Un rationnel pour dépister la déficience MMR dans les gliomes de l'adulte: une analyse de 1225 cas.

Franck Bielle

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière , Paris

2023
22 au 24 novembre
CARREFOUR PATHOLOGIE

Conflicts of interest

- Funding of research: Abbvie France
- Institutional funding for prestations :

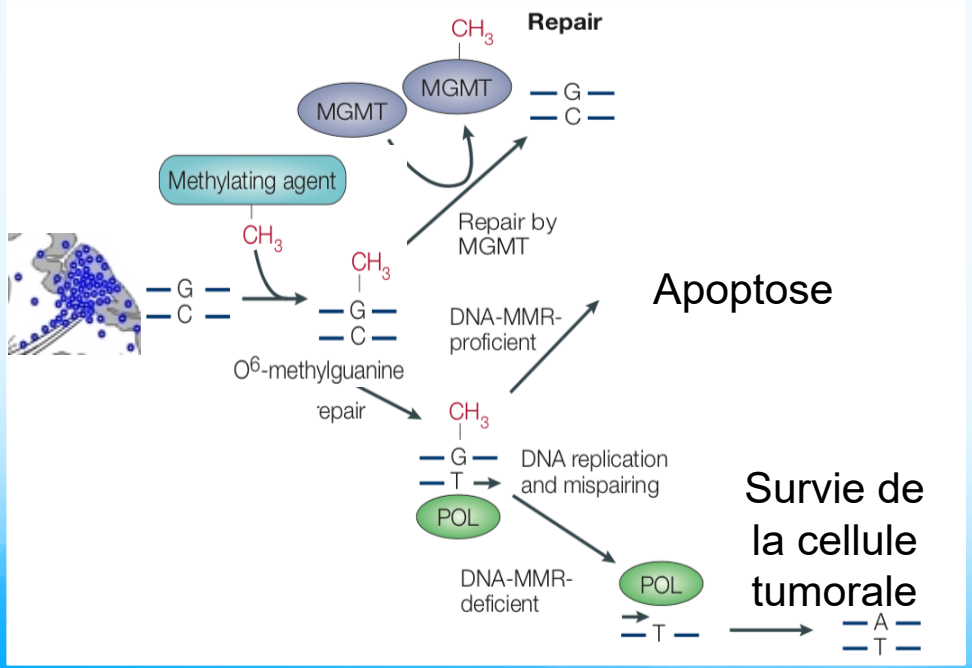
  Treefrog Therapeutics
- A next-of-kin employee of Bristol Myers Squibb.

La déficience du MMR (système de réparation des mésappariements) dans les gliomes au diagnostic initial

- L'inactivation du MMR peut intervenir lors de la gliomagénèse
- Rare dans les gliomes de l'adulte au diagnostic initial.
  - 0,2% in n=619 IHC cohort (Eckert et al., Brain Path 2007)
  - 1,3 % in n=1272 NGS cohort (Touat et al., Nature 2020)
- Caractéristiques cliniques et histomoléculaires mal connues
- Possible association au syndrome de Lynch ou CMMRD

Impact thérapeutique de la déficience MMR

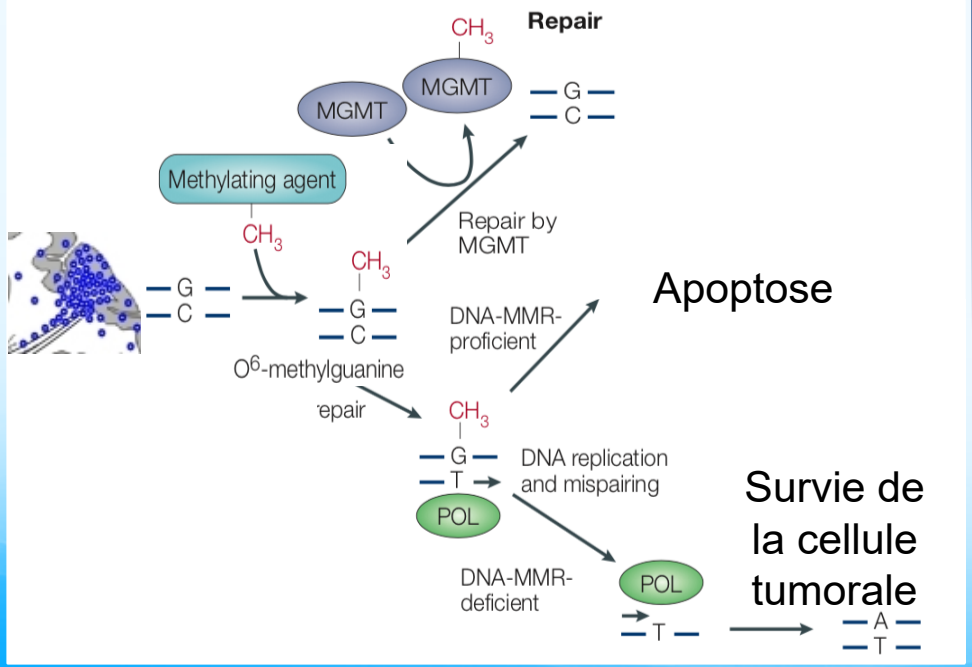
- Résistance au traitement standard par témozolomide dans les gliomes MGMT-méthylés



