

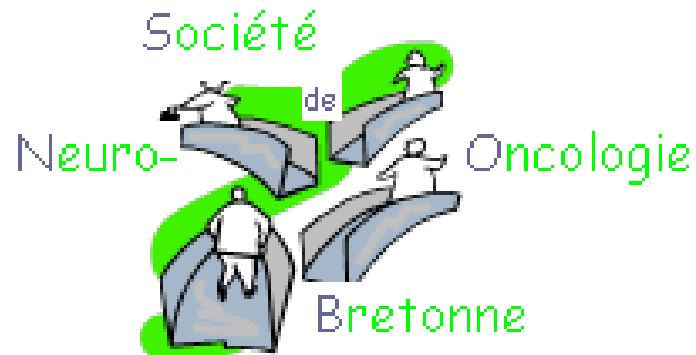
UNICANCER



Actualités en Neuro-Oncologie

Elodie Vauléon

Vendredi 13 avril 2018



Actualités en Neuro-Oncologie

- ↳ GLIOBLASTOME
 - ↳ 1^{ère} ligne
 - ↳ En récurrence

- ↳ GLIOME ANAPLASIQUE

- ↳ GLIOME GRADE II

- ↳ METASTASES CEREBRALES

Actualités en Neuro-Oncologie

- ↳ GLIOBLASTOME
 - ↳ 1^{ère} ligne
 - ↳ En récurrence

- ↳ GLIOME ANAPLASIQUE

- ↳ GLIOME GRADE II

- ↳ METASTASES CEREBRALES

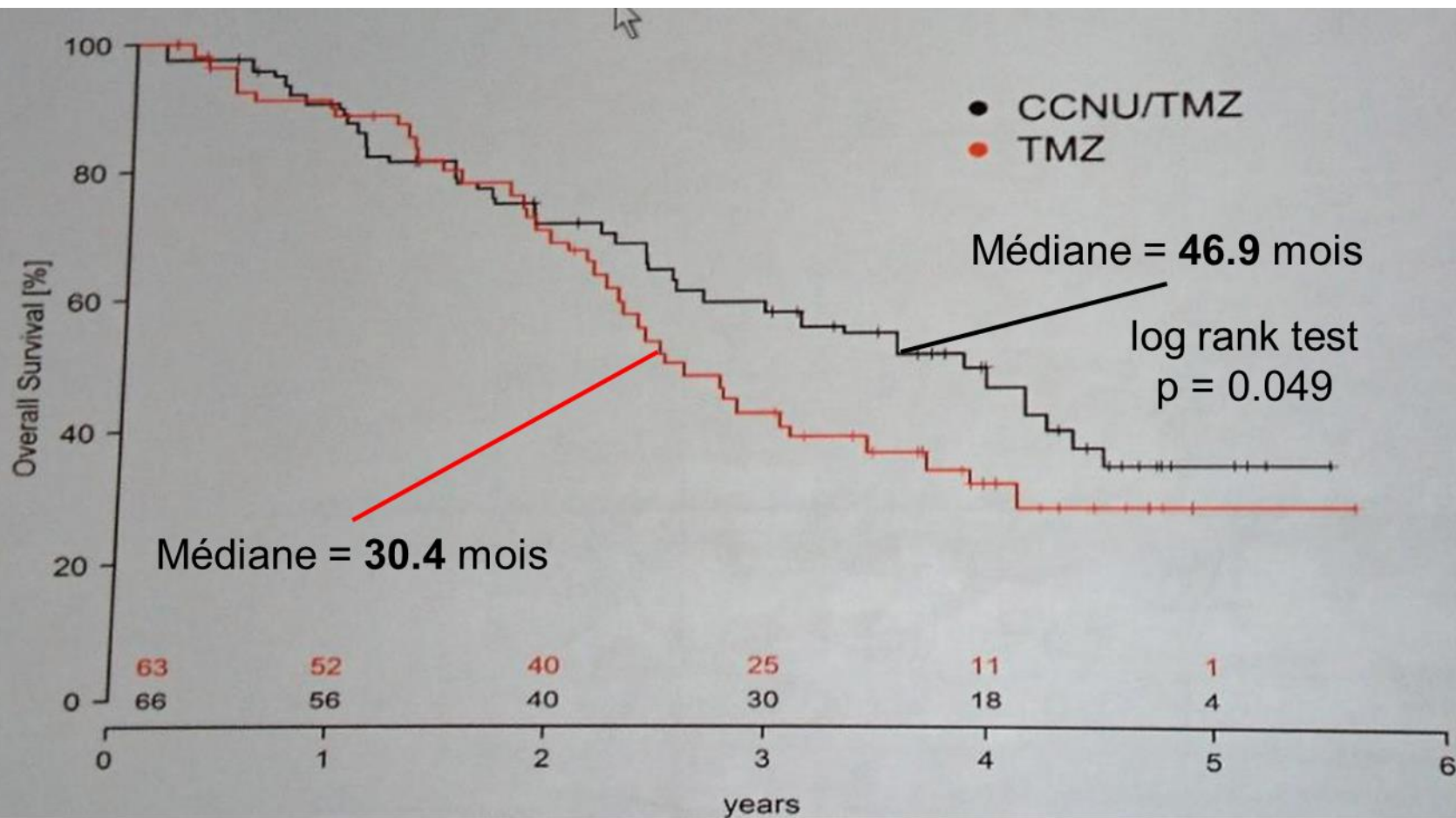
GLIOBLASTOME

- Essai **CeTeG/NOA-09**
- Essai de phase III randomisé ouvert
- GBM promoteur MGMT méthylé, KPS $\geq 70\%$
- n= 63 et 66
- critère principal de jugement: OS

- **Bras standard:** RT CT concomitante et adjuvante par témozolomide (66 pts)

- **Bras expérimental:** RT CT concomitante avec CCNU 100 mg/m² J1, et TMZ 100 mg/m² J2 à J6, toutes les 6 semaines en commençant J1 de RT, augmentation dose TMZ, max 200 mg/m²

CeTeG/NOA-09



Survie globale **CCNU + TMZ + RT > Stupp**
HR 0.6 [0.35-1.03], $p=0.064$

↳ **PFS** : pas de différence entre 2 bras

↳ Effet retard du CCNU ???

↳ **Tolérance:**

↳ **Augmentation des toxicités avec CCNU + TMZ**

↳ Hématologiques (thrombopénies, \geq grade 3 = 28.8% versus 23.8%, leucopénie....)

