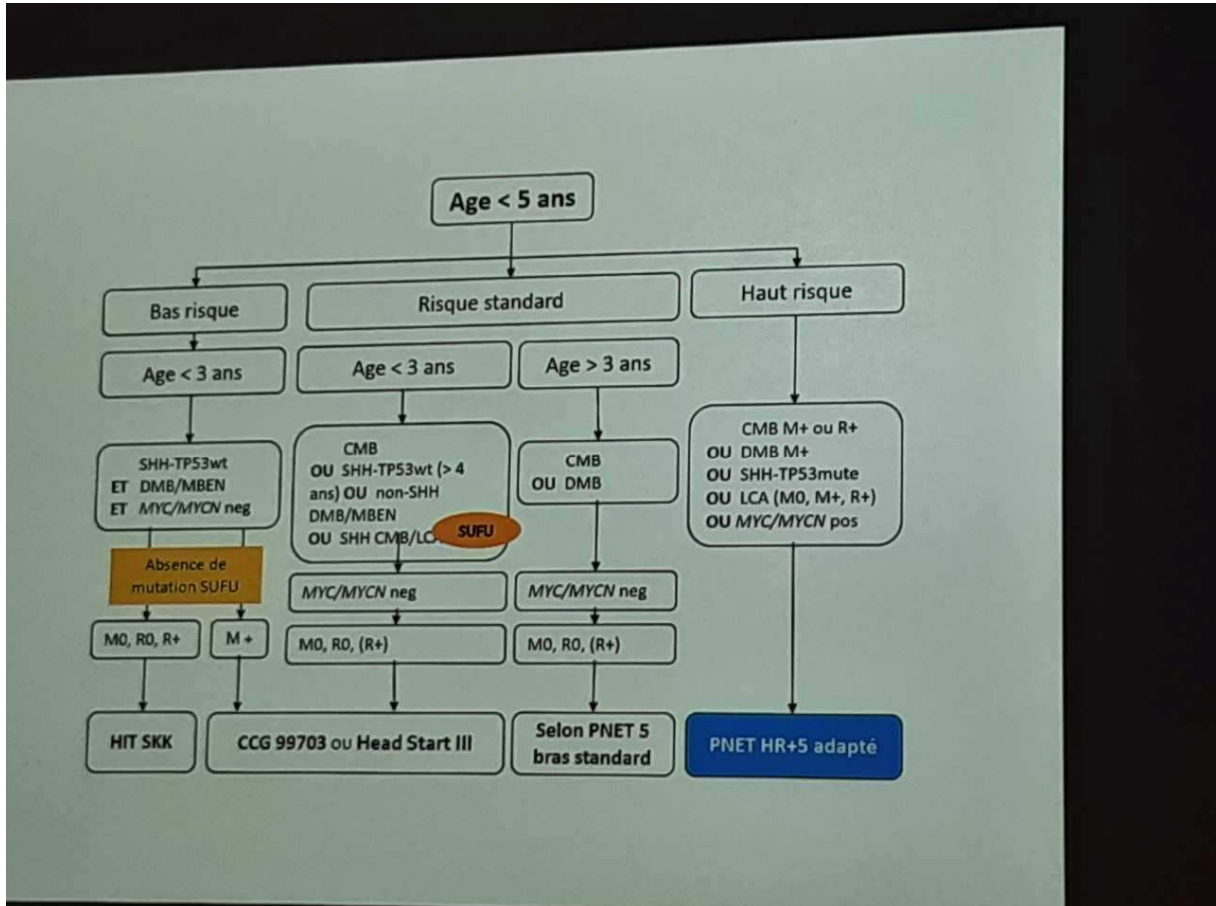
Dans attente ouverture : moins de 5 ans. Cf diapo Sophie recos

Discussion HEADSTART III Dhall Neurooncol 2020 versus CCG 99703 Lafay Cousin PBC 2016

[noaa102.pdf \(nih.gov\)](#)

[Clinical, pathological and molecular characterization of infant medulloblastomas treated with sequential high-dose chemotherapy \(nih.gov\)](#)

Proposition du groupe plutôt rester sur Headstart !