Adapted from Allan et Travis, *Nat. Rev. Cancer* 2005

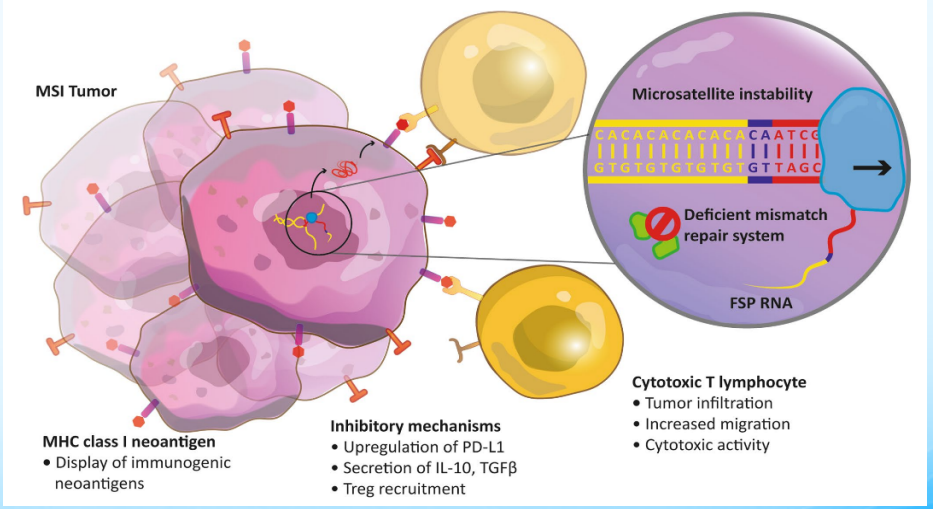
Impact thérapeutique de la déficience MMR

- Résistance au traitement standard par témozolomide dans les gliomes MGMT-méthylés