↳ Nausée tous grades = 30.3% vs 19%

↳ **Sous-exposition à la chimiothérapie avec CCNU + TMZ**

↳ C6 réalisé : 60.3% bras TMZ seul vs 39.4% bras CCNU + TMZ

↳ Réduction de dose du TMZ: 38% des patients ont reçu 200 mg/m² de TMZ

GLIOBLASTOME

- ↳ Phase III RTCT concomitante et adjuvante avec TMZ +/-
Cytokine-induced killer autologue
- ↳ n= 91 association avec CIK + 89 en Corée
- ↳ Critère principal de jugement: PFS +20% PFS12 mois
- ↳ med PFS 8,1 vs 5,4 mois, PFS 12 mois: 28,3 vs 22,6 %
- ↳ pas différence OS, toxicité, QoL et PS

- ↳ Phase II **chirurgie / fluorescence + radiochimiothérapie concomitante et adjuvante et vaccination cellule dendritique autologue**
- ↳ n=32
- ↳ med PFS 12,7 mois et med OS 23,4 mois

GLIOBLASTOME

- Phase II: **TMZ néoadjuvant 75 mg/m² 2-3 sem post-op RT accélérée hypofractionnée 60 Gy en 20 fr + TMZ**
 - n=50
 - Med OS 22,3 mois et med PFS 13,7 mois
 - OS à 4 ans 30,4% (53,3% promoteur méthylé MGMT, 14% non méthylé)
>>> phase III
- Phase II: **RT hypofractionnée 52,5 Gy/15 fr 3,5Gy + 67,5 Gy/15 fr 4,5 Gy SIB boost intégré simultané et TMZ**
 - n=24 GBM RPA III et IV
 - Med OS 15,1 mois, med PFS 8,6 mois
- Phase I/II **RT stéréotaxique 25-40 Gy en 5 fr +TMZ**
 - n=30
 - Pas de détérioration QoL

