

LA FONDATION CANCER SOUTIENT LA RECHERCHE

Programme BrainStorm : une plateforme de recherche pour améliorer la prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales

Dr Kotecki et le Prof. Dr Awada

Les tumeurs du cerveau représentent environ 2 % des cancers, et leur traitement reste un défi clinique majeur. Les options thérapeutiques sont limitées, tant par la complexité biologique des cellules cancéreuses que par la sophistication du système nerveux humain. Parmi ces tumeurs cérébrales, le **glioblastome** représente la forme la plus fréquente et la plus agressive, et ne peut pas être soigné effectivement avec les traitements actuels. Si les dernières années ont vu l'essor de nombreuses avancées significatives dans la caractérisation biologique et moléculaire du glioblastome, la **nécessité d'établir de nouvelles approches thérapeutiques** reste donc intensément prononcée.



BIOGRAPHIE

NOM : Nuria KOTECKI

DATE DE NAISSANCE : 19 mai 1984
à Marcq-en-Barœul, France

NATIONALITÉ : française

TITRE : MD

ETUDES :
Docteur en médecine (spécialité oncologie),
Université Lille 2 Droit et santé

EMPLOI : oncologue à l'Institut Jules
Bordet à Bruxelles

Durant ces dernières années, nous avons assisté à de nombreux progrès dans la prise en charge systémique des cancers résultant en une amélioration de la survie des patients atteints d'une maladie métastatique. En conséquence, nous observons une augmentation du nombre de patients présentant une métastase cérébrale, laquelle apparaît souvent plus tardivement dans la maladie, et surtout des manifestations cliniques plus fréquentes altérant significativement la survie et la qualité de vie des patients¹.

L'incidence des métastases cérébrales varie en fonction du cancer primitif en cause. Elles sont plus fréquemment rencontrées dans les cancers pulmonaires, les cancers du sein, les cancers du rein, et les mélanomes. À ce jour, le traitement

des métastases cérébrales est principalement locorégional (radiothérapie panencéphalique, radiothérapie conformationnelle, stéréotaxie, et chirurgie d'exérèse). Le choix entre les différentes techniques dépend de l'état général du patient, du nombre de métastases, du contrôle de la maladie systémique^{2,3}. Malheureusement, malgré une amélioration des traitements locorégionaux, le pronostic de ces métastases cérébrales reste sombre et les traitements systémiques ne permettent que rarement et transitoirement d'obtenir une réponse objective sur des lésions cérébrales progressives. La qualité de vie des patients présentant des métastases cérébrales est impactée par la maladie cérébrale et par les traitements locaux reçus^{4,5}. De plus, le traitement systémique des atteintes cérébrales reste expérimental, et les patients, qui progressent après un traitement local, ont peu d'options thérapeutiques.

Peu d'études cliniques s'intéressent à ce domaine en particulier et les patients avec métastases cérébrales évolutives sont souvent exclus dans ces situations médicales difficiles avec un pronostic réservé.

Par conséquent, il est indispensable de progresser dans la connaissance des caractéristiques cliniques, radiologiques et génomiques des évolutions métastatiques cérébrales des tumeurs solides pour améliorer le devenir des malades qui en sont atteints et développer des études cliniques adaptées aux besoins médicaux des patients. Plusieurs défis limitent les avancées dans ce domaine :

- une compréhension incomplète de l'épidémiologie des métastases cérébrales,
- une compréhension incomplète de la biologie de la tumeur et des métastases du système nerveux central (SNC),
- une méthodologie de recherche clinique inappropriée à la problématique.

Même si l'incidence des métastases cérébrales augmente, les données d'épidémiologie actuellement disponibles sont peu précises et parfois contradictoires, car les sources de données sont variables par leurs méthodologies. Il n'existe pas à ce jour de base de données prospectives permettant d'obtenir des informations fiables dans le domaine qui aiderait à mieux construire des études cliniques dédiées.

D'un point de vue biologique, il est bien connu que les métastases cérébrales partagent des altérations qui ne sont pas nécessairement détectées dans les tumeurs primitives, les ganglions lymphatiques régionaux ou les métastases extracrâniennes⁶. En conséquence, le génotypage d'une tumeur primitive ou d'un site métastatique extracrânien pourrait potentiellement négliger des mutations importantes, qui pourraient être ciblées par des médicaments spécifiques, présentes dans les métastases cérébrales. De plus, les métastases du SNC peuvent être porteuses de mutations spécifiques conférant une sensibilité/résistance au médicament ou l'activation d'une autre voie de signalisation interférant avec l'activité du médicament. Une analyse du matériel génétique (ADN) des métastases cérébrales est rarement possible car cela implique la réalisation de prélèvements chirurgicaux invasifs. Lorsqu'une métastase est présente dans le cerveau, elle pourrait libérer de l'ADN issu des métastases cérébrales dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) qui entoure le cerveau (facilement prélevé lors d'une ponction lombaire). L'hypothèse est que l'ADN dans le LCR pourrait traduire chez un même patient les mêmes caractéristiques génomiques que celles des métastases cérébrales. Il a été démontré que l'ADN tumoral dans le LCR caractérise de manière plus complète les altérations génomiques des tumeurs cérébrales que le plasma, ce qui permet l'identification de mutations somatiques actionnables de tumeurs cérébrales.^{7,9}