Adapted from Allan et Travis, *Nat. Rev. Cancer* 2005

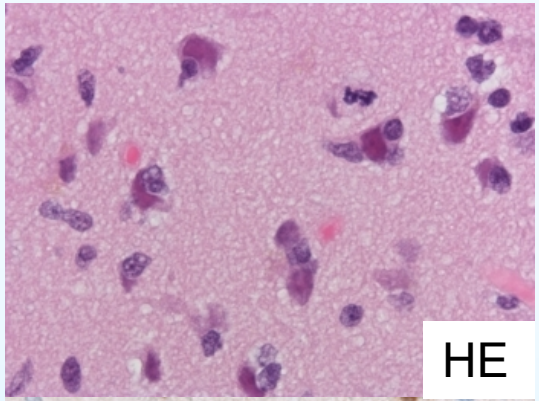
- Candidat à l'immunothérapie

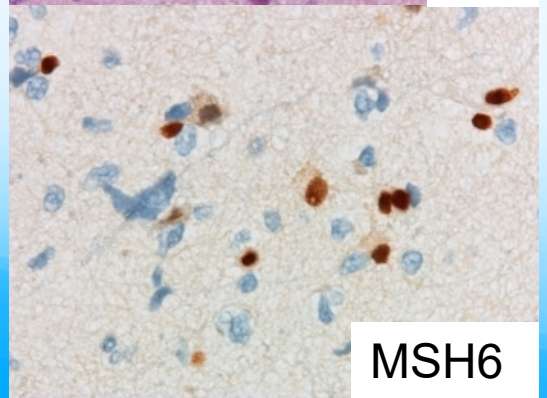


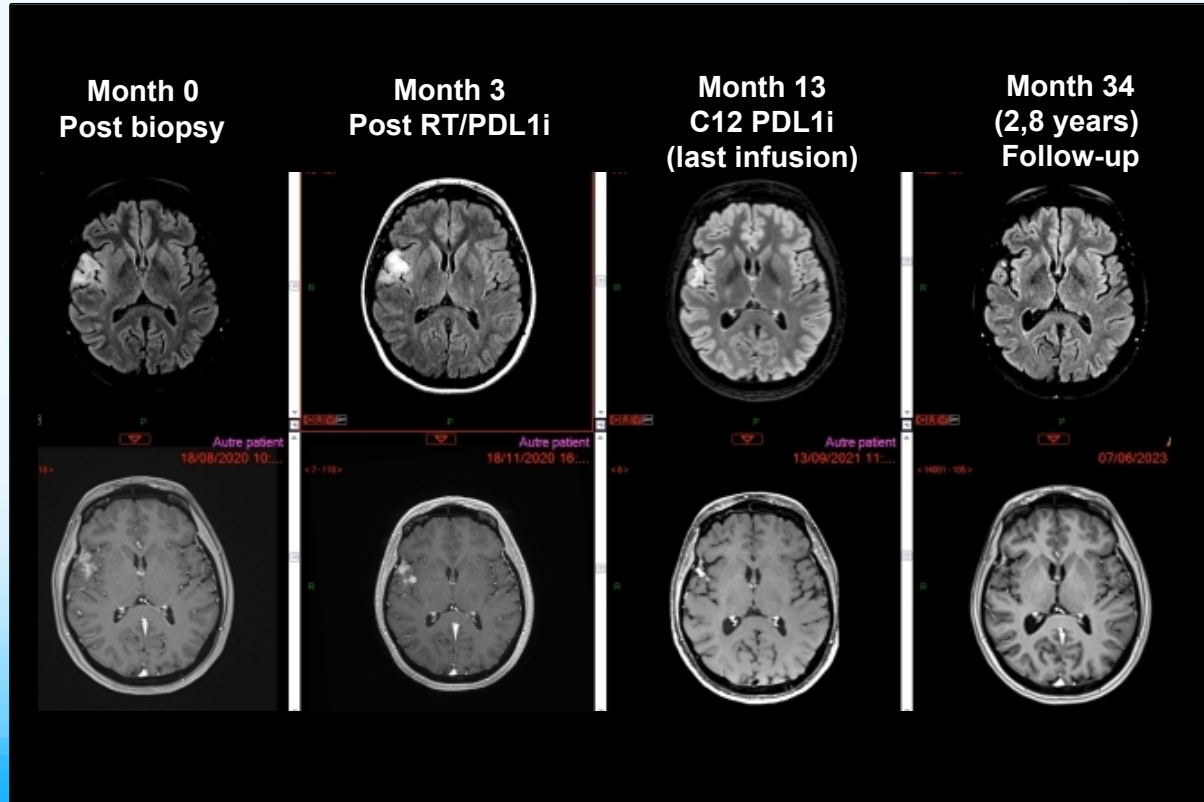
Westdorp et al., *Cancer Immunol. Immunother* 2016

Un cas de gliome de haut grade IDH normal avec réponse à l'immunothérapie anti-PDL1