Actualités en Neuro-Oncologie

- ↳ GLIOBLASTOME
 - ↳ 1^{ère} ligne
 - ↳ En récurrence

- ↳ GLIOME ANAPLASIQUE

- ↳ GLIOME GRADE II

- ↳ METASTASES CEREBRALES

GLIOBLASTOME récidivant

- **Essai CHECKMATE 143: NIVOLUMAB (anti-PD1) versus BEVACIZUMAB pour GBM récidivant**
- Essai de phase III randomisé, ouvert
- GBM en rechute, KPS > 70%
- n= 185+184 = 369
- critère principal de jugement: OS
- **Bras standard:** Bévacicumab 10 mg/kg J1-J14
- **Bras expérimental:** Nivolumab 3 mg/kg J16J14

CHECKMATE 143

- ↳ étude négative: **SG médiane 9,8 vs 10 mois Bévacicumab**
- ↳ réponse objective: 7,8% vs 23,1% bévacizumab
- ↳ durée réponse: 11,1 vs 5,3 mois bévacizumab
- ↳ à rechute:
 - ↳ 22 patients bras Nivolumab ré-intervention
 - ↳ $\geq 30\%$ de nécrose et $\leq 50\%$ de tumeur
- ↳ **Facteur prédictif:** si instabilité microsatellite (Lynch, long répondeur TMZ):
Attente cohorte AcSé immunothérapie



GLIOBLASTOME récidivant

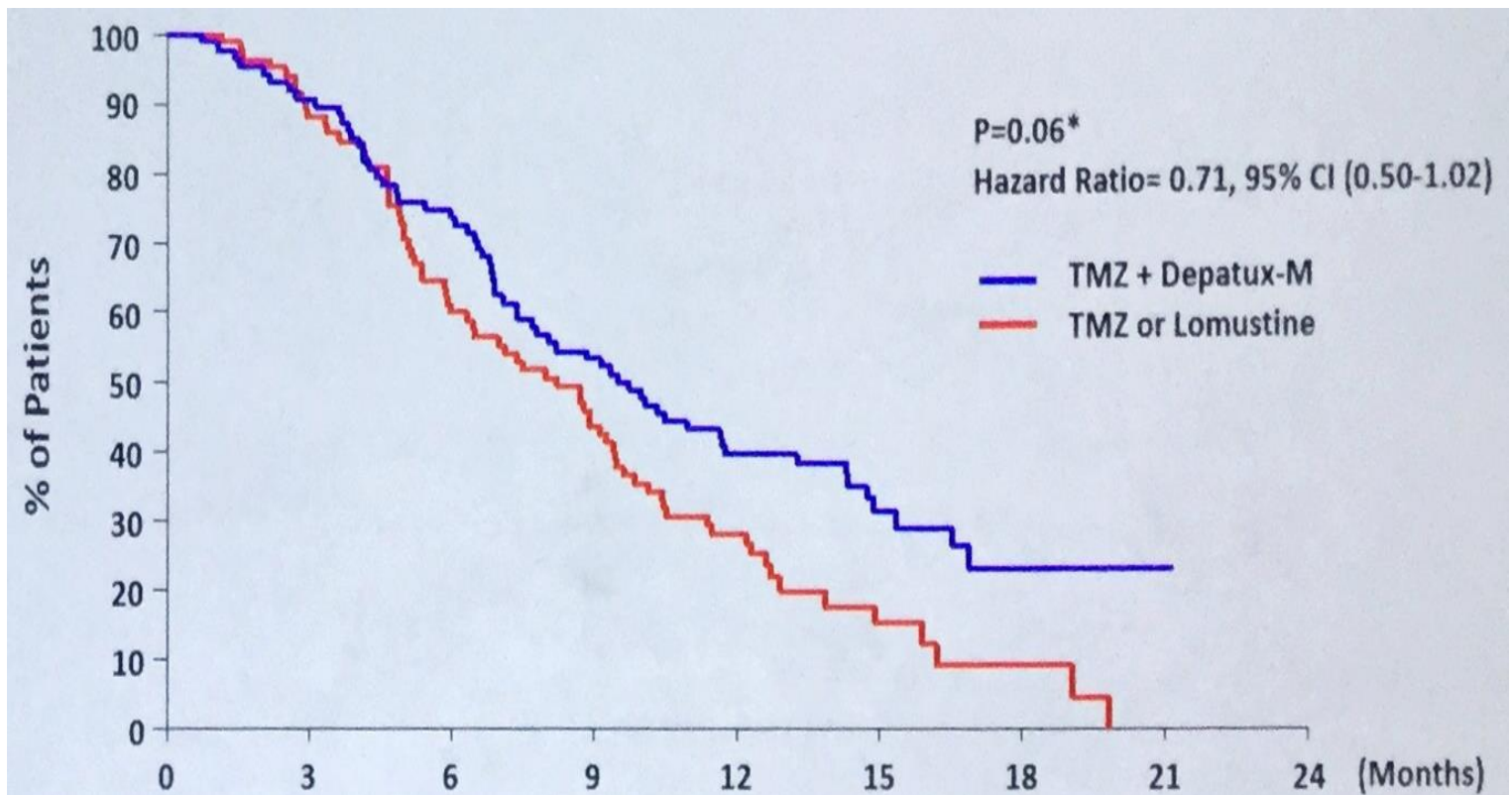
- ↳ **Essai phase I/II avec ABT-414**
- ↳ **dépatux-m**: Acps monoclonal anti-EGFR depatuxizumab couplé à un agent cytotoxique mafodotin
- ↳ Essai de phase I/II GBM rechute, amplification EGFR
- ↳ n= 126
- ↳ critère principal de jugement: SSR 6 mois: 27,1%
- ↳ toxicités +++ de grade III/IV 41%
dont oculaires sévères 28%