BIOGRAPHIE

NOM : Ahmad AWADA

DATE DE NAISSANCE : 21 janvier 1962
à Medewar, Liban

NATIONALITÉ : belge

TITRE : MD, PhD, Professeur

ETUDES : docteur en médecine, chirurgie
et accouchement en 1987

EMPLOI : chef du Service de Médecine
Oncologique, *Institut Jules Bordet*, Bruxelles,
Belgique, professeur de médecine clinique
et d'oncologie médicale à l'*Université Libre
de Bruxelles*



Photo (de g. à d.) : Lucienne Thommes - directrice de la Fondation Cancer ; Prof. Dr Ahmed Awada - Institut Jules Bordet ; Dr Nuria Kotecki - Institut Jules Bordet et Dr Carlo Bock - président de la Fondation Cancer.

De meilleures connaissances sur l'évolution de l'épidémiologie et de la biologie des métastases cérébrales sont des éléments clés pour l'élaboration de nouvelles stratégies de traitement et l'identification de cibles thérapeutiques prometteuses pour de nouveaux médicaments, améliorant ainsi la survie et la qualité de vie des patients. D'autres découvertes biologiques pourraient aider à mieux comprendre l'hétérogénéité entre la tumeur primitive et les métastases cérébrales et à identifier des cibles thérapeutiques prometteuses pour le développement de nouveaux traitements dans le cadre d'études cliniques dont la méthodologie pourrait être adaptée aux besoins de la pathologie et de la localisation cérébrale.

Dans ce contexte, une plateforme de recherche clinique et translationnelle multidisciplinaire sur les métastases cérébrales appelée programme *BrainStorm* a été lancée à l'*Institut Jules Bordet* et le réseau de recherche *Oncodistinct* (www.oncodistinct.net) avec le soutien de la Fondation Cancer Luxembourg.

Le programme *BrainStorm* ciblera les sujets atteints de tumeurs solides (sein, poumon, mélanome, autres tumeurs) métastatiques, non métastatiques du SNC nouvellement diagnostiquées et présentant un risque élevé de développer des métastases cérébrales et s'intéressera à trois périodes : avant le diagnostic des métastases cérébrales, au diagnostic des métastases cérébrales et après le diagnostic de ces métastases. Ce programme permettra également de constituer une vaste base de données clinico-pathologiques « métastases cérébrales » avec un intérêt particulier pour l'étude de l'ADN tumoral dans le LCR. L'étude sera menée dans plusieurs centres en Belgique, en France et au Luxembourg.

L'objectif final est de développer des études cliniques spécifiques à chaque période : détection précoce et prévention primaire, traitements innovants et prévention secondaire des métastases cérébrales et méningées, dans le but d'améliorer la prise en charge des patients avec une métastase cérébrale.

1. Taillibert S, Le Rhun É. Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. *Cancer/Radiothérapie*. 1 févr 2015;19(1):3-9.
2. Lin J, Jandial R, Nesbit A, Badie B, Chen M. Current and emerging treatments for brain metastases. *Oncol Williston Park N*. avr 2015;29(4):250-7.
3. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-Oncol*. 01 2017;19(2):162-74.
4. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. avr 2016;45:139-62.
5. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, Mehta MP, Liebmann J, Illidge T, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2004;22(1):157-65.
6. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, Cahill DP, Taylor-Weiner A, Jones RT, et al. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. *Cancer Discov*. nov 2015;5(11):1164-77.
7. De Mattos-Arruda L, Mayor R, Ng KY, Weigelt B, Martínez-Ricarte F, Torrejon D, et al. Cerebrospinal fluid-derived circulating tumour DNA better represents the genomic alterations of brain tumours than plasma. *Nat Commun* [Internet]. 10 nov 2015 [cité 8 déc 2017];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426516/>
8. Siravegna G, Geuna E, Mussolin B, Crisafulli G, Bartolini A, Galizia D, et al. Genotyping tumour DNA in cerebrospinal fluid and plasma of a HER2-positive breast cancer patient with brain metastases. *ESMO Open*. 1 oct 2017;2(4):e000253.
9. Pentsova EI, Shah RH, Tang J, Boire A, You D, Briggs S, et al. Evaluating Cancer of the Central Nervous System Through Next-Generation Sequencing of Cerebrospinal Fluid. *J Clin Oncol*. 10 juill 2016;34(20):2404.