Cas des SUFU : non rattrapable si rechute, si stratégie « rattrapable » on ne propose pas HIT SKK car plus de récidence ? pas reproductible selon pays

Autres facteurs de discussion : chirurgie, gestion hydrocéphalie....

Medulloblastomes des Grands enfants

Medullo Grand HR HRMB Nicolas Andre et Laetitia Padovani, en attente

On reste sur PNET HR en attendant ce protocole (pas de bibract possible sous AG pour les petits)

Suivi PNET 5 MB Clotilde Machuron ARC proto

Analyse intermédiaire ok poursuite, gros travail d'analyse

Stimuler centre pour qOL

BARS : échelle ataxie, à utiliser +++ (Faisable dans le CRF même a posteriori : items souvent bien renseignés dans les dossiers cliniques)

Questionnaire qualité de vie à 18 ans !

Questionnaire QoL à nouveau en ligne / KLIK/ temps d'évaluation questionnaires.

Vérifier accord parental pour envoi adresse mail, taille assise donnée souvent manquante

SIOP Europe MB6 phase II/III trial for standart risk

Question publi Lea Guerrini Rousseau/ CT neoadjuvante avant chirurgie formes métastatiques

[noaa083.pdf \(nih.gov\)](#)

Sur certains centres, pour patients métastatiques

Espoir sur séquelles et qualité de survie, Randomisation portant sur la chirurgie ? Quels médulloblastomes incluables ?

Tenter d'éviter chirurgie maximaliste dans certaines situations ?

Voie télovelaire conseillée par rapport à la voie trans vermiennne

Ventriculocisternostomie

Bifractionnée versus monofract ? PNET 4 (EFS 82%) et MSFOP 74% avec intervalles confiance proches

la borne inférieure de l'intervalle de confiance EFS PNET4 est au-dessus de la borne supérieure de l'intervalle de confiance EFS MSFOP. Dans ce contexte, le consensus a été que le traitement standard actuel est le PNET 5 MB bras standard, sauf dans les WNT où l'HFRT est une option possible (résultats comparables de MSFOP et PNET4 dans cette catégorie)

WNT : très bonne réponse aux alkylants (suppression possible cisplatine) : 6 cures comme dans le bras LR

SIOP MB 6 Nanopore Sequencing profil méthylation Julien Masliah

[Robust methylation-based classification of brain tumours using nanopore sequencing.](#)

Kuschel LP, Hench J, Frank S, Hench IB, Girard E, Blanluet M, Masliah-Planchon J, Misch M, Onken J, Czabanka M, Yuan D, Lukassen S, Karau P, Ishaque N, Hain EG, Heppner F, Idbaih A, Behr N, Harms C, Capper D, Euskirchen P. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2022 Oct 21:e12856. doi: 10.1111/nan.12856. Online ahead of print. PMID: 36269599

Outil moins cher que le méthylome et très flexible, marche sur FFPE ? tissu congelé facteur d'inclusion dans les protocoles !

En cours de validation

Nanopore basique (Curie) 200 euros, 400 ng ADN, 40000 CpG, 2 semaines de rendu, méthylation + copy number (48 h après obtention ADN)

Evolutions possibles de l'outil (1500 euros, l'appareil tient dans la main)

MB SHH TP 53 Arm sup 3-5ans Franck Bourdeaut

Till Milde mars 2022 hors SFCE

36 medullo / 16 non faits en constitutionnel

14 SFCE

Diff pronostique TP 53 somatique sans Li Fraumeni = haut risque, pas de publi ? données néanmoins déjà décrites.

Implémenter ces données dans les futurs protocoles

Informations générales comité TC

Réunion en présentiel 7 mars 2023

Ordre du jour prévisionnel :

Anne Laprit données suivi à long terme post RT

PAIR pedia Mr Robot INCA

Suivi long terme réunion thématique : prochaine réunion nationale le vendredi 20 janvier 2023 aux Hôpitaux de Saint-Maurice. Informer vos correspondants locaux , neuropsychologues, dynamisation groupe

Réunions des sous groupes pour actualisation recommandations SFCE à activer