GLIOBLASTOME récidivant

- **Essai INTELLANCE 2 : ABT-414 vs ABT-414 et TMZ vs TMZ ou CCNU dans GBM récidivant**
- Essai de phase III
- GBM rechute avec amplification EGFR, OMS 0-2
- n= 260
 - 86 ABT-414;
 - 86 ABT-414+TMZ
 - 86 TMZ si rechute ≥ 4 mois du dernier TMZ
ou CCNU si rechute < 4 mois du dernier TMZ)
- critère principal de jugement: OS



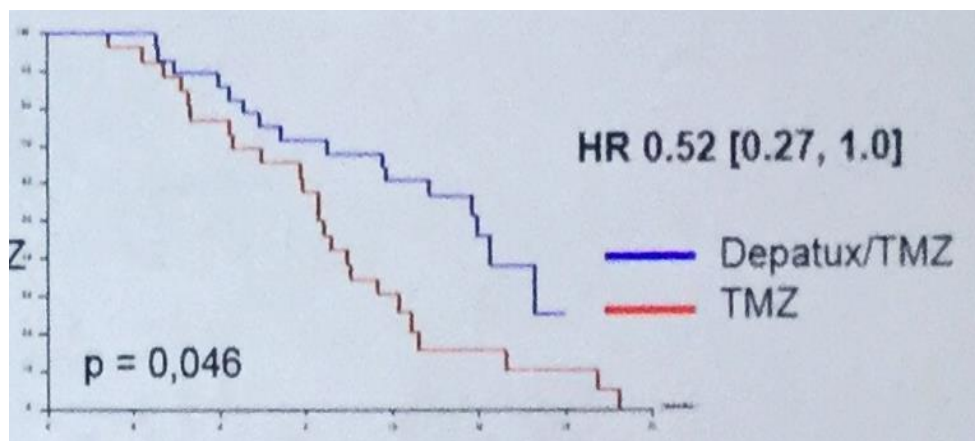
INTELLANCE 2



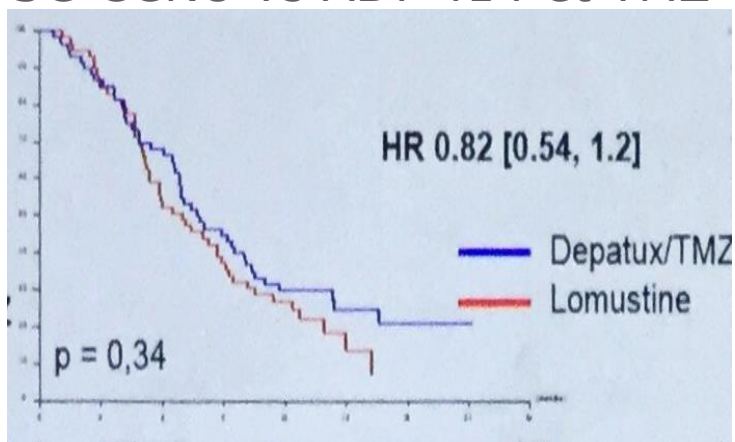
Survie globale ABT-414 + TMZ > TMZ ou CCNU mais NS