- F 48ans. Biopsie







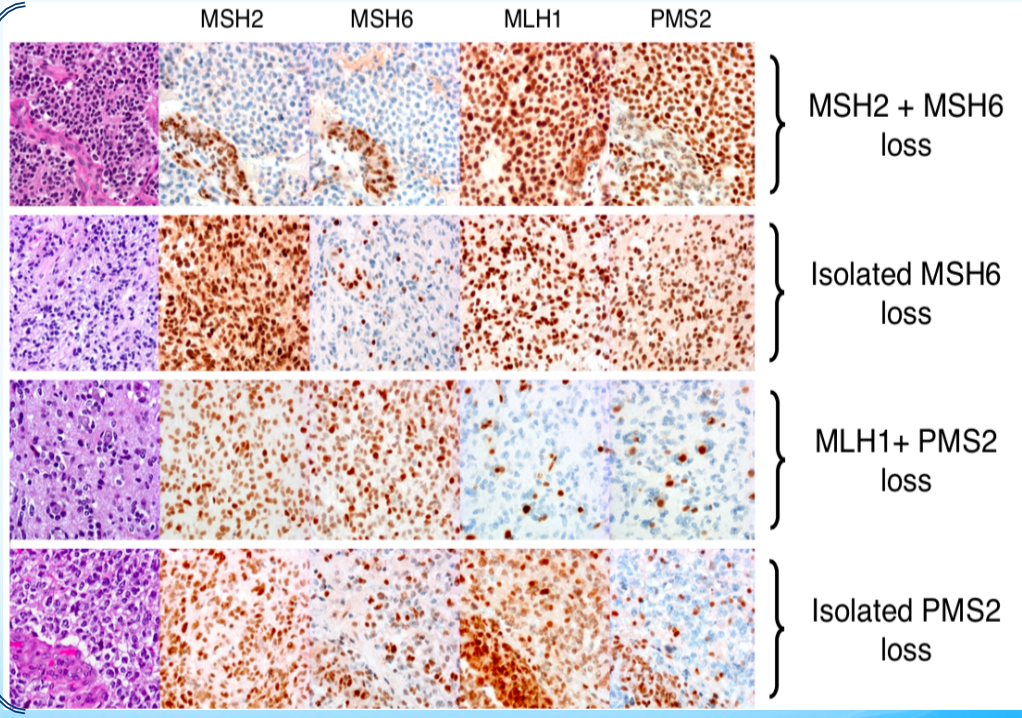
Méthodes

- Gliomes de l'adulte 2017 - 2022

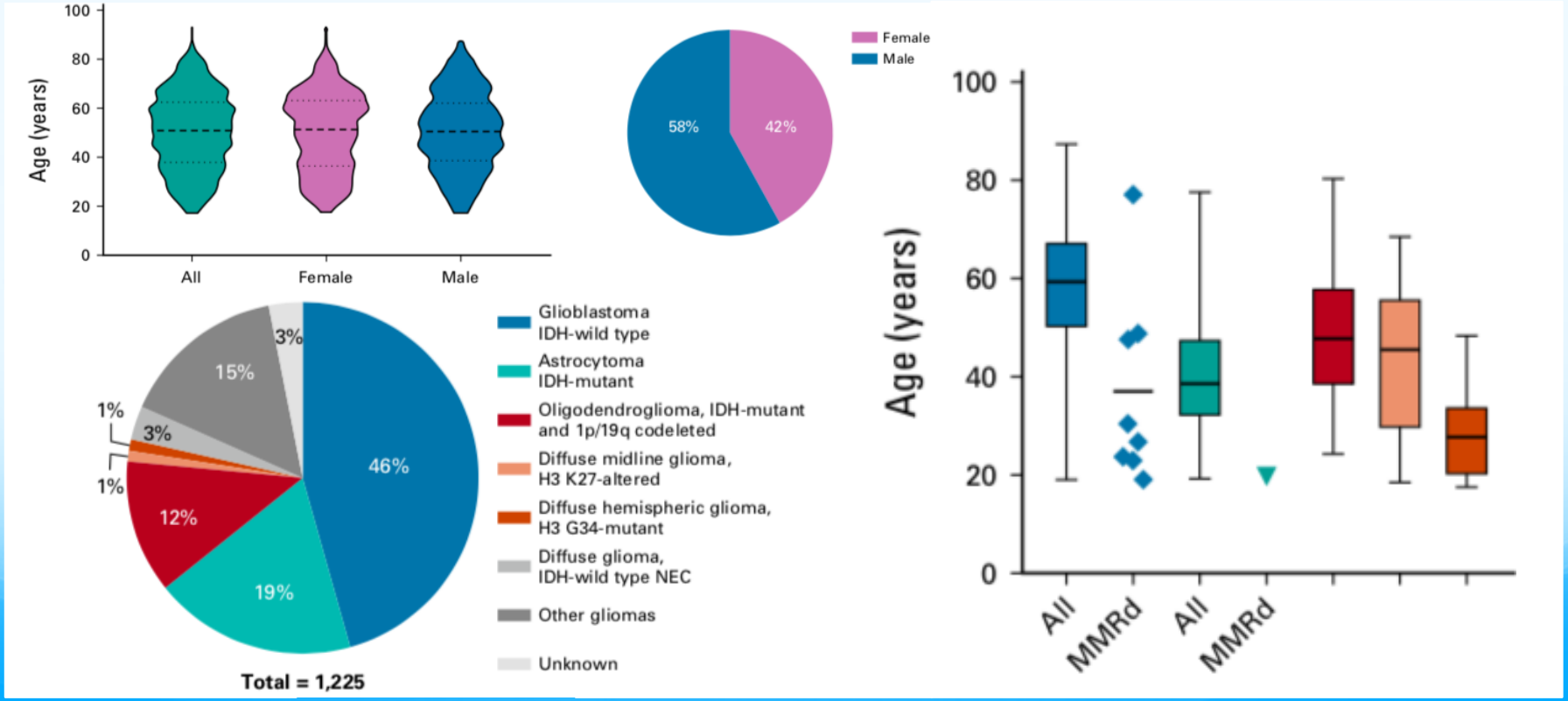
- Panel NGS comprenant *MSH2, MSH6, MLH1, PMS2* et les altérations des gliomes de l'adute (*IDH1/2, TERT, 1p/19q, ATRX, TP53 H3F3A*, …) **(n=1225)**