INTELLANCE 2

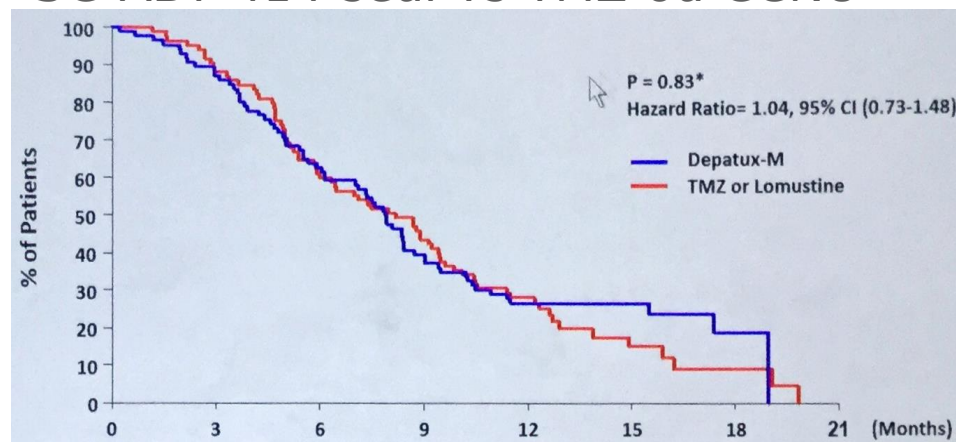
Survie Globale TMZ vs ABT-414 et TMZ (rechute ≥ 4 mois)



SG CCNU vs ABT-414 et TMZ



SG ABT-414 seul vs TMZ ou CCNU



INTELLANCE 2

↳ **depatux-m + TMZ**

- ↳ **Tendance** à l'amélioration de la survie globale mais **non significatif**
- ↳ Si GBM à la rechute tardive >4 mois de l'arrêt du TMZ

↳ Limite : bras contrôle hétérogène

- ↳ Molécule contrôle varie en fonction de la réponse à la 1ère ligne
 - ↳ « Surpuissance » du CCNU ?
- ↳ Reprise du TMZ 4 mois après son arrêt ? >>> Pas fait en pratique....

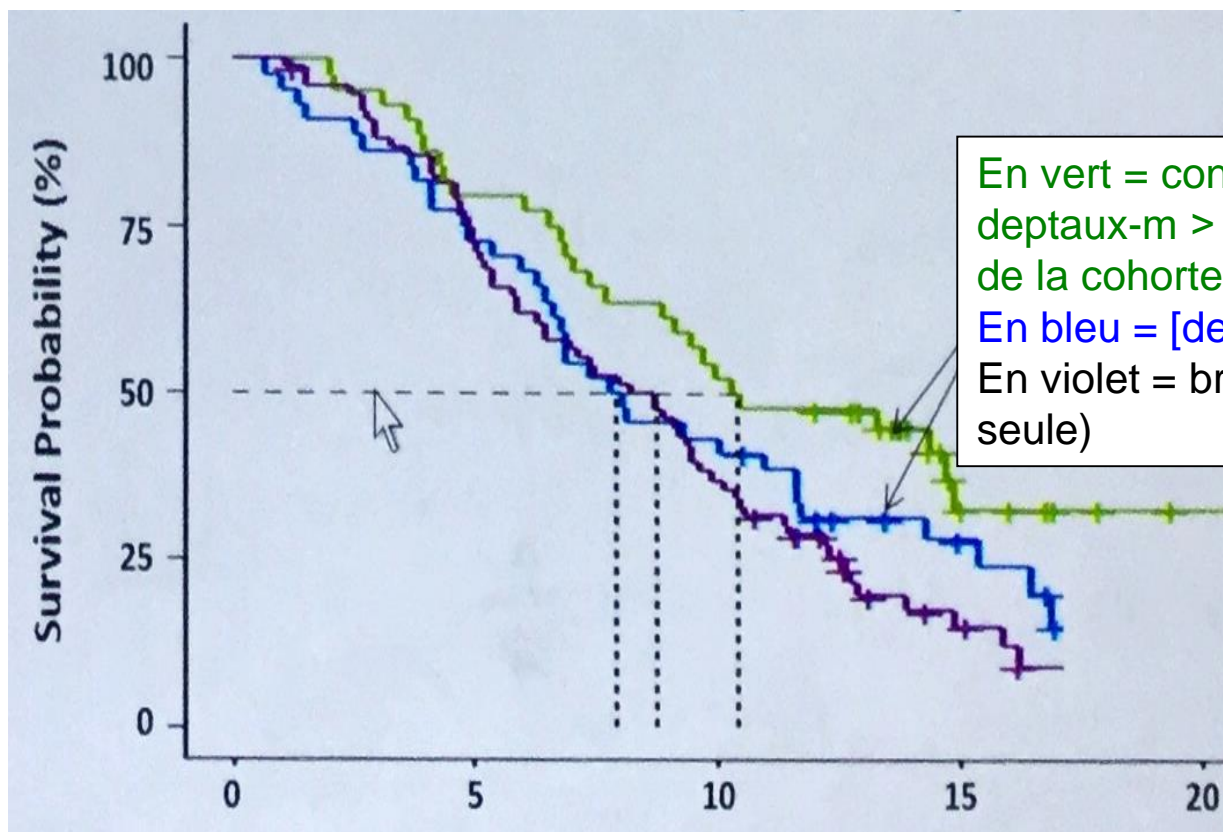
↳ Confirmation d'une **toxicité oculaire** importante

- ↳ Grades 3/4 : 30% dans le bras depatux-m + TMZ

↳ **En attente des résultats en première ligne**

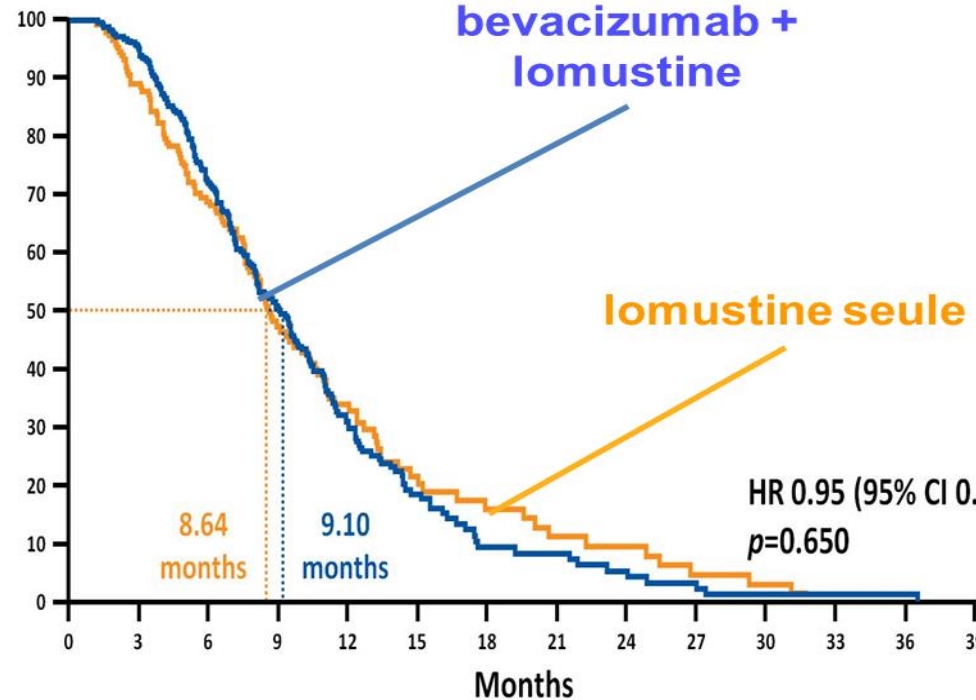
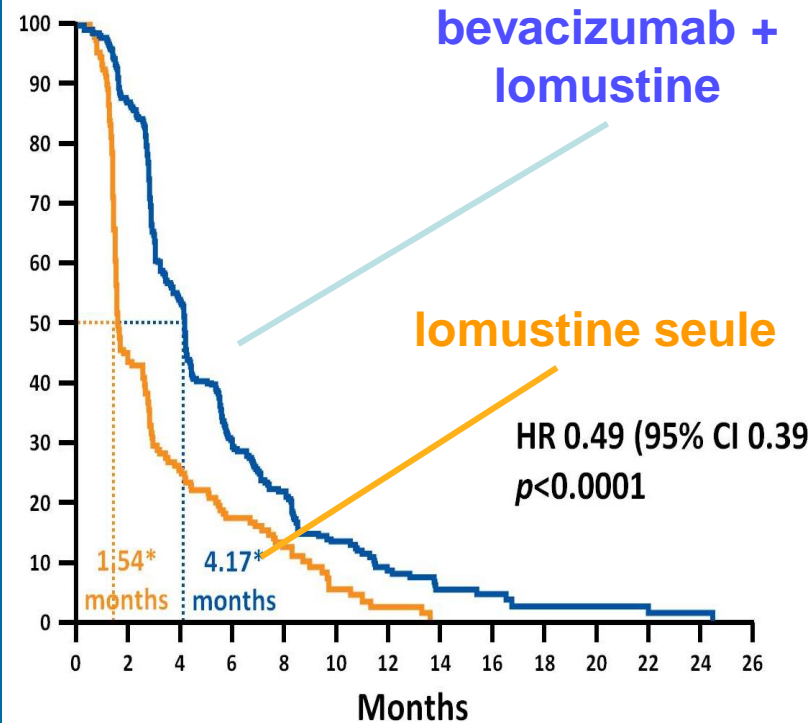
- ↳ **Essai INTELLANCE 1**
- ↳ **Effet dose-intensité?**