- Validation des variants pathogènes des gènes MMR par IHC

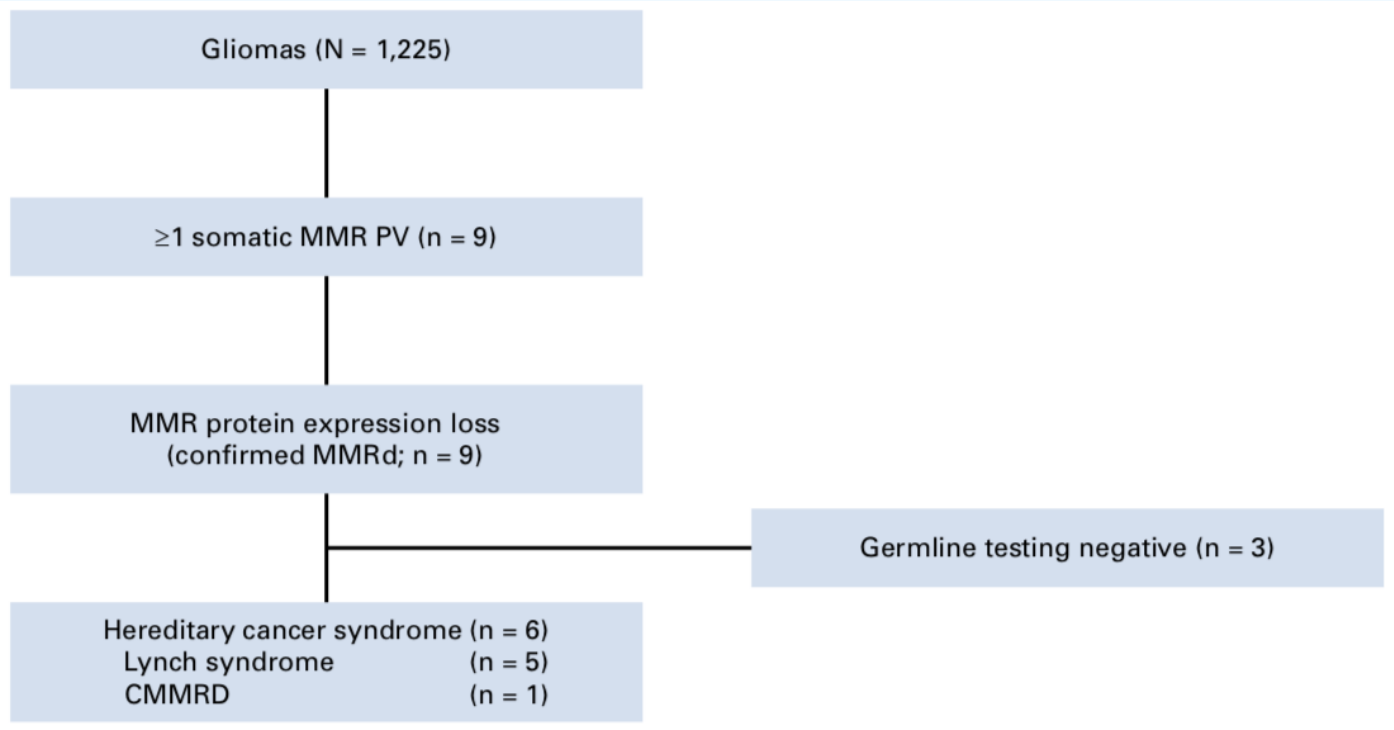
- Analyse constitutive du MMR



Résultats: la déficience MMR est principalement observée dans des glioblastomes IDH wt entre 18 et 50 ans