INTELLANCE 2



GLIOBLASTOME récidivant : LOMUSTINE ET BEVACIZUMAB

- ↳ **Essai de l'EORTC 26101 phase III GBM en récurrence + 3 mois après fin RTCT**
- ↳ n= 149 et 288
- ↳ Critère principal de jugement: OS
- ↳ **Bras standard:** LOMUSTINE 110 mg/m² toutes les 6 semaines
- ↳ **Bras expérimental:** LOMUSTINE 90 mg/m² toutes les 6 semaines et BEVACIZUMAB 10mg/kg tous les 14 jours



PFS 9,1 vs 8,6 mois
HR 0,49 IC 95% [0,39;0,61] $p < 0.0001$

OS 4.2 vs 1.5 mois
HR 0,95 IC 95% [0,76;1,24] $p = 0,65$

Bévacizumab 2^{ème} ligne: 35,5% vs 18,7% bras CCNU vs association

FDA a validé AMM Bévacizumab

GLIOBLASTOME récidivant

- Phase II **TMZ** 100 mg/m² J1-J5 et J15-19 et **Béva** 10mg/kg J1 et J15
 - PFS 6 mois 52%, temps médian à la progression: 5,5 mois
- Phase I/II **TMZ** 150 mg/m² J1-J5 et **Nimustine** : ACNU 30, 35, 40 et 45 mg/m² J14 dans Gliome haut grade récidivant
 - PFS 6 et 12 mois : 24% et 8%, med PFS 13 mois
 - OS 6 et 12 mois : 78% et 49%, med OS 11,8 mois
- Phase II **Béva+CPT11 vs B+TMZ** dose dense 75-100mg/m² J1-J21
 - PFS 6 mois 39% TMZ vs 38,6%
 - OR 3+16% TMZ vs 4+24% RC et RP
- Phase II **Bévacizumab +/- Onartuzumab (MET inhibiteur)** négative
- Phase II **Tivozanib (VEGFRi oral)** : négative

Badruddoja, 2017, Aoki, 2017, Gilbert, 2017, Cloughesy, 2017,
Kalpathy-Cramer 2017

Actualités en Neuro-Oncologie

- GLIOBLASTOME
 - 1^{ère} ligne
 - En récurrence

- GLIOME ANAPLASIQUE

- GLIOME GRADE II

- METASTASES CEREBRALES

GLIOME ANAPLASIQUE

- Phase III **RT+TMZ vs RT+Nitrosourée BCNU 80mg/m² J1J2J3 de RT puis J56J57J58 puis 8 sem pour 4 autres cycles ou CCNU 130mg/m²/8 sem C1-C6 : RTOG 9813**
 - n=97+99 AA
 - Critère principal de jugement: OS
 - Tolérance meilleure avec TMZ
 - Med OS 3,9 ans RT+TMZ vs 3,8 ans RT+NU
 - Pas différence PFS

- Phase II **Bendamustine 100 mg./m²/j/2J/28j akylant après 1^{ère} ou 2^{nde} récurrence gliome anaplasique après RTCT par TMZ**
 - n= 36
 - Bien toléré mais activité faible 4% RP et 50% SD
 - Med PFS 2,7 mois

GLIOME ANAPLASIQUE

- Phase pilote **Apatinib 500 mg par jour TKI inhibiteur VEGFR2 et Irinotécan 340 ou 125 mg/m² J1-J21 C1-C6 puis maintenance apatinib dans gliome de haut grade récidivant**
- n=10 dont 9 évaluable
- Critère principal de jugement: PFS
- Med PFS 8,3 mois
- Phase II?

Actualités en Neuro-Oncologie

- ↳ GLIOBLASTOME
 - ↳ 1^{ère} ligne
 - ↳ En récurrence

- ↳ GLIOME ANAPLASIQUE

- ↳ GLIOME GRADE II

- ↳ METASTASES CEREBRALES

- **Phase III : RT stéréotaxique SCRT vs RT conventionnelle dans gliome de bas grade**
- n= 200 de 3 à 25 ans avec résidu/progression gliome grade II
- Critère de jugement principal: incidence de détérioration neurocognitive ou neuroendocrine
- OS 5 ans 86 vs 91% NS
- Dysfonction neurocognitive 31% SCRT vs 51%
- Dysfonction neuroendocrine 29% SCRT vs 52%

gliome de grade II récidivant

- **Phase II : Everolimus inhibiteur de m-TOR 10 mg par jour jusqu'à 1 an ou progression**
- n= 58 dont 47 de grade II
- Critère de jugement principal: PFS 6 mois
- PFS 6 mois 84%, étude positive +17% par rapport cohorte historique $p < 0,001$
- Nombreuses stabilisations
- Evidence activation voie PI3K par P-S6 en IHC : mauvais pronostic
- Modification de vascularisation par Everolimus

Standards dans gliome de grade II?

↳ illusion :

- ↳ Référentiel
- ↳ revue Eric Mandonnet très critique sur standardisation ttt
- ↳ Rétrospective NCBA 2253: CT < RT mais biais

↳ Essai EORTC 22033:

- ↳ Facteur prédictif de réponse au TMZ pour bas grade muté IDH quelque soit 1p/19q
- ↳ 7 CpGs de MGMT, MLH3, RAD21 et SMC4

gliome de grade II

- ↳ RT+ 6 PCV si codélétion 1p/19q, IDH muté
- ↳ TMZ si RT non retenue du fait volume, possibilité de réintervention, exérèse complète sujets jeunes
- ↳ RT différée si pas de facteurs de mauvais pronostique
- ↳ RT CT TMZ si pas mutation IDH, pas codélétion avec perte ATRX et 3 facteurs de risque (+40 ans, Astro, bi-hémisphérique, +6cm, statut neuro > 1)

Actualités en Neuro-Oncologie

- ↳ GLIOBLASTOME
 - ↳ 1^{ère} ligne
 - ↳ En récurrence

- ↳ GLIOME ANAPLASIQUE

- ↳ GLIOME GRADE II

- ↳ METASTASES CEREBRALES

Métastases cérébrales

↳ Mélanome

- ↳ Efficacité VEMURAFENIB si BRAF muté V600
- ↳ Efficacité association Dabrafenib et trametinib si BRAF muté V600

↳ TGNS de mauvais pronostic

- ↳ IRM cérébrale initiale et en cours de ttt: FDR++

↳ RT stéréotaxique postopératoire 12-20 Gy en fonction volume cavité > WBRT 30Gy/10fr, 37,5Gy/15fr 2,5Gy

- ↳ Phase III n=98+96 1 métastase avec cavité < 5 cm
- ↳ Med OS 12,2 vs 11,6 mois WBRT
- ↳ Plus déclin cognitif si WBRT

↳ Analyse secondaire SRS vs SRS + WBRT N0574

- ↳ chez 126 CBNPC 1 à 3 M+: pas différence OS