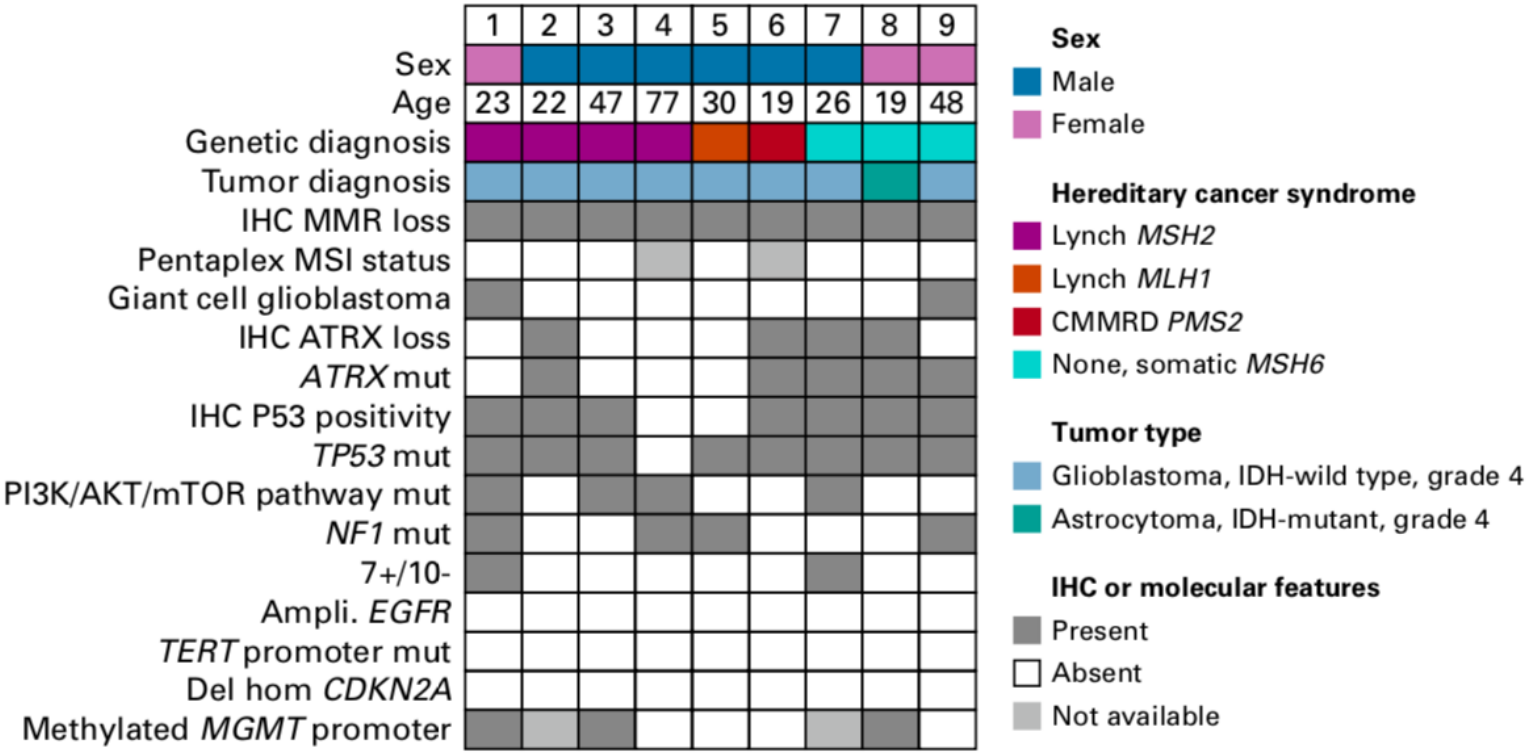


Les gliomes avec déficience MMR correspondaient à un syndrome de prédisposition chez 6 des 9 patients



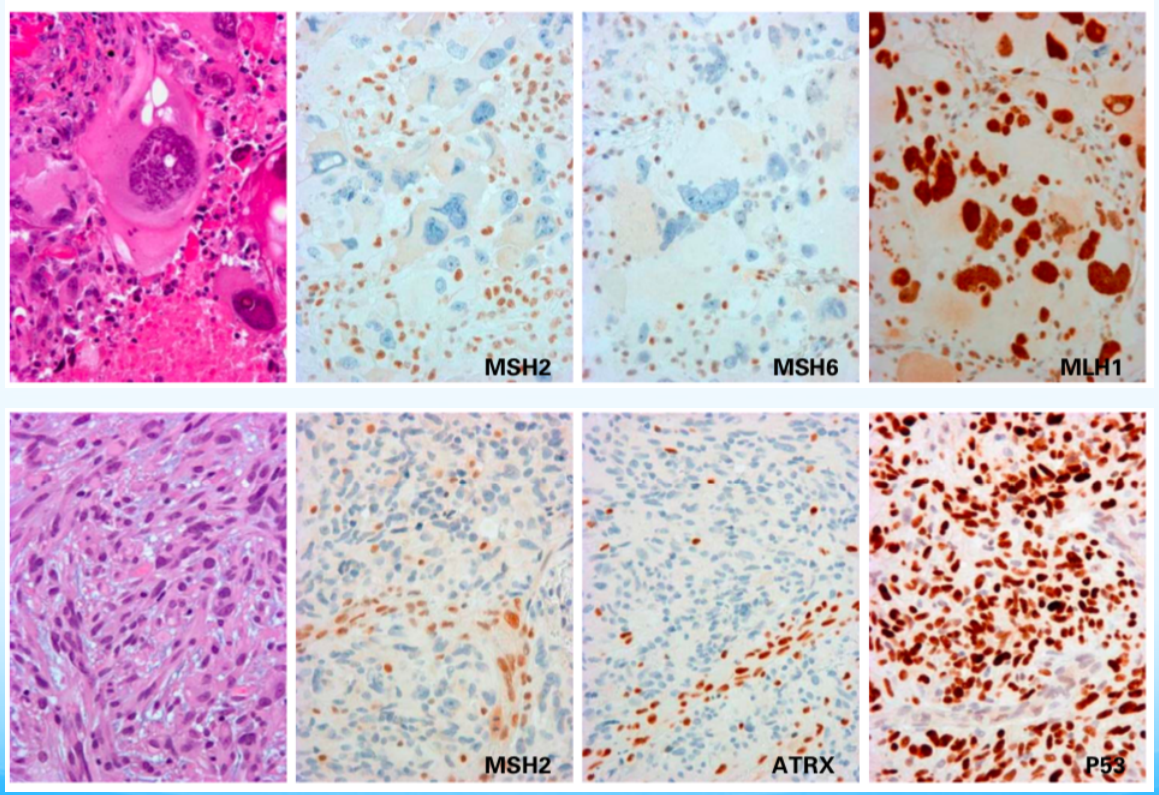
Les aspects histologiques et IHC sont variables

IHC P53+ (80%) , ATRX perdu (45%) cellules géantes (20%)

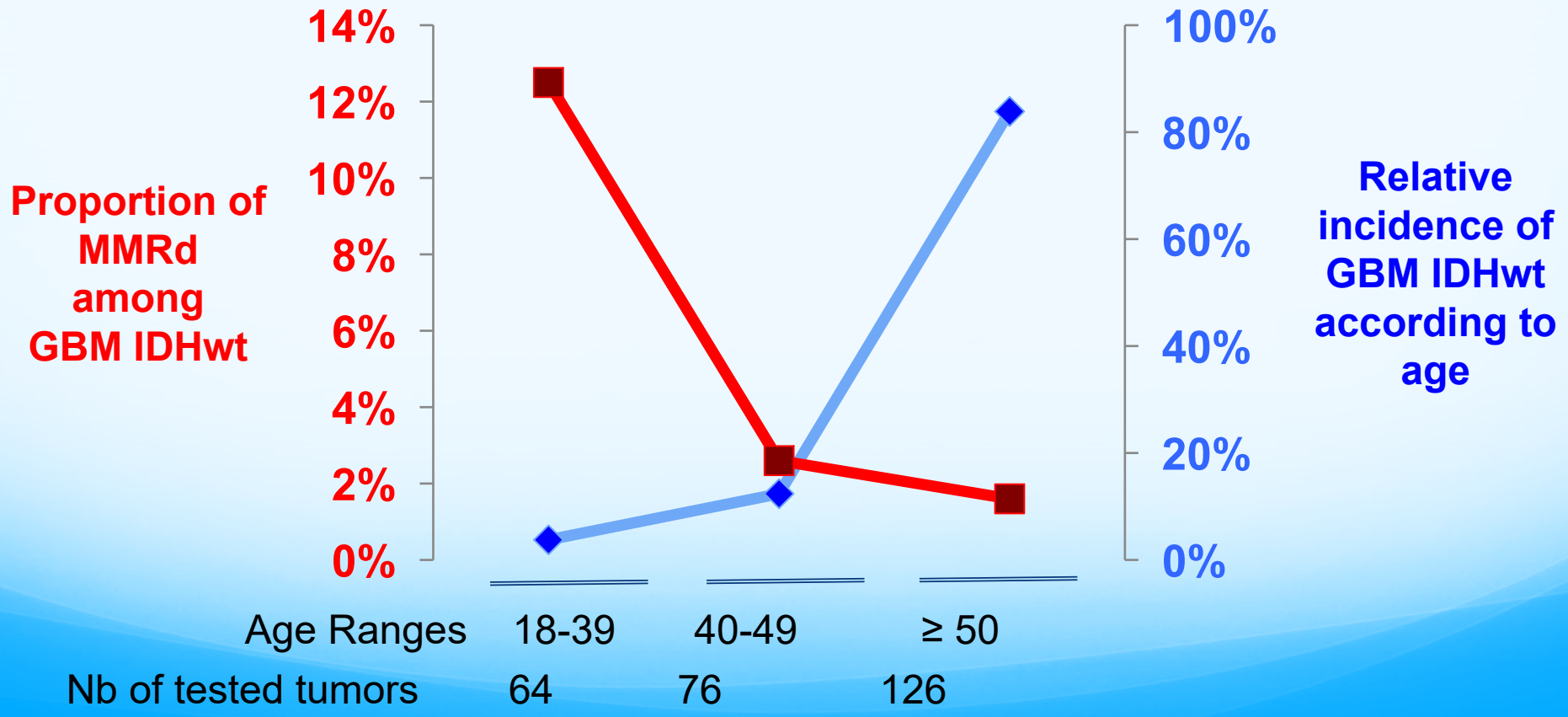


Les aspects histologiques et IHC sont variables

IHC P53+ (80%) , ATRX perdu (45%) cellules géantes (20%)



Les GBM IDHwt chez les adultes <50 ans représentent une petite population avec une prévalence élevée de déficience MMR



Conclusion & Perspectives

- Pour un dépistage systématique de la déficience MMR chez les glioblastomes IDHwt <50 ans
  - IHC et/ou NGS (gènes MMR, panel large de microsatellites, charge mutationnelle)
  - PCR pentaplex non pertinente
- Le défi des GBM IDHwt ≥50 ans
  - 1-2% de défficience MMR dans une large population
  - ATCDT de Lynch, ATRX perdu, cellules géantes , absence de mutation *TERT*
- Un besoin de marqueurs prédictif de la réponse à l'immunothérapie et de nouvelles stratégies thérapeutiques

Remerciements

original reports

CANCER GENETICS

Mismatch Repair Deficiency and Lynch Syndrome Among Adult Patients With Glioma

Patrick R. Benusiglio, MD, PhD[1,2]; Fikret Elder, MD[1]; Mehdi Touat, MD, PhD[2,3,4]; Alexandre Perrier, MD[1,2]; Marc Sanson, MD, PhD[3,4]; Chrystelle Colas, MD, PhD[5,6]; Lea Guerrini-Rousseau, MD[7,8]; Duy Thanh Tran, MD[9,10]; Nesrine Trabelsi, PhD[4]; Catherine Carpentier, PhD[4]; Yannick Marie, PhD[4]; Clovis Adam, MD[11]; Michèle Bernier, MD[12]; Dominique Cazals-Hatem, MD, PhD[13]; Karima Mokhtari, MD[4,9]; Suzanne Tran, MD[4,9]; Bertrand Mathon, MD, PhD[14]; Laurent Capelle, MD[14]; Marion Dhooge, MD[15]; Ahmed Idbaih, MD, PhD[3]; Agusti Alentorn, MD, MD[3,4]; Caroline Houillier, MD[3]; Caroline Dehais, MD[3]; Khe Hoang-Xuan, MD, PhD[3,4]; Stefania Cuzzubbo, MD, PhD[16]; Antoine Carpentier, MD, PhD[16]; Alex Duval, MD, PhD[2]; Florence Coulet, PharmD, PhD[1,2]; and Franck Bielle, MD, PhD[4,9]

- https://doi.org/10. 1200/PO.22.00525 **JCO Precision Oncology** 2023

Sponsors

CURAMUS
SITE DE RECHERCHE INTÉGRÉE SUR LE CANCER
IUC AP-HP.SORBONNE UNIVERSITÉ

AMOUR, AMOUR, AMOUR.

FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER
Reconnue d'utilité publique

ARTC
Association pour la Recherche sur les Tumeurs Cérébrales

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

cnrs

Inserm

SORBONNE UNIVERSITÉ

ICM

Paris Brain Institute